



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Γ΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ- ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

Βασιλική Σίδερη
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ- ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α.

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2018

Ημερομηνία υποβολής αίτησης: 28/04/2010

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 26/07/2010

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- 1. Ανδρέας Φρετζάγιας** Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2. Πολυξένη Νικολαΐδου-Καρπαθίου** Ομότιμος Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 3. Αχιλλέας Αττιλάκος**, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Λόγω αφυπηρέτησης, η Κα Νικολαΐδου - Καρπαθίου Πολυξένη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αντικαταστάθηκε από τον Κο Παπαδημητρίου Αναστάσιο, Καθηγητή Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, ο δε Κος Φρετζάγιας Ανδρέας, Καθηγητής Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αντικαταστάθηκε από τον Κο Ντινόπουλο Αργύριο, Παιδονευρολόγο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο Κος Αττιλάκος Αχιλλέας, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, παρέμεινε στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή, ως Επιβλέπων.

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 18/10/2010

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 16/07/2018

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Σφηκάκης Π Πέτρος

Μέλη επταμελούς επιτροπής

Παπαευαγγέλου Βασιλική, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παπαδημητρίου Αναστάσιος, Καθηγητής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Πρίφτης Κων/νος, Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ντινόπουλος Αργύριος, Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Χρέλιας Χαράλαμπος, Αν. Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Αττιλάκος Αχιλλέας, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ

Παναγόπουλος Περικλής, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς: 24/07/2018

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΣΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΨΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΓΙΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΡΑΨΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΣΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΤΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ. Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΞΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΑΚΤΥΛΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΡΧΟΜΕΝΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΔΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΩΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΜΕΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ: **ΒΑΣΙΛΙΚΗ**
ΕΠΩΝΥΜΟ: **ΣΙΔΕΡΗ**
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ: **ΓΕΩΡΓΙΟΣ**
ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ: **ΓΑΡΥΦΑΛΙΑ**
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: **ΑΘΗΝΑ**
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: **28/05/1966**
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: **ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ - ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ**
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: **ΕΓΓΑΜΟΣ ΚΑΙ**
ΜΗΤΕΡΑ ΕΝΟΣ ΑΝΗΛΙΚΟΥ ΤΕΚΝΟΥ
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΣΥΖΥΓΟΥ: **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΕΝΙΖΕΛΟΣ**
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: **ΞΕΝΟΠΟΥΛΟΥ 13^Α ΓΕΡΑΚΑΣ**
ΤΗΛΕΦΩΝΟ: **6932250091**

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΤΥΧΙΟ: ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
12/1992 (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) με βαθμό:
Λίαν Καλώς
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ
2/2001 Λήψη τίτλου ειδικότητας
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ
2009 απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης μετά από επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (Lower Certificate in English, του πανεπιστημίου του Cambridge)
Γαλλικά («Premiere Certificate» της Γαλλικής Ακαδημίας Αθηνών)

Γνώση Η/Υ : παρακολούθηση σεμιναρίου διοργανωμένο από το ΚΕΚΑΠ με θέμα «Η/Υ και εφαρμογή τους στην Ιατρική»

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗΣ

- Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (25 ώρες θεωρητική κατάρτιση και 15 ώρες πρακτική άσκηση). 20/10/98-15/12/98
- Οξεία απόφραξη αεραγωγών παιδών (24 ώρες θεωρητική κατάρτιση και 16 ώρες πρακτική άσκηση.) 22/03/2000-04/04/2000
- Εκπαίδευση Μεσογειακής Αναιμίας και άλλων Αιμοσφαιρινοπαθειών (56 ώρες θεωρητική κατάρτιση και 24 ώρες πρακτική άσκηση). 14/12/1998-31/3/1999.
- **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ** (συνολικής διάρκειας 24 ωρών) διοργανούμενο από το CLEO
- **Bayley Scales of Infant and Toddler Development** Athens 27-28/4/2017 Cambridge Medical Courses Ltd
- **IPOKRATES CLINICAL SEMINAR:** Follow-up of preterm infants
- Athens, Greece November 24 - 26, 2009
- **IPOKRATES CLINICAL SEMINAR:** Nutrition and Gastroenterology of the Newborn. Athens 4-6/11/2011
- **IPOKRATES CLINICAL SEMINAR:** Endocrinology of the Newborn and the Infant. Athens, Greece, April 20 - 22, 2015

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Επιμελήτρια Α, στη ΜΕΝ της Γ' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, του ΠΓΝ «Αττικόν»

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- Άδεια Άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος: 02.1993
- Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο ΠΙ Χώρας Τριφυλλίας από 02/08/1993 έως 02/08/1994. Παράταση παραμονής στο ΠΙ από 02/08/1994 έως 02/11/1995
- Ειδίκευση στην Παιδιατρική: α) Παιδιατρική Κλινική ΝΓΝΔΑ <Αγία Βαρβάρα> από 19/04/1996 έως 6/12/1998. β) Παιδιατρική Κλινική ΠΓΝ Νίκαιας <Άγιος Παντελεήμων> από 15/02/1999 έως 14/08/2000

- Εξειδίκευση στη Νεογνολογία. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών Νοσοκομείο Παιδων 'Π. & Α. Κυριακού' από 18/6/2001 έως 18/6/2003.
- Επιμελήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας στο Ιδιωτικό μαιευτήριο «Μητέρα»-Μονάδα Νεογνών ιδίου μαιευτηρίου, από 2/2004 έως 2/2008
- Επιμελήτρια Β', Γ' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, ΜΕΝ, ΠΓΝ «Αττικόν» από 20/2/2008 έως 7/2012
- Επιμελήτρια Α', ΜΕΝ, Γ' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, ΠΓΝ «Αττικόν» από 07/2012 έως και σήμερα

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ.

1. «Αιτιολογική διερεύνηση νεογνικού-βρεφικού κλάματος»
Βιβλίο: «Περιγεννητική ασφυξία», εκδότης Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική και Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 2009
2. «Παθогένεια βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας»
Βιβλίο: «Προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης-επιπτώσεις στη μητέρα και το νεογνό. Σύσταση του μητρικού γάλακτος», εκδότης Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική και Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 2012.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ-ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. "Επιδημιολογικά στοιχεία περιγεννητικής περιόδου-θνησιγενή". Περιγ. Ιατρ. & Νεογν. Απρίλιος 2010 (Supp):105
Δ. Κότζια, Ε. Τσόμη, **Β. Σίδερη**, Ι. Κύρκου, Ε. Στέφος, Ν. Μπουρνάς, Π. Μέξη-Μπουρνά.
2. "A hemolymphangioma in the arm and the hand of a neonate. Early human Development".
V. Sideri, N. Zavras, E. Tsekoura, G. Niktari, I. Kyrkou, G. Kanouras, P. Mexi-Bourna, A. Fretzayas. Nov 2010;86 (Supp):104-105

3. "Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικών" Ένας φιλικός προς τα βρέφη δρόμος".
Π. Μέξη, Γ. Νύκταρη, Α. Δασκαλάκη, Ε. Τσεκούρα, Ε. Καψαμπέλη,
B. Σίδερη, Ν. Μπουρνάς, Γ. Μπούρας, Ι. Τασιοπούλου, Ι. Κύρκου,
Δ. Κασσάνος, Π. Καρπαθίου – Νικολαΐδου. Περιγ. Ιατρ. & Νεογν. Σεπτ
2011;6 (3Supp):86-7
4. "Απώλεια βάρους σώματος τις πρώτες μέρες ζωής σε φυσιολογικά νεογνά".
B. Σίδερη, Ι. Κύρκου, Β. Μπουτοπούλου, Ε. Καψαμπέλη,
Ι. Παπαδόπουλος, Ν. Μπουρνάς, Π. Μέξη. Περιγ. Ιατρ. & Νεογν.
Σεπτ. 2011;6 (3Supp):122
5. "Late preterm: A population in continuous increase".
V. Sideri, V. Boutopoulou, E. Kapsampeli, V. Miriouni, A. Matzavinou,
A. Daskalaki, E. Tsekoura, Th. Papalexandris, I. Kirkou, P. Mexi-Bourna,
N. Bournas, P. Nikolaidou-Karpathiou Acta Med. Port 2012;25
(2Supp):153
6. TYPE-H TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA SUCCESFULLY
DIAGNOSED IN ANEWBORN WITH FEEDING PROBLEMS
T.Papalexandris, **V. Sideri**, E. Kapsabeli, E.Tsekoura, A. Daskalaki,
P Mexi-Bourna,. K.Priftis, A.Fretzayas, P.Nikolaidou-Karpathiou..
Acta Paediatrica Portugues, November 2012
7. "Άσηπτη μηνιγγίτιδα σε τελειόμηνο νεογνό"
Σ. Σπανού, Χ. Βλιώρα, **B. Σίδερη**, Α. Δασκαλάκη, Ι. Κύρκου,
Π. Μέξη – Μπουρνά, Α. Φρετζάγιας. ". Περιγ. Ιατρ. & Νεογν.
Ιαν-Δεκ.2012;8 (1-2):88
8. "Νεογνικό στερητικό σύνδρομο από εξαρτησιογόνες ουσίες. Η εμπειρία
μας από την αντιμετώπισή του με μεθαδόνη".
B. Σίδερη, Χ. Βλιώρα, Α. Δασκαλάκη, Π. Μέξη–Μπουρνά,
Κ. Κλεάνθους, Μ.Σουλιώτη, Γ. Κύρκου, Ν. Μπουρνάς, Α. Φρετζάγιας.
Περιγ. Ιατρ. & Νεογν.Ιαν-Δεκ.2012;8 (1-2):64-5

9. "Postnatal depression and anxiety in mothers of preterm infants".
A. Daskalaki, N. Theofanopoulou, P. Mexi-Bourna, **V. Sideri**, E. Sdoná,
I. Kirkou, I. Tasiopoulou, G. Bouras. J Maternal-Fetal & Neonatal
Medicine Jun 2014;27 (1Supp):203
10. 'New variant of Marfan Syndrome in a neonate. Case report and review
of the literature.
A. Daskalaki , E. Kapsabeli , **V.Sideri** et al. J Maternal-Fetal & Neonatal
Medicine Jun 2014;27 (1Supp):203.
11. 'Inguinal hernia et prematurity'
V.Sideri, E.Kapsabeli, A.Daskalaki, M.Mitrogiorgou, N.Podimatas,
P.Triantafyllidou, P.Mexi-Bourna, V.Papaevangelou. J .Maternal-Fetal &
Neonatal Medicine Jun 2016;29(51) 1-317
12. Μελανίζουσα ακάνθωση.
Γεωργιάδης Ηρακλής, Τσιλιβάκος Δημήτρης, **Σίδερη Βασιλική**, Καρής
Χρίστος .Περιοδικό Ιατρικά Χρονικά ,τόμος 22,Δεκέμβριος 1999
13. Ραβδομυόλυση σε παιδί με οξεία γαστρεντερίτιδα από Salmonella.
Γ. Τριανταφυλλίδης, Γ.Τσόλας, Π.Ζώση, **Β.Σίδερη**, Χ.Καρής. Περιοδικό
Παιδιατρική, Τόμος 63,Τεύχος 6, σελ.529-534

ΟΜΙΛΙΕΣ - ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΗΜΕΡΙΔΕΣ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME DUE TO DEPENDENCY-
INDUCING DRUGS. OUR EXPERIENCE WITH METHADONE
TREATMENT. INAC 2014
V. Sideri, X. Vliora, A. Daskalaki, P.Mexi-Bourna, K.Kleanthous,
M.Soulioti, G. Kyrkou, N. Bournas, A.Fretzayas
The 1st International Neonatology Association Conference.
3-5 April 2014 – Valenthia-Spain

2. Study of The Compliance In Influenza Vaccination Among Newborns' Families,
which Neonates were Born in a Baby Friendly Hospital. A Retrospective Analysis
The 3rd International Neonatology Association Conference.
7-9 July 2017 – Lyon, France
3. Νεογνικό στερητικό σύνδρομο από εξαρτησιογόνες ουσίες. Η εμπειρία μας από την αντιμετώπισή του με μεθαδόνη . 16^ο Πανελλήνιο περιγεννητικό συνέδριο Αθήνα 2013.
4. Προωρότητα και βουβωνοκήλη.
6^ο Πανελλήνιο συνέδριο νεογνολογίας. Αθήνα 2016
5. «Αιτιολογική διερεύνηση νεογνικού-βρεφικού κλάματος»
5^η Διακλινική Ημερίδα
‘Περιγεννητική Ασφυξία, Δυσχέρειες στην εφαρμογή του μητρικού θηλασμού’ `Π.Γ.Ν."ΑΤΤΙΚΟΝ" 2009
6. «Παθογένεια βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας»
8^η Διακλινική Ημερίδα
«Προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης-επιπτώσεις στη μητέρα και το νεογνό. Σύσταση του μητρικού γάλακτος» `Π.Γ.Ν."ΑΤΤΙΚΟΝ" 2012
7. «Αιματολογικά προβλήματα στη διάρκεια της κύησης»
9^η Διακλινική Ημερίδα «Επιπτώσεις των αιματολογικών διαταραχών στη διάρκεια της κύησης στα νεογνά, αντιμετώπισή τους» `Π.Γ.Ν."ΑΤΤΙΚΟΝ" 2013
8. Ηπατίτιδες-HIV-HPV, η προσέγγιση του νεογνολόγου.
10^η διακλινική Ημερίδα. Ιογενείς περιγεννητικές λοιμώξεις.
Π.Γ.Ν."ΑΤΤΙΚΟΝ" 2014
9. Χορήγηση vitD σε θηλάζοντα και μη βρέφη.
11^η διακλινική ημερίδα `Π.Γ.Ν."ΑΤΤΙΚΟΝ" 2015

10. 3^ο, 4^ο, 5^ο, 6^ο, 7^ο, 8^ο, 9^ο, 10^ο, 11^ο, 12^ο «Ίκτερος και υπογλυκαιμία, συχνά προβλήματα κατά τον θηλασμό».
3^ο,4^ο,5^ο,6^οΣεμινάριο Μητρικού Θηλασμού Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ", 2009-2017
11. «Οδηγίες εξόδου νεογνού από το μαιευτήριο»
Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής.
6/12/2016.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ - ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. STUDY OF THE COMPLIANCE IN INFLUENZA VACCINATION AMONG NEWBORNS' FAMILIES,WHICH NEONATES WERE BORN IN A BABY FRIENDLY HOSPITAL. A RETROSPECTIVE ANALYSIS.
Maltezou Panagiota-Georgia,Sideri Vasiliki Mexi Panagioula, Daskalaki Anna, Kapsabeli Helen, Podimatas Nikolaos, Triantafyllidou Pinelopi, Baglantzi Labrini, Papaevangelou Vasiliki)
The 3rd International Neonatology Association Conference.
2. INGUINAL HERNIA AND PREMATUREITY
V. Sideri, E.Kapsabeli, A.Daskalaki, M.Mitrogiorgou, N. Podimatas,
P. Triantafyllidou, P. Mexi-Bourna, V. Papaevangelou . *XXV ECPM 2016*
3. SURVEILLANCE CULTURES IN OUR NICU
Sideri V, Boutopoulou B, Kontaki E, Daskalaki A,Vlora Chr, Soulioti M,
Mexi-Bourna P, TsagriS V, Papaevangelou V. *UENPS 11-14/12/2014*
4. CASE PRESENTATION OF SUPPORTIVE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY INTERSTITIAL EMPHYSEMA AND SPONTANEOUS RESOLUTION
V. Sideri, P. Mexi-Bourna, C. Vlora, A. Daskalaki, E. Kapsambeli,
N.Podimatas, S. Spanou,G. Kyrkou, M. Soulioti, Ch.Salakos, E.
Alexopoulou, V. Papaevangelou
UENPS 11-14/12/2014

5. PARACETAMOL FOR CLOSURE OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS (PDA) IN A PRETERM NEONATE
Sideri V, Daskalaki A, Podimatas N, Spanou S, Kyrkou J, Fryganas A, Chrelia KI, Mexi-Bourna P *UENPS 11-14/12/2014*
6. NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME DUE TO DEPENDENCY-INDUCING DRUGS. OUR EXPERIENCE WITH METHADONE TREATMENT.
V. Sideri, X. Vliora, A. Daskalaki, P.Mexi-Bourna, K.Kleanthous, M.Soulioti, G. Kyrkou, N. Bournas, A.Fretzayas
The 1st International Neonatology Association Conference.
April 2014 - Valenthia-Spain
7. POSTNATAL DEPRESSION AND ANXIETY IN MOTHERS OF PRETERM INFANTS
Daskalaki, N. Theofanopoulou, P. Mexi-Bourna, **V. Sideri**, E. Sdona, I. Kirkou,
I Tasiopoulou, & G. Bouras
XXIV European Congress of Perinatal Medicine Florence, Italy
June 4th – 7th 2014
8. APLASIA CUTIS CONGENITA AND NEVUS SEBACEOUS OF JADASSOHN: PRESENTATION OF TWO NEONATAL CASES.
Vasiliki Sideri; Thomas Papalexandris , Panagioula Mexi-Bourna, Anna Daskalaki, Eleni Alexiou, Nikolaos Bournas, Dimitrios Kassanos, Andreas Fretzayas
XI WCPM, Moscow, 2013
9. LATE PRETERM: A POPULATION IN CONTINUOUS INCREASE
V. Sideri, V. Boutopoulou, E. Kapsampeli, V. Miriouni, A. Matzavinou. A.Daskalaki, E.Tsekoura, T.Papalexandris, G.Kyrkou, P.Mexi-Bourna, N.Bournas, P. Nikolaidou-Karpathiou *UENPS, Porto 2012*

10. TYPE-H TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA SUCCESSFULLY DIAGNOSED IN A NEWBORN WITH FEEDING PROBLEMS.
Thomas Papalexandris, **Vasiliki Sideri**, Eleni Kapsabeli, Efi Tsekoura, Anna Daskalaki, Panagioula Mexi-Bourna, Konstantinos Priftis, Andreas Fretzayas, Polixeni Nikolaidou-Karpathiou *UENPS, Porto 2012*

11. CASE REPORT OF A FULL-TERM HEALTHY NEONATE SHOWING BENIGN “SETTING SUN” PHENOMENON
V Sideri, A. Daskalaki, E Tsekoura, M.Medrinou, P. Mexi-Bourna, A.Dinopoulos, A.Fretzayas.
2nd Global Congress for Consensus in Pediatric & Child Health. 17-20 May, 2012, Moscow

12. CLINICAL PRESENTATION OF CONGENETICAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION IN A PREMATURE NEONATE
G.Niktari, **V.Sideri**, E.Tsekoura, E.Kapsabeli, A.Daskalaki, D.Bastaki, P.Mexi-Bourna, K.Priftis, P.Nikolaidou-Karpathiou.
2nd Global Congress for Consensus in Pediatric & Child Health. 17-20 May, 2012, Moscow

13. WEIGHT DISTRIBUTION OF HEALTHY TERM NEWBORNS IN THE FIRST THREE DAYS OF LIFE.
Sideri Vasiliki, Kapsabeli Heleni, Kyrkou Ioanna, Daskalaki Anna, Boutopoulou Barbara, Bournas Nikolaos, Bournas Panagioula
10th World Congress of Perinatal Medicine. 8-11 November 2011, Uruguay.

14. CLINICAL PRESENTATION OF ANTENATAL BARTER SYNDROME WITH TRANSIENT NEONATAL HYPERKALEMIA
Daskalaki Anna, Bournas Panagioula, Nyktari Georgia, Tsekoura Efi, **Sideri Vasiliki**, Kapsabeli Heleni, Fretzayas Andreas
10th World Congress of Perinatal Medicine. 8-11 November 2011, Uruguay.

15. A hemolymphangyoma of the arm of the hand of a neonate.
Sideri V., Tsekoura E., Fretzagias A et al.
2nd International Congress of UENPS, Global Neonatology and Perinatology. Istanbul Turkey, 15-17 November 2010

16. CRANIOTABES IN A NEWBORN OF A MOTHER WITH PRONOUNCED HYPOVITAMINOSIS D
V.Sideri, G.Nyktari, E.Kapsabeli, N.Bournas,
P.Nikolaïdou-Karpathiou, P.Mexi. 3rd Pediatric Department, University of Athens, Attikon Hospital, Greece.
23rd European Congress of Perinatal Medicine, Granada, Spain May 26-29, 2010

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ-ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. ΕΚΣΕΣΗΜΑΣΜΕΝΗ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΛΑΡΥΓΓΟΜΑΛΑΚΙΑ ΣΕ ΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΩΡΟ ΝΕΟΓΝΟ
Σίδερη Β., Μπαγλατζή Λ., Δασκαλάκη Α., Καψαμπέλη Ε., Τριανταφυλλίδου Π., Ποδηματάς Ν., Πρίφτης Κ., Μέξη Π
19ο Πανελλήνιο συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2018

2. Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΕ ΕΝΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΦΙΛΙΚΟ ΠΡΟΣ ΤΑ ΒΡΕΦΗ
Μαλτέζου Π-Γ., Σίδερη Β., Μέξη Π., Δασκαλάκη Α., Καψαμπέλη Ε., Ποδηματάς Ν., Τριανταφυλλίδου Π., Μπαγλατζή Λ Μπουτοπούλου Β., Παπαευαγγέλου Β.
19ο Πανελλήνιο συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2018

3. ΟΡΙΑΚΗ ΚΟΙΛΙΟΜΕΓΑΛΙΑ ΣΕ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ
(Καψαμπέλη Ε., Δασκαλάκη Α., Σίδερη Β., Ποδηματάς Ν., Μπαγλατζή Λ., Τριανταφυλλίδου Π., Κύρκου Ι., Μέξη Π., Αλεξοπούλου Ε.)
19ο Πανελλήνιο συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2018

4. ΒΡΕΦΟΣ ΜΕ SLIT HAND FOOT MALFORMATION TYPE 5
ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ
(Τριανταφυλλίδου Π, Καψαμπέλη Ε., Σίδερη Β., Ποδηματάς Ν.,
Μπαγλατζή Λ., Τάραμα Ε., Δασκαλάκη Α., Μέξη Π.,
19ο Πανελλήνιο συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2018)
5. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΩΝ ΒΡΕΦΩΝ ΠΟΥ ΓΕΝΝΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ
ΦΙΛΙΚΟ ΠΡΟΣ ΤΑ ΒΡΕΦΗ ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
(Maltezou Panagiota-Georgia, Sideri Vasiliki, Mexi Panagioula,
Daskalaki Anna, Kapsabeli Helen, Podimatas Nikolaos,
Triantafyllidou Pinelopi, Baglantzi Labrini, Papaevangelou Vasiliki)
Πανελλήνιο παιδιατρικό, Κως 2017
6. ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΟΥΒΩΝΟΚΗΛΗ
Σίδερη Β, Καψαμπέλη Ε, Δασκαλάκη Α, κα
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 2016
7. ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ, ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ
ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
Μέξη-Μπουρνά Π, **Σίδερη Β**, κα
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 2016
8. ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ, SEPSIS LIKE SYNDROME ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΑΠΟ RSV
Δασκαλάκη Α, **Σίδερη Β**, κα
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 2016
9. ΑΣΥΝΗΘΗΣ ΠΡΟΒΟΛΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ
Τριανταφυλλίδου Π, Ποδηματάς Ν, Καψαμπέλη Ε, **Σίδερη Β**, κα *6^ο*
Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 2016

- 10. ΝΕΟΓΝΟ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΓΙΑΤΡΟΣ**

Τριανταφυλλίδη Π, Καψαμπέλη Ε, **Σίδερη Β**, κα

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 2016

- 11. ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΜΜΕΝΟΝΤΟΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΕΜΦΥΣΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΛΥΣΗ ΤΟΥ**

Σίδερη Β., Μέξη-Μπουρνά Π., Βλιώρα Χ., Δασκαλάκη Α., Καψαμπέλη Ε., Ποδηματάς Ν., Σπανού Σ., Κύρκου Γ., Σουλιώτη Μ., Κώτσια Ε., Σαλάκος Χρ., Αλεξοπούλου Ε., Παπαευαγγέλου Β.

18^ο Πανελλήνιο συνέδριο περιγεννητικής Ιατρικής 2015

- 12. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΦΙΤΙΔΑΣ ΑΚΡΩΝ, ΜΕ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΑΠΡΙΛΗΣ**

Σίδερη Β., Σαλάκος Χ., Μέξη Π., Δασκαλάκη Α., Σπανού Σ., Χρέλια Κ, Ποδηματάς Ν, Φρυγανάς Α, Κύρκου Γ., Παπαδάτου Α, Παπαευαγγέλου Β.

18^ο Πανελλήνιο συνέδριο περιγεννητικής Ιατρικής 2015

- 13. ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΦΟΡΕΙΑΣ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ Κ.ΡΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΤΑΜΥΚΙΝΗΣ.**

Σίδερη Β, Βλιώρα χ, Τσαγρής Β, κα

5^ο Πανελλήνιο Νεογνολογικό Συνέδριο 2014

- 14. ΑΠΝΟΙΕΣ ΠΡΟΩΡΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΗΣ ΣΙΤΙΣΗ - ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ**

Ποδηματάς Ν., Σίδερη Β., κα

5^ο Πανελλήνιο Νεογνολογικό Συνέδριο 2014

- 15. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ ΣΕ ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΥΠΟΞΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ.**
Τσεκούρα Ε., Σπανού Σ., Σίδερη Β., κα
5^ο Πανελλήνιο Νεογνολογικό Συνέδριο 2014
- 16. «ΝΕΟΓΝΙΚΟ ΣΤΕΡΗΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟ ΕΞΑΡΤΗΣΙΟΓΟΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΜΕΘΑΔΟΝΗ"**
Σίδερη Β, Βλιώρα Χ, Δασκαλάκη Α., Μέξη Π κα
17^ο. Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2013
- 17. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ. ΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ WEBER-RENDU-OSLER**
Σίδερη Β, Παπαλεξανδρής Θ, Μέξη Π, Δασκαλάκη Α, κα
17^ο. Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2013
- 18. ΑΣΗΠΤΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΣΕ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΟ ΝΕΟΓΝΟ**
Σπανού Σ, Βλιώρα Χ, Σίδερη Β, Δασκαλάκη Α, κα
17^ο. Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 2013
- 19. L ATE PRETERM ΕΝΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΟΥ ΣΥΝΕΧΩΣ ΑΥΞΑΝΕΙ**
Β.Σίδερη, Β.Μπουτοπούλου, Ε.Καψαμπέλη, Β.Μιριούνη, Α.Ματζαβίνου, Α.Δασκαλάκη, Γ.Νύκταρη, Ε.Τσεκούρα, Μ.Κρητικού, Π.Μέξη-Μπουρνά, Ν. Μπουρνάς, Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2012).
- 20. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΥΠΕΡΑΜΜΩΝΙΑΙΜΙΑ**
Β.Σίδερη, Ι.Παπαδόπουλος, Ε. Καψαμπέλη, Γ.Νύκταρη, Α.Δασκαλάκη, Π.Μέξη-Μπουρνά, Α.Φρετζάγιας.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2012).

21. ΠΟΣΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΩΡΑ ΚΑΙ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ
Ε.Τσεκούρα, Β.Μπουτοπούλου, Ι.Ορφανίδου, Χ. Μπαλή, **Β.Σίδερη**,
Ι.Κύρκου, Ν.Μαντζαβίνου, Α.Μπέλη.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2012)
22. ΝΕΟΣΥΣΤΑΘΕΙΣΑ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΧΡΟΝΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ
Μπουτοπούλου Β, Κύρκου Ι, Τσεκούρα Ε, Δασκαλάκη Α, Καψαμπέλη Ε,
Σίδερη Β, Νύκταρη Γ , Μέξη Π
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2012)
23. ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ ΜΕΡΕΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΣΕ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΕΟΓΝΑ.
Σίδερη Β.,Κύρκου Ι.,Μπουτοπούλου Β., Καψαμπέλη Ε.,
Παπαδόπουλος Ι.,Μπουρνάς Ν., Δασκαλάκη Α., Μέξη Π.
16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. (Αθήνα 2011).
24. ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ
ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ ΣΕ ΠΡΟΩΡΟ ΝΕΟΓΝΟ.
Νύκταρη Γ.,**Σίδερη Β.**,Τσεκούρα Ε., Καψαμπέλη Ε., Μπαστάκη Δ.,
Μέξη –Μπουρνά Π., Πρίφτης Κ.
16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής.(Αθήνα 2011).
25. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»:ΕΝΑΣ
ΦΙΛΙΚΟΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΒΡΕΦΗ ΔΡΟΜΟΣ.
Μέξη Π.,Νύκταρη Γ.,Δασκαλάκη Α.,Τσεκούρα Ε.,Καψαμπέλη Ε.,
Σίδερη Β., Μπουρνάς Ν., Μπούρας Γ., Τασιοπούλου Ι., Κύρκου Ι.,
Κασσάνος Δ., Νικολαΐδου-Καρπαθίου Π.
16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής.(Αθήνα 2011).

26. ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΚΡΑΝΙΟΦΘΙΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ, ΛΟΓΩ ΕΚΣΕΣΗΜΑΣΜΕΝΗΣ ΥΠΟΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ
Σίδερη Β., Νύκταρη Γ., Βιζυράκης Μ., Γουίμπερτ Θ.,
Νικολαΐδου-Καρπαθίου Π., Μέξη Π.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2010).
27. ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΝ ΣΕ ΝΕΟΣΥΣΤΑΘΕΙΣΑ ΜΕΝΝ ΤΗ ΔΙΕΤΙΑ 2008-2009
Νύκταρη Γ., Μπουτοπούλου Β., **Σίδερη Β.**, Δασκαλάκη Α.,
Χαϊρακάκη Δ., Μέξη Π.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2010)
28. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ-ΘΝΗΣΙΓΕΝΗ
Κοτζιά Δ., Τσόμη Ε., **Σίδερη Β.**, Κύρκου Ι., Στέφος Ε.,
Μπουρνάς Ν., Μέξη-Μπουρνά Π.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2010).
29. ΕΜΠΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ
Δασκαλάκη Α., Μπούρας Γ., Άλπου Ε., Τασιοπούλου Ι., **Σίδερη Β.**,
Μέξη Π., Μπουρνάς Ν.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2010).
30. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΠΡΟΩΡΩΝ ΚΑΙ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΑ ΤΡΙΑ ΠΡΩΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕΝΝ ΤΗΣ Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ
Τσεκούρα Ε., Μπαλή Χ., Παπαστεργίου Α., Μπουτοπούλου Β.,
Άλπου Ε., **Σίδερη Β.**, Μέξη Π.
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Αθήνα 2010)

31. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΟ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΘΕΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ, ΜΕ ΤΡΙΠΛΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.
Νύκταρη Γ., **Σίδερη Β.**, Καψαμπέλη Ε., Σπούλου Β.,
Μέξη Π., Θεοδωρίδου Μ.
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσσαλονίκη 18-20 Σεπτεμβρίου 2009).
32. ΕΚΒΑΣΗ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΛΗΛΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 2 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Μουρτζάκης Σ., Τσεκούρα Ε., **Σίδερη Β.**, Νύκταρη Γ.,
Παπανδρέου Ε., Γράψας Σ., Καλλιντέρη Χ., Κασσάνος Δ.
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσσαλονίκη, 18-20 Σεπτεμβρίου 2009)
33. ΠΥΡΕΤΟΣ- ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Ζώση Π., **Σίδερη Β.**, και συνερ.
38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (ΕΑ) (Κώς, Ιούνιος 2000)
34. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ
Ζώση Π., Τσιλιβάκος Δ., Γεωργιάδης Η., Καρακαϊδός Δ.,
Σίδερη Β., Καρής Χ.
38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κώς, Ιούνιος 2000)
35. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΣΥΝΔΕΤΙΚΗΣ ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ
Ζώση Π., Τσιλιβάκος Δ., Καρακαϊδός Δ., Κανιάρης Γ.,
Σίδερη Β., Γεωργιάδης Η., Καρής Χ.
38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κώς, Ιούνιος 2000).

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή στην εκπαίδευση των ειδικευόμενων της Παιδιατρικής Κλινικής, και των φοιτητών της Ιατρικής τόσο σε θεωρητικό επίπεδο με μαθήματα, όσο και σε κλινικό/πρακτικό επίπεδο σε καθημερινή βάση.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε ερευνητικό πρωτόκολλο με τίτλο: < Μελέτη της συμμόρφωσης στον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες με HBsAg. Συσχέτιση με τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της νόσου> Γ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Διευθ. Καθηγήτρια Παπαευαγγέλου Βασιλική

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ (18)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ (130)

Στη μνήμη των γονιών μου

*Στην κόρη μου Ραφαέλα,
και στο σύζυγό μου Νίκο,
που ήταν πάντα εκεί*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Την καθηγήτρια της Παιδιατρικής Κα Πολυξένη Νικολαΐδου-Καρπαθίου, η οποία μου εμπιστεύθηκε ένα θέμα του οποίου η ίδια είναι βαθύς γνώστης. Χωρίς τη δική της συμβολή, η διδακτορική αυτή διατριβή δεν θα είχε ξεκινήσει.

Τον καθηγητή Παιδιατρικής Κο Ανδρέα Φρετζάγια, ο οποίος δέχθηκε να είναι επιβλέπωντας στην ανωτέρω διατριβή, για τις επιστημονικές συμβουλές του.

Τον επίκουρο καθηγητή Παιδιατρικής Κο Αχιλλέα Ατπιάκο, για την σημαντική επιστημονική συμβολή του, τις επιστημονικές του παρατηρήσεις, τα καίρια σχόλια και την απρόσκοπτη επίβλεψη και συμπαράσταση του στην ολοκλήρωση και συγγραφή της διατριβής.

Την Μοριακή Βιολόγο και υπεύθυνη του Ερευνητικού εργαστηρίου της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, Κα Άννα Παπαδοπούλου, για τη βοήθειά της στο σχεδιασμό της μελέτης, στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων, τη συγγραφή της ξενόγλωσσης δημοσίευσης, καθώς και για την αμέριστη συμπαράστασή της τόσο σε επιστημονικό όσο και προσωπικό επίπεδο.

Τον Βιοπαθολόγο Κο Γιώργο Αντωνάκο, για την συμβολή του στην ανάλυση των εργαστηριακών δειγμάτων.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Κο Χαράλαμπο Χρέλια, αλλά και όλους τους συναδέλφους Μαιευτήρες / Γυναικολόγους της Γ' Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, για την αποδοχή συμμετοχής στη μελέτη μας εγκύων γυναικών που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής τους.

Την Καθηγήτρια Παιδιατρικής του ΕΚΠΑ, και διευθύντρια της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, Κα Βασιλική Παπαευαγγέλου που στήριξε την προσπάθειά μου και με βοήθησε στη διεκπεραίωση της διδακτορικής διατριβής μου.

Τον Καθηγητή Παιδιατρικής της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, Κο Αναστάσιο Παπαδημητρίου, και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής της

Γ Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ Κο Αργύρη Ντινόπουλο, για τη συμβολή τους στη διεκπεραίωση της διατριβής μου.

Την Διευθύντρια ΕΣΥ, της Γ Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ και υπεύθυνη της ΜΕΝ, Παιδίατρο/Νεογνολόγο, Κα Μέξη - Μπουρνά Παναγιούλα, αλλά και όλους τους συναδέλφους Παιδιάτρους/Νεογνολόγους της ΜΕΝ, της Γ Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ , για την συμπαράστασή τους κατά τη χρονική περίοδο πραγματοποίησης της διατριβής μου.

Τέλος ευχαριστώ όλες εκείνες τις εγκύους που αποδέχθηκαν τη συμμετοχή τους , τόσο των ιδίων όσο και των νεογνών τους στη μελέτη μας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	35
Summary	37
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
Εισαγωγή.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΙΤΑΜΙΝΗ D: ΜΟΡΦΕΣ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	45
1.1 ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	45
1.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ	57
2.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	57
2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ	59
2.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ	
ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	61
2.3.1. Πλακουντιακή σύνθεση των μεταβολιτών της βιταμίνης D	61
2.3.2. Πλακουντιακή μεταφορά της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της....	61
2.3.3. Πλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου	62
2.3.4. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πλακουντιακή μεταφορά	
του ασβεστίου.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	65
3.1. ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	65
3.2. ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	65
3.2.1. ΓΕΝΙΚΑ	65
3.2.2α. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΗΝ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ).....	66
3.2.2β. Άλλα αποτελέσματα της UVB.....	68
3.2.3. Παραγωγή βιταμίνης D μετά από έκθεση στη UV ακτινοβολία	
στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	71
4.1. ΚΛΑΣΙΚΕΣ	71
4.1.1. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΟΣΤΑ	71

4.1.1α. Συσχέτιση ανάμεσα στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στον μεταβολισμό των οστών.....	71
4.1.1β. Ο ρόλος της οστεοβλαστικής/οστεοκυτταρικής VDR σηματοδότησης στην ομοιόσταση των οστών.....	72
4.1.1γ. VDR σηματοδότηση στα χονδροκύτταρα.....	74
4.1.2. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΟ.....	74
4.1.2α. ΠΑΡΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	76
4.1.3. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ	76
4.2. ΠΑΡΑΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	78
4.2.1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	79
4.2.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	80
4.2.3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.....	84
4.2.4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	85
4.2.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ.....	86
4.2.6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	89
5.1. ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	89
5.2. ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	93
5.2.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	93
5.2.2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ/ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ	94
5.2.3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	95
5.2.4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	95
5.2.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	96
5.3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΣΕ ΕΜΒΡΥΟ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟ.....	97
5.3.1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ SGA ΝΕΟΓΝΟ	97
5.3.2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ / ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ.....	98
5.3.3. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΡΑΧΙΤΙΔΑ.....	99
5.3.4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	100
5.3.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΟΞΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	101
5.3.6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗ HIV	101

5.4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ	
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.....	102
5.4.1. ΣΧΕΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΜΕ ΑΝΑΠΤΥΞΗ	
ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	103
5.4.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ	
ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	103
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	107
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	109
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	111
ΥΛΙΚΟ	111
α) Ασθενείς	111
β) Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και διατροφικές	
συνήθειες της εγκύου.....	111
γ) Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εμβρύου / νεογνού	112
δ) Προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων	113
ΜΕΘΟΔΟΣ	115
ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ.....	115
Μέτρηση της 25(OH)D.	115
Μέτρηση ΡΤΗ	115
Μέτρηση των υπόλοιπων βιοχημικών παραμέτρων	116
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	117
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	119
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	167
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	177
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	177
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	179
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	215
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	223

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

ΓΡΑΦΗΜΑ 1	127
ΓΡΑΦΗΜΑ 2	130
ΓΡΑΦΗΜΑ 3	130
ΓΡΑΦΗΜΑ 4	131
ΓΡΑΦΗΜΑ 5	136
ΓΡΑΦΗΜΑ 6	137
ΓΡΑΦΗΜΑ 7	138
ΓΡΑΦΗΜΑ 8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΟ 1 ^ο ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ ΤΟΥΣ	139
ΓΡΑΦΗΜΑ 9. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ ΜΕ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥΣ ΣΤΟ 3 ^ο 24ΩΡΟ ΖΩΗΣ	140
ΓΡΑΦΗΜΑ 10. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ / ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ.....	143
ΓΡΑΦΗΜΑ 11	151
ΓΡΑΦΗΜΑ 12	152

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Μετατροπή της βιταμίνης D στον ενεργό μεταβολίτη	47
Σχήμα 2: Μεταβολικές οδοί σύνθεσης της βιταμίνης D στον άνθρωπο	47
Σχήμα 3: Μεταβολισμός βιταμίνης D σε κύηση και γαλουχία	64
Σχήμα 4: Skeletal effects of 1,25(OH) ₂ D ₃ signaling.....	73
Σχήμα 5: Συσχέτιση βιταμινικής κατάστασης εγκύου με ανάπτυξη εμβρύου / μετέπειτα υγεία σε νεογνική, παιδική, ενήλικη ζωή.....	105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	
ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ	120-121
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ, ΜΑΛΛΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	
ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ	124
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΦΩΤΟΤΥΠΟΣ	124
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ	
ΕΓΚΥΩΝ - ΝΕΟΓΝΩΝ	125
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΜΗΚΟΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ	
ΣΤΗΝ 22 ^η ΚΑΙ 32 ^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ	125
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΛΗΨΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ Ca	
ΑΠΟ ΤΙΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΕΣ	127
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ	129
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΩΝ	
ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥΣ.....	135
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΓΚΥΟΥ	137
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ	138
ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΟΙ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ PEARSON	
ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΩΝ,	
ΤΟΣΟ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ	
ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΚΑΘΕ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	139
ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ	
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ	
ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ	140
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ	
ΝΕΟΓΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ	141
ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΤΙΜΕΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (PTH) ΤΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ	
ΣΤΟ 1 ^ο ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ, ΣΤΟΝ ΟΜΦΑΛΙΟ ΛΩΡΟ	
ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΟ 3 ^ο 24ΩΡΟ ΖΩΗΣ.....	143
ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ	
ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	145
ΠΙΝΑΚΑΣ 16. ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ	
ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ.....	146

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ.....	146
ΠΙΝΑΚΑΣ 18. ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙΝΕΣ ΔΙΑΚΟΠΕΣ, ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ, ΚΑΙ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ.....	148
ΠΙΝΑΚΑΣ 19. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΛΟΙΠΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ	149
ΠΙΝΑΚΑΣ 20. ΒΜΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ	153
ΠΙΝΑΚΑΣ 21. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΦΩΤΟΤΥΠΟ ΤΗΣ	154
ΠΙΝΑΚΑΣ 22. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΗΚΟΥΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ ΝΕΟΓΝΟΥ	155
ΠΙΝΑΚΑΣ 23. ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ ΝΕΟΓΝΟΥ ...	157
ΠΙΝΑΚΑΣ 24. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΒΜΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ.....	158
ΠΙΝΑΚΑΣ 25. ΒΜΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ	158
ΠΙΝΑΚΑΣ 26. ΤΙΜΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	160
ΠΙΝΑΚΑΣ 27. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ.....	162
ΠΙΝΑΚΑΣ 28. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ	163
ΠΙΝΑΚΑΣ 29. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ	164

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την ανακάλυψή της πριν από εκατό χρόνια, η βιταμίνη D έχει αναδειχθεί ως μία από τις πιο αμφιλεγόμενες θρεπτικές ουσίες και προορμόνες του 21ου αιώνα. Ο ρόλος της στο μεταβολισμό του ασβεστίου και στην υγεία των οστών είναι αδιαμφισβήτητος, αλλά συζητείται και ο ρόλος της στην ανοσολογική λειτουργία και τη μακροπρόθεσμη υγεία. Μια σειρά από βιολογικές δράσεις, που αφορούν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση του κυττάρου, συσχετίζονται με την βιταμίνη D, δράσεις οι οποίες είναι εξίσου σημαντικές για την αύξηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Η έλλειψη βιταμίνης D, βαίνει αυξανόμενη τις 3 τελευταίες δεκαετίες, με το ενδιαφέρον της βιβλιογραφίας να επικεντρώνεται σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι έγκυες και τα νεογνά.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης D σε υγιείς έγκυες γυναίκες και στα νεογνά τους που ζουν στην Ελλάδα και η αξιολόγηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της 25-υδροξυ-βιταμίνης D [25 (OH) D] και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των εμβρύων και των νεογνών τους

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμμετείχαν 81 υγιείς έγκυες γυναίκες, οι οποίες παρακολουθήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, και τα υγιή τελειόμηνα νεογνά τους. Μελετήθηκαν τα δημογραφικά, κοινωνικά χαρακτηριστικά, και οι διατροφικές συνήθειες των εγκύων, όπως επίσης και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εμβρύων και νεογνών τους. Τα επίπεδα της 25(OH)D και της παραθορμόνης (PTH), όπως επίσης και βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονταν με το μεταβολισμό των οστών, μετρήθηκαν στον ορό των εγκύων, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, στον τοκετό, σε δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο, και στον ορό των νεογνών το τρίτο 24ωρο ζωής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα της 25 (OH)D της μητέρας στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ήταν σημαντικά υψηλότερα ($22.6 \pm 9.2 \text{ ng/ml}$) συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στον τοκετό ($19.2 \pm 9.2 \text{ ng/ml}$) ($p < 0.001$).

Επιπλέον τα επίπεδα της 25(OH)D ,από τον ομφάλιο λώρο, ($21.3 \pm 9.3 \text{ ng/ml}$), ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα της μητέρας στον τοκετό ($p=0.005$), και από τα επίπεδα της 25(OH)D του νεογνού ($19.4 \pm 10.4 \text{ ng/ml}$) ($p=0.021$), στο τρίτο εικοσιτετράωρο ζωής. Ποσοστό 57,3% των μητέρων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και 46,7% στον τοκετό είχαν επάρκεια βιταμίνης D [$25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml}$]. Αντίστοιχα, το 55,8% των εμβρύων και το 38,4% των νεογνών είχαν επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml}$. Σημαντικά θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του μήκους του μηριαίου οστού στη διάρκεια της 22^{ης} εβδομάδας της κύησης και των επιπέδων της 25(OH) D της μητέρας, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης ($r=0.36$, $p=0.048$). Το μήκος σώματος του νεογνού ($51.5 \pm 2.1 \text{ cm}$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στα νεογνά, των οποίων οι μητέρες είχαν επαρκή επίπεδα 25(OH)D στον τοκετό, συγκρινόμενο με το μήκος των νεογνών ($50.6 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$), των οποίων οι μητέρες είχαν έλλειψη ή ανεπάρκεια 25(OH) D. Καμία συσχέτιση δεν διαπιστώθηκε, μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D της εγκύου, και του βάρους γέννησης, ή της περιμέτρου κεφαλής, των νεογνών,στη γέννηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τη μελέτη μας προκύπτει ότι, ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D στις εγκύους είναι υψηλός στην Ελλάδα, μια χώρα με άπλετη ηλιοφάνεια. Η υποβιταμίνωση αυτή στις εγκύους συσχετίζεται με αντίστοιχη υποβιταμίνωση D των εμβρύων και των νεογνών τους. Επίσης, τα μειωμένα επίπεδα της 25(OH)D της μητέρας συσχετίζονται με μειωμένο μήκος του εμβρυϊκού μηριαίου οστού στην 22^η εβδομάδα της κύησης, και ελαττωμένο μήκος σώματος του νεογνού, στη γέννηση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Έλλειψη βιταμίνης D, Ανεπάρκεια βιταμίνης D, Εγκυμοσύνη, Έμβρυο, Νεογνό.

SUMMARY

Despite vitamin D was discovered a hundred years ago, it has emerged as one of the most controversial nutrients and prohormones of the 21st century. Its role in calcium metabolism and bone health is indisputable, but its role in immune function and long-term health is also being discussed. A series of biological activities involving cell proliferation, differentiation and apoptosis correlate with vitamin D, actions that are equally important for fetal growth and development. Vitamin D deficiency has been increasing over the past 3 decades, with literature focusing on high-risk groups such as pregnant women and newborns

AIM OF THE STUDY: To evaluate the current vitamin D status in healthy pregnant women and their newborns living in Greece and assess possible associations between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and anthropometric features of their fetuses and newborns.

MATERIALS & METHODS: 81 healthy women were monitored during pregnancy. Biochemical markers related to bone metabolism, such as 25(OH)D and PTH levels were measured in serum samples of mother-newborn pairs at 1st trimester of pregnancy and at delivery in mothers, in cord blood and at the 3rd day of life of newborns.

RESULTS: Maternal 25(OH)D levels at 1st trimester of pregnancy (22.6 ± 9.2 ng/ml) were significantly higher than those at delivery (19.2 ± 9.2 ng/ml) ($p < 0.001$). Furthermore, umbilical 25(OH)D levels (21.3 ± 9.3 ng/ml) were higher than maternal at delivery ($p = 0.005$) and neonatal levels (19.4 ± 10.4 ng/ml) ($p = 0.021$). Only 57,3% of the mothers at first trimester and 44.1% at delivery as well as 55.8% of the fetuses and 38.4% of the neonates had adequate vitamin D levels (25(OH)D < 20 ng/ml). A significant positive correlation was found between fetal femur length at 22nd week of gestation and maternal 25(OH)D at 1st trimester of pregnancy ($r = 0.36$, $p = 0.048$) while body length was significantly higher in newborns whose mothers had sufficient 25(OH)D levels (51.5 ± 2.1 ng/ml) compared with

those whose mothers had insufficient or deficient 25(OH)D levels at delivery (50.6 ± 2.0 ng/ml) ($p=0.047$).

CONCLUSION: The study confirms inadequate levels of vitamin D in pregnant women in Greece associated with inadequate vitamin D levels of their fetuses and newborns. Also, the reduced maternal levels of 25 (OH) D are correlated with decreased fetal femur length, at 22nd weeks of gestation, and reduced neonatal body length.

KEYWORDS: Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency, Pregnancy, Fetus, Newborn

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στην οστική υγεία. Ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών. Στην πραγματικότητα πρόκειται για μία προ-ορμόνη, η οποία κατά κύριο λόγο συντίθεται στο δέρμα, με την επίδραση της UV-B ακτινοβολίας, και σε μικρότερο βαθμό προσλαμβάνεται από ορισμένες τροφές. Ελάχιστες είναι οι τροφές που περιέχουν βιταμίνη D. Λιγότερο από το 10% της συνολικής ποσότητας του οργανισμού προέρχεται από τη διατροφή, ελλείψει ενίσχυσης των τροφών ή χορήγησης συμπληρωμάτων.(1)

Τόσο η βιταμίνη D που συντίθενται στο δέρμα, όσο και εκείνη που προσλαμβάνεται από τις τροφές υφίστανται ενζυμικές μεταβολές, προκειμένου να μετατραπούν σε ενεργούς μεταβολίτες. Μία πρώτη υδροξυλίωση λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, όπου σχηματίζεται η 25-υδροξυ-βιταμίνη D [25(OH)D]. Ακολούθως, η 25(OH)D στους νεφρούς, μετά από δεύτερη υδροξυλίωση, μετατρέπεται σε 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D [1,25(OH)₂D], την ενεργό μορφή της βιταμίνης D. Οι αποθήκες της βιταμίνης D αντικατοπτρίζονται στα επίπεδα της 25(OH)D ή αλλιώς καλσιδιόλης στον ορό. (2)

Η κύρια δράση της 1,25(OH)₂D είναι η ενεργοποίηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου (σε δωδεκαδάκτυλο και ειλεό) και η μεταφορά του στο αίμα. Ο κρίσιμος ρόλος της 1,25(OH)₂D γίνεται φανερός σε περιόδους στρες ή άλλες ιδιαίτερες περιόδους, όπου οι ανάγκες σε ασβέστιο είναι μεγαλύτερες, όπως η εγκυμοσύνη, η γαλουχία και η παιδική ηλικία. Στα οστά, η 1,25(OH)₂D, μέσω του υποδοχέα της που εκφράζεται στους οστεοβλάστες και τα χονδροκύτταρα, ασκεί άμεση δράση σε διάφορες φάσεις της κυτταρικής διαφοροποίησής τους. Ικανά επίπεδα βιταμίνης D (>20ng/ml 25(OH)D) εξασφαλίζουν την παροχή της απαραίτητης ποσότητας ασβεστίου, η οποία εναποτίθεται στο οστεοειδές και το επιμεταλλώνει.(3)

Αξίζει να αναφερθεί ότι στα παιδιά, επίπεδα 25(OH)D <16-18 ng/ml σχετίζονται με χαμηλή οστική πυκνότητα και ακτινολογικά ευρήματα ραχίτιδας, ενώ αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα παρατηρείται όταν τα επίπεδα της 25(OH)D είναι μικρότερα από 20 ng/ml. (4)

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με ανοσολογικές διαταραχές, όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, διαβήτη τύπου I, ρευματοειδή αρθρίτιδα, καρδιολογικές διαταραχές, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σχιζοφρένεια και καρκίνο μαστού, προστάτη ή εντέρου.(5)

Επίσης, σε αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες σε εφήβους, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις από το ανώτερο αναπνευστικό, όπως και με τροφικές αλλεργίες και άσθμα. (6,7)

Η υποβιταμίνωση D τείνει να αποτελέσει στις μέρες μας μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Η ηλιοπροστασία, ως αποτέλεσμα της εκστρατείας για την πρόληψη του μελανώματος, και σε μικρότερο βαθμό η ατμοσφαιρική ρύπανση στις ανεπτυγμένες περιοχές, έχουν μειώσει την πραγματική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Από αρκετές πολυεθνικές μελέτες σε ανεπτυγμένες χώρες με ικανή ηλιοφάνεια προκύπτει ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού έχει υποβιταμίνωση D. Επίσης, δεδομένης της μείξης των πληθυσμών με τις ιδιαιτερότητες των κοινωνικο-θρησκευτικών συνηθειών τους, το πρόβλημα της υποβιταμίνωσης D έχει έρθει και πάλι στο προσκήνιο. (8,9)

Η έλλειψη βιταμίνης D, βαίνει αυξανόμενη τις 3 τελευταίες δεκαετίες. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση της ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνη D ανέρχεται στο 15% περίπου του παιδιατρικού πληθυσμού, βάσει πληθυσμιακών μελετών. Επίπεδα 25(OH)D <10ng/mL παρατηρούνται σε 1%-2% του παιδιατρικού πληθυσμού. Πληθυσμοί αυξημένου κινδύνου για υποβιταμίνωση, είναι τα πρόωρα νεογνά, τα αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη, ιδιαίτερα εκείνα των οποίων οι μητέρες είχαν έλλειψη βιταμίνης D στην διάρκεια της κύησης, τα μελαχρινά παιδιά, εκείνα που ακολουθούν φυτικές ή ασυνήθιστες δίαιτες και τα παιδιά και οι ενήλικες που λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιρετροϊκή αγωγή ή παρουσιάζουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι η διαμονή σε μεγάλο γεωγραφικό μήκος, ο χειμώνας και η ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο.(4)

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ασβέστιο διαπερνά ενεργητικά τον πλακούντα και μεταφέρεται από τη μητέρα στο έμβρυο για την εξασφάλιση των απαραίτητων επιπέδων ασβεστίου στο έμβρυο και τη δημιουργία των οστών του. Η 25(OH)D διαχέεται παθητικά διαμέσου του πλακούντα και δημιουργεί τις αποθήκες του εμβρύου, οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν κατά

τους πρώτους μήνες της βρεφικής ζωής. Έτσι, τα αποθέματα σε βιταμίνη D της μητέρας, ιδιαίτερα στο 3ο τρίμηνο της κύησης, είναι η βασική πηγή βιταμίνης D για το έμβρυο και αργότερα για το νεογνό και το βρέφος της. (10)

Από σχετικά πρόσφατες μελέτες έχει βρεθεί και άμεση δράση της βιταμίνης D στα οστά του εμβρύου. (11)

Επίσης, η οστική μάζα του νεογνού κατά τη γέννηση υπολείπεται αν η μητέρα του έχει υποβιταμίνωση D, και η ελαττωμένη οστική μάζα, συγκριτικά με συνομηλίκου του, του οποίου η μητέρα είχε επάρκεια βιταμίνης D στην κύηση, παραμένει ελαττωμένη τόσο στην εφηβεία όσο και στην ενήλικη ζωή. Προκύπτει λοιπόν, ότι η υποβιταμίνωση D της εγκύου επιδρά αρνητικά στο σχηματισμό των οστών του εμβρύου της και “προγραμματίζει” για οστεοπόρωση, η οποία θα εκδηλωθεί αργότερα στην ενήλικη ζωή. (12)

Δεδομένης λοιπόν της αυξητικής τάσης της υποβιταμίνωσης D, αλλά και της ιδιαίτερης σημασίας της επάρκειας σε βιταμίνη D, κατά τη διάρκεια της κύησης, τόσο για τη φυσιολογική εξέλιξη της κύησης και την υγεία της εγκύου, όσο και για τη φυσιολογική ανάπτυξη και εξέλιξη του εμβρύου-νεογνού, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη των επιπέδων της βιταμίνης D σε μια ηλιόλουστη μεσογειακή χώρα όπως είναι η Ελλάδα, και οι τυχόν επιπτώσεις της ανεπάρκειάς της στο νεογνό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D: ΜΟΡΦΕΣ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

1.1 ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Ο όρος βιταμίνη D ή καλσιφερόλη, είναι ένας γενικός όρος, που αναφέρεται σε μια ομάδα λιποδιαλυτών ουσιών της οποίας βασικός σκελετός είναι ένας τετραμελής δακτύλιος χοληστερόλης.

1.1.1 ΧΟΛΗΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ Ή ΒΙΤΑΜΙΝΗ D₃.

Βρίσκεται στα ζωικά προϊόντα και ορισμένα διατροφικά συμπληρώματα. Ο σχηματισμός της στο δέρμα αποτελεί μια μη ενζυμική διαδικασία δύο βημάτων. Η 7-δεϋδροχοληστερόλη, στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα και στους δερματικούς ινοβλάστες, μετά από διάσπαση του Β δακτυλίου από την επίδραση της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας (UVB μήκους κύματος 290-315 nm) μετατρέπεται σε προ-βιταμίνη D₃, η οποία συγχρόνως ισομερίζεται σε D₃ με μία θερμοευαίσθητη αλλά όχι καταλυτική διαδικασία.

Παράγοντες, που επηρεάζουν την σύνθεση της βιταμίνης D₃ από το δέρμα είναι, η ένταση της ηλιακής ακτινοβολίας και το χρώμα του δέρματος. (13). Συγκεκριμένα, η ένταση της ηλιακής ακτινοβολίας ποικίλλει, ανάλογα με την εποχή του έτους και το γεωγραφικό πλάτος. Έτσι, όσο πιο μακριά μένει κανείς από τον ισημερινό, τόσο λιγότερο πρέπει να βασίζεται στην παραγωγή D₃ από την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. (14).

Επίσης η μελανίνη του δέρματος και η χρήση αντιηλιακής προστασίας εμποδίζουν τη μετατροπή της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προ-βιταμίνη D₃.

1.1.2 ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ Ή ΒΙΤΑΜΙΝΗ D₂.

Περιέχεται στις τροφές φυτικής προέλευσης και στα περισσότερα διατροφικά συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη D. Η εργοστερόλη, που βρίσκεται στα φυτά και τους μύκητες (μανιτάρια), με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας, μετατρέπεται σε βιταμίνη D₂. Η διαφορά της από την D₃ είναι η παρουσία ενός διπλού δεσμού μεταξύ C22 και C23 και ενός μεθυλίου στο C24, στην πλευρική αλυσίδα. Οι διαφορές αυτές στην πλευρική αλυσίδα της

D₃ μειώνουν τη συγγένεια με τη δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (DBP, *Vitamin D binding protein*), επιταχύνουν την κάθαρση από την κυκλοφορία, περιορίζουν την μετατροπή της σε 25(OH)D και μεταβάλλουν τον καταβολισμό της από την 24-υδροξυλάση. (15-17) Η D₂ μπορεί να θεωρηθεί το πρώτο ανάλογο της βιταμίνης D. (4)

1.1.3 ΚΑΛΣΙΔΙΟΛΗ Ή 25(OH)D.

Είναι η κύρια μορφή της βιταμίνης D στην κυκλοφορία, αποτελώντας συγχρόνως την αποθηκευτική της μορφή. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 εβδομάδες. Η χοληκαλσιφερόλη, που σχηματίζεται στο δέρμα, ή προσλαμβάνεται από τις τροφές και η εργοκασιλφερόλη, που προσλαμβάνεται από τις τροφές, αφού συνδεθούν με τη DBP, μεταφέρονται στο ήπαρ, όπου μετατρέπονται σε 25(OH) D. (4)

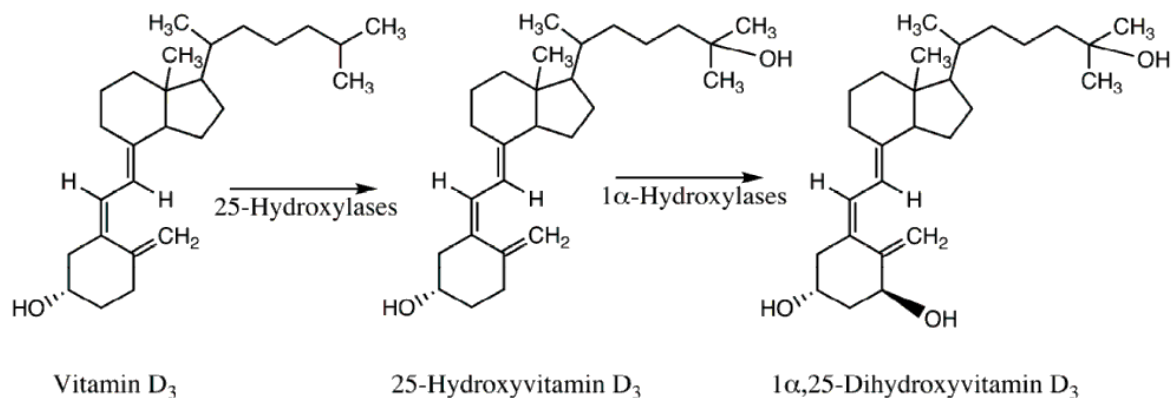
1.1.4 ΚΑΛΣΙΤΡΙΟΛΗ Ή 1,25(OH)₂D.

Είναι η δραστική μορφή της βιταμίνης D. Η 25(OH)D, μεταφέρεται στους νεφρούς, όπου μετατρέπεται σε 1,25(OH)₂D. Η σύνθεση της 1,25 (OH)₂D ρυθμίζεται από την παραθορμόνη, την αυξητική ορμόνη, τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, τον παράγοντα FGF23, κ.α. (4)

Συνοπτικά η μετατροπή της βιταμίνης D στον ενεργό μεταβολίτη 1α,25-(OH)₂D, όπως και οι μεταβολικές οδοί σύνθεσης της βιταμίνης D στον άνθρωπο, απεικονίζονται στο σχήμα 1 και 2

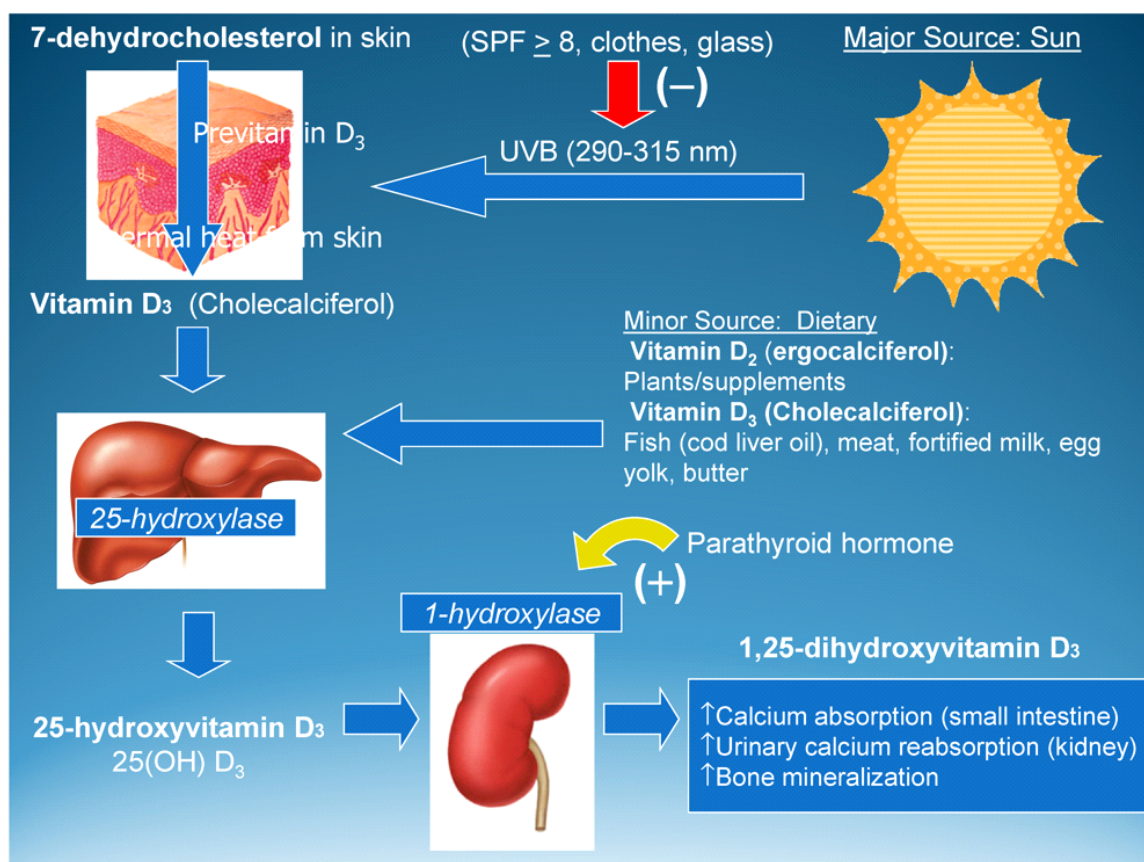
Σχήμα 1

Μετατροπή της βιταμίνης D στον ενεργό μεταβολίτη 1α,25-(OH)₂D
(Lundqvist J. Vitamin D as a regulator of steroidogenic enzymes [version 1].
F1000Research 2014, 3:155)



Σχήμα 2

Μεταβολικές οδοί σύνθεσης της βιταμίνης D στον άνθρωπο



Wagner C , Taylor S ,Dawodu A , Donna D. Johnson Hollis B.
Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal
Health of Mother and Fetus ,Nutrients 2012, 4, 208-230

1.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

1.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Τόσο η D_3 (και αυτή που προσλαμβάνεται από τις τροφές και η ενδογενής μορφή που συντίθενται στο δέρμα), όσο και η D_2 μεταβολίζονται (υφίστανται μια πρώτη υδροξυλίωση) στο ήπαρ. Το ηπατικό ένζυμο 25-υδροξυλάση, συμβάλλει στην προσθήκη μιας ρίζας OH στη θέση 25 του μορίου της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της 25(OH)D. Ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 (CYPs), όπως CYP2R1, CYP27A1, και CYP2D25 θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην μετατροπή της βιταμίνης D σε 25(OH)D₃. Από τον Cheng και τους συνεργάτες του, το CYP2R1, αναγνωρίστηκε αρχικά ως μικροσωμική 25-υδροξυλάση της βιταμίνης D, και προτάθηκε ως η βασική 25-υδροξυλάση, δεδομένου ότι οι ασθενείς με μετάλλαξη του CYP2R1 έχουν ανεπάρκεια 25(OH)D₃ και συμπτώματα ραχίτιδας εξαρτώμενης από την βιταμίνη D (18-22). Η κρυσταλλική δομή του CYP2R1 είναι κατάλληλη για 25-υδροξυλίωση.(23) Ο φυσιολογικός ρόλος του CYP2R1 ενισχύεται από πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν ποντικούς χωρίς μετάλλαξη του Cyp2R1. Από αυτές αποδεικνύεται ότι το CYP2R1 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη 25-υδροξυλίωση της βιταμίνης D (24). Παρόλα αυτά, στους ποντικούς με μετάλλαξη του Cyp2R1, αν και τα επίπεδα της 25(OH)D₃ μειώνονται δραματικά, η σύνθεση της δεν καταργείται, υποδηλώνοντας την παρουσία άλλων 25-υδροξυλασών της βιταμίνης D που δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί.(24). Συμπερασματικά, η υδροξυλίωση γίνεται κυρίως από τα ένζυμα CYP27A1 και CYP2R1 που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια και στα μικροσώματα του ήπατος, αντίστοιχα (7,2). Το ένζυμο CYP2R1 υδροξυλιώνει στον ίδιο βαθμό και τις δύο μορφές της βιταμίνης D, σε αντίθεση με το CYP27A1 που υδροξυλιώνει κυρίως τη μορφή D₃. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της CYP27A1 οδηγούν σε εγκεφαλοτενόντια ξανθομάτωση, ενώ ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο CYP2R1 έχει ανιχνευθεί σε ασθενή που παρουσίαζε τον κοινό φαινότυπο ραχίτιδας, χαμηλά επίπεδα 25(OH)D, υπασβεστιαμία, υποφωσφωραιμία, και φυσιολογικά επίπεδα 1,25(OH)₂D (12)

1.2.2. Δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D, DBP

Η DBP λειτουργεί ως δεσμευτική πρωτεΐνη για όλους τους μεταβολίτες της βιταμίνης D στον ορό [20 φορές μικρότερη συγγένεια με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, σε σχέση με την $25(\text{OH})\text{D}_3$]. Καταστέλλει την ακτίνη και δεσμεύει τα λιπαρά οξέα. Επίσης, δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας με σημαντικό ρόλο στη στρατολόγηση ουδετερόφιλων (25,26). Μελέτες σε ποντίκια με ένδεια DBP, δείχνουν μειωμένη στρατολόγηση των ουδετερόφιλων. Αξίζει να αναφερθεί ότι παρά την υποσημεινόμενη ελάττωση στον ορό των επιπέδων τόσο της $25(\text{OH})\text{D}_3$ όσο και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, σε ποντικούς με ένδεια DBP, τα επίπεδα του ασβεστίου, του φωσφόρου και της παραθορμόνης στον ορό είναι τα ίδια τόσο σε ποντικούς με ένδεια DBP όσο και σε WT ποντικούς.(27) Ωστόσο, όταν DBP null ποντίκια υποβάλλονταν σε δίαιτα με ανεπαρκή ποσότητα βιταμίνης D, ήταν πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη οστεομαλακίας, υποδεικνύοντας ότι το DBP μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση σταθερών αποθεμάτων βιταμίνης D. Πιο πρόσφατες μελέτες σε DBP null ποντίκια, έδειξαν ότι αυτά τα ποντίκια είναι ικανά να παράγουν επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στους ιστούς, συγκρίσιμα με αυτά των ποντικών WT, και ότι η επαγωγή των γονιδίων στόχων της βιταμίνης D είναι παρόμοια σε WT και DBP null ποντίκια.(28)

Έτσι, τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στον ορό στα DBP null ποντίκια μπορεί να προκληθούν από την ικανότητα του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR, Vitamin D receptor) να συγκεντρώνει $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στους ιστούς, λόγω της υψηλής συγγένειάς του, με αποτέλεσμα η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ να προκαλεί την ενεργοποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στη συντήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η DBP παρουσιάζει ιδιαίτερο πολυμορφισμό, με τρεις κοινές αναγνωρισμένες παραλλαγές (GC1F, GC1S, GC2), που φαίνεται πως επηρεάζουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών. (29,30)

Οι μεταβολές που προκύπτουν στην αλληλουχία αμινοξέων στο μόριο της DBP φαίνεται ότι αλλοιώνουν τη συγγένεια δέσμευσης της DBP με τη βιταμίνη D, με το GC1F να έχει τη μεγαλύτερη συγγένεια για τους μεταβολίτες της βιταμίνης D και το GC2 τη χαμηλότερη. Οι μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν δείξει ότι οι πολυμορφισμοί rs7041 και rs4588 σχετίζονται με τα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}_3$ στην κυκλοφορία. Φορείς TT rs7041

(GC1S) και AA για rs4588 (GC2) σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D₃. Η επικράτηση αυτών των πολυμορφισμών διαφέρει μεταξύ των φυλετικών ομάδων.(31-33). Οι μαύροι και ασιατικοί πληθυσμοί είναι πολύ πιο πιθανό να φέρουν τη μορφή GC1f της DBP, ενώ οι λευκοί περισσότεροι συχνά παρουσιάζουν τη μορφή GC1S. Η GC2 μορφή είναι πιο συχνή σε άτομα ασιατικής και ευρωπαϊκής καταγωγής και σπάνια σε μαύρους.(34) Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη DBP γονότυπου υψηλότερης συγγένειας (GC1f / 1f) μείωσε την επίδραση της 25(OH)D στην έκφραση του γονιδίου στα μονοκύτταρα, σε σύγκριση με τις πολυμορφικές μορφές DBP χαμηλότερης συγγένειας (GC1s ή GC2), υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί DBP μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της 25(OH)D₃. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες, προκειμένου να εκτιμηθεί πλήρως η σημασία της βιοδιαθεσιμότητας έναντι της συνολικής συγκέντρωσης 25(OH)D₃ καθώς και 1,25(OH)₂D₃. (35, 36)

1.2.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Τόσο η 25(OH)D₂ όσο και η 25(OH)D₃ που παράγονται στο ήπαρ, μεταφέρονται στους νεφρούς, πάλι συνδεδεμένες με την DBP. Η πρωτεΐνη αυτή έχει μόνο μία δεσμευτική θέση, η οποία δεσμεύει την βιταμίνη D και όλους τους μεταβολίτες της. Μόλις 3% με 5% της ολικής πρωτεΐνης είναι δεσμευμένο από τη βιταμίνη D. Σαν αποτέλεσμα, η πρωτεΐνη αυτή δεν περιορίζει το ρυθμό μεταβολισμού της βιταμίνης D, εκτός εάν μεγάλες ποσότητες αποβληθούν στα ούρα, όπως στο νεφρωσικό σύνδρομο.(36) Στο νεφρικό σωληνάριο η είσοδος του συμπλέγματος 25(OH)D/DBP διευκολύνεται από τον υποδοχέα/διαμεσολαβητή για την ενδοκύττωση. (37) Τουλάχιστον δύο πρωτεΐνες που δρούν παράλληλα εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία: η κουμπουλίνη και η μεγαλίνη.(38) Η ανεπάρκειά τους έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση 25(OH)D στα ούρα, ανεπάρκεια της 1,25(OH)₂D και οστική νόσο (όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα).(39)

Στο νεφρικό σωληνάριο, η 25(OH)D αποδεσμεύεται από την DBP. Στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα περιέχονται 2 ένζυμα, η 1-α-υδροξυλάση (CYP27B₁) που συμβάλλει στην παραγωγή της 1,25(OH)₂D, της δραστικής μορφής της βιταμίνης D, και η 24-α-υδροξυλάση (CYP24) που οδηγεί στον σχηματισμό ενός ανενεργού μεταβολίτη, της 24,25(OH)₂D. (40-42) Και τα δύο

ένζυμα αποτελούν παράγοντες του συστήματος P-450. Μελέτες σε ζώα με ανεπάρκεια βιταμίνης D, έδειξαν ότι το εγγύς νεφρικό σωληνάριο είναι η βασική θέση παραγωγής της 1,25(OH)₂D. Σε αντίθεση, από μελέτες σε νεφρούς υγιών ατόμων, αποδείχθηκε ότι το προέχον σημείο έκφρασης της 1-α-υδροξυλάσης, είναι ο άπω νεφρώνας, κάτω όμως από συνθήκες βιταμινικής επάρκειας.(42)

1.2.3α. 1α-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ

Ο νεφρός είναι η κύρια, πηγή 1,25 (OH)₂D. Σε αντίθεση με την 25-υδροξυλίωση, υπάρχει μόνο ένα ένζυμο που αναγνωρίζεται ότι έχει δράση 1α-υδροξυλάσης της 25(OH)D, και αυτό είναι το CYP27B1. Αυτό το ένζυμο κλωνοποιήθηκε και υποβλήθηκε σε προσδιορισμό αλληλουχίας από τέσσερις διαφορετικές ομάδες μέσα στο ίδιο έτος. (43-46)

Η CYP27B1 έχει υψηλό βαθμό ομολογίας με τα άλλα μιτοχονδριακά ένζυμα που μετέχουν στον μεταβολισμό της βιταμίνης D, όπως το CYP27A1 και CYP24A1. Αν και οι νεφροί αποτελούν την κύρια πηγή της 1,25(OH)₂D που υπάρχει στην κυκλοφορία, το ένζυμο εκφράζεται και σε άλλους ιστούς:

α) στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος, του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη, β) στους ενδοκρινείς αδένες όπως οι παραθυρεοειδείς, τα νησίδια του παγκρέατος, ο θυρεοειδής αδένας, οι όρχεις, οι ωοθήκες και ο πλακούντας, γ) στα κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως τα μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, δ) στους οστεοβλάστες και στα χονδροκύτταρα, και ε) σε μια ποικιλία όγκων που προέρχονται από τα παραπάνω κύτταρα. (47)

Σε αντίθεση με τις ηπατικές 25-υδροξυλάσεις, η νεφρική 1α-υδροξυλάση ρυθμίζεται αρχικά από τρεις ορμόνες: την παραθορμόνη (PTH), τον αυξητικό παράγοντα 23 των ινοβλαστών (FGF23) και από την ίδια την 1,25(OH)₂D. Η PTH διεγείρει, ενώ οι FGF23 και 1,25 (OH)₂D αναστέλλουν το CYP27B1. Το αυξημένο ασβέστιο καταστέλλει το CYP27B1, κυρίως μέσω καταστολής της PTH, ο αυξημένος φώσφορος καταστέλλει το CYP27B1, κυρίως με διέγερση του FGF23, αν και αυτά καθαυτά τα ιόντα μπορούν να έχουν άμεσες επιδράσεις στο νεφρικό CYP27B1.(47,48)

Η παραθορμόνη διεγείρει το cAMP, και τα προϊόντα αυτής της διέγερσης φαίνεται ότι αποτελούν τον άμεσο διεγέρτη του CYP27B1 γονιδίου. Ωστόσο, ο

ακριβής μηχανισμός διέγερσης δεν είναι ξεκάθαρος και μπορεί να περιλαμβάνει τον παράγοντα μεταγραφής C/EBPβ που δρα ως αναστολέας του «ορφανού» υποδοχέα NR4A₂.(49)

Παρομοίως, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο FGF23 αναστέλλει το CYP27B₁ παραμένει ασαφής. Τα σήματα FGF23, μέσω επιλεγμένων υποδοχέων FGF, υφίστανται μόνο με την παρουσία του υποδοχέα Klotho, αλλά και αυτών ο ρόλος στην έκφραση του CYP27B₁ παραμένει ασαφής. (50)

Η 1,25(OH)₂D περιορίζει τη δράση του CYP27B₁, αναστέλλοντας τη λειτουργία της παραθορμόνης και αυξάνοντας την παραγωγή FGF23, καθώς και μειώνοντας τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D, μέσω διέγερσης του καταλυτικού ενζύμου CYP24A₁. Η 1,25(OH)₂D, επίσης, αναστέλλει άμεσα την έκφραση του CYP27B₁ στο νεφρό, μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού.(51)

Η παραγωγή 1,25(OH)₂D μπορεί να διεγερθεί από τον IFN και από άλλες κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της TNF, της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και της IL-2. (52) Αν και η PTH δεν έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει τη δραστηριότητα του CYP27B₁ στα μακροφάγα, ο FGF23 έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι δρα ανασταλτικά. (53)

Στα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων, ωστόσο, βρέθηκε ότι ο FGF23 διεγείρει την έκφραση του CYP27B₁, έτσι οι δράσεις του δεν είναι πάντα ανασταλτικές. (54)

Η επαγωγή και /ή η λειτουργία της CYP24A₁ στα μακροφάγα, σε απόκριση της δράσης της 1,25(OH)₂D, αμβλύνεται, και δεν παρέχει ουδό ασφαλείας, ο οποίος απαντάται στα κερατινοκύτταρα. (55) Ο μηχανισμός φαίνεται να περιλαμβάνει την έκφραση μιας ελλειπτικής μορφής του CYP2. Αυτή, υποτίθεται ότι δρα ως επικρατούσα-αρνητική μορφή του CYP24A₁, δεσμεύοντας την 1,25(OH)₂D μέσα στο κυτταρόπλασμα και αποτρέποντας τον καταβολισμό της.(56)

1.2.3β. 24-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ

Το CYP24A₁ είναι η μόνη αναγνωρισμένη 24-υδροξυλάση που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της βιταμίνης D. Έχει δραστηριότητα 24-υδροξυλάσης και 23-υδροξυλάσης, η αναλογία της οποίας εξαρτάται από το είδος. (57) Στον άνθρωπο η αντικατάσταση της γλυκίνης στη θέση 326 από αλανίνη, έχει ως αποτέλεσμα η CYP24A₁ να δρα ως

3-υδροξυλάση.(58,59,60)

Η οδός της 24-υδροξυλάσης έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό του βιολογικά ανενεργού καλσιπροϊκού οξέος, ενώ η οδός της 23-υδροξυλάσης καταλήγει στην παραγωγή της βιολογικά δραστηκής 1,25-26,23 λακτόνης. Η 1,24,25(OH)₃D έχει μεγάλου βαθμού συγγένεια με τον VDR και ως εκ τούτου είναι βιολογικά δραστηκή. Επειδή φαίνεται ότι τόσο η 1,25 (OH)₂D όσο και η 24,25(OH)₂D απαιτούνται για τη βέλτιστη ενδοχονδριακή μορφοποίηση των οστών, ίσως η 24,25 (OH)₂D να επιδρά στην πλάκα ανάπτυξης. Συνεχώς κερδίζει έδαφος η άποψη της ύπαρξης ενός υποδοχέα της 24,25(OH)₂D στα χονδροκύτταρα. Απώλεια του CYP24A1, οδηγεί σε εξάλειψη όλων των 24-υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα ελαττωματική επιμετάλλωση του μεμβρανώδους και όχι του χόνδρινου οστού (61).

Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το CYP24A1 σε παιδιά με ιδιοπαθή υπερασβεστιαμία της παιδικής ηλικίας, που εμφανίζουν σοβαρή υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία και νεφρασβέσωση, μειωμένη PTH, χαμηλή 24,25(OH)₂D και φυσιολογικές προς υψηλές τιμές 1,25(OH)₂D (62). Έτσι, φαίνεται ότι η κύρια λειτουργία του CYP24A1 είναι η πρόληψη της συσσώρευσης τοξικών επιπέδων 1,25(OH)₂D και 25(OH)D. Η ρύθμιση του CYP24A1 και του CYP27B1 είναι αμοιβαία, τουλάχιστον στον νεφρό. Ουσιαστικά, σε όλα τα κύτταρα στα οποία εκφράζεται, το CYP24A1 επάγεται σε μεγάλο βαθμό από 1,25(OH)₂D και χρησιμεύει συχνά ως δείκτης απόκρισης του κύτταρου στην 1,25(OH)₂D. Εν μέρει η PTH εξασθενεί την επαγωγή του CYP24A1 από την 1,25(OH)₂D, αυξάνοντας την αποικοδόμηση του CYP24A1 mRNA, μέσω της οδού cAMP / PKA. (63,64) .

Ωστόσο, στους οστεοβλάστες, η PTH ενισχύει την επαγωγή της μεταγραφής του CYP24A1 από την 1,25(OH)₂D μέσω του της ίδιας οδού cAMP / PKA (Armbrecht et al., 1998), που απεικονίζει το γεγονός ότι η ρύθμιση των ενζύμων που μεταβολίζουν τη βιταμίνη D είναι ειδική για τα κύτταρα. (65)

Ο FGF23 αυξάνει την έκφραση του CYP24A1 στους νεφρούς, αλλά ο μηχανισμός είναι ασαφής και η επίδρασή του στην έκφραση του CYP24A1 σε άλλους ιστούς, που ανταποκρίνονται στον FGF23, δεν έχει μελετηθεί (66)

Δεδομένου, ότι ο κύριος ρόλος του CYP24A1 είναι ο έλεγχος των επιπέδων 1,25(OH)₂D στους ιστούς και ότι ορισμένες κακοήθειες έχουν αυξημένη έκφραση του CYP24A1,όπως υποστηρίζουν ο Anderson και οι

συν., έχουν καταβληθεί προσπάθειες για την ανάπτυξη αναστολέων του CYP24A1, επιδιώκοντας την αύξηση των ενδογενών επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ σε όγκους με την ελπίδα να αυξηθούν τα αντιπολλαπλασιαστικά / διαφοροποιητικά αποτελέσματα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ σε αυτά τα κύτταρα. Ορισμένες αζόλες, όπως η κετοконаζόλη, αναστέλλουν τη δράση του CYP24A1, αλλά με μικρή εξειδίκευση σε σχέση με άλλα CYPs, συμπεριλαμβανομένου του CYP27B1.(67)

Το VID-400, ένα παράγωγο ιμιδαζόλης, αναπτύχθηκε και αποδείχθηκε ότι έχει 40-πλάσια εκλεκτικότητα για το CYP24A1, έναντι του CYP27B1 τουλάχιστον στα κερατινοκύτταρα (68). Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκε το CTA091, ένα ανάλογο βιταμίνης D, με πλευρική αλυσίδα 24 (S)-NH φαινυλ σουλφοξυμίνης D-δακτυλίου, η οποία δεν δεσμεύεται από την VDR αλλά είναι εξαιρετικά επιλεκτική για την αναστολή του CYP24A1 (69)

Αλλά ανάλογα βιταμίνης D όπως το CTA018 έχουν αμφότερα συνεργική δράση με τον VDR, αλλά και επιλεκτική ανταγωνιστική δράση για την έκφραση του CYP24A1 (Posner et al., 2010). Το CTA018 βρίσκεται στη φάση II μιας κλινικής δοκιμής για δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (Cytochroma), αλλά όχι για καρκίνο.(69)

1.2.3γ. 3-ΕΠΙΜΕΡΑΣΗ

Για πρώτη φορά η δράση της 3-επιμεράσης (3-epi) αναγνωρίστηκε στα κερατινοκύτταρα, όπου σχηματίσθηκε η 3-epi μορφή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. (70) Έχει, επίσης, αναγνωριστεί και σε άλλα κύτταρα όπως τα καρκινικά κύτταρα του κόλον, τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων, τους οστεοβλάστες, τα κύτταρα που προέρχονται από ηπατοκύτταρα (HepG2), αλλά όχι στον νεφρό (71) Ακόμη δεν έχει καθορισθεί και προσδιοριστεί η αλληλουχία του ενζύμου. Η 3 επιμεράση επιφέρει τον ισομερισμό της C-3 υδρόξυ-ομάδας του δακτυλίου A όλων των φυσικών μεταβολιτών της βιταμίνης D, από τον προσανατολισμό α προς β. Αυτό δεν περιορίζει τη δράση των CYP27B1 ή CYP24A1. Ωστόσο, το επιμερές C-3 της $25(\text{OH})\text{D}$ δεσμεύεται σε μικρότερο βαθμό από την DBP σε σχέση με την $25(\text{OH})\text{D}$ και το C-3 επιμερές της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ έχει μειωμένη συγγένεια με τον VDR σε σχέση με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, μειώνοντας έτσι τη μεταγραφική και την περεταίρω βιολογική του δραστηριότητα.(72). Παραδόξως, ωστόσο, είναι ισοδύναμη με την

1,25(OH)₂D, σε σχέση με την καταστολή της PTH.

Κλινικά, το ενδιαφέρον για την επιμεράση C-3 προκύπτει επειδή το επιμερές C-3 της 25(OH)D, [ή 1,25(OH)₂D] δεν διακρίνεται από την 25(OH)D, [ή 1,25 (OH)₂D] με την υγρή χρωματογραφία-φασματοσκοπία μάζας χωρίς ειδικές χρωματογραφικές μεθόδους. Έτσι, η μέτρηση της 25(OH)D χρησιμοποιώντας την φασματοσκοπία μάζας, έχει ως αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένη τιμή που οφείλεται στο γεγονός ότι το δείγμα περιέχει το επιμερές C-3. Το θέμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την αξιολόγηση των επιπέδων της 25(OH)D στα βρέφη, όπου τα επίπεδα του επιμερούς C-3 της 25(OH)D μπορεί να είναι ίσα ή μεγαλύτερα από τα επίπεδα της 25(OH)D. Ωστόσο, τα επίπεδα του C-3, και στους ενήλικες, μπορεί να είναι σημαντικά. Δεδομένου ότι το επιμερές C-3 έχει βιολογική δράση και ότι τα επιμερή μπορούν να διαχωρισθούν πριν από τη φασματοσκοπία μάζας, μπορεί να έχει νόημα η μέτρηση και των δύο επιμερών, προκειμένου να σχηματισθεί μια περισσότερο ολοκληρωμένη εικόνα της βιταμινικής κατάστασης D, τουλάχιστον στα μελλοντικά ερευνητικά πρωτόκολλα ή όταν αξιολογούνται δείγματα βρεφών.(73).

Σε αυτό το σημείο, δεν είναι σαφές εάν το κόστος/όφελος της πρόσθετης αυτής μέτρησης, δικαιολογεί την εφαρμογή της σε δείγματα ενηλίκων τα οποία μετρούνται συστηματικά.

1.2.4. CYP11A1

Πρόσφατα, εντοπίστηκε μια εναλλακτική οδός ενεργοποίησης της βιταμίνης D, τουλάχιστον στα κερατινοκύτταρα. Πρόκειται για την 20-υδροξυλίωση της βιταμίνης D από το CYP11A1 (74).

Το προϊόν, 20(OH)D, ή ο μεταβολίτης, 20,23(OH)₂D φαίνεται να έχει δραστηριότητα παρόμοια με 1,25(OH)₂D, τουλάχιστον σε μερικές λειτουργίες. Κατά πόσο αυτή η οδός μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές στο φαινότυπο, μεταξύ των ζώων και των ανθρώπων, που δεν έχουν VDR, σε σύγκριση με αυτούς που στερούνται CYP27B1, παραμένει προς συζήτηση. (74)

1.2.5. VDR

Οι βιολογικές δράσεις, και συγκεκριμένα οι γενομικές δράσεις της 1,25(OH)₂D, λαμβάνουν χώρα με τη διαμεσολάβηση του VDR. Ο VDR είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος ανήκει στην ομάδα των πυρηνικών

υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, (πχ των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος, των θυρεοειδικών ορμονών, των ορμονών του φύλου). Στον άνθρωπο, το γονίδιο το υπεύθυνο για τον VDR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12.(388)

Αποτελείται από 3 περιοχές. α)Ένα αμινοτελικό άκρο το οποίο συνδέεται με το DNA. Το άκρο αυτό περιέχει δύο δακτύλους ψευδαργύρου, με τους οποίους συνδέεται με το DNA σε ευδιάκριτες θέσεις(VDREs). β)Ένα καρβοξυτελικό άκρο, το οποίο αναγνωρίζει την 1,25. γ) Μια ενδιάμεση περιοχή η οποία συνδέει τις δύο προηγούμενες περιοχές. Η δομή της περιοχής της συνδεδμένης με το σύμπλοκο 1,25, βρέθηκε ότι αποτελείται από 12 έλικες. Η τελική έλικα χρησιμεύει ως ρυθμιστικός μηχανισμός. Περικλείει το ήδη ενσωματωμένο σύμπλοκο και σχηματίζει μια διεπαφή με τα συνένζυμα, όπως επίσης διευκολύνει την αλληλεπίδραση του VDR με τους ετεροδημερείς partner, γενικά με τον RXR. Ο VDR ο οποίος είναι συνδεδμένος στις VDRE θέσεις, στρατολογεί συμπλέγματα συνρρυθμιστικά, που είναι απαραίτητα για την γενομική δράση. Αυτά τα συμπλέγματα μπορεί να έχουν τόσο γονιδιακή όσο και κυτταρική ειδικότητα, επιτρέποντας στην 1,25(OH)₂D να έχει επιλεκτική δράση μεταξύ των κυτταρικών τύπων. Το προφίλ των θέσεων δέσμευσης του VDR και των ενεργοποιημένων γονιδίων ποικίλλει από κύτταρο σε κύτταρο. Επιπλέον, αυτές οι θέσεις σύνδεσης του VDR μπορεί να είναι οπουδήποτε στο γονιδίωμα. Αυτές οι θέσεις γενικά σχετίζονται με δεσμευτικές θέσεις πρόσδεσης για άλλους μεταγραφικούς παράγοντες.(388)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

2.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σημαντικές αλλαγές συμβαίνουν, όχι μόνο στη συγκέντρωση και το μεταβολισμό της βιταμίνης D, αλλά και στη συγκέντρωση του ασβεστίου. Οι συνολικές συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό της μητέρας μειώνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης, για να φθάσουν σε μια τιμή της τάξης των 2-2,2 mmol / L στον δεύτερο μήνα της κύησης. Επειδή το 50% του ασβεστίου δεσμεύεται στον ορό από την αλβουμίνη, η υποαλβουμιναιμία στην κύηση, που είναι αποτέλεσμα της αύξησης του εξωκυττάριου όγκου, ευθύνεται, εν μέρει, για τη μείωση αυτή.(75,76). Σε αντίθεση, οι συγκεντρώσεις του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό υπόκεινται σε ελάχιστες αλλαγές.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό ποικίλλουν ανάλογα με την πρόσληψη και σύνθεση βιταμίνης D, την εποχή, και τη γεωγραφική θέση. Επίσης, οι συγκεντρώσεις της στον ορό σε εγκύους είναι είτε παρόμοιες, είτε χαμηλότερες, από εκείνες στις μη έγκυες γυναίκες. Παρόλο που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εάν η υδροξυλίωση της βιταμίνης D στο ήπαρ επηρεάζεται από την εγκυμοσύνη αυτή καθαυτή, έχει αναφερθεί η διαφοροποίηση διαφόρων τύπων κυτοχρώματος P450 κατά τη διάρκεια της κύησης. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα μιας εναλλακτικής ηπατικής υδροξυλίωσης θα πρέπει να εξετασθεί.(77,78)

Από την άλλη πλευρά τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D στην κυκλοφορία παρουσιάζουν σημαντική αύξηση.(77,78). Συγκεκριμένα διπλασιάζονται στην αρχή της κύησης, για να φθάσουν τα επίπεδα των 300-700 pmol/lit προς το τέλος της εγκυμοσύνης. Η υπόθεση του υπερπαραθυρεοειδισμού στην κύηση, είχε χρησιμοποιηθεί σαν μία εξήγηση της αύξησης αυτής. (79-81). Μεταγενέστερες μελέτες καθιστούν τη δράση της PTH αμφιλεγόμενη. Σε μία μελέτη, έγιναν μετρήσεις σε 14 υγιείς έγκυες γυναίκες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Οι τιμές της PTH διατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε αντίθεση με τις τιμές της 1,25(OH)₂D οι οποίες αυξήθηκαν σημαντικά.(78) Από μελέτες

σε κουνέλια έχει αποδειχθεί ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο πλάσμα της μητέρας, οφείλονται στην πραγματικότητα σε αυξημένο ρυθμό παραγωγής και όχι σε μειωμένη μεταβολική κάθαρση. (82) Στον άνθρωπο, ένα μέρος του δραστικού μεταβολίτη, που υπάρχει στην κυκλοφορία, αποδείχθηκε ότι προέρχεται από τα μητρικά κύτταρα του φθαρτού (decidual). (83-85)

Το νεφρικό ένζυμο 1-α-υδροξυλάση (CYP27B1) φαίνεται να έχει ξεφύγει από τους συνήθεις μηχανισμούς της ανάδρασης. Αν και η αυξημένη σύνθεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ από τους νεφρούς της μητέρας, στη διάρκεια της κύησης, μένει να αποδειχθεί, ωστόσο, ένα ποσοστό του κυκλοφορούντος αυτού, ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, προέρχεται από εξωνεφρικές θέσεις, όπως τα μητρικά κύτταρα του φθαρτού. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι όχι περισσότερο από 1% της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της υπάρχουν στο πλάσμα σε ελεύθερη μορφή, το υπόλοιπο είναι δεσμευμένο με την VDR. Η συγκέντρωση της VDR στον ορό αυξάνεται στην κύηση. Παρόλα αυτά, προς το τέλος της εγκυμοσύνης, υπάρχει μια αύξηση της ποσότητας της ελεύθερης $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό, και οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο πλάσμα της μητέρας και του εμβρύου συσχετίζονται. (86)

Η οστεοκαλσίνη είναι μια εξειδικευμένη οστική πρωτεΐνη, που απελευθερώνεται από τους οστεοβλάστες στην κυκλοφορία, ανάλογα με το ρυθμό του σχηματιζόμενο οστού. Η σύνθεση της οστεοκαλσίνης από τους οστεοβλάστες διεγείρεται από τη δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και επηρεάζεται από την PTH. (87,88)

Από τους Cole και τους συν., και Rodin και συν., παρατηρήθηκε ότι οι συγκεντρώσεις οστεοκαλσίνης στον ορό είναι χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες, από το μέσο της εγκυμοσύνης έως και τον τοκετό. Η αιτία της μείωσης αυτής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει αδιευκρίνιστη, αν και παράγοντες διαφορετικοί από την PTH ή την καλσιτριόλη πιθανό να είναι υπεύθυνοι. (89,90)

Οι Farrugia και οι συν. ανέφεραν χαμηλές συγκεντρώσεις της οστεοκαλσίνης στο πλάσμα, κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της εγκυμοσύνης σε πρόβατα, ενώ οι συγκεντρώσεις αυξήθηκαν μέσα στις επόμενες 20 ημέρες μετά τον τοκετό. Οι ίδιοι αποκλείουν κάθε σημαντική συμβολή του νεφρού ή του πλακούντα στις μεταβολές της συγκέντρωσης της κυκλοφορούσας οστεοκαλσίνης, κατά τη διάρκεια κανονικής εγκυμοσύνης στα πρόβατα. Επιπλέον, στα πρόβατα και στους ανθρώπους, δεν υπάρχει

εμβρυϊκή μεταφορά οστεοκαλσίνης. (91)

Οι Purdie και συν., από μελέτη σε ένα μικρό αριθμό γυναικών, χρησιμοποιώντας στατικές ιστομορφομετρικές μετρήσεις οστών, έδειξαν ότι ο σχηματισμός των οστών μειώθηκε αμέσως μετά τον τοκετό. Αν και αυτή η παρατήρηση μπορεί να εξηγήσει τη μείωση της συγκέντρωσης οστεοκαλσίνης στον ορό, η σχέση μεταξύ της λειτουργίας των οστεοβλαστών, έτσι όπως αυτή υποδεικνύεται από την παραγωγή της οστεοκαλσίνης, και του σχηματισμού οστών, παραμένει προς διερεύνηση. (92)

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η επίδραση της αυξημένης συγκέντρωσης στον ορό της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, όταν η πρόσληψη του ασβεστίου είναι επαρκής, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αντισταθμισθεί ο φυσιολογικός μηχανισμός της απώλειας του ασβεστίου ή της μεταφοράς του στο έμβρυο (δηλαδή, 20 g κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου). (93).(94)

2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Η κατανόηση της φυσιολογίας του εμβρύου περιορίζεται σημαντικά από την σχετικά μη ικανοποιητική «προσβασιμότητα» στο ανθρώπινο έμβρυο. Προς το παρόν, οι μελέτες βασίζονται σε βιοχημικές μετρήσεις που λαμβάνουν χώρα κατά τη γέννηση. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ένας ισχυρός περιορισμός: η ομοιόσταση των ιχνοστοιχείων, τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογέννητο, μεταβάλλεται ταχύτατα τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό. Νέες πληροφορίες έρχονται από μελέτες οι οποίες στηρίζονται στις νεώτερες τεχνικές της παρακέντησης του ομφαλίου, στην πρώιμη εγκυμοσύνη ($10^{\text{η}}$ - $20^{\text{η}}$ εβδομάδα κύησης). (95.96)

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της $25(\text{OH})\text{D}$ και της $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ στην ομφαλική φλέβα με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στη μητρική κυκλοφορία. Αυτό υποδηλώνει ότι τα δύο παραπάνω σεκοστεροειδή διαχέονται εύκολα διαμέσου του πλακουντιακού φραγμού και οι «δεξαμενές» της βιταμίνης D του εμβρύου εξαρτώνται εξ ολοκλήρου από εκείνες της μητέρας του. (95,96)

Η εμβρυομητρική συσχέτιση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι πιο περίπλοκη. Σε ορισμένες μελέτες δεν αναφέρεται καμία συσχέτιση ανάμεσα στις μητρικές και εμβρυϊκές συγκεντρώσεις, ενώ σε άλλες έχει βρεθεί σημαντικά μεγάλη

συσχέτιση τόσο σε πρόωρα όσο και σε τελειόμηνα νεογνά.(97)

Όταν φαρμακολογική χορήγηση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ λαμβάνει χώρα, για την αντιμετώπιση του υποπαραθυρεοειδισμού, διαπλακουντιακή μεταφορά $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μπορεί να συμβεί. Οι συγγενείς δυσπλασίες των νεφρών ή των σπλάχνων, παρέχουν την ευκαιρία να εκτιμηθεί η σχετική συνεισφορά των διαφορετικών διαμερισμάτων της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας στη συγκέντρωση των μεταβολιτών της βιταμίνης D.(98)

Περιγράφεται ότι παρόλο που η νεφρική παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ βρίσκεται υπό την επίδραση της PTH, αυτό μπορεί να μην συμβαίνει στην περίπτωση της εγκυμοσύνης, καθώς τα επίπεδα της PTH μειώνονται στο μισό της τιμής πριν την εγκυμοσύνη και παραμένουν σε χαμηλά φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκειά της, εξαρτώμενα από τη φυλή και τη διατροφή. (98)

Ένα ισχυρό ερέθισμα, για τη διαπλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου και τη σύνθεση βιταμίνης D στον πλακούντα, είναι το πεπτιδίο το ανάλογο της PTH (PTHrP). Παράγεται από τους εμβρυικούς παραθυρεοειδείς και τον πλακούντα, και αυξάνει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Το PTHrP μεταφέρεται στη μητρική κυκλοφορία και ενεργεί μέσω του υποδοχέα PTH / PTHrP στους νεφρούς και τα οστά. Μεσολαβεί στην αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και συμβάλλει στη ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου και PTH κατά την εγκυμοσύνη. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στη διαδικασία ρύθμισης είναι η προλακτίνη και το πλακουντιακό γαλακτογόνο. Και οι δύο αυτές ορμόνες αυξάνουν την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο, μειώνουν τη νεφρική απέκκριση και διεγείρουν την παραγωγή PTHrP και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Τα γονίδια της προλακτίνης και του hPL έχουν VDREs. Τα επίπεδα στον ορό αυτών των ορμονών μπορεί να ρυθμισθούν από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.(98)

Ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας (IGF) κατέχει μείζονα ρόλο στην ανάπτυξη του πλακούντα και στην προσαρμογή της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Τα επίπεδα του IGF μεταβάλλονται στην κύηση. Ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας I (IGF-I), σημαντικός ρυθμιστής της ανάπτυξης του εμβρύου, διεγείρει την υδροξυλίωση της $25(\text{OH})\text{D}$, κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο, σε καλλιέργεια πλακουντιακών κυττάρων.(99)

Στα κύτταρα της ανθρώπινης τροφοβλάστης, σε αντίθεση με τα μακροφάγα, η έκφραση της CYP27A1 δεν αυξάνεται από TLR2 binding ligand.(99)

2.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

2.3.1. Πλακουντιακή σύνθεση των μεταβολιτών της βιταμίνη D

Πριν από το 1979, οι νεφροί θεωρούνταν το μοναδικό όργανο που παρήγαγε $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Η εξωνεφρική σύνθεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, υποστηρίχθηκε από την παρατήρηση της επίμονης παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ σε εγκυμονούντες ποντικούς που είχαν υποστεί νεφρεκτομή (100).

Αμέσως μετά τη δημοσίευση της παραπάνω μελέτης, υποστηρίχθηκε η πλακουντιακή σύνθεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Τόσο από τον ανθρώπινο φθαρτό, όσο και από τον ομογενοποιημένο πλακούντα ποντικών, συντέθηκε $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in vitro. Πλακουντιακά κύτταρα που απομονώθηκαν από ποντικούς, που είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D και επωάσθηκαν in vitro με $25(\text{OH})\text{D}$, μετέτρεψαν το υπόστρωμα σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ο πλακούντας στους ποντικούς εύκολα μπορεί να αποσυντεθεί σε δύο συστατικά, που αυθαίρετα ονομάζονται το μητρικό στοιχείο και το εμβρυικό στοιχείο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι στο μητρικό στοιχείο η $25(\text{OH})\text{D}$ -1α-υδροξυλάση είναι τρεις φορές πιο δραστική από ότι στο εμβρυικό στοιχείο. Τόσο στα ανθρώπινα πλακουντιακά κύτταρα, όσο και σε εκείνα των ποντικών, συντίθεται $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ καθώς και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.(101)

2.3.2. Πλακουντιακή μεταφορά της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της

Η βιταμίνη D και η $25(\text{OH})\text{D}$ περνούν παθητικά, δια μέσω του πλακούντα, τόσο στον άνθρωπο, όσο και στους ποντικούς και τα πρόβατα. Υπάρχουν δύο μείζονα θέματα που αφορούν την πλακουντιακή μεταφορά της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της. Πρώτον, εάν το έμβρυο χρειάζεται την $25(\text{OH})\text{D}$ της μητέρας του, ή μήπως μπορεί η μητρική βιταμίνη D να υδροξυλιωθεί στο εμβρυικό ήπαρ. Υπερτερεί η άποψη ότι η μητρική $25(\text{OH})\text{D}$ αποτελεί το βασικό εμβρυικό υπόστρωμα. Το δεύτερο θέμα αφορά τη μετακίνηση των υδροξυλιωμένων παραγώγων της βιταμίνης D, της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και της $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ δια μέσου του πλακούντα, εάν δηλαδή η μεταφορά γίνεται από τη μητέρα στο έμβρυο ή αντίστροφα. Ένα άλλο σχετικό ζήτημα είναι κατά πόσο τα διυδροξυλιωμένα παράγωγα της βιταμίνης D που σχηματίζονται στον

πλακούντα δρουν τοπικά στα πλακουντιακά κύτταρα σχηματίζοντας ένα παρακρινικό σύστημα, ή εισέρχονται στην μητρική και εμβρυική κυκλοφορία. Υποθετικές απαντήσεις στα δύο αυτά ζητήματα μπορεί να δοθούν στηριζόμενες σε έμμεσα διαθέσιμα δεδομένα. Όταν εγκυμονούνται ποντίκια υποβληθούν σε νεφρεκτομή, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ περνά από τον πλακούντα στην μητρική κυκλοφορία. Σε αντίθεση, η $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ δεν φαίνεται να περνά από το έμβρυο στην μητέρα. Στους ποντικούς ο πλακούντας φαίνεται ότι έχει περιορισμένη διαπερατότητα για τα διυδροξυλιωμένα παράγωγα της βιταμίνη D. Όταν ραδιοσημασμένη $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$ χορηγηθεί σε εγκυμονούντα, υποβιταμινικά ποντίκια, ένα ελάχιστο ποσό (1% της χορηγούμενης δόσης), ανιχνεύεται στο εμβρυικό αίμα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ωρών μετά τη χορήγηση. Όταν βιταμίνη D ή $25(\text{OH})\text{D}$ χορηγηθεί στο πρόβατο τα ανάλογα ποσά στην εμβρυική και μητρική κυκλοφορία είναι ίσα. (102)

Η συγκέντρωση της DBP στον ορό του εμβρύου είναι χαμηλότερη συγκριτικά με τον ορό της μητέρας. Το αποτέλεσμα είναι οι ελεύθεροι μεταβολίτες στο ορό του εμβρύου να βρίσκονται σε μεγαλύτερα ποσά απ' ό,τι στον ορό της μητέρας. Από τις παρατηρήσεις αυτές, μπορεί κανείς να συμπεράνει μια επιλεκτική διαπερατότητα του πλακούντα για τους μεταβολίτες της βιταμίνη D. Οι διυδροξυλιωμένοι μεταβολίτες της βιταμίνης D δεν μπορούν να περάσουν παθητικά από το έμβρυο στη μητρική κυκλοφορία. (102)

2.3.3. Πλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου

Στο ανθρώπινο έμβρυο συσσωρεύεται μέχρι 30 gr Ca στο τέλος της κύησης, ως αποτέλεσμα της πλακουντιακής μεταφοράς του Ca από τη μητέρα στο έμβρυο. Η ποσότητα του ασβεστίου στο έμβρυο είναι 100 mg, στη διάρκεια του 4^{ου} μήνα της κύησης, και αυξάνεται στα 30 gr, στο τέλος της κύησης. Ο ρυθμός μετακίνησης του Ca στον πλακούντα είναι καθορισμένος στα διάφορα είδη. Η διαδικασία μεταφοράς του Ca, διαμέσου του πλακούντα είναι ενεργής, όπως έχει καταδειχθεί από μια σειρά έμμεσων αποδείξεων. (103)

Για παράδειγμα, μελέτες του εμβρυικού πλακούντα των προβάτων έδειξαν ότι ο πλακούντας μεταφέρει ασβέστιο από την μητέρα- πρόβατο στο έμβρυο, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του Ca στο εμβρυικό αίμα. Επίσης, η αντικατάσταση του πλακούντα των προβάτων από μια ημιδιαπερατή

μεμβράνη, κατέστειλε την ωρίμανση του πλακούντα, αποδεικνύοντας ότι αυτή (η ωρίμανση δηλαδή) είναι μια κληρονομική ιδιότητα του πλακούντα.(103)

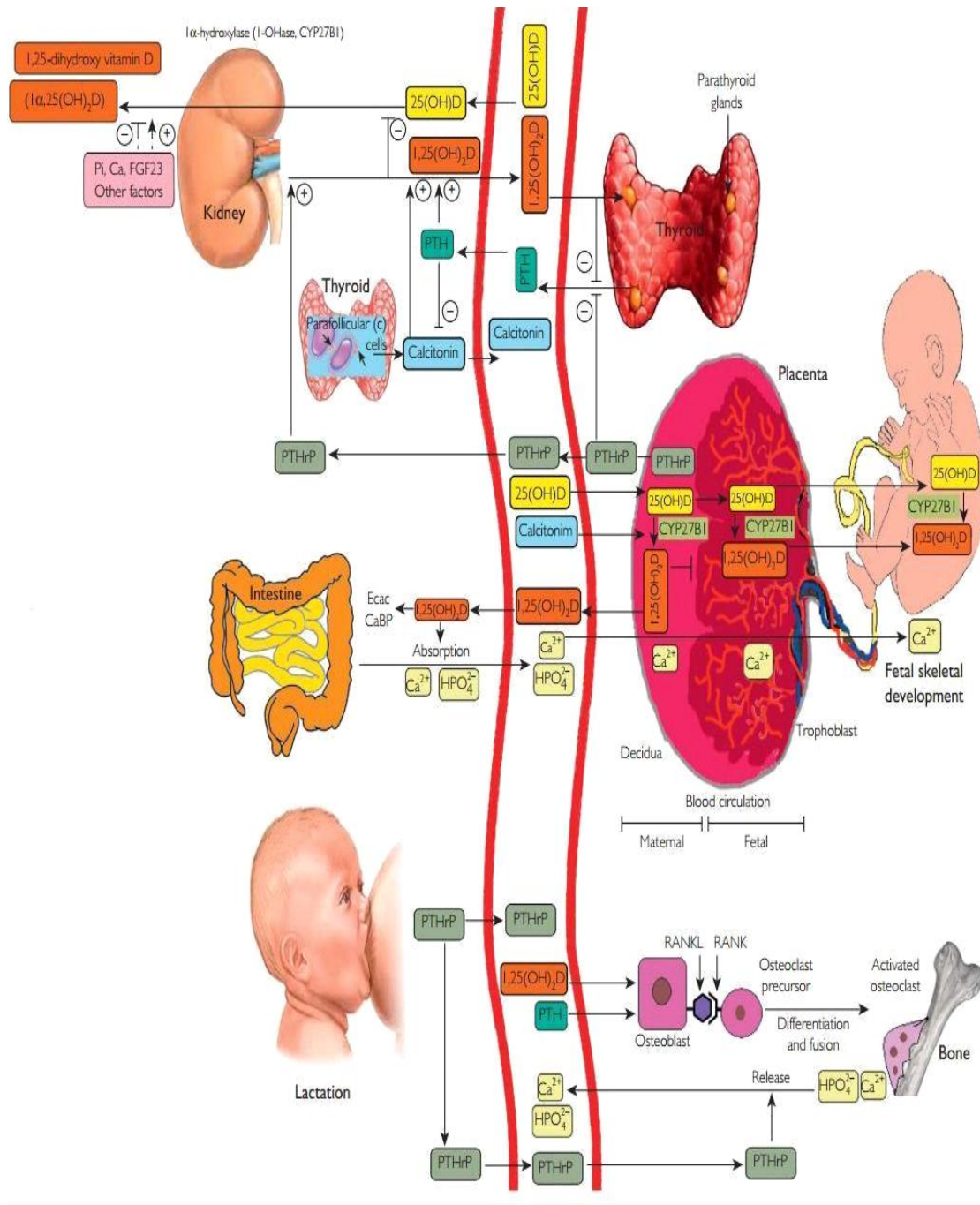
2.3.4. Ο ρόλος της βιταμίνη D στην πλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου

Η παρουσία της δεσμευτικής πρωτεΐνης του Ca, αφενός και της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης-υποδοχέα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, αφετέρου, έχουν ενοχοποιήσει τη βιταμίνη D ως την υπεύθυνη για την μεταφορά του Ca, διαμέσου του πλακούντα. Από μελέτες σε ποντικούς, ο υποδοχέας αυτός απομονώθηκε νωρίς στην κύηση, στη διάρκεια της 10^{ης} ημέρας. Απότομη στέρηση βιταμίνης D στην κύηση, προστατεύει από την αύξηση της εντερικής CaBP, που φυσιολογικά παρατηρείται στην κύηση. Η στέρηση όμως αυτή δεν έχει καμία επίδραση στην συγκέντρωση της CaBP στον πλακούντα και το εμβρυικό έντερο. Προφανώς, η σύνθεσή της είναι ανεξάρτητη από τη βιταμίνη D. Το ασβέστιο, σε νεογνά ποντικών με ανεπάρκεια βιταμίνη D, ήταν το ίδιο με εκείνο των νεογνών ποντικών με επάρκεια βιταμίνης. Πείραμα, σε πρόβατα και τα έμβρυά τους, απέδειξε έμμεση συμμετοχή της βιταμίνη D στη μεταφορά του Ca διαμέσου του πλακούντα. Οι φυσιολογικές τιμές του Ca στον πλακούντα αναστρέφονται, μετά από αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή του εμβρύου. Μετά τη νεφρεκτομή, η τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στους εμβρυικούς νεφρούς, ελαττώνεται, σε επίπεδα μη ανιχνεύσιμα. Έγχυση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στην εμβρυική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση των τιμών του Ca στον πλακούντα, σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η σύνθεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στους εμβρυικούς νεφρούς ρυθμίζει τη μεταφορά του Ca μέσω του πλακούντα.(102,103) Όποιος πάντως και εάν είναι ο μηχανισμός, φαίνεται ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ της εμβρυο-πλακουντιακής μονάδας ρυθμίζει τη μεταφορά του Ca διαμέσου του πλακούντα στα πρόβατα.

Συνοπτικά ο μεταβολισμός της βιταμίνης στην κύηση, αλλά και στη γαλουχία απεικονίζεται στο σχήμα 3.

Σχήμα 3

Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D Global Perspective -Hollick June2013
Mayo Clinic Proceedings, Volume 88, Issue 7 , Pages 720-755, July



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

3.1. ΠΗΓΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Πολύ λίγες τροφές περιέχουν βιταμίνη D. Λιπαρά ψάρια, όπως ο σολομός, οι σαρδέλες, η πέστροφα, η ρέγγα και το χέλι, περιέχουν ικανοποιητικές ποσότητες βιταμίνης D, όπως επίσης και το ήπαρ των ζώων. Ο κρόκος αυγού, το κρέας, το γάλα και τα προϊόντα του περιέχουν μικρά ποσά βιταμίνης D, αλλά αυτό ποικίλλει κατά τη διάρκεια των εποχών. Τέλος, η μαργαρίνη, μερικά δημητριακά, το εξανθρωποποιημένο γάλα αγελάδος της βρεφικής ηλικίας (formula), και μερικά γιαούρτια έχουν ενισχυθεί με βιταμίνη D. Η δερματική σύνθεση αποτελεί την κύρια φυσική πηγή της βιταμίνης D. (104)

3.2. ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

3.2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Η ηλιακή ακτινοβολία, που φθάνει στην επιφάνεια της γης, έχει θετικές αλλά και αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και το οικοσύστημα. Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελείται από την υπέρυθη, το οπτικό φάσμα και την UV ακτινοβολία. Από αυτή που διαπερνά την ατμόσφαιρα, μόνο μήκη κύματος της τάξης 290-4000nm φθάνουν στην επιφάνεια της γης. Η UV ακτινοβολία περιλαμβάνει μήκη κύματος <400 nm. Περαιτέρω διακρίνεται σε UVA (μήκη κύματος 315-400nm) και UVB (μήκη κύματος 280-315nm), το όζον και άλλα σύμπλοκα της UVC (μήκη κύματος 200-280nm), τα οποία δεν φθάνουν στην επιφάνεια της γης. Η UVB, που φθάνει στην επιφάνεια της γης, εξαρτάται από ποικίλους εξωγενείς παράγοντες, όπως η ηλιακή ζενίθ γωνία, τα στρώματα του όζοντος και άλλους γεωφυσικούς παράγοντες. Επίσης, διάφοροι ενδογενείς παράγοντες, σχετίζονται με την απορρόφηση της UVB από τον άνθρωπο. (105)

3.2.2α. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΗΝ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ)

Το φάσμα δράσης, αποτελεί το βασικό εργαλείο μελέτης της βιολογικής επίδρασης της ηλιακής ακτινοβολίας. (106) Η κύρια επίδραση της UV ακτινοβολίας είναι το ερύθημα του δέρματος και η σύνθεση της βιταμίνης D, για κάθε ένα από τα οποία είναι και διαφορετικό το φάσμα δράσης.(107) Για τη σύνθεση της βιταμίνης D το φάσμα δράσης περιορίζεται στο μήκος κύματος της UVB ακτινοβολίας. Οι Webb και Holick περιέγραψαν το φάσμα δράσης για τη σύνθεση της βιταμίνης D μετά από έκθεση των παιδιών στην UV ακτινοβολία και εκτίμησαν την μετατροπή της 7-δευδροχοληστερόλης σε προβιταμίνη D.(108) Η μέγιστη σύνθεση βιταμίνης επιτυγχάνεται στα 295-300nm.(109) Το κλάσμα του φάσματος της UV ακτινοβολίας που συμβάλλει στη σύνθεση της βιταμίνης D εξαρτάται από την τοποθεσία και την εποχή. Αντίθετα, η νέφωση, η ατμοσφαιρική ρύπανση και η αντανάκλαση του εδάφους ελάχιστα επηρεάζουν το ανωτέρω κλάσμα. Με εντατική UV ακτινοβολία το κλάσμα είναι σταθερό και η παραγωγή της UV μπορεί να εκτιμηθεί από το προκαλούμενο ερύθημα. Το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που προκαλεί ερύθημα, πρακτικά μετρά την έκθεση στην UVB ακτινοβολία και δείχνει για πόσο χρονικό διάστημα κάποιος μπορεί να εκτεθεί στον ήλιο.(110)

Πολλές έρευνες έχουν διερευνήσει τη σύνθεση βιταμίνης D μετά από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Οι ερευνητές όμως, δεν έχουν καταλήξει σε μια κοινή αποδοχή, για το πιο είναι το βέλτιστο εκείνο επίπεδο έκθεσης στη UV ακτινοβολία, το οποίο διασφαλίζει την παραγωγή και διατήρηση επαρκούς ποσότητας βιταμίνης D.(111). Η κύρια διαφωνία επικεντρώνεται γύρω από το ερώτημα, εάν η βέλτιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά από έκθεση σε υψηλή δόση UV ακτινοβολίας, ή μετά από έκθεση στον ήλιο, μεγάλου μέρους της επιφάνειας του σώματος. (112) Για αρκετά χρόνια, για τη μέτρηση της βιταμίνης D, που παράγεται μετά την έκθεση στον ήλιο, ακολουθούνταν ο κανόνας του Holick. Βάση αυτού, η έκθεση του ¼ του σώματος σε ¼ MEDs (minimal erythemal doses), ισοδυναμεί με χορήγηση από του στόματος 1000 IU βιταμίνης D.(113) Πρόσφατα, ο κανόνας αυτός αμφισβητείται, λόγω των πηγών της UV που είχαν χρησιμοποιηθεί αλλά και λόγω του φάσματος δράσης που είχε στηριχθεί.(114)

Η περιοχή του δέρματος που εκτίθεται στην ηλιακή ακτινοβολία, αλλά και ο τύπος του δέρματος, καθορίζουν το ποσό της παραγόμενης βιταμίνης D. Η

μετατροπή της 7-DHC σε προ-βιταμίνη είναι 6-10 φορές αποτελεσματικότερη στα άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Αυτό οφείλεται στο ότι η μελανίνη ανταγωνίζεται με τη βιταμίνη D στην απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας. (115) Επιπλέον, τα άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα συνθέτουν βιταμίνη D με χαμηλότερη δόση UV ακτινοβολίας. (116) Προτείνεται, οι περιοχές του δέρματος, που εκτίθενται στην ακτινοβολία, να είναι εκτεταμένες, προκειμένου να ελαττωθεί η διάρκεια έκθεσης. Όταν εκτίθεται μια ευρεία περιοχή του δέρματος στον ήλιο είναι ασφαλέστερο, δεδομένου, ότι η έκθεση, για μεγάλο χρονικό διάστημα στα άτομα με ανοιχτό χρώμα δέρματος, οδηγεί σε εγκαύματα, χωρίς να έχει ως αποτέλεσμα επιπλέον σύνθεση βιταμίνης D. (117)

Η έκθεση στον ήλιο πρέπει να διαρκεί για λίγα μόνο λεπτά στη διάρκεια του μεσημεριού, όταν το κλάσμα UVB/UVA κορυφώνεται. Η ηλιακή έκθεση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, τις άλλες ώρες της ημέρας, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. (118,119) **Η παραγωγή 25(OH)D εξαρτάται περισσότερο από τη διάρκεια της ημερήσιας έκθεσης στον ήλιο παρά από την ημερήσια δόση της UV ακτινοβολίας** (120). Ο Samanek και συν. αναφέρουν ότι, η έκθεση ολόκληρου του σώματος σε 1 MED, ισοδυναμεί με πρόσληψη από του στόματος 10-25 IU βιταμίνης D. Βάση των οδηγιών των Αυστραλών ερευνητών, σχετικά με την προτεινόμενη δόση πρόσληψης βιταμίνης D, προτείνεται ημερήσια έκθεση σε 1/3-1/6 MED, προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωση. Οι ερευνητές προτείνουν, στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D, να φροντίζουν να εκτίθεται μεγαλύτερο μέρος του σώματος τους στον ήλιο παρά να παραμένουν εκτεθειμένα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, δηλώνουν ότι δεν είναι πρακτικό να δημιουργηθεί ένας γενικός κανόνας για το πόσο ηλιακό φως είναι απαραίτητο. Και αυτό επειδή μια σειρά από μεταβλητές όπως ο τύπος του δέρματος, καθώς επίσης και οι συνήθειες του κάθε ατόμου, επηρεάζουν το παραγόμενο ποσό της βιταμίνης D. (121)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο, για ασφαλή έκθεση στον ήλιο, περιλαμβάνουν παραμονή κατά κύριο λόγο σε σκιά, ένδυση με T-shirt, χρήση καπέλου και γυαλιών ηλίου, καθώς και χρήση αντηλιακού σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η συμμόρφωση με αυτές τις οδηγίες έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή επαρκούς (>20 ng/ml) αλλά όχι της βέλτιστης ποσότητας βιταμίνης D (>30 ng/ml). (122) Η τιμή της βιταμίνης D και της

χοληστερόλης, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή της βιταμίνης. Έτσι, άτομα με χαμηλή τιμή βιταμίνης συνθέτουν γρηγορότερα βιταμίνη D μετά από έκθεσή τους στον ήλιο.(122-124)

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση της βιταμίνης D λαμβάνουν χώρα περίπου 30 ημέρες μετά την ηλιακή έκθεση (125). Αρκετές μελέτες εστιάζουν στην αύξηση της συγκέντρωσης της 25(OH)D, μετά από διάφορες περιόδους χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D. Εν τούτοις, μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παραγωγή βιταμίνης D μετά την έκθεση στη UV ακτινοβολία, ακολουθεί το ίδιο πρότυπο με την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης.(126)

3.2.2β. Άλλα αποτελέσματα της UVB

Η έκθεση στη UV έχει θετικές αλλά και αρνητικές επιπτώσεις. (127) Η συσχέτισή της με τον καρκίνο του δέρματος ήταν ήδη γνωστή από το τέλος του 19^{ου} αιώνα. (128) Αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρκίνο, τόσο του βασικού, όσο και του πλακώδους επιθηλίου. Ευθύνεται τόσο η UVA όσο και η UVB ακτινοβολία.(129) Επιπλέον, άτομα που κατοικούν σε νότια γεωγραφικά πλάτη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Οι ερευνητές ενοχοποιούν την έκθεση στη UV ακτινοβολία για το 20% του μελανώματος και το 99% των υπόλοιπων καρκίνων του δέρματος.(130)

Οι περισσότερες από τις θετικές επιδράσεις της UV ακτινοβολίας σχετίζονται με τη σύνθεση της βιταμίνης D. Άλλα θετικά αποτελέσματά της περιλαμβάνουν τη φωτοθεραπεία, ψυχολογικές επιδράσεις και την παραγωγή μονοξειδίου το αζώτου (NO). (131)

3.2.3. Παραγωγή βιταμίνης D μετά από έκθεση στη UV ακτινοβολία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Αντίστοιχα με ότι ισχύει και στον γενικό πληθυσμό, έτσι και στην κύηση, η συγκέντρωση της βιταμίνης D ποικίλλει, ανάλογα με την εποχιακή διακύμανση των επιπέδων της UVB. Υψηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D καταγράφονται το καλοκαίρι και το φθινόπωρο, ενώ χαμηλότερες το χειμώνα και την άνοιξη.(132-134)

Βασικοί παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη είναι η έκθεση στη UVB ακτινοβολία και η χορήγηση βιταμίνης D.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επιδράσουν είναι ο τύπος ένδυσης, η χρήση αντηλιακού και το κάπνισμα, ενώ η λήψη βιταμίνης από τις τροφές, η μάζα σώματος και η παχυσαρκία φαίνεται ότι δεν κατέχουν μείζονα ρόλο.(135-137,133)

Ωστόσο, οι μελέτες σχετικά με την έκθεση στην UVB ακτινοβολία στην εγκυμοσύνη και το ιδιάζοντα ρόλο της στην σύνθεση της βιταμίνης D, είναι περιορισμένες.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη κοορτής στη γέννηση, η οποία πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξαν ότι στην εγκυμοσύνη η σχέση έκθεσης στη UVB ακτινοβολία και η συγκέντρωση της 25(OH)D, δεν είναι γραμμική. (138)

Αυξημένη έκθεση, συνοδεύεται από αυξημένη σύνθεση, μεγαλύτερη όμως από την αναμενόμενη. Η δόση της UV που προκαλεί ερύθημα, χρησιμοποιείται ως μέτρο της έκθεσης στη UV ακτινοβολία. Αυτή ποικίλει ανάλογα με την εποχή του έτους, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στη διάρκεια του καλοκαιριού. Η δόση που προκαλεί ερύθημα μετρήθηκε στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ανάπτυξη του εμβρύου. Ο Javaid και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η εκτιμώμενη έκθεση στη UVB ακτινοβολία στο τέλος της κύησης μπορεί να θεωρηθεί προγνωστική της συγκέντρωσης της 25(OH)D της εγκύου, όπως επίσης και η χορήγηση συμπληρωμάτων στη μητέρα μπορεί να συσχετισθεί με τη συγκέντρωση της 25(OH)D.(139)

Ο σχεδιασμός, ο αριθμός των συμμετεχόντων και η ομοιογένεια του πληθυσμού αποτελούν σημαντικά χαρακτηριστικά των σχετικών μελετών. Παρά το γεγονός ότι η έκθεση στη ακτινοβολία είναι μείζων παράγοντας του καθορισμού του status της βιταμίνης D, η έκθεση στη UVB συνήθως δεν μετράται. Συνήθως προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας ατομικά ερωτηματολόγια έκθεσης στην ακτινοβολία, ή μετρώντας την UVB του περιβάλλοντος, μέτρηση που θεωρείται αντικειμενική. Η μέτρηση γίνεται με δοσιμετρία, με τη χρήση φασματογράφων. Με αυτό τον τρόπο συνεκτιμώνται και εξωγενείς παράγοντες, όπως η κάλυψη από σύννεφα, τα αερολύματα, το όζον και η αντανάκλαση του εδάφους. Τα επίπεδα της UV του περιβάλλοντος ποικίλουν, ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος, την εποχή του έτους, την ώρα της ημέρας και τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Οι μελέτες που χρησιμοποιούν

ερωτηματολόγια που αναφέρονται στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, προκειμένου να μελετηθεί η βιταμινική κατάσταση της εγκύου, δεν παρέχουν ακριβή στοιχεία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν έγκυρα σταθμισμένα ερωτηματολόγια, για τον ανωτέρω σκοπό. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρονται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, μεταξύ της αυτοαναφερόμενης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και της αντικειμενικής μέτρησης της UVB. Οι αυτοαναφερόμενες μετρήσεις ερμηνεύουν ένα μικρό μόνο ποσοστό της διακύμανσης των αντικειμενικών μετρήσεων, λόγω του ότι δεν λαμβάνουν υπ' όψιν προσωπικούς παράγοντες όπως η ηλιοπροστασία και η ένδυση. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες περιορίζονται μόνο στην έκθεση στην UVB, στο τελευταίο διάστημα της κύησης. (105)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Διακρίνονται σε κλασσικές και μη.

4.1. ΚΛΑΣΙΚΕΣ

4.1.1. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΟΣΤΑ

4.1.1α. Συσχέτιση ανάμεσα στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στον μεταβολισμό των οστών.

Η ομοιόσταση του ασβεστίου και ο μεταβολισμός των οστών είναι σε μεγάλο βαθμό αλληλένδετα. Το ασβέστιο αποτελεί μείζον συστατικό των οστών και παρέχει δύναμη στον σκελετό. Το οστό, με τη σειρά του, αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη ασβεστίου του σώματος. Η δομική ακεραιότητα των οστών εξαρτάται από την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου από τον ορό και επομένως έμμεσα από την εντερική απορρόφηση και τη νεφρική απορρόφηση του ασβεστίου. Από την άλλη πλευρά, σε περιπτώσεις αρνητικού ισοζυγίου ασβεστίου, ασβέστιο από τα οστά μπορεί να μεταφερθεί στην κυκλοφορία προκειμένου να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα ασβεστίου στην κυκλοφορία. Στον ενήλικα, προκειμένου να διατηρηθεί η οστική μάζα, τα οστά αναδιαμορφώνονται συνεχώς, και η απορρόφηση των οστών από τους οστεοκλάστες βρίσκεται σε ισορροπία με τον σχηματισμό οστίτη ιστού από τους οστεοβλάστες. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η επιμήκυνση των οστών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συντονισμένη ανάπτυξη και διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων. Φαίνεται ότι η VDR σηματοδότηση διαδραματίζει έμμεσο ρόλο στην ομοιόσταση των οστών, ρυθμίζοντας την απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου, και ελέγχοντας την ομοιόσταση των φωσφόρου. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από μελέτες σε ανθρώπους και σε ποντίκια με έλλειψη VDR ή CYP27B1, στις οποίες αποδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των οστών, σε περιπτώσεις ραχίτιδας ή οστεομαλακίας, διασώζονται, εάν υπάρχει επαρκής απορρόφηση ασβεστίου, η οποία εξασφαλίζεται από τη διατροφή.(140-146)

Πράγματι, τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό, σε VDR null ποντίκια,

μειώνουν την απόπτωση των υπερτροφικών χονδροκυττάρων, με αποτέλεσμα τη διεύρυνση και την πλάτυνση της επιφυσιακής πλάκας ανάπτυξης.(147) Επιπλέον, η παροχή ιχνοστοιχείων για την επιμετάλλωση των οστών είναι μειωμένη λόγω της υπασβεστιαϊμίας και της υποφωσφαταιμίας, οδηγώντας σε οστεομαλακία. Παρόλα αυτά, ο VDR έχει συγκεκριμένες δράσεις στα οστεογενετικά κύτταρα.(148)

4.1.1β. Ο ρόλος της οστεοβλαστικής / οστεοκυτταρικής VDR

σηματοδότησης στην ομοιόσταση των οστών.

Ο ρόλος της VDR σηματοδότησης σε περιπτώσεις θετικού ισοζυγίου ασβεστίου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, φαίνεται όμως ότι οι ιδιαίτερες δράσεις της πιθανώς εξαρτώνται από το στάδιο διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Από μελέτες σε ποντικούς με αδρανοποίηση του VDR, η VDR σηματοδότηση στα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα αλλά και στους οστεοβλάστες, έχει σαν αποτέλεσμα να επάγει την παραγωγή των οστεοκλαστών και την οστική απρρόφηση. (149) Από την άλλη πλευρά, η δραστηριότητα του VDR σε περισσότερο ώριμους οστεοβλάστες έχει αναβολική και αντι-καταβολική δράση και οδηγεί σε αύξηση της οστικής μάζας. (150,151)

Δεδομένου, ότι τα ποικίλα στάδια διαφοροποίησης της οστεογένεσης συνυπάρχουν, η φυσιολογική συσχέτιση των διαφορετικών, και μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις αντίθετων, επιπτώσεων της σηματοδότησης VDR στα οστεογόνα κύτταρα δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.(152,153)

Η VDR σηματοδότηση των οστεοβλαστών συμμετέχει στον μεταβολισμό του ασβεστίου, κυρίως στη διάρκεια αρνητικού ισοζυγίου του ασβεστίου, με κύριο στόχο τη διατήρηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Στην περίπτωση κατά την οποία η πρόσληψη ασβεστίου με τις τροφές είναι χαμηλότερη από τις ανάγκες του οργανισμού και το αποβαλλόμενο από τους νεφρούς ασβέστιο, τότε αυτό μετακινείται από τα οστά προς την κυκλοφορία, προκειμένου να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδά του στον ορό. (154)

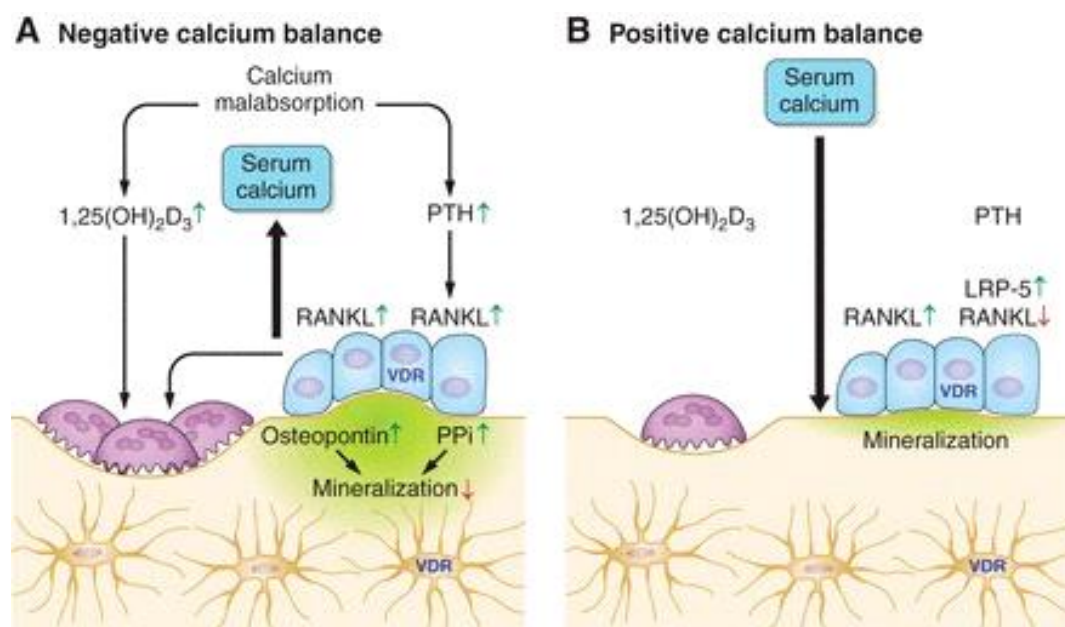
Συνέπεια αυτού του στόχου, είναι να αυξάνονται τα επίπεδα της PTH και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, με τελικό αποτέλεσμα την πλήρη «εξάντληση» των οστών από ασβέστιο. Η συνέπεια για τα οστά συνίσταται σε αυξημένη οστική

επαναρρόφηση, που συνοδεύεται από ελαττωμένη οστική επιμετάλλωση, με κόστος της σκελετικής ακεραιότητας. Η VDR σηματοδότηση ενισχύει την οστική απορρόφηση έμμεσα, ασκώντας δράση περισσότερο στους οστεοβλάστες παρά στους οστεοκλάστες. Συγκεκριμένα, η VDR σηματοδότηση στους οστεοβλάστες ασκεί άμεσο έλεγχο στη μεταγραφή, και στη συνέχεια στην έκφραση του RANKL. Ο RANKL δεσμεύεται από τον συγγενή υποδοχέα του RANK, σε πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών, αυξάνοντας τον σχηματισμό και τη δράση των οστεοκλαστών. Η δράση αυτή μπορεί να αποκλειστεί από την οστεοπροτογερίνη (OPG), τον φυσικό διαλυτό υποδοχέα του RANKL. (155,156)

Επίσης, στην περίπτωση αρνητικού ισοζυγίου ασβεστίου, εκτός από τη διέγερση της οστικής απορρόφησης, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ αναστέλλει την επιμετάλλωση της οστικής θεμέλιας ουσίας, συμβάλλοντας με τη σειρά της στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στην κυκλοφορία. (σχήμα 4)

Σχήμα 4

Skeletal effects of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ signaling



Christakos S, Dhawan P, et al Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016 Jan; 96(1): 365–408

4.1.1γ. VDR σηματοδότηση στα χονδροκύτταρα

Οι μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D δεν εκφράζονται μόνο στους οστεοβλάστες και τα οστικά κύτταρα. Η έκφραση του VDR είναι εμφανής και στα χονδροκύτταρα της επιφυσιακής πλάκας ανάπτυξης(157)

Σε νεαρά ποντίκια, η δράση του VDR στα χονδροκύτταρα ρυθμίζει την έκφραση του RANKL και με αυτό τον τρόπο την αναδόμηση του δοκιδώδους οστού. Επιπλέον, συμβάλλει έμμεσα στην παραγωγή FGF23 στα οστικά κύτταρα και ως εκ τούτου στην ομοιόσταση της βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα αυτά είναι μειωμένα σε πιο ώριμα ποντίκια.(158-160)

4.1.2 ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Η βασική δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και του VDR είναι η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Το συμπέρασμα αυτό βασίστηκε στην παρατήρηση, ότι τόσο οι φαινότυποι της οστικής επιμετάλλωσης, όσο και οι σκελετικοί φαινότυποι των ασθενών HVDRR (κληρονομική μορφή ραχίτιδας ανθεκτική στη βιταμίνη D), μπορεί να αντιστραφούν, εάν οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπισθούν με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου ή από του στόματος υψηλή δόση ασβεστίου.(161)

Επιπρόσθετα, όταν ποντίκια που στερούνται VDR υποβληθούν σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και λακτόζη τότε αυτά προστατεύονται από ραχίτιδα και οστεομαλάκυνση.(142,143,162)

Το γεγονός αυτό υποδεικνύει περαιτέρω ότι η μειωμένη επιμετάλλωση των οστών, ως συνέπεια ελαττωματικής VDR σηματοδότησης, είναι αποτέλεσμα διαταραχής της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο. Αν και οι μελέτες σε ασθενείς με HVDRR και σε ποντικούς VDR null επιβεβαιώνουν τη σπουδαιότητα του εντέρου στη ρύθμιση του ασβεστίου και της ομοιόστασης των οστών με τη μεσολάβηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη ρύθμιση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου μέσω της βιταμίνης D, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Ο πλέον μελετημένος μηχανισμός της απορρόφησης του ασβεστίου, με τη διαμεσολάβηση της βιταμίνης D, είναι το μοντέλο της διευκολυνόμενης (facilitated) διάχυσης. Στο μοντέλο αυτό, η διακυτταρική μεταφορά ασβεστίου είναι μια κορεσμένη διεργασία η οποία απαρτίζεται από τρία στάδια, τα οποία ρυθμίζονται από τη $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: 1) την είσοδο του ασβεστίου μέσω του διαύλου TRPV6 της βασικής μεμβράνης, 2) τη

σύνδεση του ασβεστίου με τη δεσμευτική πρωτεΐνη calbindin-D9k και 3) την αποβολή του ασβεστίου στην κυκλοφορία, διαμέσου της πλαγιοβασικής μεμβράνης, με τη βοήθεια του PMCA1b (163-166). Οι TRPV6 και calbindin-D9k έχουν αξιολογηθεί ως οι κύριοι εντερικοί στόχοι της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Αυτοί συσσωρεύονται και εκφράζονται στο έντερο (παρόμοια με τον VDR που εκφράζεται σε όλα τα τμήματα του λεπτού και του παχέος εντέρου). Η έκφρασή τους, επίσης, είναι ισχυρά συνδεδεμένη με την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης του διακυτταρικού ασβεστίου. Ωστόσο, μελέτες σε ποντίκια *Trpv6* και calbindin-D9k (S100g) KO δείχνουν ότι η μεταφορά του ασβεστίου με τη μεσολάβηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ είναι παρόμοια με την WT, απουσία TRPV6 ή calbindin, υποδηλώνοντας την αντιστάθμιση της μεταφοράς του ασβεστίου από άλλα κανάλια και άλλες πρωτεΐνες δέσμευσης, που δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί. Μία από τις δράσεις της calbindin, είναι η ρύθμιση της εισόδου του ασβεστίου, που προκαλείται από τον TRPV6. Επίσης, μπορεί να αποτρέψει τα τοξικά επίπεδα ασβεστίου από τη συσσώρευσή του στα εντερικά κύτταρα. Στο κυτταρόπλασμα, το ασβέστιο μπορεί να δεσμεύεται και από άλλες πρωτεΐνες δέσμευσης, εκτός από την calbidin. (167,168) Επιπλέον, τα ενδοκυτταρικά οργανίδια θα μπορούσαν επίσης να απομονώσουν το ασβέστιο στο εντερικό κύτταρο. Έχει επίσης προταθεί ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μπορεί να διεγείρει την ενεργή απορρόφηση του φωσφόρου, αν και ο μηχανισμός αυτός αποτελεί θέμα συζήτησης.(167)

Οι περισσότερες γνώσεις μας για τους μηχανισμούς της συμμετοχής της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στη ρύθμιση της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο, προέρχονται από μελέτες σε δωδεκαδάκτυλο. Παρά το γεγονός ότι μόνο 8-10% της απορρόφησης του ασβεστίου λαμβάνει χώρα στο δωδεκαδάκτυλο, η ικανότητα της απορρόφησης του στο τμήμα αυτό του εντέρου είναι πιο γρήγορη.(169)

Αν και λίγα είναι γνωστά για τη δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ σε άλλα μέρη του εντέρου, έχει προταθεί η σπουδαιότητα και άλλων περιοχών του εντέρου, εκτός του εγγύς λεπτού εντέρου. Η ρύθμιση της μεταφοράς ασβεστίου μέσω της βιταμίνης D και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ έχει αναφερθεί στον ειλεό, το τυφλό και το κόλον. (170-172)

Στο εγγύς τμήμα του εντέρου εκφράζεται το υψηλότερο ποσοστό του TRPV6. Μελέτες σε ποντικούς και ανθρώπους δείχνουν ότι μετά από

εκτεταμένη εκτομή του λεπτού εντέρου, όταν διατηρείται το κόλον, η συνολική απορρόφηση ασβεστίου είναι σημαντικά υψηλότερη. Συνοπτικά, τα απομακρυσμένα τμήματα του εντέρου, εκτός από το δωδεκαδάκτυλο, παίζουν σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου και στην κατάλληλη επιμετάλλωση των οστών. (173-175)

4.1.2α. ΠΑΡΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Εκτός από τη διακυτταρική μεταφορά ασβεστίου, αυτό μπορεί να απορροφηθεί μέσω παρακυτταρικής διαδρομής μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Οι πρώτες μελέτες σε πειραματόζωα, παρείχαν στοιχεία ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ αυξάνει την παρακυτταρική διαπερατότητα. (176,177)

Περισσότερες, πρόσφατες μελέτες, απέδειξαν ότι η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει την απορρόφηση του ασβεστίου εξίσου καλά παρακυτταρικά όσο και διακυτταρικά. Έτσι, η εντερική απορρόφηση ασβεστίου με τη μεσολάβηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι πιο πολύπλοκη από το μοντέλο των τριών βημάτων που έχει προταθεί. (178,179)

4.1.3. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου, που διηθείται μέσω του σπειράματος θα επαναπορροφηθεί τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω νεφρικό σωληνάριο. Το αποτέλεσμα είναι ότι στα ούρα εμφανίζεται μόνο το 1% έως 2% του διηθούμενου ασβεστίου. Περίπου το 65% του διηθημένου ασβεστίου επανααρροφάται παθητικά στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο, ανεξάρτητα από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, και ακολουθεί την κλίση συγκέντρωσης του νατρίου

Στο άπω νεφρικό σωληνάριο, η επαναρρόφηση ασβεστίου ρυθμίζεται από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και την PTH. Πραγματοποιείται με ενεργό διακυτταρικό μηχανισμό, και μοιάζει με την απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου. Το μοντέλο αποτελείται από την είσοδο ασβεστίου μέσω TRPV5, τη μεταφορά ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα με δέσμευσή του από την calbindin-D9k και calbindin-D28k και την απέκκριση ασβεστίου διαμέσου ανταλλάκτη νατρίου/ασβεστίου (NCX1) και της αντλία ασβεστίου 1b στο κυτταρόπλασμα. (180)

Από μελέτες σε πειραματόζωα, η απενεργοποίηση του TRPV5 έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση υπερασβεστιουρίας, αλλά διατηρούνται

φυσιολογικά τα επίπεδα του ασβεστίου σε αυτά τα πειραματόζωα, με αντισταθμιστική αύξηση της απορρόφησης του εντερικού ασβεστίου, το οποίο διεγείρεται από τα υψηλά επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό. (180) Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη ασβεστίου από το TRPV5 αποτελεί ένα στάδιο περιορισμού του ρυθμού της νεφρικής επαναπρόσληψης ασβεστίου.(181,182)

Μελέτες σε ποντικούς χωρίς Cyp27b1 έδειξαν, ότι σε αυτούς εμφανίζεται μειωμένη έκφραση των TRPV5, calbindin-D9k, calbindin-D28k και NCX1 mRNAs. Εν τούτοις, στα διαφορετικά στελέχη χωρίς VDR, μόνο το mRNA της calbindin-D9k ήταν σταθερά μειωμένο.(183) Παρ' όλα αυτά, οι ποντικοί χωρίς VDR εμφανίζουν μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου, όπως φαίνεται από τα δυσανάλογα επίπεδα ασβεστίου στα ούρα που οδηγούν σε υπασβεσταιμία (184, 185).

Εκτός από την PTH και την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, η α -Klotho και το FGF23 μπορούν επίσης να ρυθμίσουν την έκφραση του TRPV5. Προτείνονται δύο οδοί: το πρώτο μοντέλο δηλώνει ότι η α Klotho υδρολύει εξωκυτάρια υπολείμματα του TRPV5 και έτσι διασφαλίζει τη δέσμευση του TRPV5 στην κορυφαία (*apical*) πλασματική μεμβράνη(186).

Το δεύτερο μοντέλο, που προτάθηκε από μια πρόσφατη μελέτη, υποδηλώνει ότι η σηματοδότηση FGF23, μέσω του συμπλόκου FGFR1- α -Klotho στην πλαγιοβασική μεμβράνη, ρυθμίζει την ενδοκυτάρια διακίνηση και αφθονία του TRPV5 στην κορυφαία πλασματική μεμβράνη.(187) Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, ποντίκια που δεν είχαν α -Klotho και FGF23 παρουσιάζουν υπερασβεστιουρία.(187,188).

Τα εγγύς νεφρικά σωληνάρια είναι επίσης η κύρια θέση σύνθεσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και της απορρόφησης φωσφορικών. Όταν η ποσότητα φωσφόρου, που προσλαμβάνεται με τη διατροφή, είναι φυσιολογική, το 80% περίπου της διηθούμενης ποσότητας του φωσφόρου επαναρροφάται στα ούρα, κατά κύριο λόγο στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο. (189) Μεταφορά φωσφορικών, κατά μήκος του επιθηλίου του εγγύς νεφρικού σωληναρίου, πραγματοποιείται με τη διαμεσολάβηση των NPT2a και NPT2c και η ενέργεια που προέρχεται από τη μεταφορά νατρίου κάτω από την κλίση (*down its gradient*) χρησιμοποιείται για τη μεταφορά φωσφορικών στο κύτταρο. Αυτή η επαναρρόφηση φωσφορικών, στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο, ρυθμίζεται από

διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των FGF23, PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. (190)

Η PTH και ο FGF23 προάγουν την απώλεια νεφρικών φωσφορικών αλάτων, μειώνοντας την αφθονία των NPT2a και NPT2c. Η PTH διεγείρει τη λυσοσωμική αποικοδόμηση αυτών των μεταφορέων, ενώ ο FGF23 μειώνει την έκφρασή τους. (191, 192).

Ο τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται η έκφραση των NPT2a και NPT2c από τον FGF23 δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, δεδομένου ότι η α -Klotho, κατά κύριο λόγο εκφράζεται στα άπω νεφρικά σωληνάκια, ενώ οι επιδράσεις του FGF23 στην απορρόφηση των φωσφορικών αλάτων παρατηρούνται κυρίως στα εγγύς σωληνάκια. Ενδεχομένως, ο μικρός αριθμός των συμπλεγμάτων FGFR1- α -Klotho που βρίσκονται στα εγγύς σωληνάκια είναι επαρκής για τη σηματοδότηση. (193)

Από την άλλη πλευρά, πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, από τα άπω νεφρικά σωληνάκια, απελευθερώνεται ένας παρακρινικός παράγοντας από τους απομακρυσμένους σωληνίσκους που δρα στα παρακείμενα εγγύς σωληνάκια. (194)

Εκτός από την PTH και το FGF23, και η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μπορεί να ρυθμίζει την ομοιόσταση των φωσφορικών, αυξάνοντας την έκφραση του FGF23 στα οστεοκύτταρα και την έκφραση της α -Klotho στα άπω νεφρικά σωληνάκια, παράγοντες που διεγείρουν αμφότεροι την απώλεια νεφρικών φωσφορικών αλάτων. Έτσι, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ρυθμίζει την επαναρρόφηση του ασβεστίου και την απώλεια των φωσφορικών στους νεφρούς, ο μοριακός όμως μηχανισμός εξακολουθεί να μην έχει πλήρως διευκρινιστεί. (195)

4.2. ΠΑΡΑΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Από μια σειρά μελετών, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, φαίνεται πως η δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ δεν περιορίζεται μόνο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, τόσο των φυσιολογικών, όσο και των παθολογικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, ρυθμίζει πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, που σχετίζονται τόσο με την έμφυτη, όσο και με την επίκτητη κυτταρική άμυνα, την καρδιαγγειακή λειτουργία, με ατοπικές διεργασίες, καθώς επίσης αλληλεπιδρά και με άλλες ορμόνες. (196)

4.2.1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η παρουσία του υποδοχέα VDR στα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.(197) Από νεώτερες μελέτες αποδεικνύεται ότι ρυθμίζει τόσο την επίκτητη όσο και τη φυσική ανοσία, αλλά με αντίθετο τρόπο. Ειδικότερα, προάγει τη φυσική ανοσία, αλλά καταστέλλει την επίκτητη.(198-200)

Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ καταστέλλει τη μεταγραφή της IL-2 και της ιντερφερόνης γ (IFN- γ), με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεσή τους, ασκώντας έτσι ανοσοκατασταλτική δράση. (201) Επίσης, ρυθμίζει την παραγωγή της IL-4 από τα Th 2 κύτταρα. (202) Συγχρόνως, ενισχύει τη δράση ενός υποπληθυσμού των CD4^+ , των ρυθμιστικών Τ_α κυττάρων (T_{reg}) που συμβάλλουν στην αναστολή της φλεγμονής. (203-206) Επάγει τη σύνθεση Foxp3 (ενός μεταγραφικού παράγοντα που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και λειτουργία των T_{reg} κυττάρων). (207,208) Καταστέλλει τις IL-17 και IL-9, οι οποίες σχετίζονται με αρκετές αυτοάνοσες παθήσεις. (208) Η απουσία της σηματοδότησης της IL-10 παρέχει πλήρη προστασία από την ανασταλτική επίδραση της βιταμίνης D στα Th-9 κύτταρα, όχι όμως και στα Th-17. (209)

Επιπλέον, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ περιορίζει την ανάπτυξη των Th-17. Η ρυθμιστική επίδραση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στις IL-4 και IL-10, καθώς και σε άλλες κυτταροκίνες είναι έμμεση. Στον ανοσολογικό αυτό καταρράκτη, ένας από τους βασικούς στόχους της βιταμίνης είναι τα δενδριτικά κύτταρα. Η έκθεση, *in vitro*, των διαφοροποιημένων DCs στην $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, έχει ως αποτέλεσμα το σταμάτημα της ωρίμανσής τους σε μια ημι-ώριμη κατάσταση. Τα τροποποιημένα δενδριτικά κύτταρα έχουν μειωμένη έκφραση MHC τάξης II, συνδιεγερτικά μόρια (CD40, CD80, CD86) και μεταβολή της αναλογίας IL12/IL10. (210-212)

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι ικανά να αλλάξουν τη συμπεριφορά των Τ λεμφοκυττάρων, προκαλώντας την αδρανοποίησή τους και αυξάνοντας τα επίπεδα απόπτωσης ενώ μεταβάλλουν τις αποκρίσεις των Τ κυττάρων των κυτταροκινών από προφλεγμονώδη, Th1 και Th17, σε περισσότερο ουδέτερα, Th2 και Τ ρυθμιστικά κύτταρα.(213)

Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ επηρεάζει τον φαινότυπο και τη συμπεριφορά των δενδριτικών κυττάρων μέσω ενός πρώιμου, μεσολαβούμενου μέσω της μεταγραφής, επαναπρογραμματισμού

των μεταβολικών οδών. Αυξάνει δηλαδή, τη γλυκόλυση και την οξειδωτική φωσφορυλίωση ταυτόχρονα.(214) Είμαστε μόλις στην αρχή της προσπάθειας να κατανοήσουμε τους παράγοντες που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος από τη βιταμίνη D. Όσον αφορά τη δράση της 1,25(OH)₂D στη φυσική ανοσία, in vitro μελέτες έχουν δείξει, ότι επάγει το αντιμικροβιακό πεπτιδίο cathelicidin, τόσο στα μυελοειδή όσο και στα επιθηλιακά κύτταρα, με επακόλουθο τον θάνατο των βακτηρίων.(215-218)

Παρά το γεγονός, ότι από μελέτες έχει αποδειχθεί in vitro ότι η 1,25(OH)₂D δρα αρνητικά στην ανάπτυξη των βακτηρίων, είναι σχετικά λίγες οι μελέτες οι οποίες αναφέρονται στην in vivo επίδρασή της στην ανθεκτικότητα του ξενιστή έναντι των βακτηρίων. Οι Walters και συν υποστηρίζουν, ότι ποντίκια με ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι περισσότερο ευαίσθητα σε λοιμώξεις από *Mycobacterium bovis*, συγκριτικά με WT ποντικούς, σαν αποτέλεσμα της παραγωγής NO.(219)

Εντούτοις θετική ή αρνητική επίδραση της 1,25(OH)₂D στις λοιμώξεις δεν έχει αποδειχθεί από μελέτες σε πειραματόζωα. Η θεραπεία με 1,25(OH)₂D3 αναφέρθηκε ότι εξασθενεί την άμυνα του ξενιστή έναντι κολίτιδας, που επάγεται από το *Citrobacter rodentium*. (220)

Η θεραπεία με 1,25(OH)₂D μολυσμένων ποντικών είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο φορτίο των παθογόνων παραγόντων, εξεσημασμένη ιστική παθολογία και σημαντικά μειωμένο αριθμό κυττάρων Th17. Παρόλο που η IL-17 διαδραματίζει παθολογικό ρόλο στις φλεγμονώδεις νόσους, η ίδια μπορεί να δρα και προστατευτικά έναντι των λοιμώξεων. Η IL-17 μπορεί να ενισχύσει την άμυνα του ξενιστή, με επαγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων και χημειοκινών. (221-223)

Συμπερασματικά, η θεραπεία με 1,25(OH)₂D μπορεί να επιφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Περαιτέρω in vivo δεδομένα όμως είναι απαραίτητα, για την απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ της βιταμίνης D και της αντίστασης του ξενιστή στις λοιμώξεις.

4.2.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η συσχέτιση της βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών νοσημάτων προκύπτει από μια σειρά μελετών σε ζώα, αλλά και από επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες αναφέρεται αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών

νοσημάτων το χειμώνα, αλλά και σε περιοχές μακριά από τον ισημερινό. Οι παθήσεις του κυκλοφορικού, που συσχετίζονται με την ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D είναι η υπέρταση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα, η καρδιακή ανεπάρκεια.(224)

4.2.2α. Μηχανισμός

Δεδομένα από συστηματικές μελέτες, αλλά και από μελέτες ειδικών ιστών από ποντίκια που στερούνται VDR, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη δράση της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στην πραγματικότητα, ποντίκια που στερούνται VDR ή Cyp27B1, έχουν αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης και καρδιακής υπερτροφίας.(225,226)

Επίσης, από μελέτες σε ποντικούς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, οι οποίοι όμως στερούνται VDR, τα επίπεδα της PTH στον ορό εξακολουθούν να αυξάνονται, παρεμποδίζοντας την ερμηνεία των δεδομένων, καθώς η PTH έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα ρενίνης στον ορό.(227) Μηχανιστικά, η έλλειψη της VDR σηματοδότησης έχει σαν αποτέλεσμα χρόνια χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα του NO. (228)

Η έλλειψη του VDR, ειδικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που αποδεικνύεται από τη μείωση του χαλαρού τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, αποτέλεσμα που συνδέεται με μειωμένη έκφραση της ενδοθηλιακής NO συνθετάσης(229).

Επιπλέον, ποντίκια με επιλεκτική έλλειψη του VDR στα κύτταρα του μυοκαρδίου, αναπτύσσουν επίσης καρδιακή υπερτροφία, ανεξάρτητα από τις μεταβολές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Έτσι, αποδεικνύεται άμεση, *in vivo*, αντιυπερτροφική δράση της 1,25 (OH)₂D.(230)

Τέλος, τα VDR null ποντίκια εμφανίζουν προθρομβωτική τάση, που σχετίζεται με μείωση της αντιθρομβίνης και της θρομβομοντουλίνης.(231)

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της 1,25(OH)₂D₃ ήταν δοκιμασμένο σε μοντέλα αρουραίων που αναπτύσσουν χρόνια υπέρταση, καρδιακή υπερτροφία και προοδευτική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η θεραπεία με 1,25(OH)₂D μείωνε την καρδιακή υπερτροφία ειδικά σε αρουραίους που έλαβαν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι. Μαζί, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η σηματοδότηση VDR επιδρά σε διάφορα τμήματα του

καρδιαγγειακού συστήματος και μπορεί να προάγει την ενδοθηλιακή και καρδιακή λειτουργία, αν και η λειτουργική σημασία στην ομαλή φυσιολογική λειτουργία του συστήματος απαιτεί περαιτέρω έρευνα. (232)

4.2.2β. Μελέτες σε ανθρώπους

Σε διάφορες μελέτες έχει αναφερθεί η συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και του υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, συμμετείχαν 1739 υγιή άτομα (λευκής φυλής), που δεν έπασχαν από καρδιαγγειακό νόσημα. Παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια, και παρατηρήθηκε ότι, τα άτομα με βιταμίνη D<15 mg/dl είχαν 1,62 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος, συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Αξίζει να αναφερθεί, ότι η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών παθήσεων, παρατηρήθηκε στα άτομα που εμφάνισαν υπέρταση συγκριτικά με εκείνα με φυσιολογική τιμή αρτηριακής πίεσης. (233) Σε μία άλλη, μελετήθηκαν περισσότεροι από 18000 άνδρες και παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 2,4 φορές μεγαλύτερη σε εκείνους με τιμές βιταμίνης D<15 mg/dl, συγκριτικά με εκείνους με τιμές βιταμίνης D>30mg/dl.(234) Επίσης, σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι η θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι μεγαλύτερη σε άτομα με χαμηλές τιμές βιταμίνης D, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης.(235,236) Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του συνόλου της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. (237)

Σε αρκετές μελέτες, συνεκτιμήθηκε. όχι μόνο ο κίνδυνος των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D, αλλά και η θετική επίδραση των υψηλών επιπέδων της. Συγκεκριμένα, περιγράφεται ότι ο κίνδυνος δεν υφίσταται για τιμές βιταμίνης D>30 mg/dl. (238) Οι μελέτες, όμως, αυτές έχουν κάποιους περιορισμούς. Για παράδειγμα, κάποια από τα προαναφερόμενα νοσήματα περιορίζουν την καθημερινή δραστηριότητα και την έκθεση στον ήλιο, με αποτέλεσμα να υπάρχει αντίστροφη αιτιότητα. Επιπλέον, παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, οδηγούν σε χαμηλές τιμές βιταμίνης D.

Τέλος, δεν έχουν δημοσιευθεί μεγάλες RCT μελέτες, οι οποίες να έχουν σχεδιασθεί αποκλειστικά για τη μελέτη της επίδρασης της χορήγησης βιταμίνης D στα καρδιαγγειακά νοσήματα.(239)

4.2.2γ. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Τα περισσότερα δεδομένα, για τη συμμετοχή του μεταβολισμού της βιταμίνης D στα καρδιαγγειακά νοσήματα, προκύπτουν από μελέτες για την υπέρταση. Τόσο από μελέτες επιπολασμού, όσο και από προοπτικές μελέτες, έχει δειχθεί ανάστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της αρτηριακής πίεσης. (239-241)

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, αναφέρεται ότι για κάθε αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D κατά 16 mg/dl, μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης κατά 16%.(242)

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης μεγάλης μετα-ανάλυσης, στην οποία παρακολουθήθηκαν 283.000 άτομα για 7 χρόνια. (243)

Τα αποτελέσματα από RCT μελέτες είναι συγκεχυμένα, με κάποιες, αλλά όχι όλες, να υποστηρίζουν θετική επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D, στην αντιμετώπιση της υπέρτασης.(244-249)

Σχετικά με τον μηχανισμό, φαίνεται ότι είναι όμοιος, τόσο στα πειραματόζωα, όσο και στον άνθρωπο. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D ενεργοποιεί ένα φλεγμονώδες μόριο, που προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και επάγει την σκλήρυνση των αρτηριών, οδηγώντας σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, και κατ' επέκταση αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. (250-253)

Σε μία άλλη μελέτη παρατήρησης, αναφέρεται αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της δράσης της ρενίνης και της υπέρτασης και των επιπέδων της βιταμίνης D. Τέλος, ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός, αναφέρεται στο ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα PTH. Η αυξημένη PTH, με τη σειρά της, σχετίζεται με υπερτροφία του μυοκαρδίου και αυξημένη αρτηριακή πίεση (254).

Μελλοντικά, φαίνεται ότι πολύ σημαντικά θα είναι τα αποτελέσματα της μελέτης VITAL, στην οποία συμμετέχουν περισσότερα από 20.000 υγιή άτομα, τα οποία τυχαιοποιημένα, λαμβάνουν καθημερινά συμπλήρωμα βιταμίνη D ή ω3 λιπαρά οξέα, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών.(255)

4.2.3. BITAMINΗ D ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Δεδομένου, ότι η βιταμίνη D αποτελεί βασικό ρυθμιστή μιας ποικιλίας κυτταρικών μεταβολικών οδών, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση, διαφοροποίηση και απόπτωση των κυττάρων.(256)

Το 2008, ο WHO, σε μια δημοσίευσή του στο International Agency for Research on cancer, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, επιδημιολογικά, υφίσταται ανάστροφη συσχέτιση, μεταξύ της βιταμίνης D και του καρκίνου του εντέρου. Επίσης, αναφέρεται σε πιθανή ανάστροφη συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού, για την επιβεβαίωση της οποίας απαιτούνται επιπλέον RCTs, και ανεπαρκή δεδομένα συσχέτισης με άλλους τύπους καρκίνου. (257) Σε μία από τις μελέτες αυτές, 1179 γυναίκες από την κοινότητα, έλαβαν τυχαία 1500 mg Ca μόνο, ή σε συνδυασμό με 27,5μg βιταμίνης D, ή placebo. Μετά από παρακολούθηση 4 ετών μελετήθηκε, πρωτοπαθώς η επίπτωση των καταγμάτων και δευτεροπαθώς του καρκίνου. Η επίπτωση του καρκίνου ήταν κατά 60%-77% χαμηλότερη στις γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα Ca και βιταμίνης D και 43% χαμηλότερη σε εκείνες που λάμβαναν μόνο Ca, συγκριτικά με εκείνες που λάμβαναν placebo. (258)

Σε μελέτη, από τον Gorham και συν., υποστηρίζεται ότι στη Νότια Αμερική, την Ευρώπη, και την Ανατολική Ασία ο καρκίνος του εντέρου μπορεί να προληφθεί κατά 32%, και ο καρκίνος του στήθους κατά 26%, με τη λήψη 50μg βιταμίνης D ημερήσια και με έκθεση στον ήλιο, για 3-10 λεπτά στη διάρκεια του μεσημεριού, όταν ο καιρός το επιτρέπει. (259) Ο Garland και συν., εκτιμούν, ότι η αύξηση του ελάχιστου ετήσιου επιπέδου 25 (OH) D σε 100-150 nmol /l, μπορεί να προλάβει την εμφάνιση 58000 νέων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και 49000 νέων περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου ετησίως, καθώς επίσης και ελάττωση κατά τα 3/4 της θνητότητας από τα ανωτέρω νοσήματα, στις ΗΠΑ και τον Καναδά. Ανάλογες προσλήψεις αναμένεται επίσης να μειώσουν κατά 50% τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών που έχουν καρκίνο του μαστού, παχέος εντέρου ή προστάτη.(260)

Παρόλα αυτά, υπάρχει επίσης κάποια ανησυχία ότι ο κίνδυνος καρκίνου δεν αυξάνεται μόνο σε άτομα με ανεπάρκεια / έλλειψη βιταμίνης D, αλλά επίσης και σε ασθενείς με συγκεντρώσεις 25 (OH) D πάνω από 80 nmol / L, μια συγκέντρωση της βιταμίνης D που θεωρείται επαρκής. Ωστόσο, αυτή η αύξηση του κινδύνου για καρκίνο παρατηρήθηκε μόνο στις μελέτες

παρατήρησης, αφού έγιναν προσαρμογές πολλών μεταβλητών για συγχυτικούς παράγοντες. (261) Ορισμένοι ερευνητές επέκριναν αυτό το είδος ανάλυσης δεδομένων (262).

4.2.4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τόσο in vitro, όσο και in vivo μελέτες, υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να αποτρέψει την καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων και να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσου διαβήτη. Αυτό μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται σε καταστολή των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF). Πρόσφατα, η σχέση μεταξύ της ακτινοβολίας UVB, της κύριας πηγής βιταμίνης D στους ανθρώπους, και της συχνότητας εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 σε παιδιά ηλικίας <14 ετών, αναλύθηκε σε 51 περιοχές του κόσμου, λαμβάνοντας υπόψη τις γεωγραφικές συντεταγμένες τους. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν γενικά υψηλότερη σε υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη και υπήρχε ανάστροφη συσχέτιση με την ακτινοβολία UVB. (263)

Ήδη, από το 2001, οι Hyppönen και συν. απέδειξαν, σε μια μελέτη κοορτής κατά τη γέννηση, ότι η χορήγηση βιταμίνης D συσχετίζεται με μειωμένη συχνότητα διαβήτη τύπου Ι. Αντίθετα, τα παιδιά που είχαν αυξημένο κίνδυνο για ραχίτιδα κατά το πρώτο έτος της ζωής είχαν τρεις φορές υψηλότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου Ι, συγκριτικά με εκείνα που δεν ήταν υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ραχίτιδας. (264)

Εν τω μεταξύ, μια μετα-ανάλυση με τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έδειξε ότι ο κίνδυνος διαβήτη τύπου Ι μειώνεται κατά 29%, στα βρέφη που λαμβάνουν συμπλήρωμα με βιταμίνη D, σε σύγκριση με εκείνα που δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα. (265)

Υπάρχουν επίσης ορισμένα στοιχεία για όσο-εξαρτώμενη επίδραση, δηλαδή όσα λάμβαναν υψηλότερες ποσότητες βιταμίνης D είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου Ι. Τέλος, το χρονικό διάστημα λήψης συμπληρώματος βιταμίνης D, μπορεί επίσης να είναι σημαντικό για τη μεταγενέστερη ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1. Σε μία πρόσφατη RCT, η πλειονότητα των ασθενών, με λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη στην ενήλικη ζωή, αύξησε τις συγκεντρώσεις των επιπέδων C-πεπτιδίου στο πλάσμα στη νηστεία, μετά από 1 χρόνο θεραπείας με ενεργοποιημένη βιταμίνη D, ενώ μόνο μια μειονότητα ασθενών, που έλαβαν αγωγή μόνο με ινσουλίνη, διατήρησαν σταθερά επίπεδα του C-πεπτιδίου στο πλάσμα στη νηστεία. (266)

Το 2007, οι Pitta και συν. πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με μελέτες παρατήρησης και κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, με αποτελέσματα που σχετίζονταν με την ομοιόσταση της γλυκόζης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Από τις μελέτες παρατήρησης, προκύπτει σχετικά σταθερή συσχέτιση, μεταξύ της κατάστασης χαμηλής βιταμίνης D και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, με σχετικό κίνδυνο 0,36 μεταξύ μη-μαύρων, για υψηλότερη έναντι χαμηλότερης 25 (OH)D. (267) Τα στοιχεία από τις RCTs, στις οποίες είχε χορηγηθεί βιταμίνη D ή/και συμπλήρωμα ασβεστίου, υποδηλώνουν ότι η συνδυασμένη χορήγηση συμπληρώματος, βιταμίνης D και ασβεστίου μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην πρόληψη του τύπου II διαβήτη, μόνο σε πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο (π.χ. σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη γλυκόζη). Ενώ, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D σε διαβητικά άτομα με φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D στον ορό δεν βελτίωσε τη ρύθμιση του σακχάρου, η χορήγηση 100 μg βιταμίνης D3 σε γυναίκες, στη Νότια Ασία, με ανεπάρκεια βιταμίνης D και αντοχή στην ινσουλίνη, βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώθηκε όταν τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό ήταν ≥ 80 nmol/L. Οι βέλτιστες συγκεντρώσεις βιταμίνης D, για τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ήταν 80-119 nmol / L (268,269)

4.2.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μια απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι θανατηφόρος. Η νόσος τυπικά εκδηλώνεται μεταξύ 20 και 40 ετών. Στην Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική, οι περιοχές με υψηλότερη ακτινοβολία UVB έχουν χαμηλά ποσοστά MS και αντίστροφα.(270)

Από μελέτες που έγιναν στο Ισραήλ, ο επιπολασμός της MS εξαρτάται από την περιοχή προέλευσης. Ο επιπολασμός είναι υψηλός σε άτομα που γεννήθηκαν σε περιοχές με χαμηλή ακτινοβολία UVB, υποδεικνύοντας ότι η βιταμινική κατάσταση τα πρώτα χρόνια της ζωής είναι σημαντική για την εμφάνιση της MS.(271)

Η δραστηριότητα της ασθένειας MS παρουσιάζει αντίστροφη διακύμανση, ανάλογα με την εποχή και το status της βιταμίνης D (272).

Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, σε περισσότερους από επτά εκατομμύρια στρατιωτικούς του αμερικανικού στρατού, ο επιπολασμός της MS ήταν χαμηλότερος σε εκείνους που τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν

μεταξύ 100 και 150 nmol / L, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν επίπεδα κάτω από 63 nmol /L. (273)

Ωστόσο, η σχέση υφίσταται μόνο στους λευκούς και όχι στους μαύρους, υποδεικνύοντας ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Επομένως, η σημασία του ευρήματος αυτού έγκειται στο ότι η έκφραση του αλληλίου HLA-DRB1 * 1501, της MS-συσχετιζόμενης MHC κατηγορίας II, ρυθμίζεται από τη βιταμίνη D. (274)

4.2.6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επάρκεια της βιταμίνης D είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής νόσου και ορισμένων μορφών καρκίνου. Επιπλέον, αποτελεί προγνωστικό δείκτη και της θνησιμότητας από καρκίνο. Τόσο τα καρδιαγγειακά νοσήματα όσο και ο καρκίνος είναι οι σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Το 2007, ο Autier και ο Gandini δημοσίευσαν μια μετα-ανάλυση (RCTs) που αφορούσε τη σχέση της βιταμίνης D με τη θνησιμότητα. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι, σε μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D, η χορήγηση βιταμίνης D συσχετίζεται με τη μείωση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια, σε σύγκριση με τη μη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Η ημερήσια δόση βιταμίνης D κυμαινόταν μεταξύ 10 µg και 50 µg. Η μείωση του κινδύνου ήταν 7% κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 5,7 ετών.(275)

Βασιζόμενες στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση, πρόσφατα έγιναν αρκετές μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης, που αναφέρονταν στη συσχέτιση της βιταμινικής D κατάστασης και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια. Σε αυτές, αποδεικνύεται αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας, σε ασθενείς με ανεπάρκεια ή έλλειψη 25(OH)D. Ωστόσο, οι χαμηλές τιμές 25(OH)D δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει, ότι σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν μπορεί να αντιστρέψει τις ήδη υπάρχουσες σοβαρές παθοφυσιολογικές διαταραχές.(276,277)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

5.1. ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Στη διάρκεια της κύησης, παρατηρείται αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου στην έγκυο. Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από τα αυξημένα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, επιβεβαιώνοντας ότι απαιτείται επιπλέον ασβέστιο το οποίο είναι απαραίτητο για τη σκελετική ανάπτυξη του εμβρύου. Το ασβέστιο μεταφέρεται ενεργητικά διαμέσου του πλακούντα και, στο τέλος της κύησης, το έμβρυο περιέχει περίπου 21-30 gr ασβεστίου. Το 80% της ποσότητας αυτής μεταφέρεται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, υποδηλώνοντας μια απαιτούμενη ημερήσια μεταφορά της τάξης των 200 mg ασβεστίου. Η λειτουργία της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, φαίνεται ότι είναι σχετικά ανεξάρτητα από τη μητέρα. Τα επίπεδα του ασβεστίου στο έμβρυο παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα, από εκείνα στην κυκλοφορία της μητέρας. Η περιοχή της ενεργού μεταφοράς του ασβεστίου βρίσκεται στην εμβρυική πλευρά της μεμβράνης της συγκυτιοτροφοβλάστης.

Τα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ είναι ελαττωμένα στον ορό της εγκύου, ιδιαίτερα στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Η συγκέντρωση όμως της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ αυξάνεται, συγκριτικά με τις μη έγκυες γυναίκες, κατά 50%, έως 100% στη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, και κατά 100% στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η συγκέντρωση της $25(\text{OH})\text{D}$ και της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ σε γενικές γραμμές, είναι χαμηλότερη στο εμβρυικό, συγκριτικά με το μητρικό αίμα. Αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός η διαπλακουντιακή μεταφορά $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ από τη μητέρα στο έμβρυο, σε κατάσταση φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης D.(103) Ιστορικά, ο πλακούντας ήταν ένας από τους πρώτους εξωνεφρικούς ιστούς που αποδείχτηκε ικανός να συνθέσει $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μέσω της δράσης του CYP27B1, η οποία ανιχνεύεται τόσο στο μητρικό φθαρτό όσο και στην εμβρυική τροφοβλάστη.(278)

Ο πλακούντας, περιέχει 1,α υδροξυλάση, και το έμβρυο μπορεί να συνθέτει εκεί την απαιτούμενη για την ομοιοστάση του ασβεστίου $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, σε συνεργασία με τους εμβρυικούς νεφρούς. Ο πλακούντας περιέχει όλα τα

απαραίτητα στοιχεία για τη σηματοδότηση της βιταμίνης D, όπως VDR, RXR, CYP27B1 και CYP24A1. Οι Weisman και συν. υποστηρίζουν ότι $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ συντίθενται στον πλακούντα και στον φθαυτό στον άνθρωπο. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, πρωτογενείς καλλιέργειες κυττάρων από ανθρώπινες συγκυτιοτροφοβλάστες και φθαρούς υμένες παράγουν $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και εκκρίνουν τη δραστική μορφή της βιταμίνης, στο μέσο της καλλιέργειας. Αυξημένα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μειώνουν τη μεταγραφή του CYP27B1 σε πρωτογενείς ανθρώπινες κυτοτροφοβλάστες και συγκυτιοτροφοβλάστες, αλλά η μεταγραφή του CYP24A1 αυξάνει. Επιπρόσθετα ένας ανταγωνιστής του VDR (ο ZK 159222) διαπιστώθηκε ότι μπορεί να εμποδίσει την επαγόμενη από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ αύξηση των επιπέδων του CYP24A1, χωρίς όμως να επηρεάζει την προκαλούμενη από την καλσιτριόλη down regulation του CYP27B1. υποδηλώνοντας ότι η επίδραση προκαλείται από το ligand-bound VDR. (279)

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κάθαρση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει ίδια με τα επίπεδα πριν την εγκυμοσύνη, γεγονός που δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα της στην κύηση οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή της και όχι στη μειωμένη απέκκριση. Αυτή η αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι ανεξάρτητη από την αύξηση της μητρικής PTH, η οποία παραμένει στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα στη διάρκεια του 1ου τριμήνου της κύησης. (103)

Μπορεί τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο εμβρυϊκό αίμα να είναι τυπικά χαμηλότερα από τα επίπεδα της μητέρας, στους ανθρώπους, αλλά τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στην ομφαλική αρτηρία είναι ελαφρώς υψηλότερα από τα επίπεδα στην ομφαλική φλέβα, επιβεβαιώνοντας τη συμβολή των εμβρυϊκών νεφρών. Στους αρουραίους, η πρόδρομη μορφή της $25(\text{OH})\text{D}$ διασχίζει εύκολα τον πλακούντα, έτσι ώστε τα επίπεδα του εμβρύου να είναι παρόμοια με τα επίπεδα της μητέρας. Παρόμοια μεταφορά θεωρείται ότι συμβαίνει και στον άνθρωπο. Στοιχεία από διάφορα ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ δεν είναι απαραίτητη για την ομοιόσταση του εμβρυϊκού ασβεστίου και την επιμετάλλωση των οστών. Σε υπασβεστιαϊμικούς εγκύους αρουραίους, πρόβατα και χοίρους, λόγω σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D, τα έμβρυα διατηρούσαν εντελώς φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα και ο σκελετός τους ήταν πλήρως επιμεταλλωμένος. Το

μοντέλο του χοίρου του Ανόβερο έδειξε ότι τα έμβρυα των ομόζυγων χοίρων που πάσχουν από έλλειψη $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ διατηρούν επίσης εντελώς φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών στο αίμα και ο σκελετός τους είναι πλήρως επιμεταλλωμένος. Επίσης, οι εμβρυϊκοί ποντικοί που στερούνται το γονίδιο που κωδικοποιεί το VDR γεννιούνται με φυσιολογικό σκελετό.(103)

Ο ρόλος της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στην εμβρυοπλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου είναι επίσης ασαφής. Υποδοχείς της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (VDR) υπάρχουν σε πλακούντες ανθρώπων, αρουραίων, προβάτων και πιθανώς διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην φυσιολογία του ασβεστίου στον πλακούντα. Αν και οι εμβρυϊκοί παραθυρεοειδείς αδένες μπορούν να συνθέσουν PTH νωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης, η ολική (intact) PTH δεν διασχίζει τον πλακούντα των πρωτευόντων, προβάτων και τρωκτικών και πιθανώς δεν διασχίζει και τον ανθρώπινο πλακούντα. (103)

Η παραθυρεοειδεκτομή σε έμβρυα προβάτων προκάλεσε υπασβεσταιμία, υποδεικνύοντας ότι οι εμβρυϊκοί παραθυρεοειδείς αδένες συμβάλλουν στην ομοιόσταση του ασβεστίου, εκκρίνοντας PTH και PTHrP. Η PTHrP θεωρείται ότι είναι προορμόνη η οποία μπορεί να μετατραπεί ποικιλοτρόπως στην κυκλοφορία ή και να ενεργοποιήσει τον κοινό υποδοχέα PTH / PTHrP. Αμινοτελικές μορφές του PTHrP (PHHrP 1–34, 1–86 or 1–141) ομοιάζουν της PTH στη δράση στους νεφρούς και τα οστά και μια μεσο-μοριακή δομή του PTHrP διεγείρει την πλακουντιακή μεταφορά ασβεστίου στο έμβρυο. Το καρβόξυτελικό τμήμα του PTHrP είναι ικανό να αναστείλει την οστεοκλαστική απορρόφηση οστού σε μερικές in-vitro δοκιμασίες, αλλά και in-vivo σε ποντίκια. Έτσι, το τμήμα αυτό του PTHrP φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στην προστασία του μητρικού σκελετού κατά την κύηση. Τα επίπεδα PTHrP είναι σημαντικά υψηλότερα στον ομφάλιο, στον άνθρωπο, συγκριτικά με τα επίπεδα στη μητρική κυκλοφορία, στο τέλος της κύησης. Η PTH δεν μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και το ίδιο θεωρείται ότι ισχύει και για το PTHrP, αν και ανιχνεύεται στη εμβρυϊκή κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό είναι αποτέλεσμα της παραγωγής PTHrP από διάφορα άλλα μέρη του αναπτυσσόμενου εμβρύου όπως τους εμβρυϊκούς παραθυρεοειδείς αδένες, τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα, το χόριο και τον ομφάλιο. Όλες αυτές οι περιοχές μπορεί να συσχετίζονται με τα επίπεδα του PTHrP στο

έμβρυο και μπορεί συνεπώς να έχουν σχέση με τον εμβρυικό μεταβολισμό και τον μεταβολισμό του ασβεστίου στο έμβρυο. Σε χοίρους, έχουν ταυτοποιηθεί υψηλότερα επίπεδα PTHrP στην ομφαλική φλέβα, σε σύγκριση με τα επίπεδα στην ομφαλική αρτηρία, γεγονός που δείχνει ότι ο πλακούντας μπορεί να είναι σημαντική πηγή PTHrP στο έμβρυο. Κατά συνέπεια, το PTHrP ρυθμίζει το ασβέστιο του εμβρυϊκού αίματος καθώς και την εμβρυοπλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου. Η αύξηση στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου συμβαίνει από το μέσο της εγκυμοσύνης. Στους αρουραίους, η αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου λαμβάνει χώρα στο μέσο της κύησης, πριν από την έναρξη της ταχείας επιμετάλλωσης του σκελετού στο έμβρυο. Αυτή η πρόωρη αύξηση στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου εξασφαλίζει τη δυνατότητα στην έγκυο να προσλαμβάνει ασβέστιο πριν οι εμβρυϊκές ανάγκες φθάσουν στο μέγιστο, γεγονός που λαμβάνει χώρα αργότερα στην κύηση. Η ανεπαρκής συγκέντρωση ασβεστίου στην αρχή της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε καθαρή απώλεια ασβεστίου από τον μητρικό σκελετό σε μετέπειτα στάδια της κύησης.

Συνοπτικά, η μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει βρεθεί ότι προκαλεί απομετάλλωση του σκελετού της εγκύου, μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. (103). Επίσης, στον άνθρωπο, οι δείκτες οστικού σχηματισμού και επαναρρόφησης δείχνουν ότι ο μεταβολισμός των οστών είναι πιθανώς χαμηλός στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης, αλλά ίσως να αυξάνεται στο τρίτο τρίμηνο. Η αύξηση του οστικού μεταβολισμού κατά το τρίτο τρίμηνο αντιστοιχεί στον χρόνο του μέγιστου ποσοστού μεταφοράς ασβεστίου στο έμβρυο και μπορεί να προκύψει από την κινητοποίηση των αποθεμάτων ασβεστίου από το σκελετό της μητέρας, για τον εφοδιασμό του εμβρύου.(103)

5.2. ΆΛΛΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Για πολλά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι η αύξηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό της μητέρας, στο τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, συνδέεται με την ομοιόσταση του ασβεστίου στη μητέρα. Άλλες μελέτες, σε ζώα, με ανεπάρκεια CYP27B1, και σε μια έγκυο γυναίκα χωρίς νεφρούς έδειξαν ότι ο μεταβολισμός στο νεφρό της βιταμίνης D είναι ο κύριος ρυθμιστής της αύξησης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό, στη διάρκεια της κύησης. (280)

Αντ' αυτού, η παρουσία του VDR στον πλακούντα επισημαίνει πιθανές αυτοκρινείς ή παρακρινικές λειτουργίες της βιταμίνης D στο εμβryo-μητρικό περιβάλλον. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ δρα ως ένας τοπικά συντιθέμενος ρυθμιστής της μεταφοράς του ασβεστίου διαμέσου του πλακούντα. (281)

Επίσης, έχει προταθεί και η ανοσορρυθμιστική λειτουργία της βιταμίνης D. (282) Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από τις άλλες πτυχές της δράσης της βιταμίνης D στον πλακούντα. Για παράδειγμα, στο μητρικό φθαρτό, η έκφραση του CYP27B1 δεν περιορίζεται στα στρωματικά κύτταρα. Εκφράζεται επίσης και στα μακροφάγα του φθαρτού, υποστηρίζοντας μια πιθανή ανοσορρυθμιστική λειτουργία που σχετίζεται με τοπική σύνθεση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Πράγματι, τα ετερογενή κύτταρα, που συνθέτουν τον πλακούντα, υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχουν πολλοί άλλοι ανοσολογικοί στόχοι της βιταμίνης D σε αυτό τον ιστό. Μητρικά και εμβρυικά κύτταρα μπορεί να επηρεάζουν τόσο την επίκτητη όσο και την έμφυτη ανοσία. Συνέπεια αυτού, η βιταμίνη D μπορεί να έχει επίπτωση σε μια σειρά λειτουργιών στην εγκυμοσύνη, όπως για παράδειγμα η εμφύτευση και η απάντηση σε φλεγμονή και λοιμώξεις. Πράγματι, η έκφραση του VDR και του CYP27B1 έχει αναφερθεί σε πολλούς ιστούς που μπορούν ευρέως να ονομαστούν «θέσεις φραγμού». Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι εντοπισμένες αποκρίσεις στη βιταμίνη D μπορεί να είναι βασικό χαρακτηριστικό αυτών των ιστών. (282)

5.2.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Η δυννητικά ευεργετική επίδραση της βιταμίνης D στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στα ζώα, έχει περιγραφεί σε διάφορες μελέτες.

Μετέπειτα μελέτες, έδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις της υπερβιταμίνωσης D στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Άλλες, περιέγραφαν ότι η χορήγηση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ σε αρουραίους, στην διάρκεια της κύησης, προκαλούσε ιστολογικές μεταβολές στο ενδομήτριο, με αποτέλεσμα την καταστροφή του. Σχετικά με την επίδραση ενός γονιδίου στόχου της βιταμίνης D στην εμφύτευση του ωαρίου στα θηλαστικά, οι μελέτες διχάζονται. Κάποιες υποστηρίζουν την θετική επίπτωσή του, κάποιες άλλες την αμφισβητούν. Αποτέλεσμα αυτού, αλλά και άλλων παρατηρήσεων, είναι το πρώτο υποθετικό μοντέλο που προτάθηκε, προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφύτευση, ήταν εκείνο στο οποίο οι κυτοκίνες που παράγονται από την εμβryo-μητρική επικοινωνία προτείνονται να δρουν ως διεγέρτες της έκφρασης του CYP27B1. Η συντιθέμενη $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ παράγει έναν ευδιάλυτο παράγοντα, ικανό να ευοδώσει την εμφύτευση. Επίσης, μελέτες υποστηρίζουν ότι η απάντηση, στην δράση της βιταμίνης D, κατά την εμφύτευση, ποικίλλει, και υπογραμμίζουν νέες επιδράσεις της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο γονίδιο HOXA10, που ως γνωστό εμπλέκεται στην εμβρυική ανάπτυξη. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι μια βασική επίδραση της βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της εμβρυικής ανάπτυξης, μπορεί να προέρχεται από τα ισχυρά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Βάσει αυτού, προτάθηκε ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ θα μπορούσε να αποτελέσει μια πιθανή θεραπεία για τις καθ'έξιν αποβολές. Το πιο πρόσφατο σχόλιο, σχετικά με τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της εμφύτευσης, προέκυψε από μελέτες που έδειξαν ότι οι γυναίκες με υψηλότερη βιταμίνη D έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα κυοφορίας, μετά από in vitro γονιμοποίηση-εμβρυομεταφορά.(103)

5.2.2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ/ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο πλακούντας αποτελεί ισχυρό φραγμό έναντι λοιμώξεων, δεδομένου ότι σε αυτόν εκφράζονται ένα ευρύ φάσμα από αντιμικροβιακούς και αντιικούς παράγοντες. (283-286)

Όταν τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ που παράγονται στον πλακούντα είναι αυξημένα θα επηρεάσουν θετικά τους ανωτέρω αντιλοιμογόνους παράγοντες. Μελέτες in vitro, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από πλακούντα, έδειξαν ότι η $25(\text{OH})\text{D}$ και η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ προκαλούν την έκφραση της καθελιδίνης τόσο στο μητρικό φθαρτό, όσο και στην εμβρυική

τροφοβλάστη.(287,288) Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η επαγόμενη από την βιταμίνη D έκφραση της καθελινιδίνης, οδηγεί στον ενδοκυττάριο θάνατο του E.coli .(288) Η διαπίστωση αυτή υπογραμμίζει τη δυνητική σημασία της βιταμίνης D, ως βασικού μεσολαβητή της ανταπόκρισης του πλακούντα στις λοιμώξεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν μελέτες, οι οποίες δείχνουν πως η ένδεια βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά βακτηριακής κολπίτιδας, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.(289)

5.2.3. BITAMINΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία αποτελεί επιπλοκή της κύησης και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι μια σοβαρή διαταραχή, που εμφανίζεται στο 5-8% των κυήσεων και μετριάζεται με την έξοδο του πλακούντα. Η συχνότητα της προεκλαμψίας είναι αυξημένη τους χειμερινούς μήνες. Την ίδια περίοδο, είναι ελαττωμένη και η σύνθεση της βιταμίνης D. Σε μελέτες, αναφέρεται ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο της προεκλαμψίας. Σε γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνη D στην εγκυμοσύνη, ο ανωτέρω κίνδυνος ήταν ελαττωμένος, συγκριτικά με έγκυες οι οποίες δεν λάμβαναν συμπλήρωμα. Η προεκλαμψία σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα IGF-I και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Επίσης, *in vitro*, ο IGF-1 αυξάνει την σύνθεση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, σε πλακούντες από φυσιολογικές κυήσεις, αλλά όχι σε πλακούντες από προεκλαμπτικές εγκύους. Επιπλέον, η ενζυμική δραστηριότητα του CYP27B1, σε τροφοβλάστη προεκλαμπτικών γυναικών, είναι το ένα δέκατο μόνο της ενζυμικής δραστηριότητας του CYP27B1 σε τροφοβλάστη φυσιολογικών γυναικών. Αν και ο ρόλος της βιταμίνης D στην προεκλαμψία δεν είναι ξεκάθαρος, μία υπόθεση είναι ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D επηρεάζουν την ισορροπία μεταξύ των Th1 και Th2 κυτοκινών. Υψηλότερη έκφραση κυτοκίνης Th1, έχει δυσμενή επίδραση στην ανοσολογική ανοχή της εμφύτευσης εμβρύου.(290)

5.2.4. BITAMINΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη στην κύηση. Η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση στην οποία η μητέρα υφίσταται

«φυσιολογική» αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία βοηθάει το έμβρυο να απορροφά περισσότερα θρεπτικά συστατικά. Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, η 1,25(OH)₂D, ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στην κυκλοφορία, με τη σύνδεσή της με τον αντίστοιχο υποδοχέα των παγκρεατικών β-κυττάρων, ρυθμίζοντας την έκκριση της ινσουλίνης. Επίσης, ρυθμίζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ισορροπία μεταξύ της εξωκυττάριας και ενδοκυττάριας δεξαμενής ασβεστίου στα β-κύτταρα, η οποία είναι απαραίτητη για ενδοκυτταρικές διεργασίες που προκαλούνται από την ινσουλίνη, σε ιστούς που ανταποκρίνονται στη δράση της.(291)

Σε μελέτες, αναφέρεται ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D, νωρίς στην κύηση, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, συγκριτικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, λόγω βιταμινικής ανεπάρκειας, σε επόμενα τρίμηνα της κύησης. (290) Επίσης και σε μία μετα-ανάλυση από τους Meng-Xi Zhang και συν, περιγράφεται αυξημένος κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη στην κύηση, σε εγκύους με ανεπάρκεια βιταμίνη D. Πιο συγκεκριμένα, σε εγκύους με διαβήτη κύησης, τα επίπεδα της βιταμίνης D βρέθηκαν ελαττωμένα κατά 4.93 nmol/L συγκριτικά με τις μάρτυρες.(292)

5.2.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ένας σημαντικός παράγοντας, που επηρεάζει τη βιταμινική κατάσταση των εγκύων, είναι η παχυσαρκία. Τα χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορίας της 25(OH)D αναφέρονται σε έγκυες γυναίκες με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI), σε σχέση με τις έγκυες γυναίκες με φυσιολογικό BMI. (293, 294) Η παχυσαρκία της μητέρας συνδέεται με δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία, τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί, ενώ η έντονη φλεγμονή έχει προταθεί ως σημαντικός παθολογικός μηχανισμός για τις επιβλαβείς επιδράσεις της παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.(295,296)

Ο ρόλος της βιταμίνης D, στη πιο πάνω διαδικασία, είναι ακόμη ασαφής. Ωστόσο, με δεδομένο τις καθιερωμένες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της βιταμίνης D στην εμβryo-πλακουντιακή επικοινωνία, είναι πιθανό ορισμένες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη να προκαλούνται μέσω των χαμηλών επιπέδων της μητρικής βιταμίνης D. (297)

5.3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΣΕ ΕΜΒΡΥΟ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟ

Οι επιπτώσεις της βιταμίνης D στην εμβρυική περίοδο και μετέπειτα στο νεογνική και παιδική ηλικία είναι αποτέλεσμα 1) της επίδρασης της βιταμίνης στην ανάπτυξη του εμβρυικού σκελετού, 2) της συμμετοχής της στην ρύθμιση της λειτουργίας του πλακούντα, 3) και τέλος στην συσχέτιση της με τον εμβρυικό προγραμματισμό και νοσήματα της παιδική ηλικίας. (103) Συνοπτικά, τα πιο γνωστά κλινικά προβλήματα της εμβρυικής, νεογνικής και παιδικής ηλικίας που σχετίζονται με την ένδεια βιταμίνης D της μητέρας στην κύηση είναι το SGA έμβρυο/νεογνό, οι επιπτώσεις στον εμβρυικό σκελετό, οι επιπτώσεις στην οστική μάζα στη νεογνική/παιδική ηλικία, το άσθμα, ο διαβήτης τύπου I, η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο αυτισμός και η εμβρυο-μητρική μεταφορά του HIV.(103)

5.3.1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ SGA ΝΕΟΓΝΟ

Ως SGA νεογνά, χαρακτηρίζονται εκείνα των οποίων το βάρος γέννησης είναι κάτω από την 10^η ΕΘ για την ηλικία κύησής τους. Η συχνότητά των SGA νεογνών ανέρχεται στο 9,7% παγκοσμίως και το ποσοστό αυτό συνεχώς αυξάνει. (298,299)

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη της συσχέτισης της βιταμινικής κατάστασης της μητέρας με το χαμηλό βάρος γέννησης, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών παραμένουν ασαφή. Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής στην Ολλανδία, εκτιμήθηκε η συγκέντρωση της βιταμίνης D σε 3730 έγκυες γυναίκες μεταξύ 12-14 εβδομάδα της κύησης και διαπίστωσαν ότι νεογνά μητέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν αυξημένο κίνδυνο να γεννηθούν SGA συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων με επάρκεια βιταμίνης D. (300) Οι Gerard και συν αναφέρουν ότι εάν τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι χαμηλότερα από 15 ng/ml τότε ο κίνδυνος για SGA είναι μεγαλύτερος.(301)

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με τη γέννηση SGA νεογνού δεν είναι ξεκάθαρος, πιθανώς να σχετίζεται με την ανταπόκριση στην φλεγμονή. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αυξάνει τα

επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών, προκαλώντας οξειδωτικό stress. Χαμηλά επίπεδα 25(OH)D σχετίζονται με αυξημένη έκφραση του πυρηνικού παράγοντα κB(NFκB) και της ιντερλευκίνης 6 στο αγγειακό ενδοθηλιακό σύστημα, και ελαττωμένη έκφραση του υποδοχέα της βιταμίνης D και της 1- α-υδροξυλάσης. (302)

Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ομφάλιο λώρο νεογνών SGA είναι αυξημένα, συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα σε φυσιολογικά νεογνά.(303)

Ο TNF-α, ένας βασικός παράγοντας φλεγμονής, διαπιστώθηκε ότι αναστέλλει την σύνθεση ορμονών του πλακούντα και διεγείρει τον καταβολισμό της καλσιτριόλης. (304,305)

Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να διαδραματίσει έναν κρίσιμο ρόλο στην έμφυτη και επίκτητη ανοσία, αναστέλλοντας τη μεταβολική οδό του NFκB που σχετίζεται με τη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης.(306)

Σε δύο μελέτες, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αύξησαν τον κίνδυνο SGA, ωστόσο η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο SGA (OR = 0,78, 95% CI 0,50 έως 1,2142 και OR = 0,67, 95% CI 0,40 έως 1,11). (307, 308) Μια άλλη μελέτη, δεν κατέληξε σε ένα τελικό συμπέρασμα σχετικά με την ανάγκη χορήγησης βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (309)

5.3.2. BITAMINΗ D ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ/ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ

Παρά τον αναγνωρισμένο ρόλο της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των οστών και την πρόληψη της ραχίτιδας, η επίδραση της υποκλινικής ανεπάρκειας της βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην εμβρυϊκή και νεογνική οστεοπόρωση, παραμένει προς διευκρίνιση.(310)

Οι δείκτες, που συνήθως χρησιμοποιούνται για την μελέτη της εμβρυϊκής ανάπτυξης του σκελετού, περιλαμβάνουν νεογνικούς δείκτες, όπως το βάρος κατά τη γέννηση και την οστική επιμετάλλωση (BMC) ή την οστική πυκνότητα (BMD), καθώς και προγεννητικούς υπερηχογραφικούς δείκτες, όπως το μήκος του μηριαίου (FL) ή πιο πρόσφατα τον όγκο του μηριαίου οστού (FV).(311)

Η (BMC) (bone mineral content) και (BMD) (bone mineral density) είναι το πρότυπο μέτρησης της νεογνικής σκελετικής ανάπτυξης, που εξωμήτρια μετρώνται με DEXA. Το μήκος του μηριαίου είναι ο ευρύτερα διαδεδομένος

δείκτης, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της εμβρυικής οστικής ανάπτυξης. Ο όγκος του μηριαίου, μετράται με τη χρήση 3D υπερήχων. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν έχει ευρεία αποδοχή από όλους τους μελετητές. Μια απλή, προτεινόμενη και έγκυρη εναλλακτική μέθοδος, αποτελείται από τρεις γραμμικές μετρήσεις: το FL που εκτιμάται με 2D υπερηχογράφημα, την εγγύς μεταφυσική διάμετρος (PMD) και τη διάμετρος του μέσου άξονα (MSD) του μηριαίου. Συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και FL ή FV έχει αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης. Ωστόσο, σε αυτές, δεν είναι πάντα εύκολο να προσδιοριστεί η αιτιολογική συσχέτιση. (311)

Επιπλέον, όταν το αυξημένο μήκος ή ο όγκος του μηριαίου οστού αποδίδεται στη δράση της μητρικής βιταμίνης D, διατυπώνεται η υπόθεση, ότι η αύξηση αυτή είναι επωφελής. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι το μεγαλύτερο μέγεθος δεν αντιστοιχεί πάντα σε βέλτιστη επιμετάλλωση. Με άλλα λόγια, κάποιος μπορεί να υποθέσει ότι αν η αύξηση του μεγέθους του σκελετού δεν συνοδεύεται από επαρκή επιμετάλλωση, τότε η ποιότητα του οστού μπορεί να είναι υποδιέστερη. Οι μετρήσεις, με τη βοήθεια των υπερήχων, του FL και του FV είναι απλοί, μη επεμβατικοί βιομετρικοί δείκτες. Δεν φέρουν κίνδυνο ακτινοβολίας. Επίσης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως μέτρο έκβασης, σε μελέτες στις οποίες χορηγείται συμπλήρωμα βιταμίνης D, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της υγείας των οστών στην κύηση. (311)

Στις χώρες, στις οποίες τα γαλακτοκομικά προϊόντα δεν είναι ενισχυμένα με βιταμίνη D, τα επιδημιολογικά στοιχεία που συγκρίνουν την οστική επιμετάλλωση σε όλο το σώμα, στα βρέφη, δείχνουν ότι οι τιμές BMC είναι κατά 20% χαμηλότερες. (312,313)

5.3.3. BITAMINH D KAI PAXITIDA

Η ραχίτιδα είναι μια σοβαρή παραμορφωτική πάθηση των οστών. Χαρακτηρίζεται από επιβράδυνση της ανάπτυξης των οστών, διεύρυνση των επιφύσεων της μακρών οστών, παραμορφώσεις των ποδιών, κάμψη της σπονδυλικής στήλης, παραμορφώσεις του θώρακα και αδύναμους, άτονους μυς. (314) Σε μικρά βρέφη μπορεί να συνοδεύεται και από υπασβεσταιμικούς σπασμούς. (315)

Ως πρωταρχική αιτία ραχίτιδας, σε βρέφη και παιδιά, θεωρείται η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της κύησης και νωρίς στη βρεφική

και παιδική ηλικία. Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της ραχίτιδας παρατηρείται στην ηλικία 4-12 μηνών, όπου τα εμβρυικά επίπεδα έχουν εξαντληθεί, ενώ πρόκειται για μια περίοδο ταχείας οστικής ανάπτυξης. (314)

Τα νεογνά μητέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D έχουν ελαττωμένα αποθέματα βιταμίνη D.(316) Δεδομένου ότι και το μητρικό γάλα έχει ελαττωμένη περιεκτικότητα σε βιταμίνη D, αποκλειστικά θηλάζοντα νεογνά μητέρων με οριακά ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ραχίτιδα. Η ενίσχυση του γάλακτος και άλλων τροφίμων με βιταμίνη D είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συχνότητας της ραχίτιδας στις ΗΠΑ.(317)

5.3.4. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Τόσο στον ανθρώπινο εγκέφαλο όσο και στον τρωκτικών, η έκφραση της 1-α υδροξυλάσης και του VDR του πυρήνα, επιτρέπουν τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση, με τη μεσολάβηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Σε νεογνά αρουραίων των οποίων οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, 6 εβδομάδες πριν τη σύλληψη και κατά την κύηση, ο εγκεφαλικός φλοιός ήταν λεπτότερος και ο όγκος των πλαγίων κοιλιών μεγαλύτερος.(318,319) Η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται ότι σχετίζεται με την διαφοροποίηση των νευρώνων.(320)

Προκειμένου να ελεγχθεί εάν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει τη νευρογένεση, καλλιεργήθηκαν νευρωνικά βλαστοκύτταρα, από την υποκοιλιακή ζώνη εκείνων των πειραματόζων, των οποίων οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Οι ρυθμοί πολλαπλασιασμού ήταν χαμηλότεροι σε κύτταρα που απομονώθηκαν από τους απογόνους των οποίων οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Επειδή, αυτά τα κύτταρα δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, αλλά και επειδή διέφεραν στη συγκέντρωση του mRNA του VDR σε σχέση με τους μάρτυρες, εικάζεται ότι το VDR μπορεί να καταστεί μη λειτουργικό στη διάρκεια της ανάπτυξης, σε πειραματόζωα που στερούνται βιταμίνης D.(321)

Άλλοι ερευνητές χορήγησαν τη βιταμίνη κατά τη γέννηση σε νεογνήτα σκυλάκια, των οποίων οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Στη χρονολογική ηλικία των 10 εβδομάδων, το μέγεθος των κοιλιών του εγκεφάλου εξακολουθούσε να μην είναι φυσιολογικό. (322) Από ανάλογες

μελέτες σε ανθρώπους, σε μία αναφορά από τους McCan και συν., αναφέρεται ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν το ρόλο της βιταμίνης D στην ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου.(323)

5.3.5. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΟΞΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η συχνότητα της πνευμονίας ή άλλων λοιμώξεων από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα στα βρέφη, έχουν συσχετισθεί με τη ραχίτιδα ή τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, όπως αναφέρεται σε μελέτες. (324-326)

Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, εξέτασε νεογνά ηλικίας <30 ημερών. Συγκεκριμένα, έγινε σύγκριση των επιπέδων βιταμίνης D σε εκείνα τα νεογνά που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΝ με πνευμονία, με υγιείς μάρτυρες. Βρήκαν ότι τα νεογνά με πνευμονία είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συγκριτικά με τους μάρτυρες. Επίσης, και οι μητέρες των νεογνών με πνευμονία είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συγκριτικά με τις μητέρες των υγιών μαρτύρων.(327)

5.3.6. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗ HIV

Είναι γνωστός ο ανοσορρυθμιστικός ρόλος της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα, ήδη από την εμβρυική ηλικία, η βιταμίνη να επηρεάζει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Διατυπώθηκε λοιπόν η υπόθεση, ότι η βιταμινική κατάσταση της εγκύου μπορεί να επηρεάσει την πιθανότητα της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο νεογνό. Σε μία μελέτη, σε εγκύους με HIV λοίμωξη, βρήκαν ότι σε εκείνες στις οποίες τα επίπεδα της 25(OH)₂D ήταν <80 nmol/L, μεταξύ 12^{ης}-27^{ης} εβδομάδας κύησης, ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης ήταν 50% μεγαλύτερος έως την ηλικία των 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό (95% CI 2%–120%), και 103% υψηλότερος μέσω του θηλασμού έως την ηλικία των 24 μηνών (95% CI 8%–282%). (328)

5.4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Τα περισσότερα κατανοητά δεδομένα της επίδρασης της βιταμίνης D της εγκύου, μετέπειτα κατά την παιδική ηλικία, προκύπτουν από μια παλαιότερη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά και από μία άλλη μελέτη κοόρτης από την Αυστραλία.(329, 330)

Συγκεκριμένα, από το Ηνωμένο Βασίλειο επανεκτιμήθηκαν στην ηλικία των 9 ετών παιδιά μητέρων οι οποίες είχαν πάρει μέρος σε μια έρευνα διατροφής, τη χρονική περίοδο 1991-1992. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του βάρους σώματος και της λιπώδους μάζας στην ηλικία των 9 ετών και των επιπέδων της βιταμίνης D στο τέλος της κύησης. (329)

Παιδιά των οποίων οι μητέρες στο τέλος της κύησης είχαν επίπεδα 25(OH)D <45 nmol/L είχαν χαμηλότερη οστική επιμετάλλωση, τόσο σε όλο το σώμα όσο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, συγκριτικά με παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν επάρκεια βιταμίνης D. Η σχέση αυτή δεν εξασθένησε σημαντικά, όταν έγινε προσαρμογή με το ύψος το αντίστοιχο για την ηλικία. Επίσης, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της βιταμινικής κατάστασης της μητέρας και της γνωστικής λειτουργίας, της ψυχικής υγείας ή της αρτηριακής δομής και λειτουργίας.(329)

Στη μελέτη από τη Αυστραλία, μετρήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D σε έγκυες γυναίκες την 18^η εβδομάδα κύησης και στη συνέχεια τα νεογνά τους, που γεννήθηκαν στο Perth το 1989-1991, επανεκτιμήθηκαν στην παιδική ηλικία, την εφηβεία και νωρίς στην ενήλικη ζωή. Τα παιδιά των μητέρων οι οποίες στην 18^η εβδομάδα κύησης είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, στην ηλικία των 20 ετών είχαν χαμηλότερη οστική μάζα. Ειδικότερα, είχαν 2,7% χαμηλότερη ολική οστική επιμετάλλωση, και 1,7% χαμηλότερη οστική πυκνότητα, συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας, των οποίων οι μητέρες είχαν επάρκεια βιταμίνης D στην 18^η εβδομάδα κύησης. Σύμφωνα με τους μελετητές επιλέχθηκε η ηλικία των 20 ετών επειδή είναι αντιπροσωπευτική της οστικής ωριμότητας, και η επίπτωση των συγχυτικών στοιχείων που σχετίζονται με την ανάπτυξη είναι ελάχιστη.(330)

5.4.1. ΣΧΕΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΜΕ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η 18^η εβδομάδα κύησης είναι σημαντικό ορόσημο της εμβρυικής ανάπτυξης των πνευμόνων. (331) Από τη μελέτη της Αυστραλίας [The Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study] διαπιστώθηκε ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία στην ηλικία των 6 ετών στα παιδιά εκείνα των οποίων οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D στην 18^η εβδομάδα κύησης. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D και του Z-score της FVC. Παιδιά μητέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν FVC Z-score 0.10 χαμηλότερο συγκριτικά με το FVC Z-score παιδιών, των οποίων οι μητέρες είχαν επίπεδα 25(OH)D μεταξύ 50 και 75 nmol/L, και 0.23 χαμηλότερο από εκείνα των οποίων οι μητέρες είχαν επίπεδα 25(OH)D > 75 nmol/L. Επίσης, στη ίδια μελέτη, αναφέρεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα βιταμίνης D στην 18^η εβδομάδα κύησης και της εμφάνιση συριγμού και άσθματος στην ηλικία των 6 ετών. (332)

Τέλος, τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης σε νεογνά κατά τη γέννηση, που υπολόγιζαν την πρόσληψη βιταμίνης D στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ερωτηματολόγια συχνότητας λήψης τροφίμων, έδειξαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D από τα τρόφιμα και η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, κατά την κύηση, συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης συριγμού και άσθματος στα παιδιά, στην ηλικία των 3 και 5 χρόνων. (333-335)

5.4.2 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Ένα άλλο πεδίο μελέτης αφορά την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, συμπεριλαμβανομένων της γλωσσικής δυσκολίας στην ηλικία των 5 και 10 ετών, διαταραχών της όρεξης στην εφηβεία, και εμφάνισης αυτισμού. (336-338)

Σε μελέτη, των γλωσσικών διαταραχών σε 743 ζευγάρια μητέρας-απογόνων, πολυπαραγοντικές αναλύσεις πολλαπλών μεταβλητών, αφού ενσωμάτωσαν μια σειρά από συγχυτικές μεταβλητές (ηλικία μητέρας κατά τη σύλληψη, εκπαίδευση μητέρας, οικογενειακό εισόδημα μητέρας, κάπνισμα κατά την κύηση, την εποχή συλλογής αίματος), διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος π

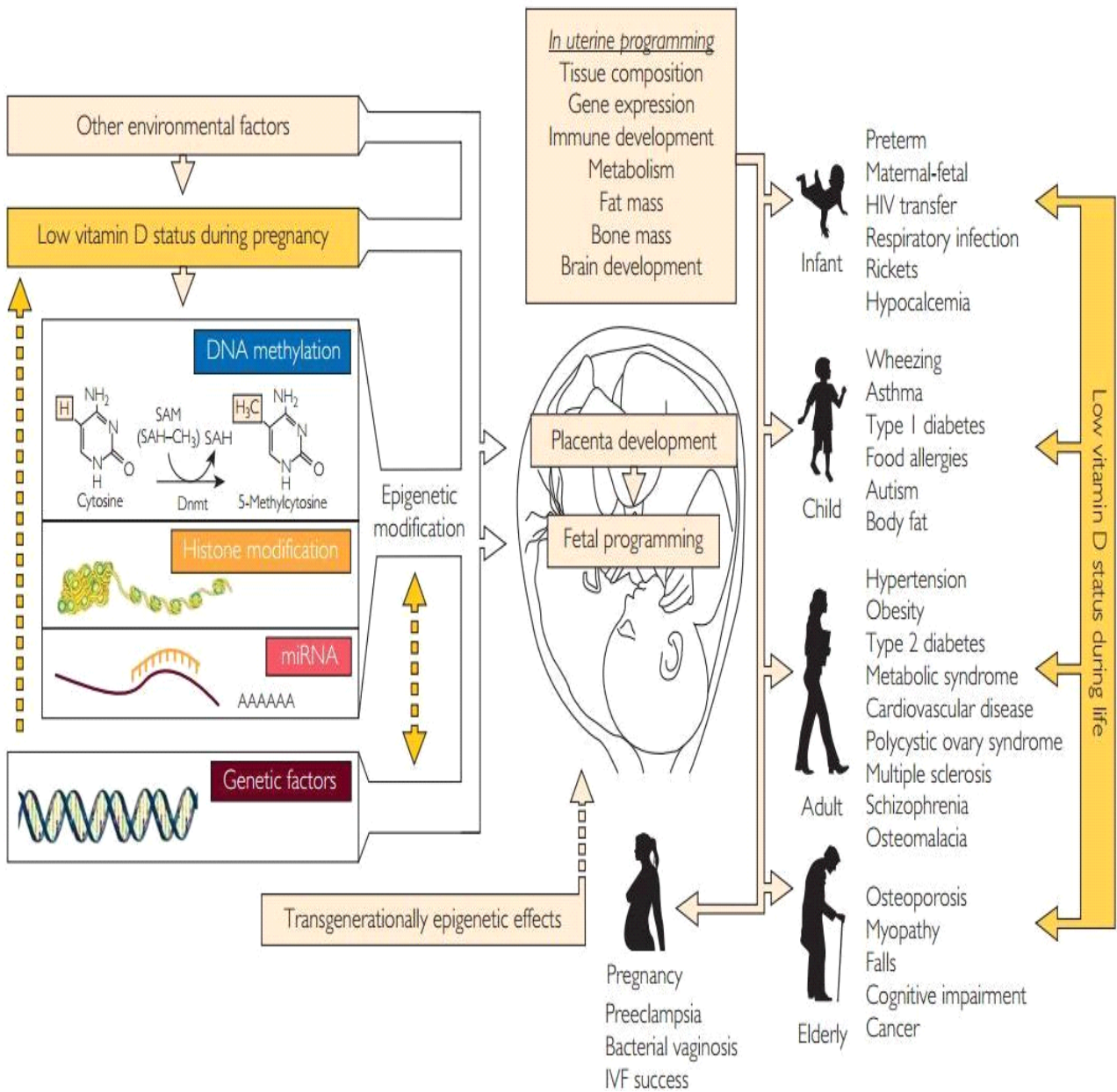
έγκυες γυναίκες, που είχαν επίπεδα 25(OH)D στο κατώτερο τεταρτημόριο της κατανομής (<46 nmol/L), να αποκτήσουν παιδί με κλινικά σημαντικές γλωσσικές δυσκολίες, αυξήθηκε σχεδόν στο διπλάσιο, σε σύγκριση με τις γυναίκες με επίπεδα 25(OH)D στο υψηλότερο τεταρτημόριο (>70nmol/L). Σε μια έρευνα παρακολούθησης, 406 απόγονοι μητέρων στις οποίες μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25(OH)D στην 18^η εβδομάδων της κύησης, συμπλήρωσαν το Autism-Spectrum Quotient, ένα μέτρο της εκτίμησης των χαρακτηριστικών του αυτισμού στο γενικό πληθυσμό. Παιδιά μητέρων με επίπεδα 25(OH)D<50 nmol/L, ήταν υψηλού κινδύνου εμφάνισης αυξημένου score (>2 SD πάνω από τον μέσο όρο) στην υποκλίμακα διαταραχής της προσοχής αυτού του μέτρου, που υποδηλώνει συμπεριφορές συμβατές με τον αυτισμό.

Τέλος διαταραχές της όρεξης, αξιολογήθηκαν στους απογόνους, στις ηλικίες των 14, 17 και 20 ετών, σε 526 ζευγάρια λευκών μητέρων και τους απογόνους τους. Χρησιμοποιώντας ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στην έγκυο, αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για εμφάνιση διαταραχών της όρεξης στην εφηβεία.(338)

Επίπεδα 25(OH)D <46 nmol/L σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της όρεξης στην ηλικία των 20 χρόνων(95% [CI] για odds ratio = 1.03–5.27, συγκρινόμενο με υψηλότερες συγκεντρώσεις. Τα παραπάνω αποτελέσματα ελήφθησαν μετά από προσαρμογή σε ότι αφορά κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, ΔΜΣ, συμπτώματα κατάθλιψης, εκπαίδευση μητέρων και εποχή γέννησης. (338)

Σχηματικά η συσχέτιση της βιταμινικής κατάστασης της εγκύου με την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και με την μετέπειτα υγεία, στη διάρκεια της νεογνικής, παιδικής, ενήλικης ζωής απεικονίζεται στο σχήμα 5

Σχήμα 5



Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D Global Perspective -Hollick June2013 Mayo Clinic Proceedings, Volume 88, Issue 7 , Pages 720-75

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης D των υγιών εγκύων γυναικών, που ζουν στην Ελλάδα, και των αντίστοιχων επιπέδων των υγιών τελειόμηνων νεογνών τους. Επίσης, η μελέτη μας αποσκοπεί στην αξιολόγηση πιθανών συσχετίσεων, των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25(OH)D), των ανωτέρω εγκύων/νεογνών, με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εμβρύων/νεογνών. Απώτερος στόχος της μελέτης είναι να συμβάλλει, μέσω της καταγραφής της επάρκειας σε βιταμίνη D της υγιούς εγκύου, σε ενδεχόμενη απόφαση για πρόσθετη χορήγηση βιταμίνης D σε όλες τις εγκύους της χώρας μας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΥΛΙΚΟ

α) Ασθενείς

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Σεπτέμβριο του 2014 έως και τον Αύγουστο του 2015. Σε αυτήν συμπεριλήφθησαν 100 υγιείς έγκυες γυναίκες οι οποίες παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Γ' Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, και τα υγιή τελειόμηνα νεογνά τους. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η μικρή ηλικία της εγκύου (ηλικία μικρότερη των 18 ετών), έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη ή σακχαρώδη διαβήτη κύησης, με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, νεφρωσικό σύνδρομο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, δευτεροπαθή οστεοπόρωση, οστεομαλακία ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Από το αρχικό δείγμα, αποκλείσθηκαν 19 έγκυες, λόγω επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, πρόωρου τοκετού ή γέννησης IUGR ή SGA νεογνού. Το τελικό δείγμα αποτέλεσαν 81 ζεύγη υγιών εγκύων και των υγιών τελειόμηνων νεογνών τους. Καμία από τις έγκυες δεν λάμβανε φάρμακα τα οποία επηρεάζουν τα επίπεδα του Ca και τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D. Όλες οι έγκυες παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής αυτών και των νεογνών τους στη μελέτη.

β) Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και διατροφικές συνήθειες της εγκύου

Όλες οι συμμετέχουσες έγκυες συμπλήρωσαν ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο που περιείχε αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά τους. Στα δημογραφικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία της εγκύου, η καταγωγή, ο τόπος κατοικίας και το επάγγελμά της. Περαιτέρω τα επαγγέλματα ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες, εκείνα με εξωτερικές και εκείνα με εσωτερικές δραστηριότητες. Επίσης, το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις που αναφέρονταν στην χρήση αντηλιακής προστασίας, την ημερήσια έκθεση στον ήλιο και το χρονικό διάστημα που οι συμμετέχουσες είχαν εξωτερικές δραστηριότητες, στη διάρκεια των τελευταίων 3 χρόνων.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά καταγράφονταν από τον γιατρό, και περιελάμβαναν την ηλικία της μητέρας, το βάρος σώματός της στην έναρξη της κύησης, το ύψος της, τον δείκτη μάζας σώματός της (BMI), το χρώμα των ματιών και των μαλλιών, το χρώμα του δέρματος, το ιστορικό της τάσης εμφάνισης εγκαύματος κατά την έκθεσή στον ήλιο και πόσο εύκολα μαυρίζει κατά την έκθεσή της στον ήλιο. Ο προσδιορισμός του φωτοτύπου των μητέρων στηρίχθηκε στους 4 φωτότυπους που περιγράφονται από τον Fitzpatrick(I, II, III, IV). Αναλυτικότερα, ο *τύπος I* αναφέρεται στις έγκυες εκείνες που έχουν λευκό δέρμα, ξανθά μαλλιά, γαλανά ή πράσινα μάτια, καίγονται εύκολα και μαυρίζουν ελάχιστα κατά την έκθεσή τους στον ήλιο. Ο *τύπος II* αναφέρεται στις έγκυες εκείνες οι οποίες έχουν ελαφρώς λευκό δέρμα, καστανά μαλλιά, καστανά ή μαύρα μάτια, καίγονται ελάχιστα όταν εκτεθούν στον ήλιο, αλλά πάντα μαυρίζουν. Ο *τύπος III* αναφέρεται σε εκείνες με ελαφρώς μελαχρινό δέρμα, μαύρα μαλλιά, μαύρα μάτια, που σπάνια καίγονται από τον ήλιο αλλά μαυρίζουν έντονα. Τέλος, ο *τύπος IV* αφορά εκείνες τις έγκυες με μελαχρινό ή μαύρο δέρμα, σκούρα μαύρα μαλλιά και μάτια, οι οποίες ποτέ δεν καίγονται, και πάντα μαυρίζουν από τον ήλιο.

Σχετικά με τις διαιτητικές τους συνήθειες, οι έγκυες σημείωναν την ποσότητα του γάλακτος που λάμβαναν (ποτήρια/ημέρα), την ποσότητα και το είδος του τυριού, την ποσότητα και το είδος του γιαουρτιού, τον αριθμό των αυγών/εβδομάδα, τη χρήση ή όχι μαργαρίνης και τη συχνότητα χρήσης της. Τέλος, σημειωνόταν η χρήση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D κατά την κύηση.

Σε κάθε ζευγάρι μητέρας-νεογνού αντιστοιχούσε ένας κωδικός αριθμός, το δε ερωτηματολόγιο είχε συμπληρωθεί από τις μητέρες ανώνυμα.

γ) Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εμβρύου / νεογνού

Καταγράφηκε το μήκος του μηριαίου οστού, όπως αυτό είχε υπολογισθεί βάσει υπερήχων, στη διάρκεια της 22^{ης} και της 33^{ης} εβδομάδας της κύησης. Επίσης, καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού κατά τη γέννηση, δηλαδή το βάρος σώματος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής του, όπως αυτά αναφέρονται στο βιβλιάριο υγείας του νεογνού.

δ) Προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων

Δείγματα αίματος ελήφθησαν από την έγκυο στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης, και μετά τον τοκετό. Επίσης, δείγμα ελήφθη από τον ομφάλιο λώρο αμέσως μετά την απολίνωση του, από την ομφαλική φλέβα. Τέλος, δείγμα αίματος ελήφθη από το νεογνό την 3^η ημέρα ζωής. Όλα τα δείγματα αμέσως μετά τη λήψη τους φυγοκεντρήθηκαν και ο ορός φυλάχθηκε στους -20^{0C}, μέχρι την ανάλυσή τους. Στον ορό, προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα των: 25(OH)D, παραθορμόνης (PTH), ασβεστίου (Ca), φωσφόρου (P), μαγνησίου (Mg), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), αλβουμίνης, ουρίας (U) και κρεατινίνης (Cr). Η ανάλυση των δειγμάτων έγινε στο εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν».

ΜΕΘΟΔΟΣ

ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Μέτρηση της 25(OH)D

Η μέτρηση της ολικής 25(OH)D πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ηλεκτρο-χημειοφωταύγειας (ECLIA) ELECSYS. Η μέθοδος Elecsys, χρησιμοποιεί την VDBP, για τη δέσμευση τόσο της D₂ όσο και της D₃. Αρχικά το δείγμα επωάζεται με ένα προκαταρκτικό αντιδραστήριο για 9 λεπτά. Η VDBP του δείγματος μετουσιώνεται προκειμένου να απελευθερωθεί η 25(OH)D. Στη συνέχεια το δείγμα επωάζεται περαιτέρω με μια ανασυνδυασμένη VDBP, η οποία έχει σημανθεί με ρουθίνιο, έτσι ώστε να σχηματισθεί ένα σύμπλοκο 25(OH)D και ρουθινηλιωμένης VDBP. Τέλος, με την προσθήκη βιοτίνης, σχηματίζεται ένα σύμπλοκο που αποτελείται από τη σημασμένη με ρουθίνιο VDBP και τη βιοτινυλιωμένη 25(OH)D. Το όλο σύμπλεγμα αναγνωρίζεται από μικροσωματίδια στρεπταβιδίνης, που επικαλύπτουν το ηλεκτρόδιο του αναλυτή. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί εκπομπή χημειοφωταύγειας η οποία μετράται από φωτοπολλαπλασιαστή. Η μέθοδος αυτή πραγματοποιήθηκε με τον Elecsys-Cobas e αναλυτή ανοσοδοκιμασίας (Cobas system 8000(2), Elecsys 2010 Modular analytics E-602, Roche/Hitachi). Οι συντελεστές μεταβλητότητας της μεθόδου (intra-and inter-assay coefficient of variation, CVs) ήταν <3.4% και 13.1%, αντίστοιχα.(339)

Μέτρηση της PTH

Η μέτρηση της PTH έγινε, επίσης, με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας ELECSYS. Πρόκειται για μία μέθοδο «σάντουιτς» στην οποία χρησιμοποιούνται 2 μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της ανθρώπινης PTH. Το ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο είναι βιοτινυλιωμένο, αναγνωρίζει το αμινο-τελικό άκρο της PTH (1-37), και το άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο έχει σημανθεί με ένα σύμπλοκο ρουθινίου, συνδέεται με το καρβοξυ-τελικό άκρο της PTH (38-84). Η μέθοδος αυτή

πραγματοποιήθηκε με τον Elecsys-Cobas e αναλυτή ανοσοδοκιμασίας (Cobas system 8000(2), Elecsys 2010 Modular analytics E-602, Roche/Hitachi). Οι συντελεστές μεταβλητότητας της μεθόδου (intra-and inter-assay coefficient of variation) ήταν 1,1%-2% και 2,5%-3,4%, αντίστοιχα.(340)

Μέτρηση των υπόλοιπων βιοχημικών παραμέτρων

Η μέτρηση των Ca, P, Mg, ALP, αλβουμίνης, ουρίας και Cr στον ορό, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Cobas-e 702 clinical chemistry system (Roche/Hitachi). Οι συντελεστές μεταβλητότητας της μεθόδου (CVs) ήταν: 0.9% και 2.5% αντίστοιχα για το Ca, 1.4% και 1.4% για το P, 1.4% και 1.7% για το Mg, 0.9% και 2.1% για την ALP, αντίστοιχα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές (mean values), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση των ποσοστών των συμμετεχουσών με επάρκεια βιταμίνης D κατά την κύηση και κατά τη γέννηση χρησιμοποιήθηκε το McNemar test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τη σύγκριση των παραγόντων μεταξύ των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το paired t-test.

Η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθούν διαφορές στις μετρήσεις της βιταμίνης D ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά τους αλλά και χρονικά. Επίσης, με την ανωτέρω μέθοδο εκτιμήθηκε εάν ο βαθμός μεταβολής στον χρόνο των υπό μελέτη παραμέτρων ήταν διαφορετικός ανάλογα με τα χαρακτηριστικά αυτά. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ

Το δείγμα μας αποτελείται από 81 ζεύγη υγιών εγκύων και των υγιών τελειόμηνων νεογνών τους.

Η ηλικία της μητέρας κυμαινόταν από 20 έως 47 έτη. Η μέση ηλικία των μητέρων ήταν 32 έτη ($SD=5,4$ έτη) και των πατέρων 36,6 έτη ($SD=7$ έτη).

Επίσης, ίδιο ποσοστό μητέρων (23,5%) ήταν ιδιωτικοί υπάλληλοι ή ασχολούνταν με τα οικιακά. Το 37,0% των πατέρων ήταν ιδιωτικοί υπάλληλοι.

Οι 69 από τις συμμετέχουσες ήταν ελληνικής καταγωγής, ενώ οι υπόλοιπες άλλης καταγωγής. Στην πλειονότητά τους οι συμμετέχουσες κατοικούσαν στην περιοχή της Αττικής.

Στον **πίνακα 1** παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά των εγκύων.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ**

		N	%
Ηλικία μητέρας, μέση τιμή (SD)		32 (5,4)	
Ηλικία πατέρα, μέση τιμή (SD)		36,6 (7)	
Επάγγελμα μητέρας	Άνεργος	5	6,2
	Αστυνομικός	1	1,2
	Δημόσιος υπαλ.	3	3,7
	Δικηγόρος	1	1,2
	Εκπαιδευτικός	1	1,2
	Ελεύθερος επαγ.	4	4,9
	Ιδιωτ. υπαλ.	19	23,5
	Καθηγ. αγγλικών	1	1,2
	Καθηγ. γαλλικών	1	1,2
	Κομμώτρια	1	1,2
	Μαγείρισσα	1	1,2
	Νηπιαγωγός	1	1,2
	Νοσηλεύτρια	1	1,2
	Οικιακά	19	23,5
	Πωλήτρια	1	1,2
	Στρατιωτικός	1	1,2
	Συμβασ. Πανεπιστ.	1	1,2
	Ψυχολόγος	1	1,2

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. συνέχεια

Επάγγελμα πατέρα	Άνεργος	3	3,7
	Αρτοποιός	1	1,2
	Αστυνομικός	1	1,2
	Δημόσιος υπαλ.	3	3,7
	Διατροφολόγος	1	1,2
	Ελεύθερος επαγ.	6	7,4
	Έμπορος	1	1,2
	Εργάτης	1	1,2
	Ιδιωτ. υπαλ	30	37,0
	Μηχανικός	2	2,5
	Οδηγός	6	7,4
	Οικονομολόγος	1	1,2
	Πωλητής	1	1,2
	Σιδεράς	1	1,2
	Στρατιωτικός	2	2,5
	Φαρμακοποιός	1	1,2
	Χορευτής	1	1,2
ΚΑΤΑΓΩΓΗ	Ελληνική	69	85,2%
	Άλλο	12	14,8%
ΔΙΑΜΟΝΗ	Αττική	73	90,1%
	Άλλο	8	9,9%

2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΓΚΥΩΝ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΜΒΡΥΩΝ/ΝΕΟΓΝΩΝ

Το 39,7% των συμμετεχουσών είχαν καστανό σκούρο χρώμα ματιών και το 50,8% καστανό σκούρο χρώμα μαλλιών. Επίσης, το 66,7% είχε μέτρια λευκό χρώμα δέρματος. Πιο συγκεκριμένα, η πλειονότητα των συμμετεχόντων στην μελέτη εγκύων συγκαταλέγεται στον Phototype II. Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται στους **πίνακες 2 και 3**.

Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) της μητέρας, στην έναρξη της κύησης, ήταν 24,9 μονάδες (SD=5,3 μονάδες).

Το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών ήταν 3205,8 γραμμάρια (SD=431,5 γραμμάρια), το μέσο μήκος σώματος τους κατά τη γέννηση ήταν 51,1 εκ. (SD=2,2εκ.) και η μέση περίμετρος κεφαλιού κατά τη γέννηση ήταν 34,2 εκ. (SD=1,7εκ.).

Η μέση ηλικία κύησης ήταν 38,8 εβδομάδες (SD=1,2 εβδομάδες). Η πλειοψηφία των συμμετεχουσών γέννησαν με καισαρική (63,8%). Επίσης, το 53,1% των τοκετών έγιναν κατά τη διάρκεια το καλοκαιριού και του φθινοπώρου, ενώ το 46,9% στη διάρκεια του χειμώνα και της άνοιξης. Το 52,5% των νεογνών ήταν αγόρια.

Στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των ζευγαριών εγκύων - νεογνών.

Το μέσο μήκος μηριαίου οστού του εμβρύου, έτσι όπως αυτό μετρήθηκε υπερηχογραφικά, ήταν 37,1 χιλ. (SD=2,7χιλ.) στην 22η εβδομάδα της κύησης, και 62,0χιλ στην 32η εβδομάδα κύησης (SD=2,4χιλ.).

Στον **πίνακα 5** παρουσιάζεται το μήκος του μηριαίου οστού του εμβρύου στην 22η και 32η εβδομάδα κύησης, αντίστοιχα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ, ΜΑΛΛΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ

		N	%
Χρώμα ματιών	Καστανό σκούρο	25	39,7
	Καστανό ανοικτό	21	33,3
	Πράσινο	11	17,5
	Μπλε / Γκρι	6	9,5
Χρώμα μαλλιών	Μαύρο	4	6,3
	Καστανό σκούρο	32	50,8
	Καστανό ανοικτό	16	25,4
	Καστανόξανθο	8	12,7
	Ξανθό ανοικτό	3	4,8
	Κόκκινο	0	0,0
Χρώμα δέρματος	Μαύρο	1	1,6
	Καφέ	2	3,2
	Ανοιχτό καφέ	11	17,5
	Μέτρια λευκό	42	66,7
	Ανοιχτό λευκό	7	11,1

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΦΩΤΟΤΥΠΟΣ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ

ΦΩΤΟΤΥΠΟΣ ΕΓΚΥΟΥ	N	%
Φωτότυπος I	9	11,1
Φωτότυπος II	54	66,7
Φωτότυπος III	14	17,3
Φωτότυπος IV	4	4,9

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ
ΕΓΚΥΩΝ - ΝΕΟΓΝΩΝ**

		N	%
Ηλικία κύησης (εβδομάδες), μέση τιμή (SD)		38,8 (1,2)	
Τοκετός	Φυσιολογικός	29	36,3
	Καισαρική τομή	51	63,8
Βάρος γέννησης, μέση τιμή (SD) (gr)		3205,8 (431,5)	
Μήκος σώματος κατά τη γέννηση, μέση τιμή (SD) (cm)		51,1 (2,2)	
Περίμετρος κεφαλιού κατά τη γέννηση, μέση τιμή (SD) (cm)		34,2 (1,7)	
Εποχή γέννησης	Χειμώνας + Άνοιξη	38	46,9
	Καλοκαίρι + Φθινόπωρο	43	53,1
Φύλο νεογνού	Κορίτσια	38	47,5
	Αγόρια	42	52,5
BMI μητέρας, μέση τιμή (SD)		24,9 (5,3)	

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΜΗΚΟΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ
ΣΤΗΝ 22^η ΚΑΙ 32^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ**

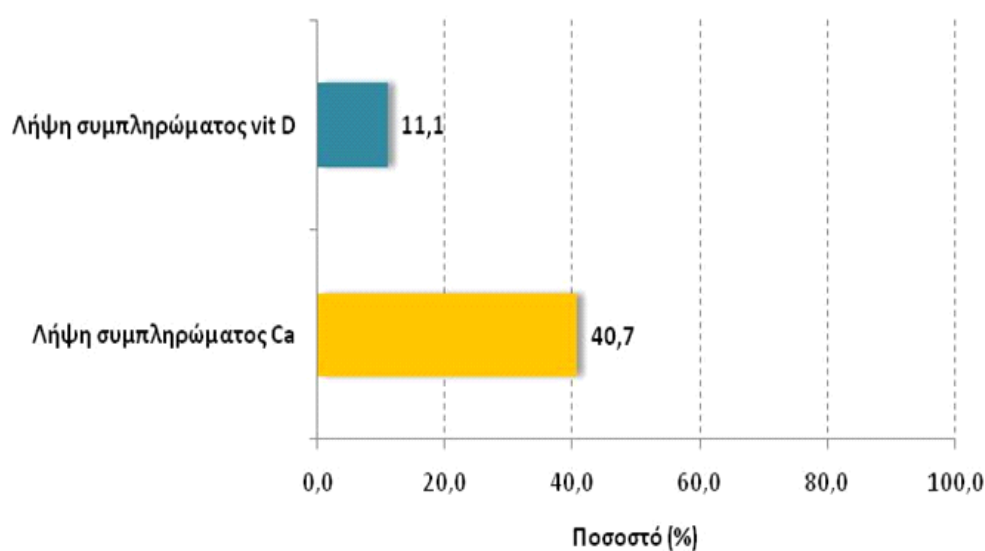
Μήκος μηριαίου οστού (mm)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
22η εβδομάδα κύησης	37,1 (2,7)	37,5 (35,7 - 38,4)
32η εβδομάδα κύησης	62,0 (2,4)	61,3 (60,5 - 63,4)

3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΚΑΙ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

Το 40,7% των συμμετεχουσών λάμβανε συμπλήρωμα Ca, ενώ μόνο 11,1% λάμβανε συμπλήρωμα βιταμίνης D. (Πίνακας 6, Γράφημα 1).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΛΗΨΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ Ca
ΑΠΟ ΤΙΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΕΣ**

			N	%
Λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D	Όχι	72	88,9	
	Ναι	9	11,1	
Λήψη συμπληρώματος Ca	Όχι	48	59,3	
	Ναι	33	40,7	



ΓΡΑΦΗΜΑ 1

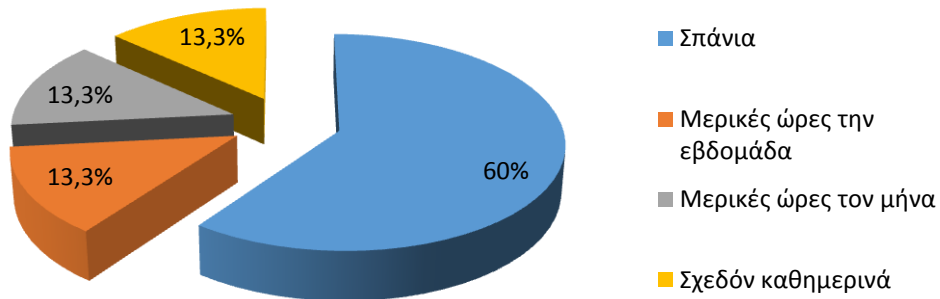
Σχετικά με τις συνήθειες έκθεσης στον ήλιο, διαπιστώθηκε ότι ο σύγχρονος τρόπος ζωής ασκεί σημαντική επίδραση. Έτσι, το 60% των συμμετεχουσών μένουν σπάνια εκτός σπιτιού λόγω διαφόρων δραστηριοτήτων τους στη διάρκεια του χειμώνα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για το καλοκαίρι ήταν 40%. Το 32,3% των συμμετεχουσών εκτίθενται στον ήλιο το καλοκαίρι, τουλάχιστον 3 ώρες την ημέρα, κατά το σαββατοκύριακο. Το χειμώνα, το σαββατοκύριακο, το 43,5% των συμμετεχουσών εκτίθενται στον ήλιο λιγότερο από 1 ώρα την ημέρα. Επίσης, κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών διακοπών το 37,7% των συμμετεχουσών εκτίθενται στον ήλιο το καλοκαίρι τουλάχιστον 3 ώρες την ημέρα (οι απαντήσεις τους αφορούσαν τα τελευταία 3 χρόνια), (**Πίνακας 7, Γραφήματα 2,3,4**).

Το 70,7% των συμμετεχουσών δεν χρησιμοποιεί ποτέ ή χρησιμοποιεί σπάνια προστασία για τον ήλιο το καλοκαίρι ενώ το 41,0% κυκλοφορεί πάντα/σχεδόν πάντα καλυμμένο το καλοκαίρι στον ήλιο. Η συχνότερη κάλυψη που χρησιμοποιούν είναι το αντιηλιακό σε ποσοστό 33,3% και ακολουθεί το καπέλο σε ποσοστό 16,0%. Οι περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες καίγονται αλλά τελικά πάντα μαυρίζουν (55,7%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

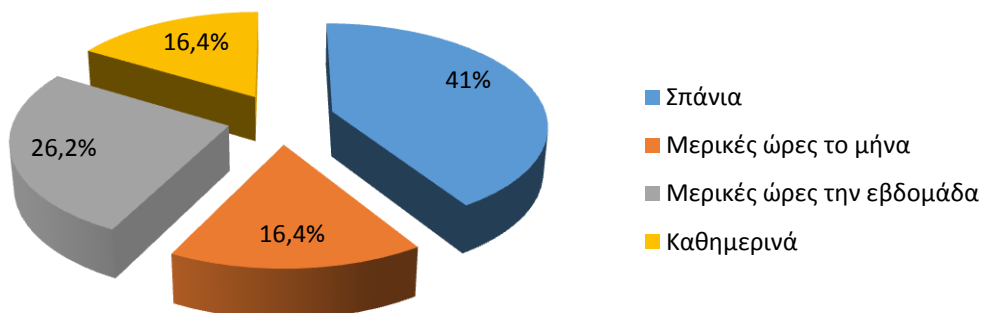
		N	%
Το καλοκαίρι, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο	< 1 ώρα την ημέρα	17	27,4
	1 ως 2 ώρες την ημέρα	12	19,4
	2 ως 3 ώρες την ημέρα	13	21,0
	>3 ώρες την ημέρα	20	32,3
Το καλοκαίρι, κατά τις διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο;	< 1 ώρα την ημέρα	13	21,3
	1 ως 2 ώρες την ημέρα	14	23,0
	2 ως 3 ώρες την ημέρα	11	18,0
	>3 ώρες την ημέρα	23	37,7
Πόσες ημέρες διαρκούν συνήθως οι διακοπές σας;, μέση τιμή (SD)		13,6 (9,2)	
Το χειμώνα, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο;	< 1 ώρα την ημέρα	27	43,5
	1 ως 2 ώρες την ημέρα	17	27,4
	2 ως 3 ώρες την ημέρα	11	17,7
	>3 ώρες την ημέρα	7	11,3
Κάνετε Χειμερινές Διακοπές;	Όχι	55	96,5
	Ναι	2	3,5
Το χειμώνα, κατά τις διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο;	< 1 ώρα την ημέρα	1	50,0
	1 ως 2 ώρες την ημέρα	0	0,0
	2 ως 3 ώρες την ημέρα	1	50,0
	>3 ώρες την ημέρα	0	0,0
Το καλοκαίρι, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι;	Σπάνια	25	41,0
	Μερικές ώρες το μήνα	10	16,4
	Μερικές ώρες την εβδομάδα	16	26,2
	Σχεδόν καθημερινά	10	16,4
Το χειμώνα, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι;	Σπάνια	36	60,0
	Μερικές ώρες το μήνα	8	13,3
	Μερικές ώρες την εβδομάδα	8	13,3
	Σχεδόν καθημερινά	8	13,3
Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά χρησιμοποιείτε προστασία για τον ήλιο;	Ποτέ / Σπάνια	41	70,7
	Περιστασιακά	7	12,1
	Την περισσότερη ώρα	2	3,4
	Πάντα / Σχεδόν πάντα	8	13,8
Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά φροντίζετε να είστε καλυμμένη;	Ποτέ / Σπάνια	19	31,1
	Περιστασιακά	10	16,4
	Την περισσότερη ώρα	7	11,5
	Πάντα / Σχεδόν πάντα	25	41,0
Αν ναι, τι κάλυψη χρησιμοποιείτε;	Καπέλο	13	16,0
	Μπλούζες με μακριά μανίκια	3	3,7
	Παντελόνι	1	1,2
	Ομπρέλα	5	6,2
	Αντιηλιακό	27	33,3
	Γυαλιά	3	3,7
Όταν εκτίθεστε στον ήλιο:	Πάντα καίγεστε στον ήλιο και ποτέ δεν μαυρίζετε	4	6,6
	Καίγεστε εύκολα και μαυρίζετε δύσκολα	6	9,8
	Καίγεστε αλλά τελικά πάντα μαυρίζετε	34	55,7
	Σπάνια καίγεστε και μαυρίζετε εύκολα	17	27,9

**Το χειμώνα πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας
σας κρατούν εκτός σπιτιού**



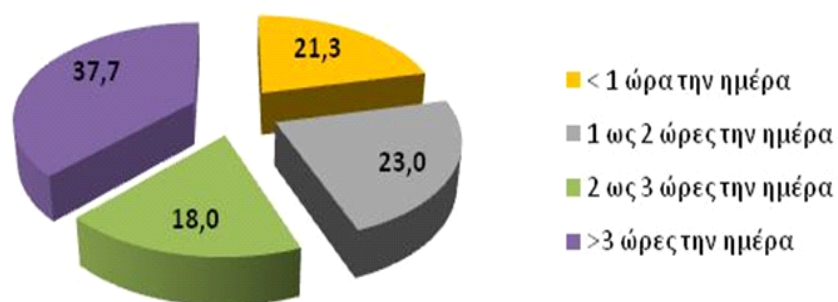
ΓΡΑΦΗΜΑ 2

**Το καλοκαίρι πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας
σας κρατούν εκτός σπιτιού**



ΓΡΑΦΗΜΑ 3

Το καλοκαίρι, κατά τις
διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε
συνήθως στον ήλιο;



ΓΡΑΦΗΜΑ 4

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η μέση τιμή της 25(OH)D στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ήταν 22,6 ng/ml ($\pm 9,2$). Στον τοκετό, η μέση τιμή της 25(OH)D στις μητέρες ήταν 19,2 ng/ml ($\pm 9,2$). Η μέση τιμή της 25(OH)D στον ομφάλιο ήταν 21,3 ng/ml ($\pm 9,3$) και η αντίστοιχη μέση τιμή στο νεογνό στο 3^ο εικοσιτετράωρο ζωής ήταν 19,4 ng/ml ($\pm 10,4$) (**Πίνακας 8**).

Οι τιμές της βιταμίνης D της μητέρας μειώθηκαν σημαντικά, από το 1ο τρίμηνο μέχρι τη γέννηση. Όμοια, οι τιμές της βιταμίνης D των νεογνών μειώθηκαν κατά τη γέννηση. Αντίθετα, οι τιμές μητέρας και νεογνού δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά, ούτε κατά το 1ο τρίμηνο αλλά ούτε και κατά τη γέννηση. Οι τιμές της βιταμίνης D του εμβρύου, στον ομφάλιο λώρο, ήταν σημαντικά υψηλότερες, σε σύγκριση με τις τιμές της μητέρας, κατά τη γέννηση. Επίσης, οι τιμές της βιταμίνης D της μητέρας στο 1ο τρίμηνο ήταν σημαντικά υψηλότερες, σε σύγκριση με τις τιμές του νεογνού στο 3^ο εικοσιτετράωρο ζωής (**Πίνακας 8, γράφημα 5**).

Το 57,3% των συμμετεχουσών εγκύων είχε επάρκεια βιταμίνης D στο 1ο τρίμηνο. Το αντίστοιχο ποσοστό στον τοκετό ήταν σημαντικά χαμηλότερο, 46,7% ($p=0,039$) (**Πίνακας 9, γράφημα 6**).

Το 55,8% των εμβρύων είχε επάρκεια βιταμίνης D όταν μετρήθηκε από τον ομφάλιο λώρο. Το αντίστοιχο ποσοστό των νεογνών κατά τη γέννηση δεν διέφερε σημαντικά και ήταν ίσο με 38,5% ($p=0,191$) (**Πίνακας 10, γράφημα 7**).

Συνολικά, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών βιταμίνης D μητέρας και εμβρύου/νεογνού, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και κατά τη γέννηση. Όσο υψηλότερες είναι οι τιμές της μητέρας, τόσο υψηλότερες είναι και οι τιμές του νεογνού/εμβρύου. Όμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τις γυναίκες που είχαν ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D, κατά την κύηση ή κατά τη γέννηση. Για τις γυναίκες, που είχαν επάρκεια βιταμίνης D κατά την κύηση, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση των τιμών βιταμίνης D μητέρων και εμβρύων. Κατά τη γέννηση, όμως, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών βιταμίνης D μητέρας και νεογνού. Οι συσχετίσεις μεταξύ των τιμών βιταμίνης D μητέρων και νεογνών, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D της κάθε μέτρησης έγιναν με βάση τους συντελεστές συσχέτισης του Pearson (**Πίνακες**

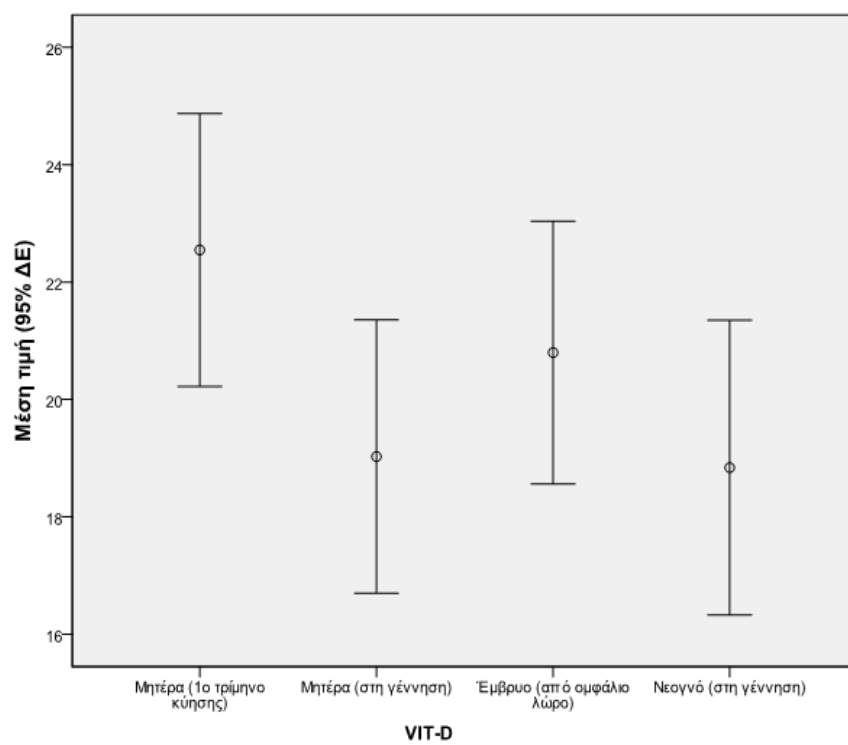
8,9,10,11, γραφήματα 8,9).

Το 61,1% των νεογνών, των οποίων οι μητέρες είχαν έλλειψη βιταμίνης D στο 1^ο τρίμηνο της κύησης είχαν και αυτά έλλειψη, 33% είχαν ανεπάρκεια και μόλις 5,6% επάρκεια. Όταν η μητέρα ήταν υποβιταμινική στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, το 28,6% των νεογνών ήταν και αυτά υποβιταμινικά, το 64,3% είχαν έλλειψη και μόλις 7,15% επάρκεια. Όταν η μητέρα είχε φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, το 61% των νεογνών ήταν και αυτά επαρκή, 22,1% όμως παρουσίαζαν υποβιταμίνωση και ένα 17% έλλειψη. Τα αντίστοιχα ποσοστά της βιταμινικής κατάστασης του εμβρύου, ανάλογα με τη βιταμινική επάρκεια της μητέρας στο 1^ο τρίμηνο της κύησης παρουσιάζονται στον **πίνακα 12**.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΙ
ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥΣ**

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ng/ml)	Μέση τιμή (SD) (ng/ml)	Διάμεσος (ενδ. εύρος) (ng/ml)
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	22,6 (9,2)	21,6 (16,1 - 29,4)
Μητέρα (στη γέννηση)	19,2 (9,2)	19,2 (10,5 - 26,3)
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	21,3 (9,3)	21,6 (13,5 - 26,4)
Νεογνό (στη γέννηση)	19,4 (10,4)	18,2 (11,4 - 24,6)
P⁺ Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης) vs Μητέρας (στη γέννηση)	<0,001	
P⁺ Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,021	
P⁺ Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο) vs Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης)	0,089	
P⁺ Μητέρας (στη γέννηση) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,869	
P⁺ Μητέρας (στη γέννηση) vs Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	0,005	
P⁺ Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,002	

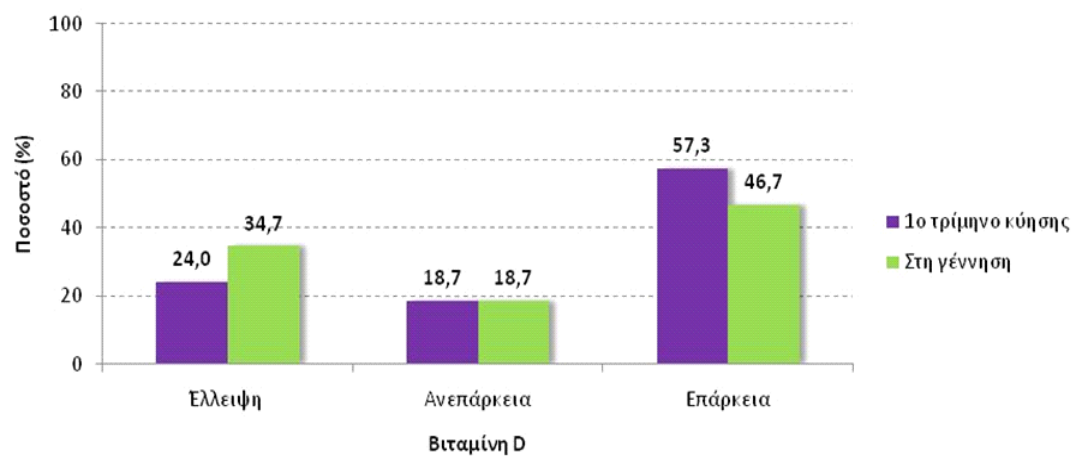
+Paired t-test



ΓΡΑΦΗΜΑ 5

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΓΚΥΟΥ

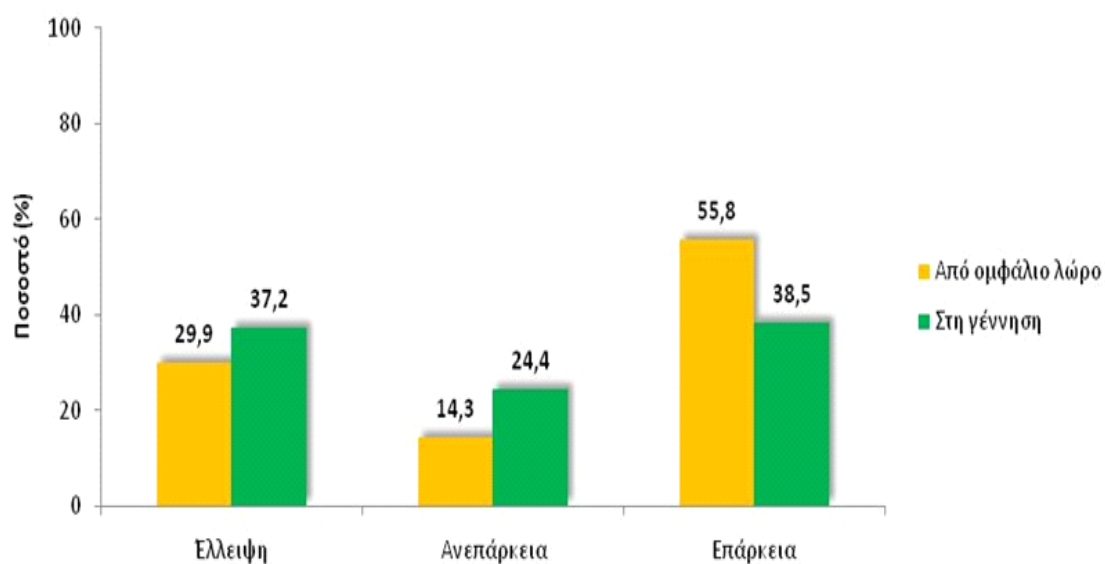
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	1ο τρίμηνο κύησης		Στη γέννηση	
	N	%	N	%
Έλλειψη	18	24,0	26	34,7
Ανεπάρκεια	14	18,7	14	18,7
Επάρκεια	43	57,3	35	46,7



ΓΡΑΦΗΜΑ 6

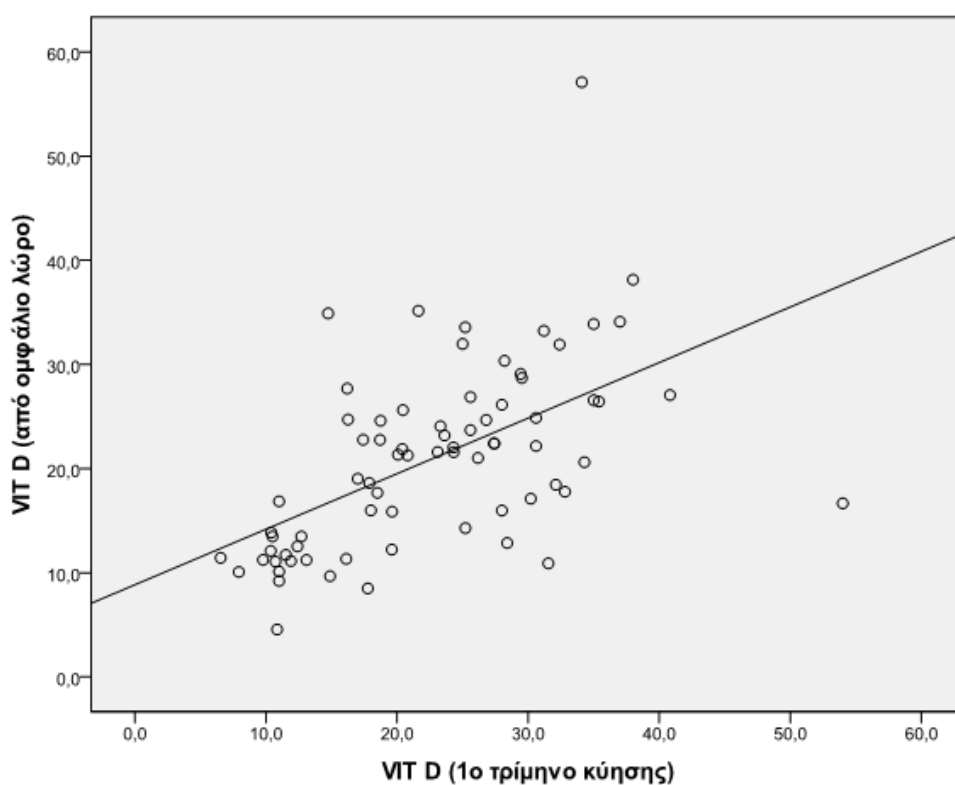
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ/ΝΕΟΓΝΟΥ

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	Ομφάλιο λώρο		Στη γέννηση	
	N	%	N	%
Έλλειψη	23	29,9	29	37,2
Ανεπάρκεια	11	14,3	19	24,4
Επάρκεια	43	55,8	30	38,5

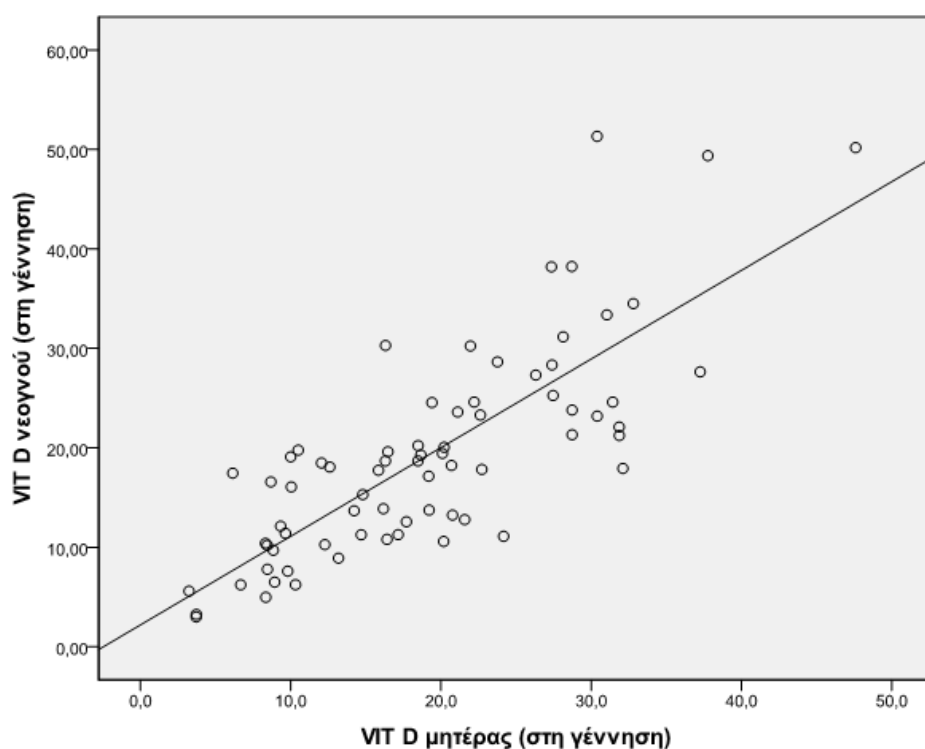
**ΓΡΑΦΗΜΑ 7**

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΟΙ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ PEARSON ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΩΝ, ΤΟΣΟ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΚΑΘΕ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

	Βιταμίνη D					
	Μητέρας – νεογνού					
	Σύνολο δείγματος		Επάρκεια		Ανεπάρκεια/ Έλλειψη	
	r	P	r	P	r	P
1ο τρίμηνο κύησης - από ομφάλιο λώρο	0,55	<0,001	0,12	0,461	0,49	0,006
Μητέρα στη γέννηση- από νεογνό 3 ^ο 24ωρο	0,78	<0,001	0,65	<0,001	0,63	<0,001



ΓΡΑΦΗΜΑ 8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΟ 1^ο ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ ΤΟΥΣ



ΓΡΑΦΗΜΑ 9. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ ΜΕ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥΣ ΣΤΟ 3^ο 24ΩΡΟ ΖΩΗΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ

		ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΜΗΤΕΡΑΣ (1ο τρίμηνο κύησης)					
		Έλλειψη		Ανεπάρκεια		Επάρκεια	
		N	%	N	%	N	%
Βιτ. D (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη	16	88,9	5	38,5	3	7,1
	Ανεπάρκεια	1	5,6	5	38,5	5	11,9
	Επάρκεια	1	5,6	3	23,1	34	81,0
Βιτ. D νεογνού	Έλλειψη	11	61,1	9	64,3	7	17,1
	Ανεπάρκεια	6	33,3	4	28,6	9	22,0
	Επάρκεια	1	5,6	1	7,1	25	61,0

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Οι τιμές των ασβεστίου (Ca), φωσφόρου (P), μαγνησίου (Mg), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), ουρίας (U), κρεατινίνης (Cr) και αλβουμίνης (Alb) της μητέρας στον τοκετό και του νεογνού στο 3^ο εικοσιτετράωρο ζωής παραθέτονται στον **πίνακα 13**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ

	Μητέρα		Νεογνό		P ⁺
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
Ca (mg/dl)	8,8 (0,4)	8,8 (8,6 - 9,1)	9,7 (0,6)	9,7 (9,3 - 10,2)	<0,001
P (mg/dl)	3,7 (0,7)	3,7 (3,3 - 4,1)	6,2 (0,8)	6,2 (5,7 - 6,7)	<0,001
Mg(mg/dl)	1,8 (0,2)	1,8 (1,7 - 1,9)	2 (0,2)	2 (1,9 - 2,1)	<0,001
ALP(U/l)	118,7 (35,4)	114,5 (100 - 132)	143,9 (37,7)	140 (112 - 167)	0,010
U (mg/dl)	20,7 (8,6)	19,4 (16,5 - 22,2)	17,4 (8)	16,7 (10,1 - 22,7)	0,022
Cr(mg/dl)	0,55 (0,11)	0,5 (0,5 - 0,6)	0,54 (0,15)	0,5 (0,4 - 0,6)	0,456
Alb(g/dl)	3,4 (0,4)	3,4 (3,1 - 3,6)	3,6 (0,4)	3,6 (3,4 - 3,8)	0,005

Οι τιμές των ασβεστίου (Ca), φωσφόρου (P),μαγνησίου (Mg), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και αλβουμίνης (Alb), στον ορό των νεογνών, ήταν σημαντικά υψηλότερες, από τις αντίστοιχες τιμές των μητέρων. Αντίθετα, οι τιμές της ουρίας των νεογνών ήταν σημαντικά χαμηλότερες, από τις αντίστοιχες τιμές των μητέρων.

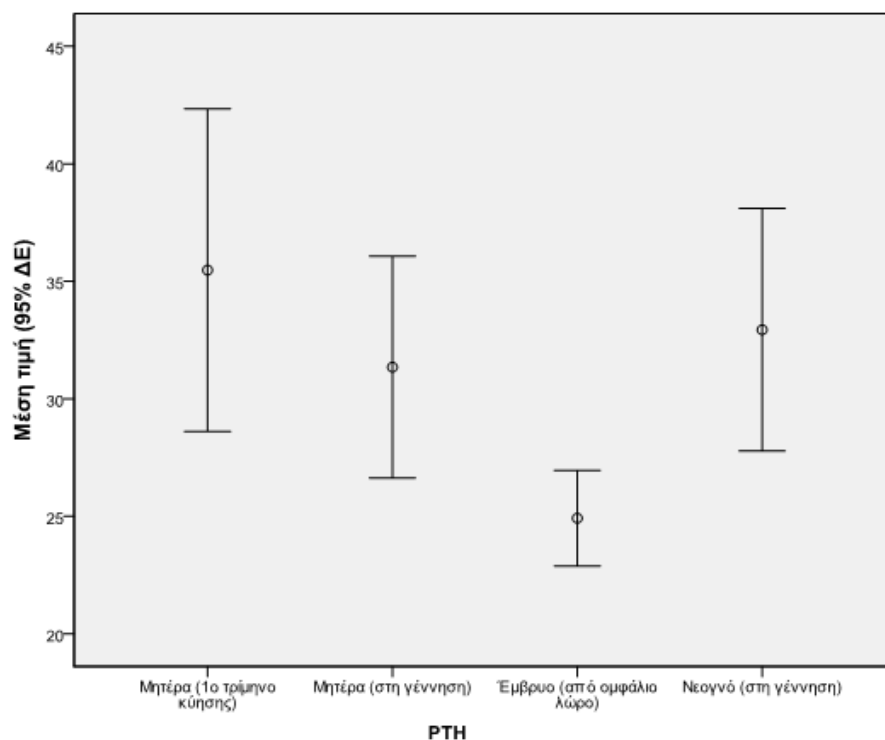
Οι τιμές της παραθορμόνης (PTH) των μητέρων, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και στον τοκετό, καθώς και οι τιμές της παραθορμόνης στον ομφάλιο λώρο και των νεογνών στο 3^ο εικοσιτετράωρο ζωής, παραθέτονται στον **πίνακα 14**.

Οι τιμές της PTH της μητέρας δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από το 1ο τρίμηνο μέχρι τη γέννηση. Αντίθετα, οι τιμές της PTH των νεογνών, αυξήθηκαν κατά τη γέννηση. Επίσης, οι τιμές μητέρας και νεογνού δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά κατά τη γέννηση. Αντίθετα, οι τιμές του εμβρύου, από τον ομφάλιο λώρο, ήταν σημαντικά χαμηλότερες, από τις αντίστοιχες της μητέρας κατά το 1ο τρίμηνο. Οι τιμές PTH της μητέρας, κατά τη γέννηση, και του εμβρύου από τον ομφάλιο λώρο, δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Όμοια, δεν είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ τους οι τιμές της μητέρας στον 1ο τρίμηνο και του εμβρύου κατά τη γέννηση (**Πίνακας 14, γράφημα 10**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΤΙΜΕΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (PTH) ΤΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΣΤΟ 1^ο ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ, ΣΤΟΝ ΟΜΦΑΛΙΟ ΛΩΡΟ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΟ 3^ο 24ΩΡΟ ΖΩΗΣ

PTH (pg/ml)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	34,5 (24,1)	27,5 (18,8 - 44,4)
Μητέρα (στη γέννηση)	27,8 (15,9)	25 (16,8 - 34,7)
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	24,5 (8,9)	24,1 (17,1 - 31,9)
Νεογνό (στη γέννηση)	32,2 (18,6)	29,4 (20,6 - 38,2)
P⁺ Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης) vs Μητέρας (στη γέννηση)	0,065	
P⁺ Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,001	
P⁺ Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο) vs Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης)	0,004	
P⁺ Μητέρας (στη γέννηση) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,143	
P⁺ Μητέρας (στη γέννηση) vs Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	0,073	
P⁺ Μητέρας (1ο τρίμηνο κύησης) vs Νεογνού (στη γέννηση)	0,385	

+Paired t-test



ΓΡΑΦΗΜΑ 10. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ΜΗΤΕΡΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ/ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ

6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ

6.1. Συσχέτιση της βιταμίνης D της μητέρας στη γέννηση και του νεογνού στο 3^ο εικοσιτετράωρο ζωής ανάλογα με την εποχή γέννησης

Η μέση τιμή της 25(OH)D στις εγκύους που γέννησαν καλοκαίρι και φθινόπωρο ήταν 22,9 ng/ml (SD 10,2), και αντίστοιχα οι τιμές στα νεογνά το 3^ο εικοσιτετράωρο της ζωής ήταν 22,9 ng/ml (SD 6,5). Στις εγκύους που γέννησαν το χειμώνα και την άνοιξη η μέση τιμή της 25(OH)D ήταν 18,7 ng/dl (SD 7,7), με τις αντίστοιχες τιμές στα νεογνά να είναι 19,4 ng/dl (SD 8,5).

Οι γυναίκες που γέννησαν καλοκαίρι/φθινόπωρο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές βιταμίνης D κατά τη γέννηση σε σύγκριση με τις γυναίκες που γέννησαν άνοιξη/χειμώνα. Ομοίως, οι τιμές βιταμίνης D των νεογνών που γεννήθηκαν καλοκαίρι/φθινόπωρο ήταν σημαντικά υψηλότερες από των νεογνών που γεννήθηκαν άνοιξη/χειμώνα (**Πίνακας 15**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

	ΒΙΤ. D μητέρας (στη γέννηση) (ng/ml)		ΒΙΤ. D νεογνού (στη γέννηση) (ng/ml)	
Εποχή γέννησης	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD
Χειμώνας	20,3	8,0	19,1	8,2
Άνοιξη	17,6	7,5	20,7	10,6
Καλοκαίρι	18,0	10,1	17,7	12,1
Φθινόπωρο	25,3	8,8	23,5	6,0
P ANOVA	0,123		0,450	
Χειμώνας / Άνοιξη	18,7	7,7	19,4	8,5
Καλοκαίρι / Φθινόπωρο	22,9	10,2	22,9	6,5
P Student's t-test	0,047		0,041	

6.2. Συσχέτιση της βιταμίνης D της μητέρας με το είδος τοκετού.

Η μέση τιμή της 25(OH)D, στη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου κύησης, στις γυναίκες που γέννησαν με ΦΤ, ήταν 23,7 ng/dl (SD 10,1), ενώ σε εκείνες που γέννησαν με ΚΤ ήταν 21,9 ng/dl (SD 8,6). Στο 3^ο τρίμηνο, σε εκείνες που γέννησαν με ΦΤ, τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν 20,2 ng/dl (SD 9,4), ενώ σε εκείνες που γέννησαν με ΚΤ ήταν 18,7 ng/dl (SD 9,1). Το 23% των γυναικών που είχαν έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D, στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, γέννησε με ΦΤ, ενώ με ΚΤ γέννησε το 48% των γυναικών που είχαν έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα ποσοστά των εγκύων με έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D στη διάρκεια του τοκετού, που γέννησαν με ΦΤ ή ΚΤ ήταν 42,9%, και 43,8% αντίστοιχα (**Πίνακες 16, 17**).

Οι τιμές της βιταμίνης D μητέρας δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με το είδος τοκετού. Επίσης, η επάρκεια βιταμίνης D της μητέρας δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το είδος τοκετού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

	ΤΟΚΕΤΟΣ				P Student's t-test
	Φυσιολογικός		Καισαρική τομή		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
VIT D (ng/ml)					
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	23,7	10,1	21,9	8,6	0,416
Μητέρα (στη γέννηση)	20,2	9,4	18,7	9,1	0,499

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

		Τοκετός				P Pearson's x2 test	
		Φυσιολογικός		Καισαρική τομή			
		N	%	N	%		
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D							
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	9	32,1	23	48,9	0,155	
	Επάρκεια	19	67,9	24	51,1		
Μητέρα (στη γέννηση)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	12	42,9	21	43,8	0,940	
	Επάρκεια	16	57,1	27	56,3		

6.3. Συσχέτιση της βιταμίνης D της μητέρας ανάλογα με την έκθεση στον ήλιο, το αποτέλεσμα της έκθεσης (εάν μαυρίζουν ή καίγονται) και τη λήψη συμπληρωμάτων.

Βρέθηκε σημαντική μείωση της βιταμίνης D κατά τη γέννηση, τόσο στις γυναίκες που έπαιρναν συμπλήρωμα βιταμίνης D, όσο και σε εκείνες που δεν έπαιρναν. Η μείωση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Επίσης, μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές της βιταμίνης D στο 1ο τρίμηνο και κατά τη γέννηση.

Υπήρξε σημαντική μείωση της βιταμίνης D κατά τη γέννηση, τόσο στις γυναίκες που έπαιρναν συμπλήρωμα Ca, όσο και σε εκείνες που δεν έπαιρναν. Η μείωση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Επίσης, μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές της βιταμίνης D, στο 1ο τρίμηνο και κατά τη γέννηση.

Υπήρξε σημαντική μείωση της βιταμίνης D κατά τη γέννηση, συγκριτικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, τόσο στις γυναίκες που εκθέτονταν στον ήλιο στις διακοπές λιγότερο από 2 ώρες την ημέρα όσο και σε εκείνες που εκθέτονταν τουλάχιστον 2 ώρες την ημέρα. Ο βαθμός μείωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος, στις γυναίκες που εκθέτονταν στον ήλιο στις διακοπές λιγότερο από 2 ώρες την ημέρα. Επίσης, μεταξύ των ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές της βιταμίνης D στο 1ο τρίμηνο και κατά τη γέννηση.

Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της βιταμίνης D, κατά τη γέννηση, μόνο στις γυναίκες που καίγονταν, αλλά τελικά πάντα μαυρίζουν. Ωστόσο, ο βαθμός μείωσης ήταν παρόμοιος στις 3 ομάδες. Επίσης, μεταξύ των τριών ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές της βιταμίνης D στο 1ο τρίμηνο και κατά τη γέννηση.

Στον **πίνακα 18** που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της βιταμίνης D μητέρας ανάλογα με την έκθεση στον ήλιο κατά τις καλοκαιρινές διακοπές, το αποτέλεσμά της στο δέρμα και τη λήψη συμπληρωμάτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙΝΕΣ ΔΙΑΚΟΠΕΣ, ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ, ΚΑΙ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ

		ΒΙΤ. D (1ο τρίμηνο κύησης) (ng/ml)		ΒΙΤ. D (στη γέννηση) (ng/ml)		Μεταβολή		P**	P‡
		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD		
Λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D	Όχι	22,0	9,3	19,0	9,5	-3,0	6,8	0,001	0,179
	Ναι	27,2	6,7	21,0	5,9	-6,3	5,2	0,006	
	P*	0,113		0,530					
Λήψη συμπληρώματος Ca	Όχι	22,4	10,1	19,2	9,4	-3,1	6,4	0,002	0,803
	Ναι	23,0	7,9	19,2	9,0	-3,8	7,2	0,004	
	P*	0,921		0,937					
Το καλοκαίρι, κατά τις διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο;	<2 ώρες την ημέρα	24,6	11,0	19,0	8,8	-5,6	6,6	<0,001	0,046
	>2 ώρες την ημέρα	21,2	7,6	19,1	9,6	-2,0	6,2	0,043	
	P*	0,217		0,884					
Όταν εκτίθεστε στον ήλιο:	Πάντα καίγεστε στον ήλιο και ποτέ δεν μαυρίζετε / Καίγεστε εύκολα και μαυρίζετε δύσκολα	19,9	7,8	16,2	8,6	-3,7	4,7	0,096	0,790
	Καίγεστε αλλά τελικά πάντα μαυρίζετε	24,6	10,0	20,8	9,2	-3,7	7,1	0,001	
	Σπάνια καίγεστε και μαυρίζετε εύκολα	20,2	8,4	16,7	9,0	-3,5	6,2	0,118	
	P*	0,152		0,285					

*Διαφορά μεταξύ των ομάδων **Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων ‡
Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση
στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

6.4. Συσχέτιση της βιταμίνης D μητέρας ανάλογα με τα λοιπά στοιχεία που αφορούν στην έκθεση στον ήλιο.

Στον **πίνακα 19** που ακολουθεί δίνονται οι τιμές της βιταμίνης D μητέρας ανάλογα με τα λοιπά στοιχεία που αφορούν στην έκθεση στον ήλιο.

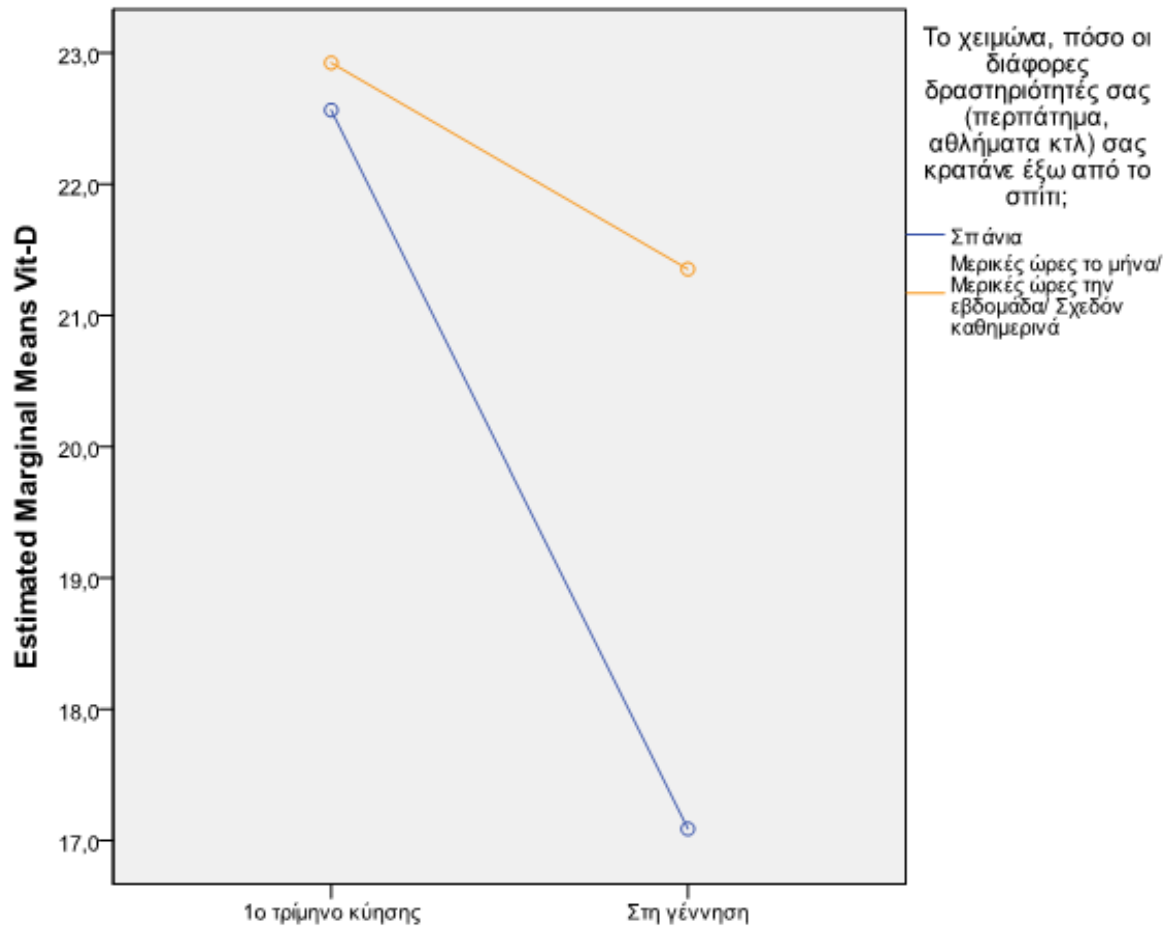
ΠΙΝΑΚΑΣ 19. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΛΟΙΠΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ng/ml)					
		1ο τρίμηνο κύησης		Στη γέννηση	
		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD
Το καλοκαίρι, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο	<2 ώρες την ημέρα	23,6	10,3	18,4	8,3
	>2 ώρες την ημέρα	21,7	8,3	19,6	9,9
Το χειμώνα, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο;	<2 ώρες την ημέρα	22,9	9,5	18,2	7,6
	>2 ώρες την ημέρα	21,9	9,0	21,2	12,3
Το καλοκαίρι, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι;	Σπάνια	23,0	11,2	17,1	8,6
	Μερικές ώρες το μήνα/ Μερικές ώρες την εβδομάδα/ Σχεδόν καθημερινά	22,5	8,0	20,2	9,5
Το χειμώνα, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι;	Σπάνια	22,8	10,3	17,3	8,3
	Μερικές ώρες το μήνα/ Μερικές ώρες την εβδομάδα/ Σχεδόν καθημερινά	22,8	8,3	21,4	10,2
Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά χρησιμοποιείτε προστασία για τον ήλιο;	Ποτέ / Σπάνια	21,2	8,3	17,8	8,2
	Περιστασιακά/ Την περισσότερη ώρα/ Πάντα / Σχεδόν πάντα	26,1	10,8	21,7	8,2
Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά φροντίζετε να είστε καλυμμένη;	Ποτέ / Σπάνια/ Περιστασιακά	21,6	8,8	18,1	8,7
	Την περισσότερη ώρα/ Πάντα / Σχεδόν πάντα	23,8	9,8	19,7	9,7

Σημαντική μείωση της βιταμίνης D, κατά τη γέννηση, υπήρξε στις γυναίκες που εκθέτονται στον ήλιο λιγότερο από 2 ώρες τα σαββατοκύριακα του καλοκαιριού ($p<0,001$), στις γυναίκες που εκθέτονται στον ήλιο λιγότερο από 2 ώρες τα σαββατοκύριακα του χειμώνα ($p<0,001$), σε εκείνες που μένουν σπάνια εκτός σπιτιού λόγω των δραστηριοτήτων τους το καλοκαίρι ($p<0,001$) καθώς και σε εκείνες που μένουν σπάνια εκτός σπιτιού λόγω των δραστηριοτήτων τους το χειμώνα ($p<0,001$). Επίσης, υπήρξε σημαντική μείωση της βιταμίνης D, κατά τη γέννηση, ανεξάρτητα από πόσο συχνά χρησιμοποιούν προστασία για τον ήλιο το καλοκαίρι ($p<0,050$ και για τις δύο ομάδες) και ανεξάρτητα από το πόσο συχνά φροντίζουν να είναι καλυμμένες ($p<0,050$ και για τις δύο ομάδες).

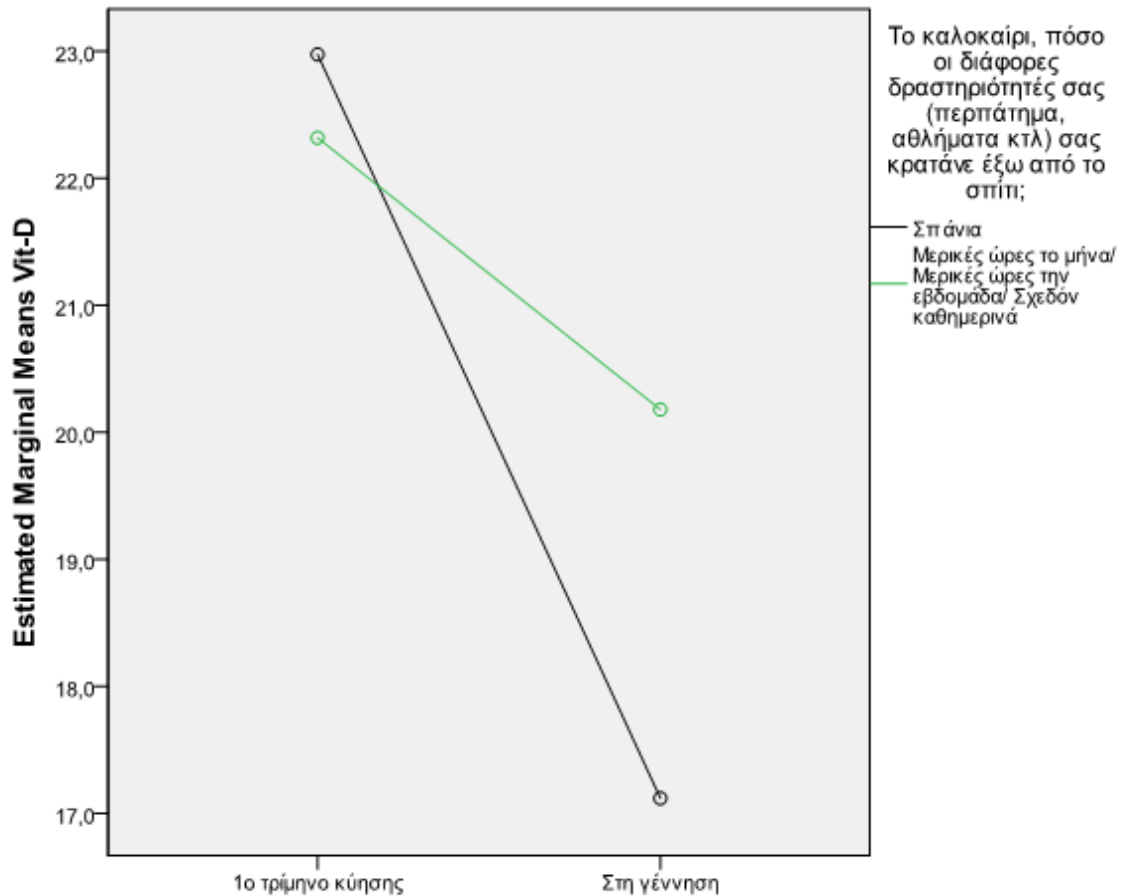
Ο βαθμός μεταβολής της βιταμίνης D διέφερε σημαντικά, ανάλογα με το πόση ώρα μένουν στον ήλιο το χειμώνα ($p=0,035$), με το πόση ώρα μένουν εκτός σπιτιού λόγω των δραστηριοτήτων τους το χειμώνα ($p=0,025$) καθώς και το καλοκαίρι ($p=0,031$). Οι τιμές της βιταμίνης D, κατά το 1ο τρίμηνο, ή κατά τη γέννηση, δεν διέφεραν σημαντικά, ανάλογα με τα στοιχεία του παραπάνω πίνακα ($p>0,050$).

Στο **γράφημα 11** που ακολουθεί φαίνεται η μεταβολή της βιταμίνης D ανάλογα με το πόσο συχνά μένουν εκτός σπιτιού λόγω των δραστηριοτήτων τους το χειμώνα.



ΓΡΑΦΗΜΑ 11

Στο **γράφημα 12** που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή της βιταμίνης D ανάλογα με το πόσο συχνά μένουν εκτός σπιτιού λόγω των δραστηριοτήτων τους το καλοκαίρι.



ΓΡΑΦΗΜΑ 12

6.5. Συσχετίσεις μεταξύ των τιμών βιταμίνης D και του BMI

των συμμετεχουσών

Δεν διέφερε σημαντικά το BMI των συμμετεχουσών, πριν την κύηση, ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D μητέρας και εμβρύου/νεογνού.

Στον **πίνακα 20** που ακολουθεί δίνεται το BMI των συμμετεχουσών ανάλογα με την επάρκεια βιταμίνης D της μητέρας και εμβρύου/νεογνού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. BMI ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ΝΕΟΓΝΟΥ

		BMI		P
		Μέση τιμή	SD	Student's t-test
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D				
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	25,7	5,6	0,306
	Επάρκεια	24,4	5,3	
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	25,0	5,6	0,906
	Επάρκεια	25,2	5,2	
Μητέρα (στη γέννηση)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	25,5	5,8	0,545
	Επάρκεια	24,7	5,0	
Νεογνό (στη γέννηση)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	24,9	5,6	0,870
	Επάρκεια	24,7	5,1	

6.6. Συσχέτιση βιταμίνης D και φωτότυπου της εγκύου

Οι συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν ανάμεσα στους φωτότυπους τους πιο συχνά παρατηρούμενους στο δείγμα μας (II και III).

Η μέση τιμή βιταμίνης D, στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, στις εγκύους με Phototype II ήταν 28,9 ng/ml (SD 8,0), ενώ στις εγκύους με Phototype III, στο ίδιο τρίμηνο της κύησης, ήταν 23,2 ng/ml (SD 9,4). Στον τοκετό οι έγκυες με Phototype II, είχαν μέση τιμή βιταμίνης D 27,9 (SD 9,6) ,ενώ εκείνες με Phototype III είχαν μέση τιμή βιταμίνης D 19,4 ng/ml (SD 9) (**Πίνακας 21**).

Σημαντική μείωση της βιταμίνης D κατά τη γέννηση υπήρξε στις γυναίκες με Phototype III ($p<0,001$). Οι τιμές της βιταμίνης D στο 1^ο τρίμηνο ήταν σημαντικά υψηλότερες στις μητέρες με Phototype II ($p=0,043$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ
ΜΕ ΤΟ ΦΩΤΟΤΥΠΟ ΤΗΣ

		ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ng/ml)			
		1ο τρίμηνο κύησης		στη γέννηση	
		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD
Χρώμα δέρματος	Phototype II	28,9	8,0	27,9	9,6
	Phototype III	23,2	9,4	19,4	9,0

6.7. Συσχέτιση των σωματομετρικών στοιχείων των εμβρύων/νεογνών με τις τιμές της βιταμίνης D μητέρας και εμβρύων/νεογνών.

Στον **πίνακα 22** που ακολουθεί δίνεται το μήκος του μηριαίου οστού των νεογνών ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D μητέρας και εμβρύου/ νεογνού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 22. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΗΚΟΥΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ ΝΕΟΓΝΟΥ

		Μήκος μηριαίου οστού (22η εβδομάδα)	P Student's t-test	Μήκος μηριαίου οστού (32η εβδομάδα)	P Student's t-test
		Μέση τιμή (SD)		Μέση τιμή (SD)	
VIT D					
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	36,5 (2,2)	0,046	61,6(2,6)	0,322
	Επάρκεια	37,9 (2,4)		62,4 (2,3)	
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	37 (3,2)	0,630	61,9(2,7)	0,880
	Επάρκεια	37,4 (2,5)		62(2,2)	
Μητέρα (στη γέννηση)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	36,7(2,9)	0,278	61,5 (2,6)	0,131
	Επάρκεια	37,6 (2,4)		62,6 (2,1)	
Νεογνό (στο 3^ο 24ωρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	36,3 (3,3)	0,183	61,7(2,3)	0,601
	Επάρκεια	37,5 (2,3)		62,2(2,5)	

6.7.1. Συσχέτιση του μήκους μηριαίου οστού των εμβρύων με τις τιμές βιταμίνης D της μητέρας

Το μήκος του μηριαίου οστού των νεογνών κατά την 22η εβδομάδα ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις μητέρες που είχαν επάρκεια βιταμίνης D στο 1^ο τρίμηνο της κύησης..

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση του μήκους μηριαίου οστού των εμβρύων κατά την 22^η εβδομάδα με τις τιμές βιταμίνης D της μητέρας στο 1^ο τρίμηνο ($r= 0,36$, $P=0,048$). Υψηλότερες τιμές βιταμίνης D της μητέρας, στο 1^ο τρίμηνο, σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στο μήκος μηριαίου οστού των νεογνών, κατά την 22^η εβδομάδα κύησης.

6.7.2. Συσχέτιση των σωματομετρικών στοιχείων των νεογνών με τις τιμές της βιταμίνης D της μητέρας και των εμβρύων / νεογνών

Το μήκος σώματος των νεογνών, κατά τη γέννηση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερο, στις μητέρες που είχαν επάρκεια βιταμίνης D, κατά τη γέννηση. Αντίθετα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βάρους γέννησης, ούτε και της περιμέτρου κεφαλής, κατά τη γέννηση του νεογνού, συγκρινόμενα με τη βιταμινική κατάσταση της εγκύου ή με τη βιταμινική κατάσταση του εμβρύου/νεογνού(**Πίνακας 23**).

Δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά το BMI των νεογνών με τις τιμές βιταμίνης μητέρας, ούτε και με τις τιμές βιταμίνης του εμβρύου/νεογνού (**Πίνακας 24**).

Δεν διέφερε σημαντικά το BMI των νεογνών ανάλογα με τη βιταμινική κατάσταση της μητέρας αλλά ούτε και με τη βιταμινική κατάσταση του εμβρύου/νεογνού (**Πίνακας 25**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 23. ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ ΝΕΟΓΝΟΥ

		Βάρος γέννησης (gr)	P Student's t-test	Μήκος σώματος κατά τη γέννηση (cm)	P Student's t-test	Περίμετρος κεφαλιού κατά τη γέννηση (cm)	P Student's t-test
		Μέση τιμή (SD)		Μέση τιμή (SD)		Μέση τιμή (SD)	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D							
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	3168,6 (464,9)	0,488	50,9 (2,1)	0,518	33,9 (2,4)	0,226
	Επάρκεια	3239,8 (416)		51,2 (2,3)		34,4 (1,2)	
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	3155,3 (418,6)	0,231	50,9 (1,9)	0,289	34 (2,2)	0,187
	Επάρκεια	3277,4 (458)		51,4 (2,5)		34,5 (1,2)	
Μητέρα (στη γέννηση)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	3150,5 (463,7)	0,325	50,6 (2,0)	0,047	33,9 (2,3)	0,263
	Επάρκεια	3249,9 (409,8)		51,5 (2,1)		34,4 (1,3)	
Νεογνό (στο 3^ο 24ωρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	3206,8 (423,8)	0,814	51,1 (2,3)	0,851	34,2 (2)	0,976
	Επάρκεια	3182,5 (463,7)		51 (2)		34,2 (1,3)	

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ BMI ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ

		BMI νεογνού
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D		
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	R	0,11
	P	0,327
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	R	-0,01
	P	0,918
Μητέρα (στη γέννηση)	R	0,06
	P	0,583
Νεογνό (στη γέννηση)	R	-0,07
	P	0,558

ΠΙΝΑΚΑΣ 25. BMI ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ / ΝΕΟΓΝΟΥ

		BMI νεογνού		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D				
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	12,20	1,22	0,528
	Επάρκεια	12,37	1,10	
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	12,17	1,09	0,368
	Επάρκεια	12,41	1,19	
Μητέρα (στη γέννηση)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	12,27	1,19	0,991
	Επάρκεια	12,27	1,12	
Νεογνό (στο 3 ^ο 24ωρο)	Έλλειψη/Ανεπάρκεια	12,29	1,08	0,788
	Επάρκεια	12,21	1,25	

6.8. Συσχετίσεις μεταξύ τιμών της βιταμίνης D και της παραθορμόνης

Αρνητική στατιστική συσχέτιση παρατηρήθηκε στα επίπεδα της βιταμίνης D της μητέρας και της PTH στον τοκετό ($r=0.32$, $p=0.007$)

6.9 Συσχέτιση του ασβεστίου της μητέρας με τα επίπεδα επάρκειας βιταμίνης D μητέρων και νεογνών / εμβρύων.

Δεν διέφεραν σημαντικά οι τιμές ασβεστίου μητέρας και νεογνού ανάλογα με την επάρκεια της βιταμίνης D (Πίνακας 26).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 26. ΤΙΜΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ
ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

		Ca μητέρας (mg/dl)		P Student's t-test	Ca νεογνού (mg/dl)		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD		Μέση τιμή	SD	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	8,85	0,41	0,769	9,89	0,52	0,193
	Επάρκεια	8,81	0,43		9,66	0,71	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D μητέρας (στη γέννηση)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	8,88	0,36	0,268	9,80	0,58	0,352
	Επάρκεια	8,76	0,47		9,65	0,69	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D εμβρύου (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	8,72	0,48	0,225	9,81	0,64	0,470
	Επάρκεια	8,86	0,38		9,68	0,65	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D νεογνού (στη γέννηση)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	8,83	0,44	0,508	9,75	0,68	0,597
	Επάρκεια	8,75	0,39		9,66	0,64	

7. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Το 23,5% των συμμετεχουσών κατανάλωνε πολύ συχνά (δηλαδή σε καθημερινή βάση) φρέσκο πλήρες γάλα και το 8,6% φρέσκο ημιάπαχο γάλα. Επίσης, το 12,3% των συμμετεχουσών κατανάλωνε πολύ συχνά (δηλαδή σε καθημερινή βάση) φρέσκο γιαούρτι. Ακόμα, το 30,9% των συμμετεχουσών κατανάλωνε πολύ συχνά (δηλαδή σε καθημερινή βάση) κεφαλοτύρι, γραβιέρα, κασέρι, Cheddar και το 38,3% φέτα, χαλούμι, Edam. Ο διάμεσος αριθμός αυγών που κατανάλωναν εβδομαδιαίως οι συμμετέχουσες ήταν 1 (0 – 3) και το 39,5% χρησιμοποιούσε μαργαρίνη στο ψωμί ή στο μαγείρεμα (**Πίνακας 27**).

Η βαθμολογία διατροφής υπολογίστηκε αθροίζοντας τις παραπάνω κατηγορίες τροφίμων, όπου υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και αυγών. Η μέση βαθμολογία ήταν 7,5 μονάδες (SD=5,0 μονάδες). Η βαθμολογία διατροφής κυμαίνεται από 0 έως 42 μονάδες, με τις υψηλότερες μονάδες να υποδηλώνουν μεγαλύτερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Η βαθμολογία στο δείγμα κυμαινόταν από 0 έως 13 μονάδες με τη μέση τιμή να είναι 5,72 μονάδες (SD=4,0 μονάδες).

Στον **πίνακα 28** που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης της βαθμολογίας διατροφής με τις τιμές βιταμίνης D και παραθορμόνης μητέρας και εμβρύου/νεογνού. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση της βαθμολογίας διατροφής με τις τιμές βιταμίνης D και παραθορμόνης μητέρας και εμβρύου/νεογνού.

Δεν διέφερε σημαντικά η βαθμολογία διατροφής των συμμετεχουσών, ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D μητέρας και εμβρύου/ νεογνού (**Πίνακας 29**).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 27. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ**

	Ποτέ	Σπάνια	Συχνά	Πολύ συχνά
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Γάλα				
α. φρέσκο πλήρες	49 (60,5)	3 (3,7)	10 (12,3)	19 (23,5)
β. φρέσκο ημιάπαχο	69 (85,2)	1 (1,2)	4 (4,9)	7 (8,6)
γ. φρέσκο άπαχο	76 (93,8)	0 (0,0)	2 (2,5)	3 (3,7)
δ. εβαπορέ πλήρες	80 (98,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
ε. εβαπορέ ημιάπαχο	81 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
στ. εβαπορέ άπαχο	81 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ζ. ζαχαρούχο	81 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
η. σοκολατούχο	79 (97,5)	1 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)
Γιαούρτι (σκέτο ή με φρούτα)				
α. σκέτο	40 (49,4)	5 (7,4)	25 (30,9)	10 (12,3)
β. με φρούτα	76 (93,8)	2 (2,5)	3 (3,7)	0 (0,0)
γ. με δημητριακά	71 (87,7)	2 (2,5)	6 (7,4)	1 (1,2)
Τυρί (μερίδες μεγέθους σπιρτόκουτου, μερίδα=30g)				
α. κεφαλοτύρι, γραβιέρα, κασέρι, Cheddar	43 (53,1)	1 (1,2)	12 (14,8)	25 (30,9)
β. φέτα, χαλούμι, Edam	37 (45,7)	0 (0,0)	13 (16,0)	31 (38,3)
γ. μαλακό τυρί/κρεμώδες (π.χ. Cottage, Philadelphia, Lavachequirit)	76 (93,8)	3 (3,7)	1 (1,2)	1 (1,2)
Αυγά (ανά εβδομάδα), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	1,7 (2,0)	1 (0 - 3)		
Χρήση μαργαρίνης στο ψωμί ή το μαγείρεμα;	32 (39,5)			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 28. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ
ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ΝΕΟΓΝΟΥ**

		Βαθμολογία διατροφής
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ng/ml)		
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	r	0,13
	P	0,288
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	r	0,21
	P	0,068
Μητέρα (στη γέννηση)	r	0,04
	P	0,728
Νεογνό (στο 3^ο 24ωρο)	r	0,04
	P	0,740
PTH		
Μητέρα (1ο τρίμηνο κύησης)	r	0,07
	P	0,574
Έμβρυο (από ομφάλιο λώρο)	r	-0,09
	P	0,428
Μητέρα (στη γέννηση)	r	0,11
	P	0,370
Νεογνό (στο 3^ο 24ωρο)	r	0,05
	P	0,693

**ΠΙΝΑΚΑΣ 29. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΣΩΝ
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΥ/ ΝΕΟΓΝΟΥ**

		Βαθμολογία διατροφής		P Student's
		Μέση τιμή	SD	t-test
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (1ο τρίμηνο κύησης)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	5,39	3,72	0,418
	Επάρκεια	6,14	4,06	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D μητέρας (στη γέννηση)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	5,85	3,92	0,944
	Επάρκεια	5,91	4,05	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (από ομφάλιο λώρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	4,94	3,93	0,149
	Επάρκεια	6,29	4,00	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D νεογνού (στο 3^ο 24ωρο)	Έλλειψη/ Ανεπάρκεια	5,74	3,90	0,954
	Επάρκεια	5,69	4,18	

8. ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Προέκυψε δυνατότητα πρόβλεψης της βιταμίνης D του νεογνού από τη βιταμίνη D της μητέρας. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης, βρέθηκε ότι η αύξηση της βιταμίνης D της μητέρας κατά μία μονάδα συνεπάγεται αύξηση της βιταμίνης D του νεογνού κατά 0,89 μονάδες ($p < 0.001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η υποβιταμίνωση D αποτελεί αντικείμενο ευρείας μελέτης, ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι έγκυες, τα νεογνά και τα παιδιά. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μας θεωρήσαμε ως **έλλειψη βιταμίνης D**: επίπεδα 25(OH)D < 20 ng/ml (< 50 nmol/L), **ανεπάρκεια βιταμίνης D**: επίπεδα 25(OH)D: 20 ng/ml - 29,9 ng/ml (50 nmol/L - 74,9 nmol/L) και **επάρκεια βιταμίνης D**: επίπεδα 25(OH)D > 30 ng/ml (> 75 nmol/L).

Η μελέτη μας έδειξε ότι ποσοστό 25% των εγκύων γυναικών στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής, παρουσιάζουν, στην αρχή της κύησης, έλλειψη βιταμίνης D (επίπεδα < 20 ng/ml). Εάν σε αυτές προστεθούν και οι έγκυες με ανεπάρκεια βιταμίνης D (επίπεδα 20 - 29,9 ng/ml), τότε το ποσοστό των εγκύων με υποβιταμίνωση D αυξάνεται στο 43%. Κατά τον τοκετό, τα ποσοστά των εγκύων με έλλειψη ή και ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι 37% και 56%, αντίστοιχα. Τα παραπάνω ποσοστά καταδεικνύουν ότι και στην Ελλάδα, μια χώρα με άπλετη ηλιοφάνεια, η υποβιταμίνωση D αποτελεί υπαρκτό και σημαντικό πρόβλημα, ιδιαίτερα σε μια κρίσιμη περίοδο της ζωής, όπως είναι αυτή της κύησης.

Το πρόβλημα της υποβιταμίνωσης D στην κύηση αποτελεί αντικείμενο αρκετών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε πριν 10 χρόνια από την ομάδα μας, σε 123 ζευγάρια υγιών εγκύων και των νεογνών τους, που είχαν γεννηθεί στην Αθήνα, διαπιστώθηκε ότι το 19,5% των μητέρων στον τοκετό και το 8,1% των νεογνών τους είχαν επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα χαμηλότερα από 10 ng/ml. (341) Δεδομένα από τη Βόρεια Ελλάδα, επιβεβαίωσαν τον υψηλό επιπολασμό της έλλειψης βιταμίνης D σε πληθυσμούς εγκύων γυναικών. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που αφορούσε 60 ζεύγη εγκύων και των νεογνών τους, βρέθηκε ότι οι 40 από τις 60 γυναίκες είχαν επίπεδα 25(OH)D < 20 ng/ml, οι 11 είχαν επίπεδα 25(OH)D μεταξύ 21-29 ng/ml, και μόνο 9 γυναίκες παρουσίαζαν επαρκείς συγκεντρώσεις βιταμίνης D. Στα νεογνά, τα αντίστοιχα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά των μητέρων τους. (342)

Μελέτες παρατήρησης σε άλλες μεσογειακές χώρες, δείχνουν υψηλό

επιπολασμό μητέρων με έλλειψη βιταμίνης D, εύρημα που στοιχειοθετεί το λεγόμενο ως «μεσογειακό παράδοξο». Αναλυτικότερα, στην Ισπανία οι Perez-Lopez και συν. σε μελέτη 502 εγκύων στη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης, αναφέρουν διάμεση τιμή της 25(OH)D ίση με 27,4 ng/ml, με ποσοστό 35,9% των μητέρων να έχουν επίπεδα 25(OH)D >30 ng/ml.(343) Στην ίδια περιοχή, οι Morales και συν. σε 1820 ζευγάρια μητέρας (στο 1^ο τρίμηνο της κύησης) –νεογνού, βρήκαν διάμεση τιμή της 25(OH)D στο πλάσμα ίση με 29,6 ng/ml (344). Επίσης, σε μελέτη στην Ιταλία, οι Caggero και συν. σε 24 ζευγάρια μητέρων-νεογνών κατά τον τοκετό και 12 μήνες μετά τη γέννηση, περιγράφουν έλλειψη βιταμίνης D στο 50% των ζευγαριών.(345) Στην Τουρκία, οι Halicioglu και συν., σε 258 ζεύγη μητέρας-νεογνών στο 3^ο τρίμηνο της κύησης και στον τοκετό, περιγράφουν τη μέση τιμή της μητρικής και νεογνικής 25(OH)D στα επίπεδα των 11,5 ng/ml $\pm$ 5,4 ng/ml και 11,5 ng/ml $\pm$ 6,8 ng/ml, αντίστοιχα.(346) Τέλος, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν καταγραφεί και σε περιοχές της Βόρειας Ευρώπης, όπως το Βέλγιο και η Δανία, στην αρχή ή στο τέλος της κύησης, με ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D στις εγκύους που κυμαίνονται από 36% έως 45%.(347,348)

Η εποχιακή διακύμανση των επιπέδων της βιταμίνης D αποτελεί σημαντική παράμετρο της εκτίμησης της βιταμινικής κατάστασης και στις εγκύους. Στη μελέτη μας, η μέση τιμή της 25(OH)D στις εγκύους που γέννησαν το καλοκαίρι και το φθινόπωρο ήταν 22,9 ng/ml, ενώ σε εκείνες που γέννησαν το χειμώνα και την άνοιξη ήταν 18,7 ng/ml. Οι αντίστοιχη τιμή στα νεογνά που γεννήθηκαν το καλοκαίρι και το φθινόπωρο ήταν 22,9 ng/ml. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που γέννησαν καλοκαίρι/φθινόπωρο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές βιταμίνης D κατά τη γέννηση σε σύγκριση με τις γυναίκες που γέννησαν άνοιξη/χειμώνα. Η ίδια εποχιακή διακύμανση των επιπέδων της 25(OH)D διαπιστώθηκε και στα νεογνά. Τα ευρήματά μας είναι συμβατά με τα αποτελέσματα σχετικών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, σε μελέτη από τους Sedo και συν. περιγράφεται ότι τα επίπεδα της 25(OH)D σε δείγμα αίματος από έγκυες γυναίκες που γέννησαν το καλοκαίρι ήταν στατιστικά υψηλότερα, συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα από έγκυες οι οποίες γέννησαν το χειμώνα. (349)

Επίσης, οι Haggarts και συν. υποστηρίζουν την εποχιακή διακύμανση της βιταμινικής κατάστασης στις εγκύους.(350) Σε μια μελέτη κοόρτης στη Δανία,

αναφέρεται ότι νεογνά που γεννήθηκαν το χειμώνα είχαν 100% μείωση των επιπέδων της 25(OH)D συγκριτικά με εκείνα που γεννήθηκαν το καλοκαίρι.(351) Πρόσθετα, σε μελέτη από τους Fernandez και συν., περιγράφεται ότι τα επίπεδα της 25(OH)D σε εγκύους, οι οποίες διένυαν το πρώτο τρίμηνο της κύησης το φθινόπωρο και το χειμώνα, ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στις εγκύους εκείνες που διένυαν το πρώτο τρίμηνο της κύησης το καλοκαίρι.(352) Στη δική μας μελέτη, οι τιμές της 25(OH)D κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, ήταν χαμηλότερες το χειμώνα συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές στο πρώτο τρίμηνο της κύησης στη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

Βασικοί παράγοντες, που συμμετέχουν στη μείωση των επιπέδων της 25(OH)D κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι η περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D από τις εγκύους. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, στις γυναίκες στις οποίες τα τελευταία δύο χρόνια πριν την κύηση η έκθεση στον ήλιο, στη διάρκεια του καλοκαιριού, δεν ξεπερνούσε τις 2 ώρες ημερησίως, η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D από το πρώτο τρίμηνο μέχρι τη γέννηση ήταν μεγαλύτερη, συγκριτικά με την αντίστοιχη μείωση των βιταμινικών επιπέδων των εγκύων των οποίων η έκθεση στον ήλιο, στη διάρκεια του καλοκαιριού, διαρκούσε περισσότερο από 2 ώρες ημερησίως. Έγκυες, οι οποίες λόγω των καθημερινών δραστηριοτήτων τους, παρέμεναν εκτός σπιτιού για μικρότερο χρονικό διάστημα, τόσο κατά τη διάρκεια του χειμώνα, όσο και του καλοκαιριού, παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της 25(OH)D στην κύηση, συγκρινόμενες με εκείνες οι οποίες λόγω των διαφόρων καθημερινών δραστηριοτήτων τους παρέμεναν εκτός σπιτιού για περισσότερο χρόνο. Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν αρκετές μελέτες, που αναφέρονται στη συσχέτιση έκθεσης της εγκύου στην ηλιακή ακτινοβολία και των επιπέδων της 25(OH)D. Σε μια cross-sectional μελέτη, από τον Karim και συν., αναφέρεται ότι τα επίπεδα της 25(OH)D της εγκύου επηρεάζονται σημαντικά από την έκθεση στον ήλιο ($p < 0,007$) (353). Σε άλλη μελέτη, από τον Gale και συν., έγκυες με αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D διαπιστώθηκε πως είχαν μεγαλύτερη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ($r = 0,6, p < 0,0001$). (354)

Στη μελέτη μας, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση

ανάμεσα στη βιταμινική κατάσταση της εγκύου και στο είδος του τοκετού. Σημειώνεται, όμως, ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν περιορισμένος, και αφορούσε πληθυσμό στον οποίο το ποσοστό των καισαρικών τομών ανερχόταν στο 63%. Στη διεθνή βιβλιογραφία, δεδομένα από αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της βιταμίνης D της εγκύου και της συχνότητας των καισαρικών τομών. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι ο επιπολασμός των καισαρικών τομών αυξάνει, όταν τα επίπεδα της 25(OH)D στην έγκυο είναι χαμηλότερα από 15 ng/ml.(355) Άλλες μελέτες υποστηρίζουν τετραπλάσια αύξηση της συχνότητας των καισαρικών τομών, όταν τα μητρικά επίπεδα της 25(OH)D είναι χαμηλότερα από 15 ng/ml, και ακόμη μεγαλύτερη αύξηση όταν τα βιταμινικά επίπεδά της εγκύου είναι χαμηλότερα από 12 ng/ml.(355,356) Στον αντίποδα, σε μία μελέτη με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της 25(OH)D της εγκύου στο 1^ο τρίμηνο της κύησης και του είδους του τοκετού.(357)

Βασικό ερώτημα της μελέτης μας ήταν κατά πόσο τα επίπεδα βιταμίνης του εμβρύου-νεογνού συσχετίζονται με τα επίπεδα της μητρικής 25(OH)D κατά την κύηση. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της 25(OH)D της μητέρας, κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης και κατά τον τοκετό, με τα επίπεδα του εμβρύου και του νεογνού, αντίστοιχα. Ποσοστό μεγαλύτερο από 90% των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με έλλειψη-ανεπάρκεια 25(OH)D παρουσίαζαν, αντίστοιχα, έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντική μείωση των μητρικών επιπέδων της 25(OH)D από το πρώτο τρίμηνο της κύησης μέχρι τον τοκετό. Όσο χαμηλότερες ήταν οι τιμές της βιταμίνης D στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, τόσο μεγαλύτερη ήταν και η μείωση των αντίστοιχων επιπέδων στον τοκετό. Η μείωση των επιπέδων της 25(OH)D, από το πρώτο τρίμηνο της κύησης έως τον τοκετό, ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στις εγκύους εκείνες που το πρώτο δείγμα είχε ληφθεί καλοκαίρι/φθινόπωρο ($p=0,020$), όσο και σε εκείνες στις οποίες είχε ληφθεί χειμώνα/άνοιξη ($p=0,001$).

Επιπρόσθετα, με στόχο να διερευνηθεί κατά πόσο η σχέση των επιπέδων 25(OH)D της μητέρας προς τα επίπεδα 25(OH)D του εμβρύου στον ομφάλιο λώρο, εξαρτάται από τη βιταμινική κατάσταση της μητέρας, χωρίστηκε ο

πληθυσμός της μελέτης μας σε δύο ομάδες: τις εγκύους με έλλειψη / ανεπάρκεια 25(OH)D και αυτές με επάρκεια 25(OH)D. Η σχέση των επιπέδων 25(OH)D της μητέρας προς τα επίπεδα 25(OH)D του εμβρύου στον ομφάλιο λώρο ήταν χαμηλότερη στις εγκύους με υποβιταμίνωση D, συγκριτικά με τις εγκύους με επάρκεια σε βιταμίνη D.

Οι αναφορές από τη βιβλιογραφία σχετικά με τη μεταβολή των επιπέδων της βιταμίνης D στην διάρκεια της κύησης είναι αντικρουόμενες. Σε μελέτη των Zhang και συν., η οποία έγινε σε εγκύους στην Ιρλανδία, υποστηρίζεται ότι κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται καθολική μείωση της ολικής 25(OH)D από την 15^η εβδομάδα της κύησης μέχρι το τέλος αυτής ($P=0,002$), με το ναδίρ των επιπέδων να παρατηρείται στην 36^η εβδομάδα. Συγκεκριμένα, στη διάρκεια της 15ης εβδομάδας της κύησης, τα ποσοστά των εγκύων με συγκεντρώσεις ολικής 25(OH)D χαμηλότερα από 30 nmol/L και χαμηλότερα από 50 nmol/L ανέρχονται σε 10% και 63% αντίστοιχα. Στην 36η εβδομάδα κύησης στο 53% των εγκύων γυναικών τα επίπεδα της ολικής 25(OH)D ήταν κάτω από 30 nmol/L και στο 80% των εγκύων οι τιμές της 25(OH)D ήταν κάτω από 50 nmol/L (358). Οι Møller και συν. σε μία μελέτη κοόρτης σε υγιείς γυναίκες στη Δανία, αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης και χαμηλότερα στο 3^ο τρίμηνο. (359). Αντίθετα, μελέτη των Lundqvist και συν., η οποία πραγματοποιήθηκε σε 184 υγιείς εγκύους στη Σουηδία, αναφέρει αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στο πλάσμα, από τα 55.2 nmol/L στα αρχικά στάδια της κύησης (12^η εβδομάδα), στην υψηλότερη τιμή των 64.6 nmol/L στο τέλος της κύησης (35^η εβδομάδα). Οι συγγραφείς, αναγνωρίζοντας την αντιφατικότητα των ευρημάτων στη βιβλιογραφία, πιθανολογούν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της 25(OH)D, στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, στις διαφορετικές συνήθειες και τρόπο ζωής του πληθυσμού των διάφορων μελετών, στο διαφορετικό γεωγραφικό πλάτος ή σε γενετικούς πολυμορφισμούς του υποδοχέα της βιταμίνης D και της πρωτεΐνης DBP. (360)

Στην πλειονότητά τους, οι μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών επιπέδων της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, στις μελέτες των Karim και συν. και Song και συν. υπήρξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα μητρικά και νεογνικά επίπεδα της βιταμίνης D

($r = 0,03$, $p < 0,003$ και $r = 0,89$, $p < 0,001$, αντίστοιχα). (361,362). Η μελέτη των Josefson και συν. διαπίστωσε ότι ένας από τους παράγοντες που επηρεάζει τη διακύμανση των νεογνικών επιπέδων της βιταμίνης D είναι τα αντίστοιχα επίπεδα της μητέρας (363). Στη μελέτη των Bowyer και συν. περιγράφεται ότι η ανεπάρκεια των μητρικών επιπέδων της βιταμίνης D αύξανε τον κίνδυνο για ανεπαρκή νεογνικά επίπεδα (OR: 17,2, 95% CI: 8,8 – 34,2). (364)

Σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της 25(OH)D της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και του μήκους του μηριαίου οστού του εμβρύου στη 22^η εβδομάδα της κύησης. Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία, αναφορικά με την παραπάνω συσχέτιση, είναι αντικρουόμενα. Πρόσφατη μετα-ανάλυση, έδειξε θετική συσχέτιση σε δύο από τις πέντε σχετικές μελέτες παρατήρησης, με υπαρκτούς όμως περιορισμούς. (365) Αναλυτικότερα, η μελέτη των Walsh και συν., αναφερόταν σε κυήσεις κατά τη διάρκεια του χειμώνα, ενώ οι Young και συν. είχαν μελετήσει μια ομάδα εγκύων εφήβων οι οποίες είχαν ανεπάρκεια 25(OH)D και λάμβαναν χαμηλές ποσότητες Ca.(366, 367) Πρόσθετα, άλλοι μελετητές αναφέρουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στη βιταμινική κατάσταση της εγκύου και στους δείκτες ανάπτυξης του μηριαίου, όπως ο δείκτης *splaying* και ο όγκος του μηριαίου οστού. (368) Οι Mahon και συν. περιγράφουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D της εγκύου στη 19^η εβδομάδα της κύησης και της αύξησης της cross-sectional περιοχής της μετάφυσης του μηριαίου οστού στο έμβρυο. Ειδικότερα, η περιοχή αυτή είναι μεγαλύτερη κατά 5%, σε εκείνα τα έμβρυα των οποίων οι μητέρες τους είχαν επίπεδα 25(OH)D μεταξύ 25-50 nmol/L και 14% μεγαλύτερη σε εκείνα στα οποία τα επίπεδα της 25(OH)D στις μητέρες τους ήταν χαμηλότερα από 25 nmol/L, συγκρινόμενη με την ίδια περιοχή του μηριαίου οστού εμβρύων των οποίων οι μητέρες είχαν επίπεδα 25(OH)D > 50 nmol/L. (369) Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι τα επίπεδα της 25(OH)D της εγκύου επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρυϊκού μηριαίου οστού. Ωστόσο, μένει να αποδειχθεί, ποιός είναι ο περισσότερο αντιπροσωπευτικός δείκτης σχηματισμού και ανάπτυξης του μηριαίου οστού κατά την εμβρυϊκή περίοδο, το μήκος /ή ο όγκος του μηριαίου οστού. (370) Στη μελέτη μας, η παρατηρούμενη συσχέτιση του μήκους του μηριαίου στο έμβρυο με τη

βιταμινική κατάσταση της εγκύου, στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, ενισχύει την υπόθεση ότι τα παιδιά των μητέρων με ανεπάρκεια/ένδεια βιταμίνης D στην κύηση, μπορεί να έχουν ελαττωμένη οστική μάζα στην παιδική ηλικία. (371)

Αναφορικά με την επίδραση της βιταμινικής κατάστασης της εγκύου στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών, από τη μελέτη μας προέκυψε ότι το μήκος του νεογνού συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της 25(OH)D στον τοκετό. Μελέτη παρατήρησης των Song και συν. έδειξε ότι νεογνά με χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D είχαν χαμηλότερο μήκος ($r=0,247$, $p=0,039$). Οι ίδιοι μελετητές αναφέρουν συσχέτιση μη στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις νεογνικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D και του μήκους του νεογνού ($r = 0,239$, $p = 0,071$). (362). Στη μελέτη των Walsh και συν. το μήκος των νεογνών ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο, όταν τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D ήταν μικρότερα από τη διάμεσο τιμή, στην αρχή της κύησης, συγκριτικά με το μήκος των νεογνών εκείνων των οποίων οι μητέρες είχαν επίπεδα βιταμίνης D μεγαλύτερα από τη διάμεσο τιμή (52,1 vs. 53,6 $p = 0,04$). Στην παραπάνω μελέτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα μητρικά και νεογνικά επίπεδα της βιταμίνης D στη γέννηση και στο μήκος των νεογνών. (372) Σε μία μελέτη παρέμβασης των Karla και συν. 140 έγκυες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, η πρώτη έλαβε 1500 μg βιταμίνης D εφάπαξ, η δεύτερη 3000 μg σε δύο δόσεις, ενώ η τρίτη αποτέλεσε την ομάδα των μαρτύρων. Το νεογνικό μήκος ήταν μεγαλύτερο στις δύο πρώτες ομάδες σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων ($p = 0,001$). (373) Σε τρεις άλλες μελέτες παρατήρησης και σε μία μελέτη παρέμβασης δεν επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος του νεογνού και στη βιταμινική κατάσταση της εγκύου. (354,359,374)

Σε αντίθεση με το μήκος, ούτε το βάρος, ούτε η περίμετρος κεφαλής των νεογνών στη γέννηση φαίνεται να συσχετίζονται με τη βιταμινική κατάσταση της μητέρας κατά την κύηση και τον τοκετό ή με τη βιταμινική κατάσταση του νεογνού, όπως προκύπτει από την μελέτη μας. Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία αναφορικά με την παραπάνω συσχέτιση είναι αντικρουόμενα. Μερικές μελέτες περιγράφουν χαμηλότερο βάρος γέννησης στα νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν χαμηλά επίπεδα 25(OH)D. (352) Δύο μελέτες από την Ολλανδία και την Αυστραλία υποστηρίζουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης

ανάμεσα στα επίπεδα της 25(OH)D και του βάρους γέννησης καθώς και της περιμέτρου κεφαλής των νεογνών.(375,376) Αντίθετα, καμία συσχέτιση δεν αποδεικνύεται από άλλες μελέτες από την Ισπανία, τον Καναδά ή το Ηνωμένο Βασίλειο.(354,377,378) Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D στην κύηση με τη γέννηση SGA νεογνών. Ενδεικτικά, αναφέρεται η μελέτη των Leffelaar και συν. [376] η οποία υπήρξε η πρώτη ευρείας κλίμακας, πολυεθνική, μελέτη κοόρτης. Σε αυτήν ερευνήθηκε προοπτικά η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στη μητέρα και του βάρους του νεογνού κατά τη γέννηση, ο κίνδυνος για SGA, καθώς και η ανάπτυξη μετά τη γέννηση. Οι γυναίκες χωρίστηκαν, με βάση τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D, στις εξής ομάδες: σε εκείνες με έλλειψη βιταμίνης D, εκείνες με ανεπάρκεια και εκείνες με επάρκεια. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι, οι γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D [$25(\text{OH})\text{D} < 29,9 \text{ nmol/l}$] απέκτησαν νεογνά με μικρότερο βάρος γέννησης και παρουσίαζαν υψηλότερη συχνότητα γέννησης νεογνών SGA, σε σύγκριση με τις γυναίκες που παρουσίαζαν επάρκεια βιταμίνης D [$25(\text{OH})\text{D} > 50 \text{ nmol/l}$]. Τα νεογνά μητέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D παρουσίαζαν μειωμένη αύξηση τόσο του βάρους όσο και του μήκους, κατά το πρώτο έτος της ζωής. Η συσχέτιση αυτή είναι στενά συνδεδεμένη με την επίδραση των επιπέδων της 25(OH)D στην υγεία της εγκύου, πιθανώς όμως να σχετίζεται και με τον εμβρυικό προγραμματισμό. Το παραπάνω ερώτημα αποτελεί το αντικείμενο μελετών παρατήρησης και παρέμβασης.

Επειδή, τόσο η βιταμινική κατάσταση του εμβρύου/νεογνού, όσο και η υγεία της εγκύου, του νεογνού και μετέπειτα του παιδιού/εφήβου συσχετίζονται με τη βιταμινική κατάσταση της εγκύου, εύλογα το κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον περιστρέφεται γύρω από την αναγκαιότητα χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D στην έγκυο. Στη μελέτη μας, μόλις το 11% των συμμετεχουσών λάμβανε συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση. Το μικρό αυτό ποσοστό αντανakλά το γεγονός ότι, δεν έχουν σημειωθεί σημαντικές μεταβολές στη χώρα μας, στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, σχετικά με την πολιτική πρόληψης της υποβιταμίνωσης D στην κύηση. Σε αντίθεση, οι σχετικές συστάσεις στις περισσότερες χώρες της Βόρειας Ευρώπης περιλαμβάνουν τη χορήγηση 10 μg /ημέρα συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση.(379) Οι συνιστώμενες, από τους διάφορους οργανισμούς, ημερήσιες

δόσεις βιταμίνης D κατά την κύηση ποικίλλουν. Αναλυτικότερα, η συνιστώμενη από το Institutes of Medicine (IOM), ημερήσια δόση βιταμίνης D, ανέρχεται στις 600 IU. Το Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) and UK Department for Health συστήνουν ημερήσια λήψη 400 IU βιταμίνης D στη διάρκεια της κύησης. Μεγαλύτερες είναι οι δόσεις της βιταμίνης D που προτείνει η Endocrine Society στην κύηση. Συγκεκριμένα θεωρούν ότι 10000 IU/ημέρα βιταμίνης D είναι απαραίτητες, σε εγκύους ηλικίας άνω των 19 ετών, με αυξημένο κίνδυνο έλλειψης βιταμίνης D, ενώ για όλες τις υπόλοιπες η δόση που συνιστάται είναι 600IU/ημέρα. Τέλος από European Food Safety Authority προτείνεται χορήγηση 600 /ημέρα βιταμίνης στις εγκύους, προκειμένου να διασφαλίζεται επάρκεια βιταμίνης στην διάρκεια της κύησης.(380-383)

Στη δική μας μελέτη κοόρτης, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λήψης συμπληρώματος βιταμίνης D από την έγκυο με τη βιταμινική κατάσταση των νεογνών ή με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά τους. Σημειώνεται, όμως, ο πολύ μικρός αριθμός εγκύων που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D. Στη μελέτη των Karla και συν., η συγκέντρωση της βιταμίνης D ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που λάμβανε 3000 μg σε δύο δόσεις σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε 1500 μg βιταμίνης D εφάπαξ ($p = 0,001$) ή σε σχέση την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0,05$), ενώ ανάλογη υπήρχε και επίπτωση στα σωματομετρικά στοιχεία των νεογνών, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. (373). Αντίστοιχα, οι Hollis και συν. αναφέρουν ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D κατά τον τοκετό, αλλά και ένα μήνα πριν, ήταν σημαντικά διαφορετικά ανάμεσα στις ομάδες που λάμβαναν διαφορετικές δόσεις βιταμίνης D, με την ομάδα που λάμβανε 4000 IU να έχει τα υψηλότερα επίπεδα, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό επίτευξης επαρκών συγκεντρώσεων 25(OH)D ($p < 0,0001$). Ο σχετικός κίνδυνος για την επίτευξη επιπέδων βιταμίνης D μεγαλύτερων από 80 nmol/L ήταν σημαντικά διαφορετικός ανάμεσα στις ομάδες 2000 IU/ημέρα vs 400 IU/ημέρα (RR: 1,52, 95% CI: 1,24 - 1,86), 4000 IU/ημέρα vs 400 IU/ημέρα (RR: 1,60, 95% CI: 1,32 - 1,95), αλλά όχι ανάμεσα στις εγκύους που λάμβαναν 4000 IU/ημέρα vs 2000 IU/ημέρα (RR: 1,06, 95% CI: 0,93 - 1,19). Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στο βάρος γέννησης των νεογνών και στην ηλικία κύησης ανάμεσα στις τρεις ομάδες.(384)

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση της Cochrane, αναφέρεται ότι η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στις εγκύους, σε μία ή επαναλαμβανόμενες δόσεις, αυξάνει τα επίπεδα της 25(OH)D στο τέλος της κύησης, ενώ μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας και γέννησης προώρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. (385) Αν και στην πλειονότητά τους οι μελέτες προτρέπουν στη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στη διάρκεια της κύησης, ο WHO σε πρόσφατες συστάσεις του δεν εμπεριέχει ανάλογη οδηγία.(386)

Τέλος, στη μελέτη μας, τα επίπεδα της PTH στον ομφάλιο ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα του νεογνού και της μητέρας στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ($p=0.001$; $p=0.004$, αντίστοιχα). Αρνητική στατιστική συσχέτιση παρατηρήθηκε στα επίπεδα της βιταμίνης D της μητέρας και της PTH στον τοκετό ($r=0.32$, $p=0.007$). Στο νεογνό τα επίπεδα των Ca, P, Mg, ALP και αλβουμίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα από τις αντίστοιχες φλεβικές τιμές της μητέρας στον τοκετό. Τα επίπεδα της ουρίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα από της μητέρας, ενώ καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις τιμές της κρεατινίνης.

Μετά τη γέννηση, τα ελαττωμένα επίπεδα Ca στη διάρκεια των πρώτων 1-2 ημερών ζωής οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της PTH, με στόχο την αύξηση των επιπέδων του Ca. Τα παραπάνω μπορεί να εξηγούν γιατί τα επίπεδα της PTH στα νεογνά μετά τη γέννηση ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα στο έμβρυο.(387)

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στους περιορισμούς της μελέτης, ανήκουν το μικρό μέγεθος του δείγματος και το γεγονός ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν στην πλειοψηφία του έγκυες οι οποίες κατοικούσαν στην περιοχή της Αττικής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, από τη μελέτη μας προέκυψαν τα παρακάτω:

- Ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D στην κύηση είναι υψηλός και στην Ελλάδα: 25% των εγκύων στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και 37% στον τοκετό, παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης D (επίπεδα 25(OH)D <20ng/ml).
- Παρατηρείται μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D των εγκύων από το πρώτο τρίμηνο της κύησης μέχρι τον τοκετό. Όσο πιο χαμηλά ήταν τα επίπεδα της βιταμίνης στην έναρξη της κύησης, τόσο χαμηλότερα ήταν αντίστοιχα στον τοκετό.
- Η μειωμένη έκθεση της εγκύου στην ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί βασικό παράγοντα που σχετίζεται με την υποβιταμίνωση D κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, ο φωτότυπος της εγκύου, ο τρόπος ζωής της, η χρήση αντηλιακής προστασίας και οι διατροφικές της συνήθειες, σε χρονικό διάστημα 3 ετών πριν από την κύηση, σχετίζονται με τα επίπεδα βιταμίνης D στην κύηση.
- Η βιταμινική κατάσταση του εμβρύου και του νεογνού συσχετίζεται, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, με τα επίπεδα βιταμίνης D της εγκύου, τόσο με εκείνα του πρώτου τριμήνου της κύησης όσο και με αυτά του τοκετού. Ποσοστό 90% των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με υποβιταμίνωση D είχαν και αυτά χαμηλά επίπεδα D.
- Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο πρώτο τρίμηνο της κύησης συσχετίζονται με μικρότερο μήκος του μηριαίου οστού του εμβρύου στην 22η εβδομάδα της κύησης.
- Το μήκος του νεογνού στη γέννηση συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της 25(OH)D της μητέρας στον τοκετό. Δεν προέκυψε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη βιταμινική κατάσταση της εγκύου με το βάρος γέννησης του νεογνού ή με την περίμετρο κεφαλής του.

- Τα επίπεδα της PTH στον ομφάλιο λώρο ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα του νεογνού και της μητέρας στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.
- Τα επίπεδα των Ca, P, Mg, ALP και αλβουμίνης στο νεογνό ήταν σημαντικά υψηλότερα από τις αντίστοιχες φλεβικές τιμές της μητέρας στον τοκετό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daniel D. Bikle, Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications Chem Biol. 2014 March 20; 21(3): 319–329.
2. Wacker M , Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol, 2013, 5(1), 51-108.
3. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. Arch Biochem Biophys 2008; 473: 225-30.
4. Sassan Pazirandeh. Overview of vitamin D. UpToDate. Literaty review current through: April 2017/This topic last updated: Jan.15; 2016.
5. Nicola Pawley and Nick J Bishop. Vitamin D and Health in the 21st century, bone and beyond. American Journal of Clinical Nutrition. Vol.80,No6, 1748s-1751s, Dec.2004
6. Kiely, M.; Hemmingway, A.; O’Callaghan, K.M. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017; 9(6),145-154.
7. Anna Papadopoulou , Evangelia Bountouvi, Vasiliki Papaevaggelou and Kostas N. Priftis Maternal Vitamin D Status and Development of Asthma and Allergy in Early Childhood Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2015, 15, 900-912
8. Hilger, J.; Friedel, A.; Her, R.; et al. Systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr, 2014; 111(1), 23-45.
9. Wahl, D.A.; Cooper, C.; Ebeling, P.R.; et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. Arch Osteoporos, 2012; 7(1-2), 155-72
10. Carol L. Wagner, Sarah N. Et al. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus Nutrients 2012, 4, 208-230
11. Galthen- Sorensen, M.; Andersen, L.B.; Sperling, L Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44(6), 633-640.

12. Zhu K, Andrew JO, Whitehouse, Prue H, Hart, et al., Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*, 2014; 29:1088-95
13. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980 Oct 10;210(4466):203-5.
14. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *Clin Endocrinol Metab*. 1989 May;68(5):882-7.
15. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):694-7.
16. Hollis BW. Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalciferol, cholecalciferol and their major metabolites. *J Steroid Biochem*. 1984 Jul;21(1):81-6.
17. Horst, R. L. 1986. Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow. *J. Dairy Sci*. 69:604–616.
18. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E2022–2025, 2012.
19. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, et al. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 124: 929–932, 199
20. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme vitamin D₂₅-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7711–7715, 2004.
21. Dong Q, Miller WL. Vitamin D 25-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 83: 197–198, 2004.
22. Levine MA, Dang A, Ding C, et al. Tropical rickets in Nigeria: mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D₂₅-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets. *Bone* 40: s60–s61, 200
23. Strushkevich N, Usanov SA, Plotnikov AN, et al. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D₃. *J Mol Biol* 380: 95–106, 2008
24. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 15650–15655, 2013

25. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct* 2012, 30: 445–456
26. Trujillo G, Habiel DM, Ge L, Ramadass M, et al. Neutrophil recruitment to the lung in both C5a- and CXCL1-induced alveolitis is impaired in vitamin D-binding protein-deficient mice. *J Immunol* 191: 848–856, 201
27. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 103: 239–251, 1999.
28. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulating level of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive level of the hormone in vivo. *Endocrinology* 149: 3656–3667, 2008.
29. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet* 92: 183–188, 1993.
30. Bouillon R, van Baelen H, De Moor P. Comparative study of the affinity of the serum vitamin D-binding protein. *J Steroid Biochem* 13: 1029–1034, 1980.
31. Constans J, Hazout S, Garruto RM, et al. DC. Population distribution of the human vitamin D binding protein: anthropological considerations. *Am J Physical Anthropol* 68: 107–122, 1985
32. Engelman CD, Fingerlin TE, Langeveld CD, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3381–3388, 2008
33. Kamboh MI, Ferrell RE. Et al Ethnic variation in vitamin D-binding protein (GC): a review of isoelectric focusing studies in human populations. *Hum Genet* 72: 281–293, 1986
34. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J steroid Biochem Mol Biol* 144: 132–137, 2014.
35. Hollis BW, Bikle DD, Bouillon R et al Vitamin D-binding protein and vitamin D in blacks and whites. *N Engl J Med* 370: 879–880, 2014

36. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993;13:36
37. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al, An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25(OH)D₃ , *Cell* 1999;96:507
38. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH)vitaminD₃, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:13895
39. Negri AL Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vit D binding protein /25-(OH)D₃ *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:510
40. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of vitamin D response element in the rat calcidiol (25- hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:900
41. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:1199
42. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2465
43. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. *Mol Endocrinol.* 1997 Dec; 11(13):1961-70. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1.
44. Shinki T, Shimada H, Wakino S, et al. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94:12920–12925
45. Takeyama K, Masuhiro Y, Fuse H, et al. Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. *Mol. Cell. Biol.* 1999;19:1049–1055
46. St-Arnaud R, Arabian A, Travers R, et al Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 2000;141:2658–2666

47. Bikle D. Extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. *Nutrition and Health: Humana Press; New York: 2010. pp. 277–295*
48. Bikle DD, Murphy EW, Rasmussen H. The ionic control of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in isolated chick renal mitochondria. The role of calcium as influenced by inorganic phosphate and hydrogen-ion. *J. Clin. Invest.* 1975;55:299–304.
49. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBP β regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007;460:233–239
50. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006;444:770–774
51. Kim MS, Fujiki R, Kitagawa H, Kato S. 1 α ,25(OH)₂D₃-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007;265-266:168–173.
52. Gyetko MR, Hsu CH, Wilkinson CC, et al. Monocyte 1 α -hydroxylase regulation: induction by inflammatory cytokines and suppression by dexamethasone and uremia toxin. *J. Leukoc. Biol.* 1993;54:17–22
53. Bacchetta J, Sea JL, Chun RF, et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28:46–55
54. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J. Endocrinol.* 2007;195:125–13
55. Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1 α -hydroxylation of vitamin D₃ sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J. Exp. Med.* 1985;161:755–765
56. Ren S, Nguyen L, Wu S, et al. Alternative splicing of vitamin D-24-hydroxylase: a novel mechanism for the regulation of extrarenal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis. *J. Biol. Chem.* 2005;280:20604–20611

57. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:9–18.
58. Sakakaki T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y, Inouye K. Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D3 catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem.* 2000;267:6158–6165
59. Prosser DE, Kaufmann M, O'Leary B, et al. Single A326G mutation converts human CYP24A1 from 25-OH-D3-24-hydroxylase into -23-hydroxylase, generating 1 α ,25-(OH)₂D3-26,23-lactone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:12673–12678
60. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:9–18
61. St-Arnaud R, Arabian A, Travers R, et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 2000;141:2658–2666
62. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:410–421.
63. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBP β regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007;460:233–239
64. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D(3)-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:13572–13576
65. Armbrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA, et al. Induction of the vitamin D 24-hydroxylase (CYP24) by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is regulated by parathyroid hormone in UMR106 osteoblastic cells. *Endocrinology.* 1998;139:3375–3381.
66. Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology.* 2005;146:5358–5364

67. Anderson MG, Nakane M, Ruan X, et al. Expression of VDR and CYP24A1 mRNA in human tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006;57:234–240
68. Schuster I, Egger H, Bikle D, Herzig G, Reddy GS, Stuetz A, Stuetz P, Vorisek G. Selective inhibition of vitamin D hydroxylases in human keratinocytes. *Steroids.* 2001;66:409–422
69. Posner GH, Helvig C, Cuerrier D, et al. Vitamin D analogues targeting CYP24 in chronic kidney disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121:1
70. Reddy GS, Muralidharan KR, et al. Metabolism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) and its C-3 epimer 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D(3) in neonatal human keratinocytes. *Steroids.* 2001;66:441–450.
71. Bailey D, Veljkovic K, Yazdanpanah M, Adeli K. Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3-epimer. *Clin. Biochem.* 2013;46:190–196
72. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, et al. C-3 epimerization of vitamin D3 metabolites and further metabolism of C-3 epimers: 25-hydroxyvitamin D3 is metabolized to 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 and subsequently metabolized through C-1 α or C-24 hydroxylation. *J. Biol. Chem.* 2004;279:15897–15907
73. Bailey D, Veljkovic K, Yazdanpanah M, et al. Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3-epimer. *Clin. Biochem.* 2013;46:190–196
74. Slominski AT, Janjetovic Z, Fuller BE, et al. Products of vitamin D3 or 7-dehydrocholesterol metabolism by cytochrome P450scc show anti-leukemia effects, having low or absent calcemic activity. *PLoS One.* 2010;5:e9907
75. Pitkin RM, Cruikshank DP, Schauburger CW, et al. Fetal calciotropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Pediatrics* 1980;66:77–82.
76. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period; a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:99–101.

77. Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, et al. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Arch Dis Child* 1982;57:754–7
78. Fleischman AR, Rosen JF, Cole J, et al. Maternal and fetal serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels at term. *J Pediatr* 1980;97:640–2.
79. Wieland P, Fischer JA, Trechsel U, et al. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *Am J Physiol* 1980;239:385–90
80. Davis OK, Hawkins DS, Rubin LP, et al. Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immuno-radiometric assay for intact PRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:850-2.
81. Allgrove J, Adami S, Manning RM, et al. Cytochemical bioassay of parathyroid hormone in maternal and cord blood. *Arch Dis Child* 1985;60:110–5
82. Delvin EE, Gilbert M, Pøre MC, et al. In vivo metabolism of calcitriol in the pregnant rabbit doe. *Dev Physiol* 1988;10:451–9.
83. Delvin EE, Arabian A. Kinetics and regulation of 25-hydroxycholecalciferol 1 α -hydroxylase from cells isolated from human term decidua. *Eur J Biochem* 1987;163:659–62
84. Delvin EE, Arabian A, Glorieux FH, et al. In vitro metabolism of 25-OH-hydroxycholecalciferol by isolated cells from human decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:880–5.
85. Weisman Y, Harell A, Edelstein D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979;281:317–9
86. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen HV, et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: significance of the free 1,25 dihydroxyvitamin D₃ concentration. *J Clin Invest* 1981;67:589–96
87. Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the bone d-carboxy-glutamic acid-containing protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981;256:127–60.

88. Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM, et al. Urinary g-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1221–5
89. Cole DE, Gundberg CM, Stirk LJ, et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:290–4
90. Rodin A, Duncan A, Quartero HWP, et al. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1123–7.
91. Farrugia W, Fortune CL, Heath J, . Osteocalcin as an index of osteoblast function during and after ovine pregnancy. *Endocrinology* 1989;125:1705–1
92. Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:849–54.
93. Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1971;33:661–70.
94. Pitkin RM, Cruikshank DP, Schauburger CW, et al. Fetal calciotropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Pediatrics* 1980;66:77–82.
95. Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, et al. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Arch Dis Child* 1982;57:754–7.
96. Gertner JM, Glassman MS, Coustan DR, et al. Feto-maternal vitamin D relationship at term. *J Pediatr* 1980;97:637–40
97. Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, et al. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Arch Dis Child* 1982;57:754–7
98. Salle BL, Berthezene F, Glorieux FH, et al. Hypoparathyroidism during pregnancy: treatment with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;52:810–3
99. Halhali A, Diaz L, Sanchez I, et al, Effects of IGF-I On 1,25 (OH)₂D synthesis by human placenta in culture. *Mol. Hum. Reprod.* 1999;5:771–6

100. CAROL M. TAYLOR, JOSEPH CAVERZASIO, ANDRE JUNG, et al. Unilateral nephrectomy and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ Kidney international, Vol. 24 (1983), pp. 37-42
101. Turner RT, Puzas JE, Forte MD et al. In vitro synthesis of 1 α , 25 (OH)₂ D₃ and 24,25 (OH)₂D₃ by isolated calvarian cells. Proc Natl Acad. Sci USA 77: 5720-5724 1980
102. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. Arch Biochem Biophys. 2012 Jul 1;523(1):37-47
103. Rebekah Grayson , and Martin Hewison, VITAMIN D AND HUMAN PREGNANCY Fetal and Maternal Medicine Review 2011; 22:1 67–90
104. Vitamin D Food Fact Sheet - The British Dietetic Association – UK.COM
105. Anastasiou A, Karras SN, Bais A, Grant WB, et al. Ultraviolet radiation and effects on humans: the paradigm of maternal vitamin D production during pregnancy
106. Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A. Solar radiation and human health. *Rep Prog Phys* 2011; **74**: 1–56
107. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B* 2007; 86: 234–239.
108. Fioletov VE, McArthur LJ, Mathews TW, et al. On the relationship between erythemal and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B* 2009; **95**: 9–16.
109. Webb AR, Holick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D₃. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 375–399.
110. Sayers A, Tilling K, Boucher BJ, et al. Predicting ambient ultraviolet from routine meteorological data; its potential use as an instrumental variable for vitamin D status in pregnancy in a longitudinal birth cohort in the UK. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1681–1688
111. Thieden E, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans-a randomized controlled trial. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 1487-1492.
112. De Grujil FR. Sufficient vitamin D from casual sun exposure? *Photochem Photobiol* 2011; 87: 598–601

113. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003; 12: 1457–1459
114. Dowdy JC, Sayre RM, Holick MF. Holick's rule and vitamin D from sunlight. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 328–330.
115. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–217
116. Gillie O. Sunlight robbery: a critique of public health policy on vitamin D in the UK. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1148–1163
117. Webb AR, Kift R, Berry JL, Rhodes LE. The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. *Photochem Photobiol* 2011; 87: 741–745
118. Sayre RM, Dowdy JC, Shepherd JG. Variability of pre-vitamin D3 effectiveness of UV appliances for skin tanning. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 331–333.
119. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94–111.
120. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. Vitamin D level in summer and winter related to measured UVR exposure and behavior. *Photochem Photobiol* 2009; 85: 1480–1484.
121. Samanek AJ, Croager EJ, Gies P, Milne E, Prince R, McMichael AJ *et al.* Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. *Med J Aust* 2006; **184**: 338–341
122. Rhodes LE¹, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D *et al.* Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or =20 ng/ml) but not the proposed optimal (> or =32 ng/ml) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1411–1418
123. Edvardsen K, Brustad M, Engelsen O, Aksnes L. The solar UV radiation level needed for cutaneous production of Vitamin D in the face. A study conducted among subjects living at a high latitude [68 °N]. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6: 57–62

124. Fioletov VE, McArthur LJ, Mathews TW, Marret L. On the relationship between erythema and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B* 2009; 95: 9–16
125. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, *et al.* Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1649–1654.
126. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, *et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 204–210.
127. Juzeniene A, Moan J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 109–117.
128. Unna PG Die Histopathologie der Hautkrankheiten. In: Orth J (ed). *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. August Hirschwald: Berlin, Germany, 1984, pp 839–842.
129. Reichrath J, Reichrath S. Hope and challenge: the importance of ultraviolet (UV) radiation for cutaneous vitamin D synthesis and skin cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 112–119.
130. Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and vitamin D synthesis: is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B* 2007; 86: 234–239.
131. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S–499S
132. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr* 2013; 110: 1895–1902.
133. Haggarty P, Campbell DM, Knox S, *et al.* Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr* 2013; 109: 898–905.
134. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 208

135. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One* 2012; **7**: e43868.
136. Huhaci-Hakir B, Demirel F. Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D levels of mothers and their infants. *Turk J Pediatr* 2014; **56**: 475–48
137. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; **20**: 1444–1448
138. Sayers A, Tilling K, Boucher BJ, et al. Predicting ambient ultraviolet from routine meteorological data; its potential use as an instrumental variable for vitamin D status in pregnancy in a longitudinal birth cohort in the UK. *Int J Epidemiol* 2009; **38**: 1681–1688.
139. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; **367**: 36–43.
140. Panda DK, Miao D, Bolivar I, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; **279**: 16754–16766
141. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:7498–7503, 2001
142. Amling M, Priemel M, Holzmann T, et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology* 140: 4982–4987, 1999.
143. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 139: 4391–4396, 1998

144. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 142: 3135-3141, 2001.
145. Tiosano D, Hadad S, Chen Z, et al. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3701–3709, 2001
146. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptors required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology* 136: 1317–1327, 2009
147. Donohue MM, Demay MB. Rickets in VDR null mice is secondary to decreased apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Endocrinology* 143: 3691–3694, 2002
148. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9637–9642, 2005.
149. Yamamoto Y, Yoshizawa T, Fukuda T, et al. Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology* 154: 1008–1020, 2013
150. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1618–1626,.
151. Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, et al. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J* 14: 1908–1916, 2000
152. Fretz JA, Zella LA, Kim S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 via deoxyribonucleic acid sequence elements located downstream of the start site of transcription. *Mol Endocrinol* 2006;20: 2215–2230.
153. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012;122: 1803–1815.

154. Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, et al. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75: 176–182.
155. Kim S, Yamazaki M, Zella LA, et al. Activation of receptor activator of NF- κ B ligand gene expression by 1,25-dihydroxy vitamin D₃ is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 2006;26: 6469–6486.
156. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345–357,
157. Wang Y, Zhu J, De Luca HF. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone. *J Bone Miner Res* 2014; 29:685–692
158. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Med* 2011; 17: 1231–1234,.
159. Quarles LD, Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nature Rev Endocrinol* 8; 2012: 276–286,
160. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nature Med* 2011;17: 1235–1241.
161. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr* 1992;121: 803–808.
162. Masuyama R, Nakaya Y, Katsumata S, et al. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J Bone Miner Res* 2003;18: 1217–1226.
163. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports* 2014;3: 496,.
164. Replogle RA, Li Q, Wang L, et al. Gene-by-diet interactions influence calcium absorption and bone density in mice. *J Bone Miner Res* 2014;29: 657–665,.

165. Song Y, Peng X, Porta A, et al. Calcium transporter 1 and epithelial calcium channel messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in the intestine and kidney of mice. *Endocrinology* 2003;144: 3885–3894.
166. Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, et al Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci USA* 98;2001: 13324–13329,.
167. Akhter S, Kutuzova GD, Christakos S, DeLuca HF. Calbindin D9k is not required for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated Ca²⁺ absorption in small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2007;460: 227–232,.
168. Benn BS, Ajibade D, Porta A, et al Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 2008;149: 3196–3205,.
169. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004;134: 3137–3139.
170. Favus MJ. Factors that influence absorption and secretion of calcium in the small intestine and colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1985;248: G147–G157.
171. Favus MJ, Angeid-Backman E. Effects of 1,25(OH)₂D₃ and calcium channel blockers on cecal calcium transport in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1985;248: G676–G681,.
172. Lee DB, Walling MM, Levine BS, et al. Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal adult rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1981;240: G90–G96.
173. Zhang W, Na T, Wu G, et al. Down-regulation of intestinal apical calcium entry channel TRPV6 by ubiquitin E3 ligase Nedd4-2. *J Biol Chem* 2010; 285: 36586–36596,.
174. Hylander E, Ladefoged K, Jarnum S. Calcium absorption after intestinal resection. The importance of a preserved colon. *Scand J Gastroenterol* 1990;25: 705–710.
175. Wilson HD, Schedl HP. Rat large bowel maintains calcium transport after small bowel resection. *Digestion* 1983; 26: 224–230,.

176. Cross HS, Corradino RA, Peterlik M. Calcitriol-dependent, paracellular sodium transport in the embryonic chick intestine. *Mol Cell Endocrinol* 1987;53: 53–58,.
177. Karbach U. Paracellular calcium transport across the small intestine. *J Nutr* 1992;122:672–677,.
178. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca^{2+} absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 1912–1921,.
179. Kutuzova GD, Deluca HF. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch Biochem Biophys* 2004;432: 152–166,.
180. Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, et al. Renal Ca^{2+} wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest* 2003; 112: 1906–1914,.
181. Gkika D, Hsu YJ, van der Kemp AW, Christakos S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Critical role of the epithelial Ca^{2+} channel TRPV5 in active Ca^{2+} reabsorption as revealed by TRPV5/calbindin-D28K knockout mice. *J Am Soc Nephrol : JASN* 2006; 17: 3020–3027,.
182. Hoenderop JG, Dardenne O, Van Abel M, et al. Modulation of renal Ca^{2+} transport protein genes by dietary Ca^{2+} and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase knockout mice. *FASEB J* 2002; 16: 1398–1406,.
183. Zheng W, Xie Y, Li G, et al. Critical role of calbindin-D28k in calcium homeostasis revealed by mice lacking both vitamin D receptor and calbindin-D28k. *J Biol Chem* 2004; 279: 52406–52413,.
184. Erben RG, Soegiarto DW, Weber K, et al. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1524–1537.
185. Li YC, Bolt MJ, Cao LP, Sitrin MD. Effects of vitamin D receptor inactivation on the expression of calbindins and calcium metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*;2001: 281: E558–E564,.

186. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 310: 490–493, 2005.
187. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M,. FGF23 promotes renal-calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J*; 2014;33: 229–246,.
188. Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE,et al Klotho prevents renal calcium loss. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 2371–2379.
189. Wagner CA, Hernando N, Forster IC, Biber J. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflügers Arch* 2014; 466: 139–153,.
190. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1257–1272,.
191. Bacic D, Lehir M, Biber J,et al. The renal Na₂/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int* 2006; 69: 495–503.
192. Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, et al Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 2005;146: 4647–4656,.
193. Li SA, Watanabe M, Yamada H,et al. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell;Struct Funct*;2004; 29: 91–99,.
194. Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, White KE. Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 955–960,.
195. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;414: 557–562.
196. Bikle DD. Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disorders* 13: 3–19.
197. P133.Bhalla AK, Amento EP, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57: 1308–1310,.

198. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10: 482–496,.
199. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 5: 151, 2014.
200. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2010;69: 286–289.
201. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 134: 3032–3035.
202. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922–932,
203. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, et al. Induction of T reg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D₃ or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol* 2009 ;39: 3147–3159.
204. Van Belle TL, Vanherwegen AS, Feyaerts D, et al. 1,25-DihydroxyvitaminD₃ and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients. *PloS One* 2014: e109194.
205. Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004; 23: 233–239,.
206. Van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC, et al. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetes* 2002;51: 2119–2125,.
207. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183: 5458–5467,.

208. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 3653–3669.
209. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011;286: 997–1004.
210. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;: 613.
211. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, et al. Dendritic cell modulation by 1 alpha,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6800–6805.
212. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405–2411.
213. Ferreira GB, van Etten E, Verstuyf A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 7: 933–941.
214. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, et al. Vitamin D₃ induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Reports*. 2015;10: 711–725.
215. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19: 1067–1077.
216. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179: 2060–2063,.
217. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121: 234–238, 2010.
218. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Cystic*

- Fibrosis 2007;6: 403–410.
219. Waters WR, Palmer MV, Nonnecke BJ, Whipple DL, Horst RL. Mycobacterium bovis infection of vitamin D-deficient NOS2_{−/−} mice. Microbial Pathogenesis 2004;36: 11–17,.
 220. Ryz NR, Patterson SJ, Zhang Y, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃) increases host susceptibility to Citrobacter rodentium by suppressing mucosal Th17 responses. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012;303: G1299–G1311,.
 221. Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. J Immunol 2004;173: 3482–3491,.
 222. Khader SA, Gaffen SL, Kolls JK. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. Mucosal Immunol 2009; 2: 403–411,.
 223. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. J Exp Med 2001; 194: 519–527,.
 224. Armin Zittermann * and Jan F. Gummert Nonclassical Vitamin D Actions. Nutrients 2010, 2, 408-425;
 225. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest 2002 110: 229–238.
 226. Zhou C, Lu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. Kidney Int 2008;74: 170–179,.
 227. Broulik PD, Horky K, Pacovsky V. Effect of parathyroid hormone on plasma rennin activity in humans. Hormone Metab Res 1986.; 18: 490–492.
 228. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. Mol Endocrinol 2014; 28: 53–64,.
 229. NiW, Watts SW, Ng M, et al. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. Hypertension 2014; 64:

1290–1298,.

230. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011; 124: 1838–1847,.
231. Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 35798–35802,.
232. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, . 1,25- Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/_) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51: 559–564.
233. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
234. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Internal Med* 2008;168: 1174–1180.
235. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitaminD and 1,25-dihydroxyvitaminD levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Internal Med* 2008; 168: 1340–1349,.
236. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Internal Med* 2008; 168: 1629–1637,.
237. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation Cardiovasc Quality Outcomes* 2012;5: 819–829.
238. Messenger W, Nielson CM, Li H, et al. Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: a prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22: 856–863,.
239. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Internal Med* 2007; 167: 1159–1165.

240. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 136–141.
241. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–719.
242. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29: 636–645,.
243. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: metaanalysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 205–221.
244. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61: 779–785.
245. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012;25: 1215–1222.
246. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Women's Health Initiative I. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008; 52: 847–855.
247. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.
248. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152: 307–314,.
249. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Internal Med* 2013;173: 1672–1679.

250. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 186–192,.
251. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57: 63–69,.
252. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* 2012;24: 385–389.
253. Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 3717–3723.
254. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, . Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population based study in older men and women. *J Internal Med* 2007; 261: 558–565.
255. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al . The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2007; 33: 159–171, 2012.
256. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003; 89: 552-572.
257. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and cancer. IARC Working Group Reports; WHO Press: Geneva, Switzerland 2008; Volume 5, p. 148.
258. Lappe, J.M.; Travers-Gustafson, D.; Davies, K.M.; Recker, R.R.; Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 1586-1591
259. Gorham, E.D.; Mohr, S.B.; Garland, F.C.; Garland, C.F. Vitamin D for Cancer Prevention and Survival. *Clin. Rev. Bone Miner Metab.* 2009, 7, 159-175.
260. Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Mohr, S.B.; Garland, F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009, 19, 468-483.

261. Tuohimaa, P.; Tenkanen, L.; Ahonen, M., et al Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int. J. Cancer* 2004, 108,104-108.
262. Zittermann, A.; Grant, W.B. 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause mortality. *Arch. Intern. Med.* 2009, 169, 1075-1076.
263. Mohr, S.B.; Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Garland, F.C. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008, 51, 1391-1398.
264. Zipitis, C.S.; Akobeng, A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2008, 93, 512-517.
265. Hyppönen, E.; Läärä, E.; Reunanen, A.;et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358, 1500-1503.
- 265a. Zipitis, C.S.; Akobeng, A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2008, 93, 512-517.
266. Li, X.; Liao, L.; Yan, X.;et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009, 25, 411-416.
267. Pittas, A.G.; Lau, J.; Hu, F.B.; Dawson-Hughes, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 2017-2029.
268. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur. J. Nutr.* 2009; 48: 349-354.
269. Von Hurst, P.R.; Stonehouse, W.; Coad, J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2009, 1-7, [Epub ahead of print].
270. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003, 89, 552-572.

271. Chaudhuri, A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med. Hypotheses*. 2005, 64, 608-618.
272. Embry, A.F.; Snowdon, L.R.; Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadoliniumenhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2000;48:271-272.
273. Munger, K.L.; Levin, L.I.; et al Ascherio, A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
274. Ramagopalan, S.V.; Maugeri, N.J.; Handunnetthi, L., et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009;5: e1000369.
275. Autier, P.; Gandini, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med*. 2007;167: 1730-1737.
276. Kuroda, T.; Shiraki, M.; Tanaka, S.; Ohta, H. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, comorbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone* 2009 ;44: 168-172.
277. Ng, K.; Meyerhardt, J.A.; Wu, K. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008, 26, 2984-2991.
278. Ganquly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018 Feb;236(2):R93-R103
279. Joong Sik Shin, Mee Yun Choi, Mark S. Longtine, D. Michael Nelson, Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta Placenta. 2010 Dec;31(12):1027-34
280. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832–72
281. Bruns ME, Bruns DE. Vitamin D metabolism and function during pregnancy and the neonatal period. *Ann Clin Lab Sci* 1983; 13: 521–30.
282. Rebut-Bonneton C, Demignon J. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro lymphocyte reactions: arguments for a role at the maternofetal interface. *Gynecol Obstet Invest* 1991

283. King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy. *Placenta* 2007; 28: 1099–106.
284. Svinarich DM, Wolf NA, Gomez R, et al. Detection of human defensin 5 in reproductive tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 470–75.
285. King AE, Paltoo A, Kelly RW,. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta* 2007; 28: 161–69.
286. Abrahams VM, Schaefer TM, Fahey JV, et al. Expression and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation by the TLR-3 agonist, Poly(I :C). *Hum Reprod* 2006; 21: 2432–439.
287. Evans KN, Nguyen L, Chan J, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod* 2006;75: 816–22.
288. Liu N, Kaplan AT, Low J, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod* 2009; 80: 398–406.
289. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139: 1157–61.
290. Joong Sik Shin, Mee Yun Choi, Mark S. Longtine,. Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta . *Placenta*. 2010 December ; 31(12): 1027–1034.
291. Meng-Xi Zhang, Guo-Tao Pan, Jian-Fen Guo ,et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies
292. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25- hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3:e3753.
293. Karlsson T, Andersson L, Hussain A,et al. Lower vitamin D status in obese compared with normal-weight women despite higher vitamin D intake in early pregnancy. *Clin Nutr* 2015;34 :892-898
294. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM & Simhan HN A Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr* ;2007:137 2437-2442.

295. Pantham P, Aye ILMH & Powell TL Inflammation in Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta* 2015;36: 709-715.
296. Denison FC, Roberts KA, Barr SM & Norman JE Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction* 2010;140: 373-385.
297. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, et al Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol* 2015;224 :R107-121.
298. Yao Chen, Beibei Zhu, Xiaoyan Wu, et al. Association between maternal vitaminD deficiency and small for gestationalage: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies
299. Ding G, Tian Y, Zhang Y, et al. Application of a global reference for fetal-weight and birthweight percentiles in predicting infant mortality. *BJOG* 2013;120:1613–21.
300. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br J Nutr* 2010;104:108–17
301. Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:398–404.
302. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57:63–9
303. Lausten-Thomsen U, Olsen M, Greisen G, et al. Inflammatory markers in umbilical cord blood from small-for-gestational-age newborns. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:114–8.
304. Mullins E, Prior T, Roberts I, et al. Changes in the maternal cytokine profile in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol* 2012;68:1–7.
305. Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, et al. Calcitriol inhibits TNFalpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *JReprod Immunol* 2009;81:17–24.

306. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, et al. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalpha levels. *Nephrol DialTransplant* 2006;21:889–97
307. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015;103:1278–88.
308. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26 (Suppl1):75–90.
309. Karras SN, Fakhoury H, Muscogiuri G, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *The Adv Musculoskelet Dis* 2016;8:124–35
310. Druor DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions nurse *Nutr Rev.* 2010 Aug;68(8):465-77
311. Christos Ioannou et al Maternal Vitamin D Deficiency and Fetal Growth Maternal Vitamin D Deficiency and Fetal Growth Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, July-September 2015;9(3):223-229
312. Lapillonne A, Braillon P, Claris O,et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:196–200.
313. Picaud JC, Rigo J, Nyamugabo K,et al. Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry for bodycomposition assessment in piglets and term human neonates. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:157–163.
- 313a. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–2072.
314. Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency inexclusively breast-fed infants. *Indian J Med Res.* 2008;127: 250–255.
315. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.*2007;177:161–166.
316. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:771–778.

317. Druor DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010 Aug;68(8):465-77
318. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003;118:641–653.
319. Levenson CW, Figueiroa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev.* 2008;66:726–729.
320. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;153:61–68.
321. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, et al. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 2007;25:227–232.
322. Feron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull.* 2005; 65:141–148.
323. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* 2008;22:982–1001.
324. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet.* 1997;349:1801–1804.
325. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:563-567.
326. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr.* 2004;50:364–368.
327. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):473–477.
328. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis.* 2009;200:1022–1030.

329. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions_ *Nutr Rev.* 2010 Aug;68(8):465-77
330. Prue H. Hart, PhDa, Robyn M. Lucas, et al. Vitamin D in Fetal Development: Findings From a Birth Cohort Study. *Pediatrics* December 2014
331. Merkus PJ, ten Have-Opbroek AA, Quanjer PH. Human lung growth: a review. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(6):383–397
332. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJO, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):571–577
333. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:875–882.
334. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:853–859.
335. Camargo CA, Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:788-795.
336. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.* 2012;129(3):485–493 doi: 10.1542/peds.2011-2644
337. Allen KL, Byrne SM, Kusel MM, . Maternal vitamin D levels during pregnancy and offspring eating disorder risk in adolescence. *Int J Eat Disord.* 2013;46(7):669–676
338. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, et al. Maternal vitamin D levels and the autism phenotype among offspring. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(7):1495–1504
339. ms_05894913190V7.0/Vitamin D total/25-Hydroxyvitamin D/ COBAS system /Elecsys 2010/ 2015-05, V 7.0 English
MODULAR ANALYTICS E170/cobas e 411/cobas e 601/cobas e 602
340. ms_11972103122V24.0 /PTH/COBAS system/Elecsys 2010
MODULAR ANALYTICS E170/cobas e 411/cobas e 601/cobas e 602/ 2015-03, V 24.0 English

341. Nicolaidou, P.; Hatzistamatiou, Z.; Papadopoulou, A. et al A. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*, 2006, 78(6), 337-42.
342. Karras, S.N. ; Anagnostis, P.; Annweiler, C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68 (8), 864-869
343. Pérez-López, F.R.; Fernández-Alonso, A.M.; Ferrando-Marco, P. et al. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci*, 2011, 18, 730–736.
344. Morales E, Guxens M, Llop S, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 2012; 130:e913–e920.
345. Gaggero M, Mariani L, Guarino R, et al. Vitamin D at term of pregnancy and during lactation in white and black women living in Northern Italy. *Minerva Ginecol* 2010; 62:91–96.
346. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:53–60
347. Vandevijvere, S.; Amsalkhir, S.; Van Oyen, H. Et al High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Pregnant Women: A National Cross-Sectional Survey. *PLoS One*, 2012, 7(8), e43868.
348. Bjørn Jensen, C.; Thorne-Lyman, A.; Vadgard Hansen et al Development and Validation of a Vitamin D Status Prediction Model in Danish Pregnant Women: A Study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS One*, 2013, 8, e53059.
349. Seda Ates, Osman Sevkett, Pinar Ozcan, et al Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *Afr Health Sci*. 2016 Mar; 16(1), 36–43
350. Haggarty P, Campbell DM, Knox S , et al Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland *Br J Nutr*, 2013 Mar 14;109(5):898-905
351. McGrath J., Eyles D., Pedersen C., et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 67: 889–894.

352. Fernandez-Alonso A, Dionis-Sanchez E, Chedraui P, et al Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First trimester maternal 25OHD status and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012,116(1),6-9.
353. Karim SA, Nusrat U, Aziz S. Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112:59-62
354. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al . Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68.
355. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):940–5.
356. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*. 2012;4(4):319–330
357. Ana M. Fernández-Alonso, Elia C. Dionis-Sánchez, Peter Chedraui, et al. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 116 (2012) 6–9
358. Zhang JY., Lucey AJ, Horgan R, et al. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2014 Oct; 112(07):1081–1087.
359. Moller UK, Streym S, Heickendorff L, et al Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Jul; 66(7):862–868
360. PLOS/SWEDENVitamin D Status during Pregnancy: A Longitudinal Study in Swedish Women from Early Pregnancy to Seven Months
361. Karim SA, Nusrat U, Aziz S. Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112:59-62.
362. Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr*. 2013;16:687-92.

363. Josefson JL, Feinglass J, Rademaker AW, Metzger BE, Zeiss DM, Price HE, Langman CB. Maternal obesity and vitamin D sufficiency are associated with cord blood vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:114-9
364. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *ClinEndocrinol (Oxf).*
365. Galthen-Sorensen M, Andersen L, Sperling L, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review. *Ultrasound ObstetGynecol* 2014; 44: 633–640.
366. Walsh JM¹, Kilbane M, McGowan CA, et al. Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth? *FertilSteril* 2013;99(1):206-11.
367. Young BE, McNanley TJ, Cooper EM, et al. Maternal vitamin D status and calcium intake interact to affect fetal skeletal growth in utero in pregnant adolescents. *Am J ClinNutr.* 2012; 95(5):1103-12.
368. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012; 97(11): E2070-E2077
369. Mahon Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):14-19P.
370. Lewis S¹, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy, from preconception to birth *MolNutr Food Res.* 2010; 54(8):1092-1102.
371. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Princess Anne Hospital Study Group: Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study *Lancet.* 2006; 7 367(9504):36-43.
372. Walsh JM, Kilbane M, McGowan CA, et al. "Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth?" *FertilSteril.* 2013;99:206-11.
373. Karla P, Das V, Agarwal A, Kumar M, et al. Effect of vitaminD supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr.* 2012;8;108:1052-8

374. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:906.
375. Bower L, Carling-Paul C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009;70:
376. Leffelaar E, Vrijkotte T and Van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br J Nutrition* 2010; 104:108-117
377. Rodriguez L, Garcia-Esteban R, Basterretxea M, et al. Association of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG* 2015; 122: 1695-1704.
378. Shand A, Nassar N, Von Dadelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:1593-1598.
379. Jensen C, Petersen S, Granström C, et al. Sources and Determinants of Vitamin D Intake in Danish Pregnant Women. *Nutrients* 2012; 4: 259-272.
380. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1):53–8
381. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health. London: The Stationary Office; 2016.
382. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911–30.
383. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. Parma, Italy: European Food Safety Authority; 2016.
384. Hollis B, Donna J, Husley T, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy : Double blind randomized clinical trial of safety and effectiveness *J Bone Miner Res*. 2011;26:2341-2357

385. De-Regil LM1, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14;(1)
386. WHO World Health Organisation. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: 2012
387. Kovacs et al. Vit D in pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies *Am.j.Clinical Nutrition* 88:520S-528S
388. Christakos S, Dhawan P,et al Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan; 96(1): 365–408

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αριθμός Μητρώου ΑΤΤΙΚΟΝ

Κωδικός Αριθμός Έρευνας

Ηλικία κύησης (τρίμηνο): 1ο 2ο 3ο (κυκλώστε το τρίμηνο που διανύετε)

Βάρος (kg) στην αρχή της εγκυμοσύνης:

Υψος (cm):

Ηλικία μητέρας:

Ηλικία πατέρα:

Επάγγελμα μητέρας:

Επάγγελμα πατέρα:

Τόπος διαμονής

Τόπος Καταγωγής

Τηλ.:

ΤΕΡ

ΠΗΤ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΤΡΟΦΙΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ				
	Ποτέ	Φορές/ ημέρα	Φορές/ εβδομάδα	Φορές/ μήνα	Δεν θυμάμαι/ Δεν γνωρίζω
• Γάλα (1 ποτήρι, =250gr)					
α. φρέσκο πλήρες					
β. φρέσκο ημιάπαχο					
γ. φρέσκο άπαχο					
δ. εβαπορέ πλήρες					
ε. εβαπορέ ημιάπαχο					
στ. εβαπορέ άπαχο					
ζ. ζαχαρούχο					
η. σοκολατούχο					
Ποιο συγκεκριμένα: Εμπορική ονομασία γάλακτος					
• Γιαούρτι (σκέτο ή με φρούτα) (μικρή συσκευασία 200gr)					
α. σκέτο					
β. με φρούτα					
γ. με δημητριακά					
Ποιο συγκεκριμένα: Εμπορική ονομασία γιαουρτιού					
• Τυρί (μερίδες μεγέθους σπιρτόκουτου, μερίδα=30g)					
α. κεφαλοτύρι, γραβιέρα, κασέρι, Cheddar					
β. φέτα, χαλούμι, Edam					
γ. μαλακό τυρί/κρεμώδες (π.χ. Cottage, Philadelphia, La vache qui rit)					
• Αυγά (αριθμός)					
• Συμπληρώματα					
α. βιταμίνες (προσδιορίστε σκεύασμα					
β. άλλα (π.χ. πρωτεΐνες) (προσδιορίστε.....)					
• Χρησιμοποιείτε μαργαρίνη στο ψωμί ή το μαγείρεμα;					

•

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

1. **Το καλοκαίρι**, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο; **Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια**

- A) < 1 ώρα την ημέρα
- B) 1 ως 2 ώρες την ημέρα
- Γ) 2 ως 3 ώρες την ημέρα
- Δ) >3 ώρες την ημέρα

2. **Το καλοκαίρι**, κατά τις διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο; **Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια**

- A) < 1 ώρα την ημέρα
- B) 1 ως 2 ώρες την ημέρα
- Γ) 2 ως 3 ώρες την ημέρα
- Δ) >3 ώρες την ημέρα

Πόσες ημέρες διαρκούν συνήθως οι διακοπές σας;

3. **Το χειμώνα**, κατά τα Σαββατοκύριακα, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο; **Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια**

- A) < 1 ώρα την ημέρα
- B) 1 ως 2 ώρες την ημέρα
- Γ) 2 ως 3 ώρες την ημέρα
- Δ) >3 ώρες την ημέρα

Κάνετε χειμερινές διακοπές; Ναι Όχι

(αν ναι απαντήστε στην ερώτηση 4)

4. **Το χειμώνα**, κατά τις διακοπές, πόσο χρόνο περνάτε συνήθως στον ήλιο; **Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια**

- A) < 1 ώρα την ημέρα
- B) 1 ως 2 ώρες την ημέρα
- Γ) 2 ως 3 ώρες την ημέρα
- Δ) >3 ώρες την ημέρα

5. **Το καλοκαίρι**, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι; **Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια**

- A) Σπάνια
- B) Μερικές ώρες το μήνα
- Γ) Μερικές ώρες την εβδομάδα
- Δ) Σχεδόν καθημερινά

6. **Το χειμώνα**, πόσο οι διάφορες δραστηριότητές σας (περπάτημα, αθλήματα κτλ) σας κρατάνε έξω από το σπίτι;

Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια

- A) Σπάνια
- B) Μερικές ώρες το μήνα
- Γ) Μερικές ώρες την εβδομάδα
- Δ) Σχεδόν καθημερινά

7. Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά χρησιμοποιείτε προστασία για τον ήλιο;

Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια

- A) Ποτέ / Σπάνια
- B) Περιστασιακά
- Γ) Την περισσότερη ώρα
- Δ) Πάντα / Σχεδόν πάντα

8. Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πόσο συχνά φροντίζετε να είστε καλυμμένη;

Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια

- A) Ποτέ / Σπάνια
- B) Περιστασιακά
- Γ) Την περισσότερη ώρα
- Δ) Πάντα / Σχεδόν πάντα

9. Όταν είστε έξω το καλοκαίρι, πως καλύπτεστε για ηλιοπροστασία;

Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια

- A) Καπέλο
- B) Μπλούζες με μακριά μανίκια
- Γ) Παντελόνι
- Δ) Ομπρέλα

10. Όταν εκτίθεστε στον ήλιο:

Η απάντησή σας να αφορά τα τελευταία 3 χρόνια

- A) Πάντα καίγεστε στον ήλιο και ποτέ δεν μαυρίζετε
- B) Καίγεστε εύκολα και μαυρίζετε δύσκολα
- Γ) Καίγεστε αλλά τελικά πάντα μαυρίζετε
- Δ) Σπάνια καίγεστε και μαυρίζετε εύκολα

-
- **Ευχαριστούμε.**
-

ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Α) ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΜΟΝΟ ΕΝΑ ΤΕΤΡΑΓΩΝΟ

Α) Καστανό σκούρο	1
Β) Καστανό ανοικτό	2
Γ) Πράσινο	3
Δ) Μπλε / Γκρι	4

Β) ΦΥΣΙΚΟ ΧΡΩΜΑ ΜΑΛΛΙΩΝ (κατά την εφηβεία)

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΜΟΝΟ ΕΝΑ ΤΕΤΡΑΓΩΝΟ

Α) Μαύρο	1
Β) Καστανό σκούρο	2
Γ) Καστανό ανοικτό	3
Δ) Καστανόξανθο	4
Ε) Ξανθό ανοικτό	5
ΣΤ) Κόκκινο	6

Β) ΧΡΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΔΙΑΛΕΞΤΕ ΜΟΝΟ ΕΝΑ ΤΕΤΡΑΓΩΝΟ

Α) Μαύρο	1
Β) Καφέ	2
Γ) Ανοιχτό καφέ	3
Δ) Μέτρια λευκό	4
Ε) Ανοιχτό λευκό	5

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2018 Jul 22. doi: 10.2174/1871530318666180723103117. [Epub ahead of print]

Hypovitaminosis D in healthy pregnant women and their newborns in Greece.

Sideri V¹, Antonakos G², Fretzayas A¹, Attilakos A¹, Chrelias C³, Papaevangelou V¹, Nicolaidou P¹, Papadopoulou A¹.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND/OBJECTIVES: The aim of this work was to evaluate the current vitamin D status in healthy pregnant women and their newborns living in Greece and assess possible associations between 25(OH)D and anthropometric features of their fetuses and newborns.

MATERIALS & METHODS: 81 healthy women were monitored during pregnancy. Biochemical markers related to bone metabolism, 25(OH)D and PTH levels were measured in serum samples of mother-newborn pairs at 1st trimester of pregnancy and at delivery in mothers, in cord blood and at the 3rd day of life of newborns.

RESULTS: Maternal 25(OH)D levels at 1st trimester of pregnancy (22.6 ± 9.2 ng/ml) were significantly higher than those at delivery (19.2 ± 9.2 ng/ml) ($p < 0.001$). Furthermore, umbilical 25(OH)D levels (21.3 ± 9.3 ng/ml) were higher than maternal at delivery ($p = 0.005$) and neonatal levels (19.4 ± 10.4 ng/ml) ($p = 0.021$). Only 57.3% of the mothers at first trimester and 46.7% at delivery as well as 55.8% of the fetuses and 38.5% of the neonates had adequate vitamin D levels ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ ng/ml). A significant positive correlation was found between fetal femur length at 22nd week of gestation and maternal 25(OH)D at 1st trimester of pregnancy ($r = 0.36$, $p = 0.048$) while body length was significantly higher in newborns whose mothers had sufficient 25(OH)D levels (51.5 ± 2.1 cm) compared with those whose mothers had insufficient or deficient 25(OH)D levels at delivery (50.6 ± 2.0 cm) ($p = 0.047$).

CONCLUSION: The study confirms inadequate levels of vitamin D in pregnant women in Greece associated with inadequate vitamin D levels of their fetuses and newborns.

Copyright© Bentham Science Publishers; For any queries, please email at epub@benthamscience.org.

KEYWORDS: Fetus; Newborn; Pregnancy; Vitamin D deficiency/insufficiency

PMID: 30033883 DOI: [10.2174/1871530318666180723103117](https://doi.org/10.2174/1871530318666180723103117)

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets

IF: 2,013

Μέρος των αποτελεσμάτων παρουσιάστηκαν στο Πανελλήνιο Νεογνολογικό Συνέδριο Αθήνα 2018