

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

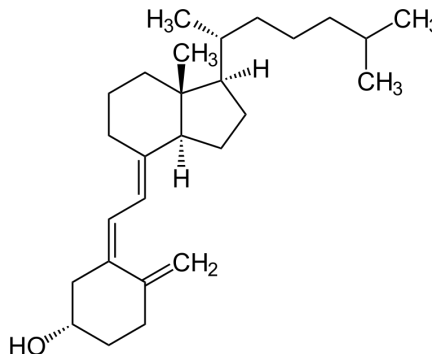
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ”

Διευθυντής: Καθηγητής Ελευθεριάδης Μακάριος

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

**Τίτλος: “Συσχέτιση επιπέδων μητρικής βιταμίνης D με τη
νευροανάπτυξη εμβρύου και νεογνού.”**



ΚΟΥΡΟΓΛΟΥ Γ. ΕΥΓΕΝΙΑ

Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής - Γυναικολογίας

Επιβλέπων: Κος Ελευθεριάδης Μακάριος
Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας και Εμβρυομητρικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

ΑΘΗΝΑ, 2024



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Εμβρυομητρική Ιατρική”

Τίτλος: “Συσχέτιση επιπέδων μητρικής βιταμίνης D με τη νευροανάπτυξη εμβρύου και νεογνού.”

Όνοματεπώνυμο: ΚΟΥΡΟΓΛΟΥ ΕΥΓΕΝΙΑ

Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής - Γυναικολογίας

A.M. 20200431

Μέλη Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Επιβλέπων: Κος Ελευθεριάδης Μακάριος

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας - Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

1ο Μέλος: Κα Περβανίδου Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

2ο Μέλος: Κος Πανουλής Κωνσταντίνος

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας - Εμμηνόπαυσης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ, 2024

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με μεγάλη μου χαρά διαπίστωσα πριν τρία χρόνια την ίδρυση μεταπτυχιακού διπλώματος στο ΕΚΠΑ στην Εμβρυομητρική Ιατρική, την εξειδίκευση που ήθελα να ακολουθήσω επαγγελματικά από φοιτήτρια ακόμη. Ακόμα μεγαλύτερη ήταν η ικανοποίησή μου όταν κατάφερα να γίνω δεκτή στο πρόγραμμα. Έτσι, είχα την τιμή να μάθω και να ενημερωθώ ολιστικά για όλα τα νεότερα δεδομένα και τις σύγχρονες πρακτικές που σχετίζονται με την υπο-ειδικότητα, από καταξιωμένους στο αντικείμενο διδάσκοντες που όσα μας δίδαξαν τα ασκούν καθημερινά και στους ασθενείς τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Μακάριο Ελευθεριάδη, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας - Εμβρυομητρικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ για την καθοδήγηση, την ευγένεια, το ειλικρινές ενδιαφέρον και την πολύτιμη βοήθειά του τόσο κατά τη φοίτηση όσο και στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας ως επιβλέπων.

Θερμές ευχαριστίες στην κα Περβανίδου Παναγιώτα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και στον κ. Πανουλή Κωνσταντίνο, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας - Εμμηνόπαυσης της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ για την υποστήριξη και τη βοήθειά τους.

Ευχαριστώ τον κ. Θεόδωρο Σεργεντάνη, Επίκουρο Καθηγητή Επιδημιολογίας - Μεθοδολογίας της Έρευνας στο Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την αστείρευτη επιμονή και υπομονή του να μας εκπαιδεύσει, να μας οργανώσει και να μας κατευθύνει στο να δημιουργήσουμε μια εργασία υψηλού επιστημονικού επιπέδου.

Ευχαριστώ πολύ την κα Βασιλείου Αργυρώ, για την οργάνωση του προγράμματος, την υπευθυνότητά της και την άμεση ανταπόκρισή της σε ο,τι χρειάστηκε. Ευχαριστώ πολύ τους συναδέλφους - συμφοιτητές μου για το εξαιρετικό κλίμα, την αμοιβαία υποστήριξη και την άφογη συνεργασία που είχαμε αυτά τα χρόνια.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ τους γονείς, τους αδελφούς και το σύντροφό μου για την αμέριστη ηθική στήριξη και κατανόηση στη διαδρομή προς το πτυχίο.

Αφιερωμένο σε εκείνους τους ειδικευόμενους ιατρούς αυτής της χώρας που συγκρατούν στις πλάτες τους το Εθνικό Σύστημα Υγείας θυσιάζοντας την προσωπική τους ζωή και ενίοτε την υγεία τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. Γενικό Μέρος

1. Βιταμίνη D - Εισαγωγή (2 σελίδες)
 - 1.1 Πηγές πρόσληψης - Παραγωγή - Μεταβολισμός Βιταμίνης D (3 σελίδες)
 - 1.2 Μηχανισμός δράσης Βιταμίνης D (2 σελίδες)
 - 1.3 Ορισμοί (3 σελίδες)
 - 1.4 Συσχέτιση με νοσήματα (4 σελίδες)
 - 1.5 Βιταμίνη D και εγκέφαλος (3 σελίδες)
 - 1.6 Βιταμίνη D και κύηση (4 σελίδες)
 - 1.7 Βιταμίνη D και θηλασμός (1 σελίδα)
 - 1.8 Οδηγίες αντιμετώπισης υποβιταμίνωσης D (3 σελίδες)
2. Νευροαναπτυξιακά νοσήματα - Εισαγωγή (1 σελίδα)
 - 2.1 Νοητική αναπηρία (1 σελίδα)
 - 2.2 Διαταραχές επικοινωνίας (3 σελίδες)
 - 2.3 Διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού (1 σελίδα)
 - 2.4 Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (1 σελίδα)
 - 2.5 Ειδικές μαθησιακές δυσκολίες (1 σελίδα)
 - 2.6 Κινητικές διαταραχές (3 σελίδες)
 - 2.7 Μηχανισμοί παθοφυσιολογίας και γενετικής (2 σελίδες)
 - 2.8 Νευροαναπτυξιακά νοσήματα και εγκυμοσύνη (4 σελίδες)

B. Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός της μελέτης (1 σελίδα)
2. Υλικά και μέθοδος (2 σελίδες)
3. Αποτελέσματα (10 σελίδες)
4. Συμπεράσματα (2 σελίδες)

Abstract - Περίληψη

Βιβλιογραφία

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Βιταμίνη D - Εισαγωγή

Αυξημένο είναι τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με τη βιταμίνη D, τη συσχέτισή της με νόσους και παθολογικές καταστάσεις αλλά και τη χρήση της στην προληπτική ιατρική. Η ανεπάρκειά της αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε χώρες με έκθεση στον ήλιο όλο το χρόνο. Φαίνεται να κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος η ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των επιπέδων της στο αίμα αλλά και η εξωγενής διόρθωσή τους.

Οι βιταμίνες, σαν αναγκαία μικροθρεπτικά συστατικά για την υγεία, ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το 1913 στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin. Εκεί οι McCollum και Davis ανακάλυψαν μια διατροφική ουσία στο μωρουνέλαιο που είχε την ικανότητα να θεραπεύσει την ξηροφθαλμία σε αρουραίους και την ονόμασαν "βιταμίνη Α". (DeLuca, 2016). Στη συνέχεια, και ενώ είχε ήδη αποδοθεί πειραματικά στη βιταμίνη Α του μωρουνέλαιου η θεραπεία της ραχίτιδας, ο McCollum κατάφερε να αδραντοποιήσει τη δράση της το 1922, κάτι που οδήγησε στη θεραπεία της ραχίτιδας αλλά όχι της ξηροφθαλμίας. Έτσι ανακαλύφθηκε ένα ακόμη συστατικό που του αποδόθηκε η ονομασία "βιταμίνη D". (DeLuca, 2016) Τρία χρόνια νωρίτερα, ο ιατρός Hulshinsky είχε ανακαλύψει τη θεραπευτική ιδιότητα του ηλιακού φωτός σε παιδιά με ραχίτιδα. Χρειάστηκαν ωστόσο αρκετά χρόνια μέχρι να απομονωθεί το 1978 η μορφή της βιταμίνης D που παράγεται από την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολία στο δέρμα. (DeLuca, 2016)

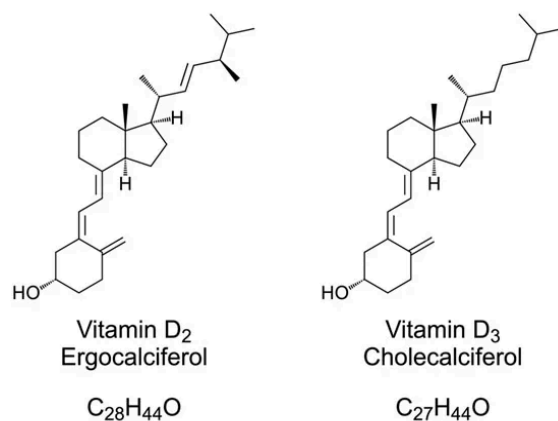
Για πολλά έτη υπήρχε η πεποίθηση ότι η βιταμίνη D δρα μέσω της ενεργοποίησης της επασβέστωσης των οστών. Στα μέσα του 20ου αιώνα αποδεικνύεται η σχέση της βιταμίνης D με την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το γαστρεντερικό, ενώ τη δεκαετία του '70 διαπιστώθηκε ότι η πιο ισχυρή βιολογικά είναι η 1,25-(OH)₂D₃. (DeLuca, 2016, Jones, 2022) Ταυτόχρονα, το 1955 διαπιστώθηκε μια ακόμη βασική της λειτουργία, η κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά όταν αυτό απαιτείται. (DeLuca, 2016) Η ανάγκη συνύπαρξης της παραθορμόνης για την κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά διαπιστώθηκε το 1972, ενώ ο συνεργατικός τους ρόλος στην επαναρρόφηση ασβεστίου από το νεφρό αποδείχτηκε κάποια χρόνια μετά. Η ορμονική διάσταση και τα βασικά στοιχεία του ενδοκρινικού συστήματος της βιταμίνης D αποδείχτηκαν ξεκάθαρα το 1974 τόσο για τον έλεγχο του ασβεστίου όσο και την ομοιοστασία των φωσφορικών αλάτων, ενώ τότε ανακαλύφθηκε και η ύπαρξη του υποδοχέα VDR (vitamin D receptor), αρκετά ειδικού για την ενεργό της μορφή (1977). (DeLuca, 2016) Το 1984 οι Underwood και DeLuca διαπίστωσαν ότι επί έλλειψης βιταμίνης D, η οστεογένεση

πραγματοποιούνταν επαρκώς σε συνθήκες φυσιολογικού ασβεστίου και φωσφόρου αίματος, ενώ η δράση της βιταμίνης D αφορούσε στην αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα. Από τότε έως σήμερα, οι επιστήμονες έχουν καταφέρει να προσεγγίσουν το συναρπαστικό και πολύπλευρο σύστημα λειτουργίας της βιταμίνης D που περιλαμβάνει τον υποδοχέα της, πρωτεΐνες-φορείς και μεταβολικά ένζυμα για τη μεσολάβηση των δράσεών της. Συμβάλει έτσι καθοριστικά στην εξασφάλιση ενός υγιούς σκελετού, επαρκούς λειτουργίας μυϊκού και ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και στην εξασφάλιση βέλτιστων κυτταρικών λειτουργιών σε διάφορες θέσεις στον ανθρώπινο οργανισμό.

Στην επιστήμη της βιολογίας αναφέρονται δύο μορφές της βιταμίνης D, η μορφή ζωικής προέλευσης D3 (χοληκαλσιφερόλη) και η μορφή φυτικής προέλευσης D2 (εργοκαλσιφερόλη). Η πρώτη παράγεται από την έκθεση του δέρματος στο υπεριώδες φως του ήλιου, ενώ η δεύτερη βρίσκεται σε φυτικές ή μυκητιασικές πηγές. (Jones, 2022) Αυτές οι δύο μορφές έχουν παρόμοια μεταβολικά μοτίβα, δυνατότητες και επιδράσεις στο ανθρώπινο σώμα. (Jones, 2022) Οι ελάχιστες δομικές διαφορές τους έχουν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνση της D2 από την κυκλοφορία αλλά και την μειωμένη συγκριτικά μετατροπή της σε 25OHD. Για το λόγο αυτό, συμπληρώματα διατροφής D2 οδηγούν σε μικρότερα επίπεδα βιταμίνης 25OHD συγκριτικά με αυτά της D3. Από την άλλη, οι ενεργές τους μορφές από το νεφρό έχουν συγκρίσιμη συγγένεια για τον υποδοχέα τους. (Bikle, 2014)

Η βιταμίνη D δεν αποτελεί μια βιταμίνη με τη συνήθη έννοια, αφού συντίθεται σε επαρκείς ποσότητες από τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ η δράση της μοιάζει περισσότερο με ορμονική. Δεσμεύεται στους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς της και το σύμπλεγμα βιταμίνης - υποδοχέα αλληλεπιδρά με το γενετικό υλικό του πυρήνα του κυττάρου για την έκφραση των κατάλληλων γονιδίων. Εκτός από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και των οστεοκυττάρων, έχει δράση στα κύτταρα του αιμοποιητικού, στο λιπώδη και μυϊκό ιστό, στο θύλακα της τρίχας αλλά και στον εγκέφαλο. Ανάλογα της βιταμίνης D, που δεν επιδρούν στα επίπεδα ασβεστίου ή τα οστεοκύτταρα, έχουν αναπτυχθεί για τη θεραπεία άλλων νόσων, όπως τον υπερπαραθυρεοειδισμό, την οστεοπόρωση και δερματικές παθήσεις. (Bikle, 2014)

Σαν σκεύασμα για εξωγενή πρόσληψη, η βιταμίνη D υπάρχει πλέον σε αρκετές μορφές, δισκία, κάψουλες, πόσιμα αλλά και ενέσιμα διαλύματα. Λόγω του άμεσου φόβου για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, σε ομάδες υψηλού κινδύνου για υποβιταμίνωση D, η λήψη συμπληρωμάτων για την αναπλήρωσή της μετά από ιατρική οδηγία, κρίνεται απαραίτητη.



Εικ. 1: Η χημική δομή των μορφών της βιταμίνης D

(Πηγή: <https://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Bio¹chemistry.aspx>)

1.1 Πηγές Πρόσληψης - Παραγωγή - Μεταβολισμός βιταμίνης D

Η έκθεση του δέρματος στον ήλιο και την ακτινοβολία UVB είναι η κύρια πηγή πρόσληψης της βιταμίνης D (τουλάχιστον 80%) ενώ μόνο σε ένα μικρό ποσοστό προσλαμβάνεται από διατροφικές πηγές και συμπληρώματα διατροφής. (Saraff and Shaw, 2016)

Η δερματική έκθεση επηρεάζεται από παράγοντες όπως το γεωγραφικό πλάτος διαμονής, η εποχή, το χρώμα δέρματος, τα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης, η ένδυση (πολιτιστικές πεποιθήσεις), τρόπος ζωής κ.α. Ως εκ τούτου η ηλιακή ακτινοβολία είναι υψηλότερη τις μεσημβρινές ώρες, τους καλοκαιρινούς μήνες και σε υψηλότερα υψόμετρα, ενώ η αυξημένη μελανίνη στη μαύρη φυλή αποτελεί φυσικό φίλτρο της UVB ακτινοβολίας. (Saraff and Shaw, 2016) Όσο πιο μακριά ζει κάποιος από τον ισημερινό, τόσο λιγότερο εκτίθεται στο ηλιακό φως μέσα στη διάρκεια του έτους. (Bikle. 2014) Η γεωγραφική και εποχική διακύμανση της υποβιταμίνωσης D έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες παγκοσμίως.

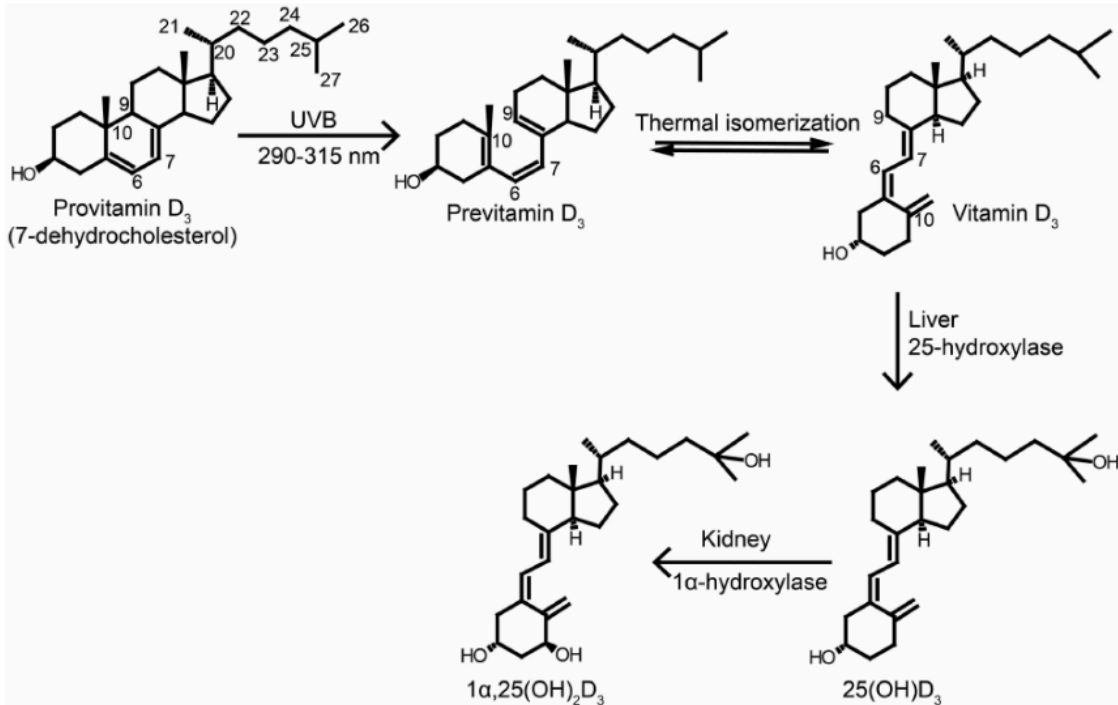
Εκτός από τις μορφές D2 και D3, από την τροφή προσλαμβάνεται και ο μεταβολίτης 25-OH-βιταμίνη D. Πλούσια πηγή βιταμίνης D αποτελούν λίγα τρόφιμα. Η προέλευσή τους μπορεί να είναι είτε ζωική είτε φυτική. Τέτοια είναι κάποια ψάρια, τα μανιτάρια, έλαια από σκώτι ψαριών και ο λειχήνας ταρανδών (μύκητας). Τρόφιμα με μικρότερη περιεκτικότητα είναι η μαύρη σοκολάτα, το κίτρινο τυρί, το μοσχαρίσιο σκώτι, τα αυγά κ.α. (Benedik, 2022) Επιπλέον, βιταμίνη D προσλαμβάνεται και από εμπλουτισμένα τρόφιμα, όπως δημητριακά και γαλακτοκομικά. Σε αυτή την περίπτωση η μορφή που χρησιμοποιείται για εμπλουτισμό είναι συνήθως η D2. (Bikle, 2014)



Εικ. 2: Τροφικές πηγές βιταμίνης D

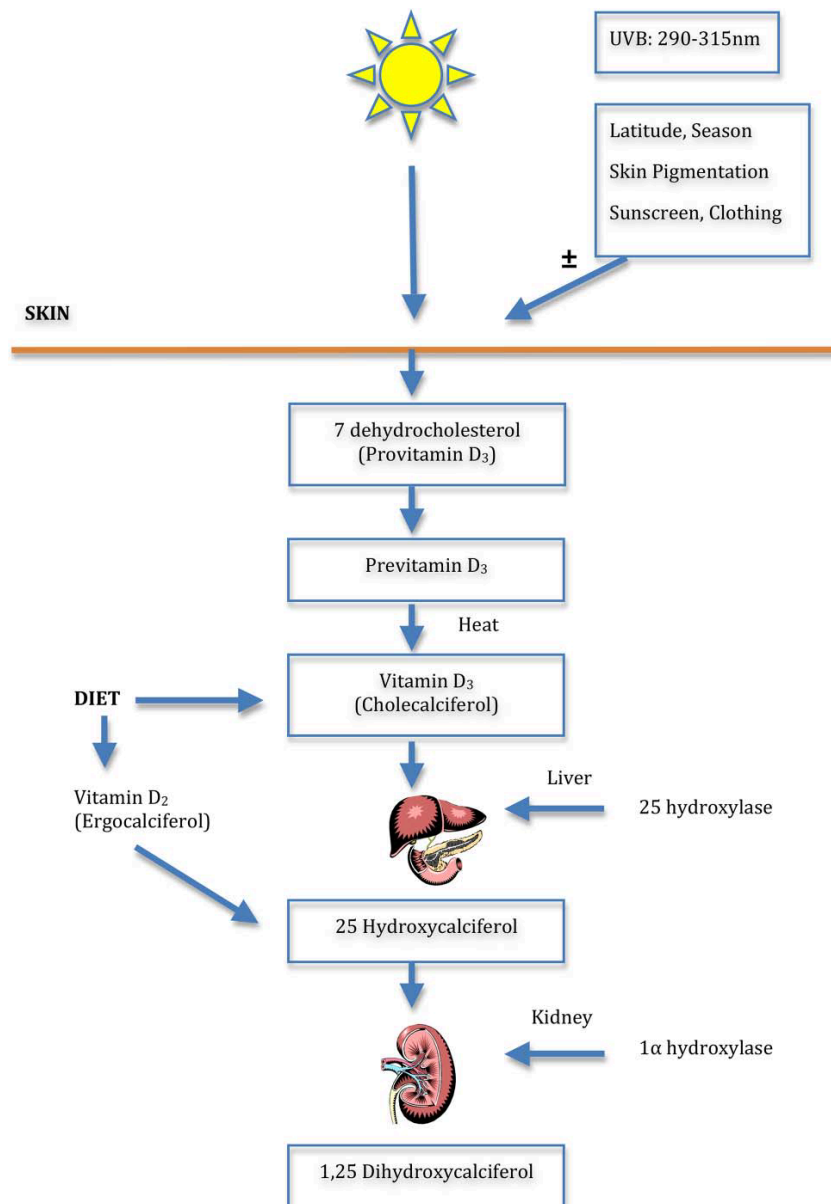
(Πηγή: <https://www.naturemade.com/blogs/health-articles/what-foods-have-vitamin-d>)

Η παραγωγή των δραστικών μορίων της βιταμίνης D γίνεται αλυσιδωτά σε διαφορετικούς ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού. Η 7-δεϋδροχοληστερόλη (προ-βιταμίνη D), στα κύτταρα της επιδερμίδας και του χορίου του δέρματος, κάτω από την επίδραση UVB φωτός και της θερμικής ενέργειας του οργανισμού μετατρέπεται σε βιταμίνη D₃. Απαιτούνται μήκη κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας μεταξύ 290 και 315nm για τη μετατροπή αυτή. (Jäpelt et al. 2013, Saraff and Shaw, 2016) Οι στερόλες αυτές σε συνδυασμό με αυτές που προσλαμβάνονται από την τροφή μεταφέρονται στο ήπαρ όπου υφίστανται 25-υδροξυλίωση και παράγεται η 25-OH-βιταμίνη D. Αυτή είναι και η κύρια μορφή της βιταμίνης D στην κυκλοφορία με χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 εβδομάδες. Τα μόρια αυτά στη συνέχεια υδροξυλιώνονται εκ νέου στο νεφρό, μέσω της 1-α-υδροξυλάσης στα πλέον ενεργά μόρια: 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη /καλσιτριόλη (1,25-OH₂-D₃) και 1,25 διυδροεργοκαλσιφερόλη (1,25-OH₂-D₂), με χρόνο ημίσειας ζωής 4-6 ώρες. Η διαδικασία αυτή καθοδηγείται και από άλλους μεσολαβητές όπως η παραθορμόνη (PTH) και η αυξητική ορμόνη (GH). (Chang and Lee, 2019) Η 1-α υδροξυλίωση μπορεί να συμβεί και σε θέσεις εκτός νεφρού, όπως στις κυψελίδες του πνεύμονα, τους λεμφαδένες και τον πλακούντα, κάτι που υποδηλώνει την αυτοκρινή - παρακρινή δράση της καλσιτριόλης. Αυτή με τη σειρά της δρα μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) ο οποίος εκφράζεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. (Chang and Lee, 2019) Η ορμόνη αυτή αλληλεπιδρά με περισσότερα από 2500 γονίδια στο ανθρώπινο σώμα.



Εικ. 3: Σύνθεση και ενεργοποίηση βιταμίνης D. (Jäpelt et al. 2013)

Περισσότεροι από 50 μεταβολίτες της βιταμίνης D έχουν περιγραφεί τις τελευταίες δεκαετίες, μερικοί από τους οποίους εκδηλώνουν ενδιαφέρον λόγω της βιολογικής τους δράσης. Οι υδροξυλίωσεις κατά το μεταβολισμό της βιταμίνης D πραγματοποιούνται από οξειδάσες του κυτοχρώματος P450 (CYPs). Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται είτε στα μιτοχόνδρια, είτε στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων. (Bikle. 2014) Το πιο γνωστό καταβολικό ένζυμο είναι το CYP24A1, που ανήκει στο μιτοχονδριακό κλάσμα P450. (Sassi et al. 2018) Το CYP24A1 μπορεί προκαλέσει την υδροξυλίωση τόσο της 25OHD όσο και της 1,25(OH)₂D. Το ίδιο ένζυμο καταλύει περαιτέρω την υδροξυλίωση αυτών των προϊόντων σε πολλαπλά στάδια με τα τελικά προϊόντα να απεκκρίνονται στα ούρα ή τη χολή. (Saponaro et al. 2020)

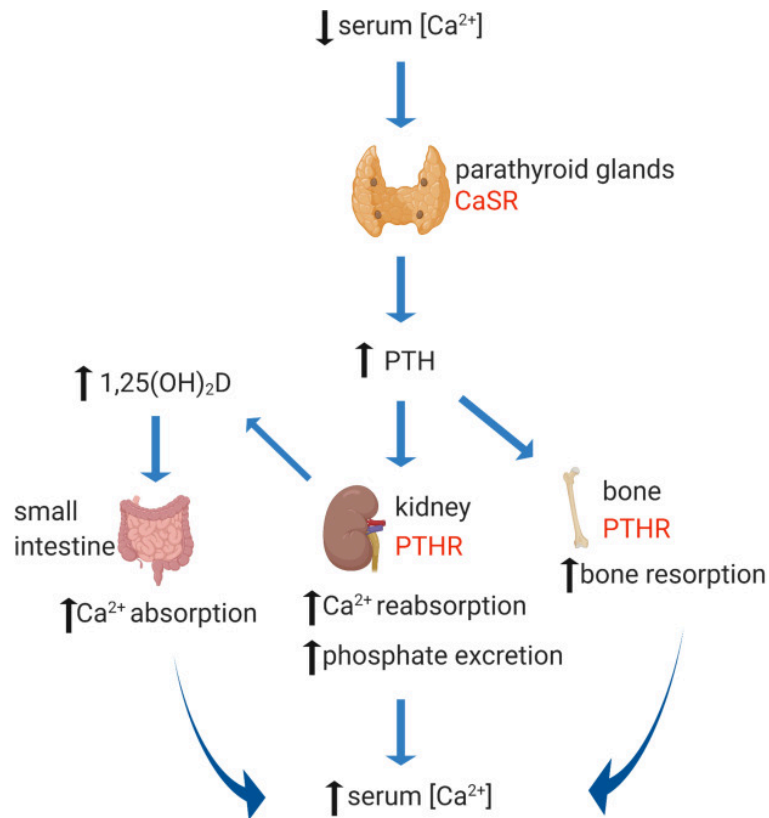


Εικ. 4: Σύνθεση και Ενεργοποίηση βιταμίνης D. (Saraff and Shaw, 2016)

1.2 Μηχανισμός δράσης βιταμίνης D

Ο σημαντικότερος βιολογικός ρόλος της βιταμίνης D είναι η δράση στη διαφοροποίηση των εντεροκυττάρων ώστε να διευκολύνεται η ομοίωση του ασβεστίου μέσω της εντερικής απορρόφησης. Η πτώση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα ανιχνεύεται από τους υποδοχείς ασβεστίου στους παραθυρεοειδείς αδένες. Προάγεται η παραγωγή παραθορμόνης η οποία με τη σειρά της δρα στους νεφρούς για αύξηση παραγωγής καλσιτριόλης από την κυκλοφορούσα 25-OH-βιταμίνη D. Με τον τρόπο αυτό, αυξάνεται το

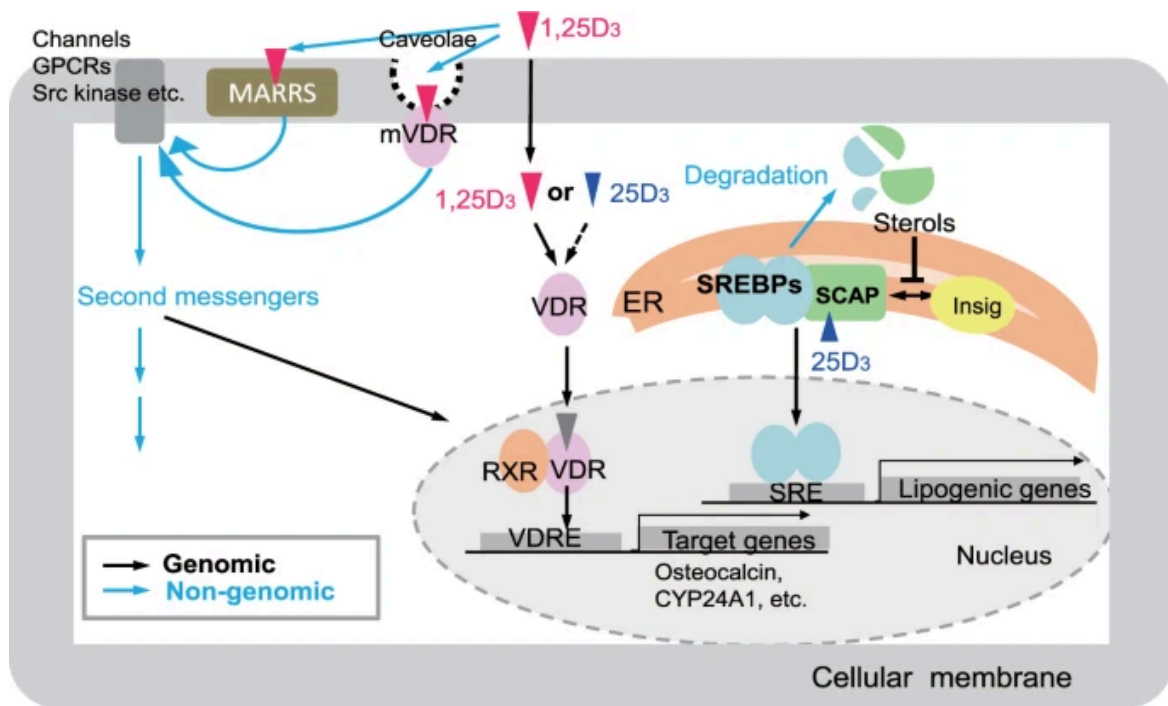
ποσοστό ασβεστίου που μεταφέρεται στο λεπτό έντερο, τα οστά και τους νεφρούς, ενώ ρυθμίζεται η δραστηριότητα των οστεοκυττάρων. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου πλάσματος επανέλθουν στο φυσιολογικό, η παραγωγή PTH μειώνεται. Αυτός ο κύκλος ρύθμισης των επιπέδων ασβεστίου υποδηλώνει την απαραίτητη παρουσία της 25-OH-βιταμίνης D. (Chang and Lee, 2019)



Εικ. 5: Ομοίωση ασβεστίου. (White et al. 2021)

Ο υποδοχέας VDR αλλά και το ένζυμο ενεργοποίησης 1-α υδροξυλάση, βρίσκονται σε πληθώρα κυττάρων του αιμοποιητικού, καρδιαγγειακού, μυοσκελετικού, ενδοκρινικού αλλά και κεντρικού νευρικού συστήματος, οπότε και οι εξωσκελετικές επιπτώσεις της έλλειψης βιταμίνης D είναι αναμενόμενες. Ο VDR αποτελεί έναν μεταγραφικό παράγοντα της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. (Bikle, 2014) Το γονίδιο του VDR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 και περιέχει εννέα εξόνια. (Saponaro et al. 2020) Κάτω από την επίδραση της καλσιτριόλης, ο υποδοχέας VDR φτάνει στον πυρήνα και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα του ρετινοειδούς (RXR). (Saponaro et al. 2020) Το σύμπλοκο αυτό συνδέεται σε διάσπαρτες γονιδιακές θέσεις στο DNA που ονομάζονται Vitamin D Response Elements (VDREs) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή καταστολή της μεταγραφής. (Bikle DD. 2014) Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί χιλιάδες θέσεις

πρόσδεσης του συμπλόκου αυτού σε όλο το γονιδίωμα, κάτι που εξηγεί και το αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον.



Εικ. 6: Δράση VDR υποδοχέα. (Nishikawa et al. 2020)

Επιπλέον, η 1,25(OH)2D διεγείρει και τον καταβολισμό της ενισχύοντας την έκφραση της CYP24A1 για να μεταβολίσει την 25(OH)D και την 1,25(OH)2D σε υδατοδιαλυτές ανενεργές μορφές. (Ramasamy et al. 2020)

Αναφορικά με τις δράσεις του συμπλόκου VDR/RXR στα γονίδια στόχους έχουν διατυπωθεί τα εξής (Ramasamy et al. 2020) :

- α) Ο αριθμός των θέσεων δέσμευσης του συμπλόκου στο γονιδίωμα είναι ειδικός για τον κυτταρικό τύπο.
- β) Η μονάδα μεταγραφής είναι κατά κύριο λόγο αλλά όχι αποκλειστικά το ετεροδιμερές VDR/RXR.
- γ) Οι θέσεις δέσμευσης είναι θέσεις εξαμερών που χωρίζονται από τρία ζεύγη βάσεων.
- δ) Οι ενισχυτές βρίσκονται κοντά και οι υποκινητές μακριά σε σχέση με τη θέση έναρξης της μεταγραφής.
- ε) Οι ενισχυτές περιέχουν θέσεις δέσμευσης για έναν αριθμό διαφορετικών μεταγραφικών παραγόντων.
- στ) Οι ενισχυτές που βρίσκονται σε ένα γενετικό τόπο είναι ειδικοί για τον κυτταρικό τύπο.

1.3. Ορισμοί

Έλλειψη βιταμίνης D

Η τιμή των επιπέδων της βιταμίνης D που ορίζεται ως έλλειψη παραμένει αμφιλεγόμενη. Στις Η.Π.Α. ελλιπής ορίζεται η τιμή επίπεδο ορού 25(OH)D < 50 nmol/L. (Plantone et al. 2022) Η υποβιταμίνωση D είναι ιδιαίτερα ανησυχητική στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό, φθάνοντας σε ποσοστό 13%, ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός εντοπίζεται στη Βόρεια Αμερική. Στους ηλικιωμένους είναι σημαντικά υψηλότερα τα ποσοστά έλλειψης σε σύγκριση με νεότερες ηλικίες και σε εθνικότητες με σκούρο δέρμα σε σύγκριση με τους λευκούς πληθυσμούς. (Plantone et al. 2022)

Σε αντίθεση με την 25(OH)D, η τιμή ορού της 1,25(OH)2D δεν είναι καλός δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D επειδή έχει σύντομο χρόνο ημιζωής και τα επίπεδα της στον ορό επηρεάζονται από την PTH, το ασβέστιο και τα φωσφορικά. Τα επίπεδα της 1,25(OH)2D συνήθως δεν μειώνονται έως ότου η έλλειψη βιταμίνης D είναι σοβαρή.

Κλινικά σχετίζεται με εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα, όπως υπέρταση, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, ινσουλινοαντίσταση, διαταραχές πέψης, μυοσκελετικά άλγη, συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού, παθήσεις της ψυχικής σφαίρας κ.α.

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Αφορά σε τιμές ορού 25(OH)D > 50 nmol/L και <75 nmol/L. Τα υγιή άτομα του πληθυσμού συνήθως δεν εμφανίζουν επιπτώσεις στη γενικότερη υγεία ή ειδικότερα των οστών. Στην πλειοψηφία παραμένει ασυμπτωματική και αδιάγνωστη, ενώ πιο σπάνια εμφανίζονται μυοσκελετικά άλγη, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές διάθεσης, ύπνου κ.α. Ο όρος συγχέεται συχνά με την έλλειψη.

Επάρκεια βιταμίνης D

Ιδανικές τιμές θεωρούνται επίπεδα ορού 25(OH)D >75 nmol/L καθόλη τη διάρκεια του έτους.

Τοξικότητα βιταμίνης D

Οι υπερβολικές ποσότητες βιταμίνης D είναι τοξικές. Επειδή η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου στο γαστρεντερικό σωλήνα, η τοξικότητα της βιταμίνης D (επίπεδα συνήθως μεγαλύτερα από 375 nmol/l ή 125 ng/mL) οδηγεί σε έντονη υπερασβεσταιμία (ολικό ασβέστιο ορού μεγαλύτερο από 11,1 mg/dL) και υπερασβεστιουρία. (Galior et al. 2018) Η υπερασβεσταιμία, με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει σε ναυτία, έμετο, μυϊκή αδυναμία, νευροψυχιατρικές διαταραχές, πόνο, απώλεια όρεξης, αφυδάτωση, πολυουρία, υπερβολική δίψα και πέτρες στα νεφρά. Σε ακραίες περιπτώσεις, η τοξικότητα της βιταμίνης D, προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια, ασβεστοποίηση των μαλακών ιστών σε όλο το σώμα (συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αγγείων και των καρδιακών βαλβίδων), καρδιακές αρρυθμίες, ακόμη και θάνατο. Η τοξικότητα της βιταμίνης D μπορεί να προκληθεί από την κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν υπερβολικές ποσότητες βιταμίνης D λόγω παρασκευαστικών σφαλμάτων, από λάθη στη λήψη τους ή από εσφαλμένη συνταγογράφηση τους. (Institute of Medicine, National Academy Press, 2010)

Οι ειδικοί δεν πιστεύουν ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο οδηγεί σε τοξικότητα από βιταμίνης D, επειδή η θερμική ενεργοποίηση της προβιταμίνης D3 στο δέρμα δημιουργεί και διάφορες μορφές που περιορίζουν το σχηματισμό της βιταμίνης D3. Κάποιο ποσοστό, επίσης, της βιταμίνης D3 μετατρέπεται σε μη ενεργες μορφές. Ωστόσο, η συχνή χρήση σολάριουμ, που περιέχει τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία, μπορεί να οδηγήσει σε επίπεδα 25(OH)D πολύ πάνω από 375–500 nmol/L (150–200 ng/mL) (Singh and Trivedi, 2014, Laurent et al. 2017).

nmol/L	ng/mL	Επιπτώσεις στην υγεία
<30	<12	Έλλειψη βιταμίνης D που οδηγεί σε εκδήλωση ραχίτιδας νεογνών/παιδιών και οστεομαλακία ενηλίκων.
30 έως <50	12 έως <20	Έλλειψη βιταμίνης D, οι τιμές θεωρούνται ανεπαρκείς για τη συνολική υγεία του οργανισμού και των οστών ακόμα και σε υγιή άτομα
50 έως 75	20 έως <30	Ανεπάρκεια βιταμίνης D, χωρίς επιπλοκές σε υγιή άτομα
75 έως <125	30 έως <50	Επάρκεια βιταμίνης D
>125	>50	Σχετίζεται με τοξικότητα και διαταραχές λόγω υπερασβεστιαμίας ειδικά εάν η τιμή είναι >150 nmol/L (>60 ng/mL)

Πίνακας 1. Συγκέντρωση 25(OH)D ορού και επιπτώσεις στην υγεία (Institute of Medicine, National Academy Press, 2010)

1.4 Συσχέτιση με νοσήματα

Η βιταμίνη D έχει σαφώς αναγνωριστεί ότι είναι ένα μόριο με πολλές ενδοκρινικές, παρακρινικές και αυτοκρινείς δράσεις σε πολλούς ιστούς και όργανα, πέρα από τη διατήρηση της σκελετικής ομοιόστασης. Η έρευνα εξακολουθεί να είναι πολύ ενεργή σε αυτόν το πεδίο, με στόχο να διευκρινίσει τις πολλές πτυχές της πολυπλοκότητας της βιταμίνης D και των μεταβολιών της. Τα έως τώρα δεδομένα παρατίθενται στη συνέχεια.

Ανοσοποιητικό σύστημα:

Η βιταμίνη D φαίνεται να επηρεάζει τόσο το ενδογενές όσο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα με τρόπο σύνθετο που ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί. (Saponaro et al. 2020) Έλλειψη της βιταμίνης D έχει αναφερθεί σε πολλές χρόνιες καταστάσεις που σχετίζονται με φλεγμονή και απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το άσθμα. Έτσι ενισχύεται η άποψη του σημαντικού ρόλου της βιταμίνης D στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος. Δύο ακόμα διαπιστώσεις συνηγορούν σε αυτό: α) ο υποδοχέας βιταμίνης D (VDR) εκφράζεται από την πλειοψηφία των κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των Β και Τ λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, β) υπάρχει η δυνατότητα τοπικής μετατροπής από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού της 25(OH)D3 σε 1,25(OH)2D3. Η βιταμίνη D μέσω του σήματος στον VDR έχει αντιφλεγμονώδη δράση και κατασταλτικό ρόλο στην αυτοανοσία προάγοντας τη διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και τη μείωση της έκκρισης φλεγμονωδών κυτοκινών. (Sassi et al. 2018) Πολλά κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία εκφράζουν VDR και 1-α υδροξυλάση κάτι που υποδηλώνει ότι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D είναι σε θέση να ελέγχει την ανοσολογική λειτουργία σε διαφορετικά επίπεδα. Πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν 15 γονίδια-στόχοι του VDR που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται άμεσα στην ανοσολογική απόκριση. (Saponaro et al. 2020) Η ικανότητα αυτή των κυττάρων του ανοσοποιητικού προτείνει τη χορήγηση βιταμίνης D3 σε ασθενείς που νοσούν από χρόνιες ή οξείες λοιμώξεις. (Sassi et al. 2018)

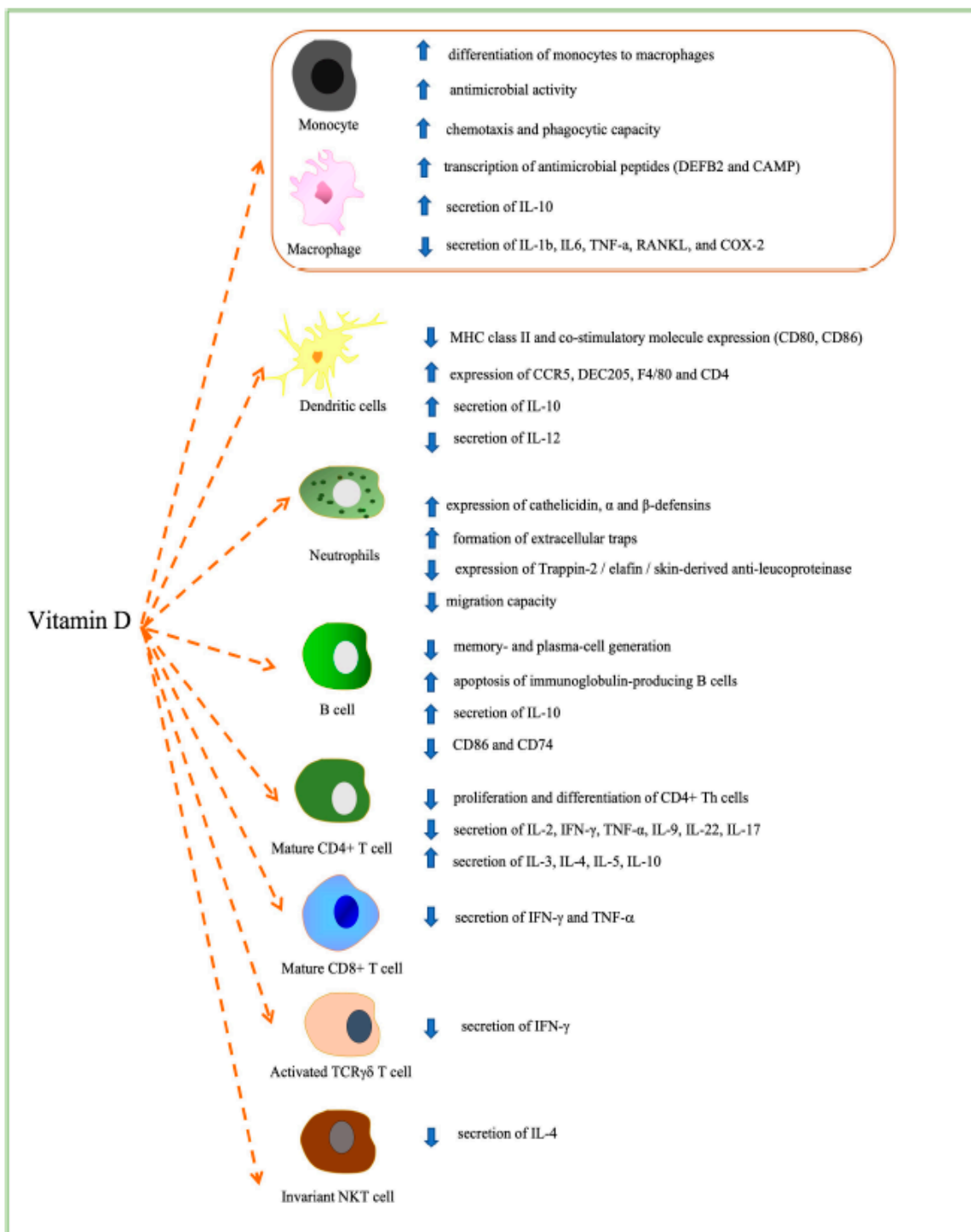
Έρευνες υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D είναι ένας από τους παράγοντες συσχέτισης του εντερικού μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. (Sassi et al. 2018) Η βιταμίνη D είναι υπεύθυνη για τη λειτουργία φραγμού του εντερικού επιθηλίου και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου. Ως εκ τούτου, χαμηλά επίπεδα μπορεί να

σχετίζονται με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και, κατά συνέπεια, τοπική φλεγμονή του βλεννογόνου (αυξημένος κίνδυνος για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου).

Μελέτες σε ζώα έδειξαν συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα 1,25(OH)₂D₃ και των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως π.χ. πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, και ρευματοειδή αρθρίτιδα, με αποτέλεσμα την αποτροπή της έναρξης αλλά και εξέλιξης των νόσων. Επιπλέον, τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας και των θυλάκων των τριχών εκφράζουν τις υδροξυλάσες για την παραγωγή της καλσιτριόλης αλλά και τον VDR. Στα κερατινοκύτταρα η βιταμίνη D ελέγχει τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την ανοσοαπόκρισή τους. (Sassi et al. 2018) Σε φλεγμονώδεις ασθένειες του δέρματος (πχ. ψωρίαση), τα ανάλογα βιταμίνης D έχουν βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικά. (Sassi et al. 2018)

Τέλος, από την πρόσφατη πανδημία με τον SARS-CoV2 και τον ρόλο της βιταμίνης D διαπιστώθηκαν τα εξής (Saponaro et al. 2020):

- α) Η εποχιακή έξαρση του COVID-19 συμπίπτει με το ναδίρ των επιπέδων βιταμίνης D
- β) Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ πνευμονικών λοιμώξεων και υποβιταμίνωσης D
- γ) Ο αντιφλεγμονώδης ρόλος της βιταμίνης D θα μπορούσε να είναι ευεργετικός κατά της λεγόμενης «καταιγίδας κυτοκινών», η οποία φάνηκε να είναι ο βασικός παθοφυσιολογικός παράγοντας στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα του SARS-CoV 2.



Εικ. 7: Οι επιδράσεις της βιταμίνης D στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Plantone et al. 2022)

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, έγινε η υπόθεση από ερευνητές ότι η αύξηση καρδιαγγειακών παθήσεων, που συνήθως παρατηρούνται το χειμώνα, μπορεί να είναι αποτέλεσμα χαμηλών επιπέδων 25OHD, λόγω της μειωμένης έκθεσης στο ηλιακό φως. Αυτή η ιδέα προκάλεσε μεγάλο ενδιαφέρον, ωστόσο ο ρόλος της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ακόμα ασαφής. Κλινικά, τα χαμηλά επίπεδα 25OHD στον ορό έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της καρδιακής ανεπάρκειας, του εγκεφαλικού επεισοδίου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (Saponaro et al. 2020) Μία υπόθεση της δράσης της είναι ότι αλλάζει την ενδοκυττάρια διαθεσιμότητα του ιονισμένου ασβεστίου με αποτέλεσμα μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι το 1,25(OH)₂D εμπλέκεται άμεσα στις εξαρτώμενες από το ασβέστιο κυτταρικές διεργασίες. (Saponaro et al. 2020) Ένας άλλος μηχανισμός είναι πιθανός ρόλος του 1,25(OH)₂D ως αρνητικού ρυθμιστή του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπερτασικά άτομα, τα επίπεδα 1,25(OH)₂D συσχετίζονται αντιστρόφως με τη δραστηριότητα του ΣΡΑΑ, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο της βιταμίνης D στην υπέρταση. (Saponaro et al. 2020)

Σε αγγειακό επίπεδο η βιταμίνη D φαίνεται να μπορεί να ρυθμίσει την ανάπτυξη λείων και ενδοθηλιακών κυττάρων και να προκαλέσει την ενεργοποίηση αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών γονιδίων. Επιπλέον, φαίνεται να καταστέλλει τη φλεγμονή και να μειώνει τη δράση της οξειδωμένης LDL, με αποτέλεσμα τα γνωστά οφέλη.

Μεταβολικά νοσήματα:

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και σχεδόν όλων των πτυχών του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της αυξημένης γλυκόζης νηστείας, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. (Saponaro et al. 2020) Αρνητική συσχέτιση έχει φανεί μεταξύ της βιταμίνης D και της λεπτίνης, καθώς και αντίστροφη συσχέτιση με την αδιπνονεκτίνη. Παλαιότερες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι για τη φυσιολογική δραστηριότητα των παγκρεατικών κυττάρων χρειάζονταν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D και λειτουργικός VDR. (Saponaro et al. 2020) Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ1 και ΣΔ2 σε πολλά ζωικά μοντέλα, ενώ η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D βελτίωσε τη λειτουργία των παγκρεατικών νησίδων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. (Saponaro et al. 2020)

Μυοσκελετικό σύστημα:

Τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξη του σκελετού. Η έλλειψη της κατά την ανάπτυξη οδηγεί σε ραχίτιδα, ενώ στην ενήλικη ζωή ευθύνεται για την εμφάνιση οστεομαλακίας και οστεοπόρωσης. (Bikle, 2014) Επιπλέον η έλλειψη βιταμίνης D μειώνει την οστική πυκνότητα και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. (Bikle, 2014) Ακόμα, έχει διαπιστωθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή δύναμη, διαταραχές ισορροπίας και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. (Saponaro et al. 2020)

Η πρώτη καταγραφή της ραχίτιδας χρονολογείται στο 1632 και περιγραφόταν από παραμορφωμένο και κακοσχηματισμένο σκελετό, ιδιαίτερη κάμψη και απόκλιση των μακρών οστών και διεύρυνση των αρθρώσεων του θωρακικού κλωβού, των κάτω άκρων και του αυχένα. (2) Οι ασθενείς εμφάνιζαν επώδυνες κινήσεις και δυσκολία στην αναπνοή. Στις γυναίκες, δευτεροπαθώς, φαίνεται να προκαλούσε διαταραχή στην ανάπτυξη της πυέλου κατά την παιδική ηλικία με αποτέλεσμα αρκετούς θανάτους γυναικών στον πρώτο τους τοκετό. (2) Η μεγάλη αύξηση της νόσου στην Ευρώπη εμφανίστηκε μετά τη Βιομηχανική Επανάσταση (1760-1840) όταν οι ρύποι στον ατμοσφαιρικό αέρα μείωσαν δραματικά το ποσοστό της υπεριώδους ακτινοβολίας που έφτανε από τον ήλιο στο έδαφος.

Κακοήθειες:

Τα κλινικά δεδομένα είναι ακόμη αμφιλεγόμενα όμως αναφέρονται ενδιαφέροντα ευρήματα. Ο VDR έχει αποδειχθεί ότι εκφράζεται από πολλές καρκινικές κυτταρικές σειρές και φαίνεται να παίζει ρόλο στην παθογένεση και την εξέλιξη του καρκίνου. (Saponaro et al. 2020) Επιπλέον, η 1,25(OH)₂D έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό κυττάρων καρκινικών σειρών, όπως πχ. στο μελάνωμα. Τέλος, τα ανάλογα D φαίνεται ότι πιθανώς επιβράδυναν την εξέλιξη του καρκίνου και την ανάπτυξη μεταστάσεων. (Saponaro et al. 2020) Διεθνείς μελέτες για τον ρόλο της βιταμίνης D στην ανάπτυξη όγκων είναι ακόμη σε εξέλιξη.

1.5 Βιταμίνη D και εγκέφαλος

Η βιταμίνη D είναι γνωστό ότι επηρεάζει μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν προκύψει δεδομένα που εμπλέκουν πολλούς τρόπους με τους οποίους αυτή η βιταμίνη θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει την ανάπτυξη του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων της στη διαφοροποίηση των κυττάρων, στην έκφραση νευροτροφικών παραγόντων, στη ρύθμιση των κυτοκινών, σύνθεση νευροδιαβιβαστών, ενδοκυτταρική σηματοδότηση ασβεστίου, αντιοξειδωτική δράση και έκφραση γονιδίων/πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση, τη δομή και τον μεταβολισμό των νευρώνων. Δυσλειτουργία σε οποιοδήποτε από αυτές οι διαδικασίες θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη. (Keim et al. 2014)

Αποτελέσματα ερευνών υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D είναι στην πραγματικότητα ένα νευροδραστικό στεροειδές που δρα στην εγκεφαλική ανάπτυξη, οδηγώντας σε αλλαγές στη νευροχημεία του εγκεφάλου και στη λειτουργία του εγκεφάλου των ενηλίκων. (Eyles, 2020) Πέρασαν πάνω από 50 χρόνια μετά την ανακάλυψη της βιταμίνης D προτού αναφερθεί οποιαδήποτε ένδειξη του ρόλου της στον εγκέφαλο με το μεγαλύτερο μέρος αυτής πρωτοποριακής δουλειάς να γίνεται τη δεκαετία του '80. (Kesby et al. 2011, Eyles, 2020) Ωστόσο, οι έρευνες στις αρχές του 21ου αιώνα και έκτοτε αποδεικνύουν πλέον την ποικιλόμορφη λειτουργία και τις συνέπειες της βιταμίνης D σε όλο τον εγκέφαλο, κατατάσσοντάς την ως νευροστεροειδές. (Kesby et al. 2011)

Υπάρχουν άφθονα δεδομένα αναφορικά με τη δράση της βιταμίνης D στο γονιδίωμα των εγκεφαλικών κυττάρων. Κάποιες από τις δράσεις αυτές, που ήδη αναφέρθηκαν, αφορούν στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των νευρικών βλαστοκυττάρων, στην ανάπτυξη ντοπαμινεργικών νευρώνων, στη διαφοροποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων, στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών κ.α. (Cui et al. 2017) Λιγότερο είναι όμως γνωστό πως, όπως άλλα στεροειδή, ασκεί επίσης μη γενωμικές δράσεις στον εγκέφαλο, αφού η δράση της είναι τόσο ταχεία (δευτερόλεπτα έως λεπτά) που δεν μπορεί να συνδέεται με μεσολάβηση διαδικασίας πρωτεϊνοσύνθεσης. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η θεραπευτική χρήση της βιταμίνης D στις επιληπτικές κρίσεις που φαίνεται να επάγεται μόνο άμεσα μετά την έναρξη των σπασμών και όχι καθυστερημένα. (Cui et al. 2017) Η αλληλεπίδραση των γονιδιωματικών και μη γονιδιωματικών δράσεων της βιταμίνης D μπορεί να είναι ειδική για τα κύτταρα ή να ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του εγκεφάλου.

Μορφές της βιταμίνης D έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και οι μεταβολίτες της διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. (Eyles et al. 2011, Harms et al. 2011) Το CYP27B1 έχει επίσης ανιχνευθεί στον ανθρώπινο εγκέφαλο του εμβρύου. Επομένως, το 1,25(OH)2D3 θα μπορούσε είτε να εισέλθει στον εγκέφαλο από την κυκλοφορία ή ο ίδιος ο

εγκέφαλος θα μπορούσε να παράγει ή/και να εξαλείψει αυτόν τον ενεργό μεταβολίτη. (Eyles, 2020)

Τα ένζυμα, λοιπόν, που απαιτούνται για τη σύνθεση και το μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη της, υπάρχουν στον εγκέφαλο, τόσο των ενηλίκων, όσο και των εμβρύων. Επίσης έχει ανιχνευθεί ευρεία παρουσία του VDR εντός του φλοιού, της αμυγδαλής, του θαλάμου και του ιπποκάμπτου, ενώ στη μέλαινα ουσία εκφράζεται έντονα η 1-α-υδροξυλάση. (Bivona et al. 2019) Ο VDR είναι παρόν τόσο σε νευρωνικά όσο και σε μη νευρωνικά δίκτυα. (Eyles et al. 2011) Ο VDR εκφράζεται για πρώτη φορά στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βιταμίνη D μπορεί να συμμετέχει στην εξαιρετικά πολύπλοκη «ενορχήστρωση» για την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, βέβαια, οι γνώσεις μας για τις δράσεις του 1,25(OH)₂D₃ είναι ακόμα εξελισσόμενες. Φαίνεται να ρυθμίζει την έκφραση πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη νευροπλαστικότητα, τη διατήρηση του κυτταροσκελετού και τη μοριακή μεταφορικά κυτταρικών οργανιδίων. (Bivona et al. 2019) Αύξηση των επιπέδων έκφρασης VDR σε όλη τη διάρκεια της κύησης στο νευροεπιθήλιο συμπίπτει με την αύξηση των επιπέδων απόπτωσης και τη μείωση των επιπέδων της μίτωσης. (Kesby et al. 2011)

Η ικανότητα για σύνθεση και αδρανοποίηση της 1,25(OH)₂D₃ υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος μπορεί να αλλάξει τοπικά τα επίπεδα και τη διαθεσιμότητά της. Ο τρόπος έκφρασης του VDR είναι επίσης παρόμοιος με άλλους υποδοχείς πυρηνικών στεροειδών στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων οιστρογόνων, γλυκοκορτικοειδών, προγεστερόνης και των υποδοχέων των ανδρογόνων. Τόσο οι νευρώνες όσο και τα νευρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν τον VDR και η έκφραση φαίνεται να είναι ευρέως διαδεδομένη στο ΚΝΣ. (Kesby et al. 2011) Η έκφραση VDR είναι επίσης έντονη σε ντοπαμινεργικές περιοχές του ραβδωτού συστήματος, όπως στον κερκοφόρο και τον επικλινή πυρήνα του διαφανούς διαφράγματος.

Το 1,25(OH)₂D₃ έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει και τη νευρωνική σηματοδότηση, λειτουργία σημαντική για την επιβίωση και τη μετανάστευση των αναπτυσσόμενων νευρώνων. Η ρύθμιση της ανάπτυξης του εγκεφάλου είναι πολύπλοκη. Η 1,25(OH)₂D₃ έχει φανεί ότι ρυθμίζει δύο σημαντικά μόρια στην οντογένεση του εγκεφάλου, συγκεκριμένα, το νευροτροφικό παράγοντα παραγόμενο από νευρογλοιακά κύτταρα (GDNF) και τον νευροαυξητικό παράγοντα (NGF). (Kesby et al. 2011) Η δράση σε αυτά τα σημαντικά αναπτυξιακά μονοπάτια σηματοδότησης από την 1,25(OH)₂D₃ θα μπορούσε να επηρεάσει τη μετανάστευση, την επιβίωση και τη λειτουργία πολλών κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο. Η βιταμίνη D επηρεάζει, επίσης, την παραγωγή διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως την ακετυλοχολίνη, τη ντοπαμίνη και τη σεροτονίνη. (Bivona et al. 2019)

Η βιταμίνη D είναι ένας ισχυρός ανοσορυθμιστικός παράγοντας δρώντας τόσο άμεσα όσο και έμμεσα. Έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τη δράση των κυτοκινών δρώντας έτσι

νευροπροστατευτικά. (Eyles, 2020) Η ανοσοκατασταλτική της επίδραση φαίνεται από αυτοάνοσες διαταραχές που έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα 25OHD3, ενώ στον εγκέφαλο, η χορήγηση 1,25(OH)2D3 φαίνεται να μειώνει τη φλεγμονή και την εγκεφαλική βλάβη σε περιστατικά κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Ερευνητικά έχει αποδειχθεί ότι η προφυλακτική θεραπεία με 1,25(OH)2D3 μπορεί να μειώσει τον κυτταρικό θάνατο από γλουταμικό σε καλλιέργειες του φλοιού, του ιπποκάμπτου και των νευρώνων του μεσεγκεφάλου. (Kesby et al. 2011) Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της έκφρασης των διαύλων ασβεστίου και την αύξηση των επιπέδων του VDR. Το ανεξέλεγκτο ασβέστιο μπορεί να είναι νευροτοξικό για τον αναπτυσσόμενο και τον ενήλικο εγκέφαλο μέσω των υπερπολωτικών επιδράσεων από την εισροή του στους νευρώνες. (Eyles et al. 2011) Άλλες μελέτες έχουν επίσης περιγράψει αυξήσεις στο GDNF όταν προηγήθηκε προφυλακτική θεραπεία με 1,25(OH)2D3.

Ένας κοινός μηχανισμός που πιστεύεται ότι παράγει αυτά τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα είναι η ρύθμιση των πρωτεϊνών που μειώνουν τα επίπεδα ή αναστέλλουν την τοξικότητα των δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), μπλοκάροντας την νευρωνική πρόσληψή τους. (Eyles et al. 2013) Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D μειώνει τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από ROS ή αυξάνει τις αντιοξειδωτικές ουσίες στη γλοία και τους νευρώνες. (Kesby et al. 2011)

Εκτός από τις νευροπροστατευτικές του λειτουργίες φαίνεται να επηρεάζει και την φυσιολογία του ντοπαμινεργικού συστήματος. Συμβάλλει στη φυσιολογία της σύνδεσης και της μετάδοσης σε νευρωνικά κυκλώματα όπως το κύκλωμα ανταμοιβής, κινητικής, συναισθηματικής συμπεριφοράς αλλά και γνωστικής ικανότητας. (Bivona et al. 2019) Η κινητική λειτουργία μεσολαβείται κυρίως από τη ντοπαμίνη. Αυτή παράγεται στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας και την κοιλιακή μοίρα της καλύπτρας, και στη συνέχεια διεγείρει τους νευρώνες στο ραβδωτό σώμα, τον επικλινή πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό. Το σύστημα μέλαινας ουσίας-ραβδωτού εμπλέκεται στην ρύθμιση της κίνησης, ενώ το σύστημα κοιλιακής μοίρας της καλύπτρας-επικλινή πυρήνα-προμετωπιαίου φλοιού σχετίζεται με τη ρύθμιση των κινήτρων και της ανταμοιβής. Η υπερέκφραση του VDR στο ραβδωτό σώμα έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνητρο για σωματική δραστηριότητα αλλά και για συμπεριφορές που εξαρτώνται από την ανταμοιβή. (Bivona et al. 2019) Επίσης, έχει αποδειχθεί η υπερέκφραση του VDR στον επικλινή πυρήνα και στον προμετωπιαίο φλοιό. (Bivona et al. 2019) Τέλος, η παρουσία VDR στις μεταχιακές δομές, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπτου, της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιός, πρότεινε ότι η βιταμίνη D θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη ρύθμιση της διάθεσης και της συναισθηματικής συμπεριφοράς, ενώ έχει τεκμηριωθεί και η επίδρασή της στην παραγωγή σεροτονίνης. (Bivona et al. 2019) Για τους παραπάνω λόγους, έλλειψη της βιταμίνης σχετίζεται με διαταραχές όπως η νόσος Πάρκινσον, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η αποφευκτική συμπεριφορά απέναντι στον ήλιο

αλλά και η νωθρότητα κινήσεων. (Eyles et al. 2013) Μελέτες in vitro δείχνουν ότι η βιταμίνη D συμμετέχει στη διαφοροποίηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων, που επηρεάζουν την έκφραση των βασικών ενζύμων στο μονοπάτι παραγωγής της ντοπαμίνης, όπως η υδροξυλάση τυροσίνης, ενώ μελέτες in vivo επιβεβαιώνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D τροποποιεί τη σηματοδότηση της ντοπαμίνης. (Bivona et al. 2019, Freedman et al. 2020) Καλά σχεδιασμένα τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές θα αποκαλύψουν τη θεραπευτική συνάφεια της βιταμίνης D με διαταραχές που σχετίζονται με τον εγκέφαλο.

1.6 Βιταμίνη D και κύηση

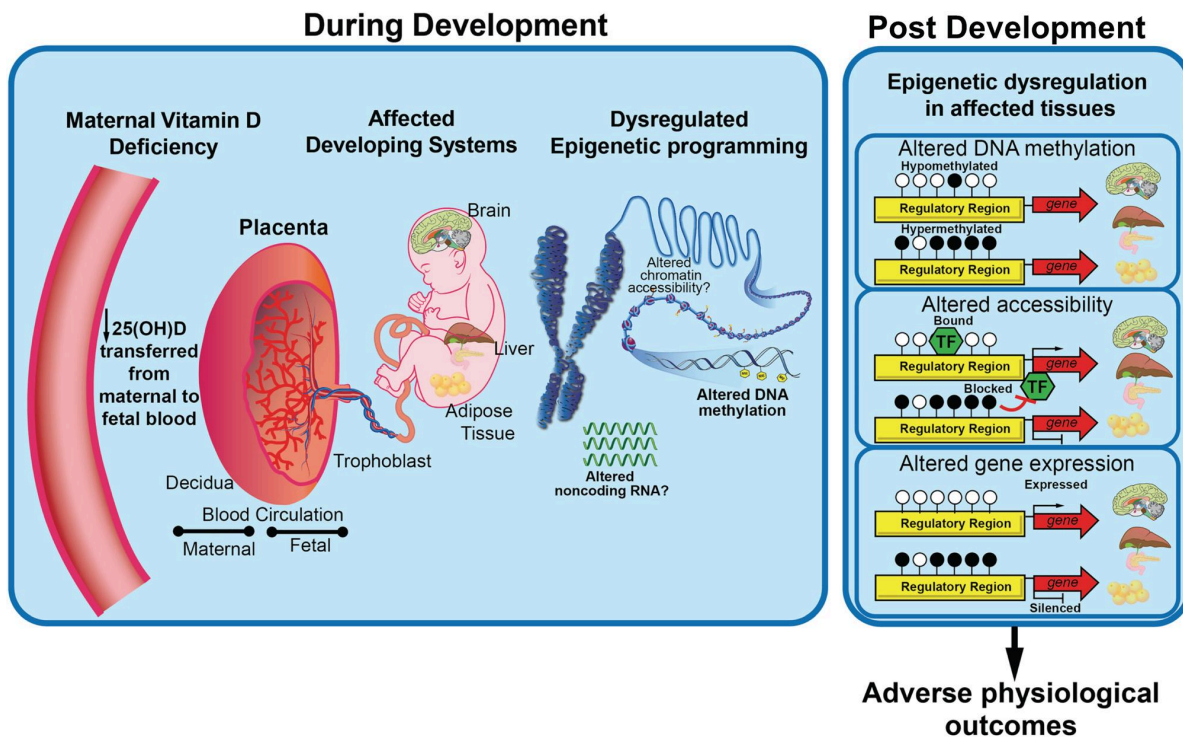
Τα στοιχεία αναφορικά με τη σημασία της βιταμίνης D στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν αυξηθεί, όχι μόνο κατά την περίοδο της κύησης αλλά και πριν, λόγω του πιθανού ρόλου της στη γονιμότητα. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζει εντυπωσιακές διαφορές σε σύγκριση με την κατάσταση προ κύησης με την καλσιτριόλη να αυξάνεται >2-3 φορές τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης. (Karras et al. 2018). Ενώ η τοξικότητα της βιταμίνης D είναι πολύ σπάνια (κυρίως σχετίζεται με λάθη κατά τον εμπλουτισμό των τροφίμων), η έλλειψη της βιταμίνης D είναι σχετικά συχνή. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει υψηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες σε όλο τον κόσμο και σε κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης, με τα παγκόσμια ποσοστά να κυμαίνονται από 7% στη Νότια Αφρική έως 100% σε ορισμένα μέρη της Βόρειας Ευρώπης. (Ideraabdullah et al. 2019, Mansur et al. 2022) Ο έλεγχος γίνεται με την τιμή της 25(OH)D στον ορό. Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η μελάγχρωση δέρματος, η μειωμένη έκθεση στην ακτινοβολία UV, η εκτεταμένη κάλυψη του δέρματος για θρησκευτικούς ή πολιτιστικούς λόγους κ.α. Η εγκυμοσύνη κατά τους χειμερινούς μήνες και η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m²) στην έγκυο ενέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας. Το υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους ή ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) έχουν συσχετιστεί με μικρότερες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις 25(OH)D μετά από λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. (Ramasamy et al. 2020) Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D λόγω της εναπόθεσής της σε περιοχές σωματικού λίπους. Αρκετές εργασίες συσχετίζουν τη χαμηλή 25(OH)D με αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, σακχαρώδη διαβήτη κύησης, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, υπολειπόμενης ανάπτυξης εμβρύου και αυξημένης πιθανότητας για καισαρική τομή. (Ideraabdullah et al. 2019, Mansur et al. 2022) Το τελευταίο σχετίζεται με μειωμένη δύναμη και έλεγχο των μυών της πυέλου. (Larqué et al. 2018)

Εξαιρετικά ενδιαφέροντα είναι η θεωρία ότι η 1,25(OH)₂D είναι σημαντική για τη μητρική ανοχή στα ξένα αντιγόνα του εμβρύου, ειδικά σε περιπτώσεις που η τεκνοποίηση έγινε με ωάριο δότριας. Αυτό στηρίζεται κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία και κλινική εικόνα φλεγμονής/αγγειίτιδας, όπου η έλλειψη βιταμίνης D έχει ενοχοποιηθεί. (Wagner et al. 2012) Ενδιαφέρον εύρημα είναι και η μείωση της πιθανότητας σοβαρής αιμορραγίας μετά τον τοκετό, όμως οι μελέτες είναι ακόμη ελάχιστες. (De-Regil et al. 2016)

Σε επίπεδο γονιμότητας, η παραγωγή 1,25(OH)₂D φαίνεται να είναι απαραίτητη για τα ανοσοκατασταλικά αποτελέσματα που απαιτούνται για την ανοσολογική ανοχή της εμφύτευσης. Ex vivo και in vitro μελέτες παρέχουν στοιχεία για έναν πιο εκτεταμένο ρόλο της βιταμίνης D στη φθαρτοποίηση, τη διαφοροποίηση της τροφοβλάστης και στην προσκόλλησή της στο μυομήτριο. (Ideraabdullah et al. 2019)

Τα επίπεδα της βιταμίνης D στην κύηση επηρεάζουν άμεσα και το έμβρυο. Ο πλακούντας μεταφέρει ενεργά συστατικά στο έμβρυο όπως ασβέστιο, φώσφορο, μαγνήσιο από τη μητρική κυκλοφορία και εκφράζει όλα τα συστατικά της οδού της βιταμίνης D. (Larqué et al. 2018) Φαίνεται ικανός να παρέχει μέταλλα ακόμη και όταν οι συγκεντρώσεις αυτών των μετάλλων στη μητρική κυκλοφορία είναι μειωμένες. Η ανάπτυξη των οστών του εμβρύου και ο μεταβολισμός των μετάλλων εξαρτώνται από την PTH και την PTHrP, ενώ η βιταμίνη D/1,25(OH)₂D, ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23), η καλσιτονίνη και τα στεροειδή φύλου μπορεί να μην απαιτούνται. (Ramasamy et al. 2020) Ο πλακούντας και οι παραθυρεοειδείς του εμβρύου είναι πιθανές πηγές εμβρυϊκής PTHrP. Η εντερική απορρόφηση γίνεται η κύρια πηγή μετάλλων μετά τη γέννηση. Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου είναι αρχικά μια παθητική διαδικασία που διευκολύνεται από τη λακτόζη, αλλά αργότερα γίνεται ενεργή και εξαρτάται από τη 1,25(OH)₂D. Η 1,25(OH)₂D είναι χαμηλή στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στο νεογνό αυξάνεται σε τιμές ενηλίκων κατά τις πρώτες 2 ημέρες μετά τη γέννηση.

Η μητρική 25(OH)D διασχίζει τον πλακούντα, είναι η κύρια δεξαμενή 25(OH)D για το έμβρυο και επιτυγχάνονται επίπεδα στο αίμα του ομφάλιου λώρου που είναι τυπικά 75-100% της μητρικής τιμής. (Eyles et al. 2011, Ramasamy et al. 2020). Επομένως, εάν η μητέρα έχει έλλειψη, το ίδιο συμβαίνει και στο έμβρυο. Οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις των 1,25(OH)₂D, 25(OH)D και VDBP έχουν αποδειχθεί αυξημένες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι τιμές φαίνεται να αυξάνονται όσο προχωρά η κύηση. (Karras et al. 2018, Ramasamy et al. 2020) Αυτές οι αλλαγές είναι εμφανείς τόσο στη συστηματική κυκλοφορία της μητέρας όσο και στον πλακούντα, κάτι που υποδηλώνει ότι ο πλακούντας είναι η κύρια θέση μεταβολισμού της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Η εμβρυϊκή 1,25(OH)₂D παράγεται στους νεφρούς του εμβρύου ή συντίθεται από τον πλακούντα. (Larqué et al. 2018)



Εικ. 8: Οι επιγενετικές και μακροχρόνιες επιπτώσεις της ανεπάρκειας D στο έμβryo. (Ideraabdullah et al. 2019)

Οι γνωστές επιδράσεις της ανεπάρκειας βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στα νεογνά αφορούν την όσιμη υπασβεστιαμία και τη ραχίτιδα. (Larqué et al. 2018) Τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D έχουν διερευνηθεί ως καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη των οστών του απογόνου. Τα πρώτα αποτελέσματα από τη μελέτη MAVIDOS, δείχνουν αυξημένη οστική πυκνότητα σε παιδιά 4 ετών που στις μητέρες τους δόθηκε από την 14η εβδομάδα συμπλήρωμα βιταμίνης D 1000 IU/ημέρα, σε σχέση με όσες έλαβαν placebo. (Curtis et al. 2022) Προτείνεται λοιπόν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από τη μητέρα μειώνει τον κίνδυνο νεογνικής υπασβεστιαμίας.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες ανέδειξαν ότι η προγεννητική κατάσταση της βιταμίνης D παίζει ρόλο στην ευαισθησία των απογόνων να αναπτύξουν λοιμώξεις αναπνευστικού και άσθμα αργότερα στη ζωή τους, αλλά και διαβήτη τύπου I. (Mansur et al. 2022) Έλλειψη βιταμίνης D κατά τη διάρκεια η εγκυμοσύνη της μητέρας θα μπορούσε επίσης να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για σκλήρυνση κατά πλάκας στην ενήλικη ζωή, επειδή επηρεάζει την πρώιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου, παίζοντας σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των νευρώνων και συνάψεων. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά την περιγεννητική περίοδο έχουν εμπλακεί έμμεσα σε μια σειρά από αναπτυξιακές εγκεφαλικές διαταραχές. (Mansur et al. 2022) Η μητρική υποβιταμίνωση D προκαλεί μακροχρόνιες αλλαγές στον εγκέφαλο, στη δομή και τη λειτουργία, με αποτέλεσμα μια αλλοιωμένη αρχιτεκτονική του εγκεφάλου κατά τη γέννηση, συμπεριλαμβανομένων των μεγαλύτερων πλαγίων κοιλιών και του μειωμένου

πάχους του φλοιού. (Sánchez-Hernández et al. 2016, Bivona et al. 2019) Η προγεννητική ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με αύξηση της μακροχρόνιας ενίσχυσης των νευρώνων, μια δράση που συνδέεται με τους νευρικούς μηχανισμούς της μάθησης και της μνήμης. (Bivona et al. 2019)

Κατά την διάρκεια της κύησης, λοιμώξεις σχετίζονται με σημαντικό αριθμό δυσμενών αναπτυξιακών αποτελεσμάτων. (Principi and Esposito, 2020) Φλεγμονώδης κυτοκίνες μπορούν εύκολα να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και θεωρούνται ότι μεσολαβούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες είτε από ιούς είτε από βακτηριακή λοίμωξη στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. (Eyles et al. 2011) Η νευροπροστατευτική και ανοσοκατασταλτική δράση της βιταμίνης D προδιαθέτει σε ευμενή έκβαση των λοιμώξεων αυτών.

Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D φαίνεται να επιφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα εάν ξεκινήσει ήδη από την αρχή της εγκυμοσύνης για τη μείωση του κινδύνου της προεκλαμψίας και άλλων επιπλοκών. (Arshad et al. 2022) Για τη βελτίωση των εμβρυϊκών επιπλοκών του αναπνευστικού και του μεταβολισμού, όφελος φαίνεται να προσφέρει η χορήγηση συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης. (Larqué et al. 2018) Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, θα ήταν καλό να συστήνεται έλεγχος, εφόσον κρίνονται υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια, όπως σε παχύσαρκες γυναίκες, με σκούρο δέρμα, υπό θεραπεία με κορτικοειδή, ατομικό ιστορικό υπέρτασης, προϋπάρχοντος σακχαρώδη διαβήτη ή αυτοάνοσα νοσήματα, έτσι ώστε να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία και να παρακολουθούνται αναλόγως. (Grant et al. 2015)

Καλά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συμπληρωμάτων βιταμίνης D τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και μετά τον τοκετό απαιτούνται για να επιβεβαιωθεί εάν τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D προκαλούν ανησυχία. Άλλωστε, η χρήση μιας τόσο απλής, ασφαλούς και φθηνής παρέμβασης για την πρόληψη των επιπλοκών κάνει συμπληρώματα βιταμίνης D εξαιρετικά ελκυστικά.



1.7 Βιταμίνη D και θηλασμός

Η βιταμίνη D είναι ένα φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου γάλακτος. Ενώ κατά την κύηση, η αποτελεσματικότητα της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου αυξάνεται για να καλύψει τις ανάγκες του εμβρύου για ασβέστιο, κατά τη γαλουχία, η σκελετική απορρόφηση αυξάνεται για να παρέχει ασβέστιο στο γάλα. Στις θηλάζουσες γυναίκες, τα μέσα επίπεδα 25(OH)D και 1,25(OH)2D είναι παρόμοια με τις μη έγκυες. (Ramasamy et al. 2020) Η αυξημένη οστική απώλεια που παρατηρείται κατά τη γαλουχία αποδίδεται στην πρωτεΐνη που σχετίζεται με την PTH (PTHrP) που προέρχεται από τον μαστικό αδέν. Οι γυναίκες υφίστανται σημαντική αύξηση της οστικής μάζας και της ανοργανοποίησης μετά τον απογαλακτισμό, αντιστρέφοντας τις απώλειες που συμβαίνουν παροδικά κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. (Ramasamy et al. 2020)

Οι κύριες μορφές βιταμίνης D που υπάρχουν στο μητρικό γάλα είναι η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3), η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2) και οι αντίστοιχες 25-υδροξυλικές ενώσεις. Μεταβολίτες τους υπάρχουν επίσης στο γάλα, αλλά σε τόσο χαμηλές ποσότητες που η συνεισφορά τους στη συνολική δράση της βιταμίνης D δεν λαμβάνεται υπόψη. Το πρωτόγαλα (πύαρ) περιέχει 1,5-2 φορές περισσότερη βιταμίνη D από το ώριμο γάλα. (Drugs and Lactation Database. National Institute of Child Health and Human Development 2022)

Η καθημερινή λήψη μητρικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D (400 έως 2.000 IU) είναι επαρκής για την παροχή της ημερήσιας ανάγκης του βρέφους που θηλάζει αποκλειστικά αλλά ανεπαρκής για τη διόρθωση προϋπάρχουσας βρεφικής ανεπάρκειας βιταμίνης D μόνο μέσω του θηλασμού. (Wang et al. 2016) Όταν μια μητέρα έχει υποκείμενη ανεπάρκεια βιταμίνης D, το βρέφος της που θηλάζει πιθανότατα θα έχει ανεπαρκή επίπεδα ορού (<20 mcg/L) εάν η μητέρα λαμβάνει μόνο 400 έως 1000 IU ημερησίως, και ελλιπή επίπεδα ορού (20 έως 30 mcg/L) όταν η μητέρα λαμβάνει 2000 IU ημερησίως. Αυτές οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να δίνουν στα βρέφη τους ένα ημερήσιο συμπλήρωμα βιταμίνης D τουλάχιστον 400 IU για να πληρούν τις παιδιατρικές διατροφικές οδηγίες. (Lapillonne, 2010) Ο παρατεταμένος αποκλειστικός θηλασμός χωρίς συμπλήρωμα βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει ραχίτιδα στα βρέφη. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ραχίτιδα είναι πιο κοινή μεταξύ των μαύρων βρεφών και παιδιών που θηλάζουν. (Institute of Medicine, National Academy Press, 2010) Το βρέφος μπορεί να επιτύχει επαρκή επίπεδα ορού (>30 mcg/L) όταν η μητέρα παίρνει 4.000 IU ή περισσότερο ημερησίως. Οι παχύσαρκες μητέρες μπορεί να έχουν υψηλότερες απαιτήσεις. (Drugs and Lactation Database. National Institute of Child Health and Human Development 2022)

1.8 Οδηγίες αντιμετώπισης υποβιταμίνωσης D

Αν και τα οφέλη στο μυοσκελετικό σύστημα και όχι μόνο, είναι αποδεδειγμένα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται σε όλο τον παγκόσμιο πληθυσμό. Οι διεθνείς οδηγίες διαφέρουν ως προς τις συστάσεις τους. Οι διάφορες μελέτες ποικίλλουν ως προς το σχεδιασμό τους, την επιλογή των ασθενών, τη δόση της βιταμίνης D και τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών. Παρατηρείται σύγχυση μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών για την κατάλληλη διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D που στοχεύει στον γενικό πληθυσμό και εκείνων που αφορούν στην φροντίδα ασθενών. Ένας άλλος παράγοντας σύγχυσης είναι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιούν συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών για να προτείνουν μέσες δόσεις βιταμίνης D σε διάφορα στάδια της ζωής. Αν και υπάρχει σύμπτωση μεταξύ των κατευθυντήριων γραμμών ότι τα επίπεδα ορού 25(OH)D <25 nmol/L (10 ng/mL) πρέπει να αποφεύγονται, υπάρχει αμφισβήτηση σχετικά με τη συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D, σύμφωνα με διαφορετικούς σχεδιασμούς μελέτης και απόψεις ειδικών. (Williams et al. 2022)

Επί του παρόντος, οι οδηγίες βασίζονται κυρίως σε συστάσεις για την ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D με στόχο τα μυοσκελετικά οφέλη. (Plantone et al. 2022) Συνολικά, μπορούμε να πούμε ότι οι υγειονομικές αρχές συνιστούν πρόσληψη βιταμίνης D 400 έως 800 IU την ημέρα. Ωστόσο, μολονότι η πρόσληψη βιταμίνης D δεν συστήνεται γενικά στο γενικό πληθυσμό, ορισμένες χώρες πραγματοποιούν συστηματικό εμπλουτισμό των τροφίμων με βιταμίνη D, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, ο Καναδάς και η Φινλανδία. Τέλος, η δοσολογία που συστήνεται για λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, σε ορισμένες χώρες διαφέρει ανάλογα τη χρονική περίοδο του έτους.

Ηλικία	Άντρες	Γυναίκες	Κύηση	Θηλασμός
0-12 μηνών	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1-13 ετών	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14-18 ετών	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19-50 ετών	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51-70 ετών	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
> 70 ετών	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

Πίνακας 2. Μέση ημερήσια συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D για την κάλυψη των αναγκών σε υγιή άτομα. (Institute of Medicine, National Academy Press, 2010)

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη λήψη βιταμίνης D3 από το στόμα ως θεραπεία εκλογής για την ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η βιταμίνη D3 είναι η προτιμώμενη στην εγκυμοσύνη λόγω των μεταβολικών πλεονεκτημάτων που έχει έναντι της βιταμίνης D2, αφού η απορρόφηση της από το έντερο είναι υψηλότερη, και από τον λιπώδη ιστό λιγότερη. Ωστόσο, η βιταμίνη D2 μπορεί να προτιμάται από τους χορτοφάγους. Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η αναπλήρωση των αποθεμάτων βιταμίνης D και στη συνέχεια οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν δόση συντήρησης.

Η Εθνική Ακαδημία Ιατρικής των Η.Π.Α. (NAM) συστήνει πρόσληψη βιταμίνης D3 σε δόση 600 IU/ημέρα κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, κάτι που θα βοηθήσει στη διατήρηση της υγείας των οστών της μητέρας και θα εξασφαλίσει την ανάπτυξη των οστών του βρέφους. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) και η Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) συνιστούν τη συμπλήρωση 250-600 IU/ημέρα χοληκαλσιφερόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Pérez-López et al. 2020)

Στην κλινική πράξη η σύσταση για τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D βασίζεται στη γνώμη των ειδικών. Θεωρητικά, μια προσέγγιση σταδιακής αύξησης της δόσης θεραπείας είναι πιο πιθανό να είναι αποτελεσματική από ένα καθεστώς σταθερής δόσης για την αποκατάσταση των επιπέδων βιταμίνης D και τη μείωση του κινδύνου τοξικότητας από αυτή. Τα μειονεκτήματα είναι το αυξημένο κόστος της πρώτης προσέγγισης και η μη συμμόρφωση του ασθενή. Η παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας κρίνεται απαραίτητη ενώ το ασβέστιο του ορού παρακολουθείται πάντα για την ανίχνευση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που δεν καλύπτεται από τη θεραπεία με βιταμίνη D. (Ramasamy et al. 2020)

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις αποδεκτές συγκεντρώσεις 25(OH)D σε βρέφη, παιδιά, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, ενώ απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για την εξέταση των καθοριστικών παραγόντων της πρόσληψης και της επάρκειας βιταμίνης D σε εξειδικευμένες ομάδες ασθενών που λαμβάνουν συνταγογραφούμενα φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D.

2. Νευροαναπτυξιακά νοσήματα - Εισαγωγή

Ο όρος νευροαναπτυξιακές διαταραχές χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ευρεία ομάδα ελλειμμάτων που οφείλονται συνήθως σε κάποια μορφή διαταραχής κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Αυτός ο ορισμός ομαδοποιεί ένα πολύ ευρύ φάσμα νευρολογικών και ψυχιατρικών προβλημάτων που είναι κλινικά και αιτιολογικά ανόμοια.

Η κλινική εκδήλωση συνήθως ξεκινάει στην προσχολική περίοδο και αφορά σε αναπτυξιακά ελλείμματα που προκαλούν δυσκολίες στην ατομική, κοινωνική, ακαδημαϊκή και επαγγελματική λειτουργικότητα. Το φάσμα των διαταραχών ποικίλλει που μικρούς περιορισμούς στη μάθηση ή τον έλεγχο εκτέλεσης λειτουργιών μέχρι γενικευμένη πτώση κοινωνικών δεξιοτήτων και νοημοσύνης. Οι διάφορες μορφές νευροαναπτυξιακών διαταραχών συνήθως συνυπάρχουν, πχ. παιδιά με ΔΕΠΥ να εμφανίζουν και μαθησιακές δυσκολίες.

Ακολουθεί η περιγραφή των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, της κατηγοριοποίησης και των διαγνωστικών τους κριτηρίων όπως αναφέρονται στην πέμπτη έκδοση του διαγνωστικού και στατιστικού εγχειριδίου ψυχικών διαταραχών (DSM-V, 2013), της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας.

2.1 Νοητική Αναπηρία

Η πρώτη κατηγορία νευροαναπτυξιακών διαταραχών αφορά σε ελλείμματα νοητικών ικανοτήτων. Παρατηρείται πτώση της ικανότητας αποτελεσματικής επικοινωνίας, της ατομικής πνευματικής και κοινωνικής ανάπτυξης. Οι διαταραχές αυτές έχουν αντίκτυπο τόσο σε προσωπικό όσο και σε οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο. Φαίνεται να εκδηλώνεται κλινικά αρχικά στην αναπτυξιακή περίοδο και περιλαμβάνει τόσο διανοητικά όσο και προσαρμοστικά λειτουργικά ελλείμματα.

Η αιτιολογία τους μπορεί να αφορά σε γενετικά σύνδρομα, περιγεννητικά αίτια ή σε περιβαλλοντικές επιδράσεις (πχ. δηλητηριάσεις). Τα περιγεννητικά αίτια σχετίζονται με νεογνική εγκεφαλοπάθεια, ενώ μετά τη γέννηση πιο συχνά είναι αίτια όπως η υποξαιμία, ο τραυματισμός και διάφορες λοιμώξεις. Οι διανοητική αναπηρία δεν κάνει διάκριση ανάμεσα στις φυλές και για τη σωστή προσέγγιση του ατόμου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και πολιτισμικοί παράγοντες.

Στο γενικό πληθυσμού η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 1% με το άρρεν φύλο να υπερτερεί. Λόγω των επηρεαζόμενων επικοινωνιακών δεξιοτήτων μπορεί να εμφανίζονται

ενοχλητικές ή και επιθετικές συμπεριφορές. Ένα συχνά παρατηρούμενο χαρακτηριστικό των ατόμων αυτών είναι η ευκολοπιστία και η έλλειψη επίγνωσης του κινδύνου και πιο εύκολα τα άτομα αυτά θυματοποιούνται, κακοποιούνται ή έχουν αυτοκτονικές τάσεις.

B. Μορφές νοητικής αναπηρίας ανάλογα με τη βαρύτητα και τις εκδηλώσεις

Ανάλογα τη σοβαρότητα, η βαρύτητα της αναπηρίας μπορεί να είναι ελαφριά, μέτρια, σοβαρή ή βαριά. Η προσαρμοστική λειτουργία είναι αυτή που θα καθορίσει τη βαρύτητα και όχι ο δείκτης νοημοσύνης, επειδή αυτή είναι που θα καθορίσει και την απαραίτητη στήριξη που θα χρειαστεί.

Στην ελαφρά νοητική αναπηρία οι δυσκολίες εμφανίζονται συνήθως στην ακαδημαϊκή πορεία όσον αφορά την εκμάθηση δεξιοτήτων αλλά και στην κοινωνική ή επαγγελματική ζωή με παρατηρούμενη πτώση της λειτουργικότητας και ανώριμη διαχείριση των καταστάσεων ή υποχρεώσεων τους. Σε επίπεδο ατομικής φροντίδας συνήθως λειτουργούν φυσιολογικά και χρειάζονται υποστήριξη μόνο για πολύπλοκες καθημερινές εργασίες.

Στη μέτριας βαρύτητας νοητική αναπηρία, εκδηλώσεις παρατηρούνται από την προσχολική ηλικία με τις αναπτυξιακές δεξιότητες να υστερούν εμφανώς σε σχέση με τους συνομηλίκους, ενώ οι ακαδημαϊκή πρόοδος είναι αρκετά πιο αργή τα επόμενα χρόνια με αποτέλεσμα το επίπεδο των γνωστικών δεξιοτήτων θα είναι μειωμένο στους ενήλικες και να απαιτείται υποστήριξη για τα καθημερινά καθήκοντα. Η κοινωνική κρίση είναι μειωμένη και η κοινωνική συμπεριφορά ανώριμη και απλοϊκή. Οι προσωπικές ανάγκες για φαγητό, ντύσιμο και υγιεινή μπορούν να ικανοποιηθούν συνήθως επαρκώς μετά από εκτεταμένη εκπαίδευση.

Στη σοβαρή νοητική αναπηρία, το άτομο έχει ανάγκη συνεχούς υποστήριξης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η κατανόηση εννοιών και η απόκτηση δεξιοτήτων είναι αρκετά περιορισμένες, ενώ η επικοινωνία επιτυγχάνεται κυρίως με τη χρήση χειρονομιών. Για όλες τις καθημερινές και επαγγελματικές δραστηριότητες απαιτείται υποστήριξη και επίβλεψη.

Στη βαριά νοητική αναπηρία το άτομο δύσκολα κατακτά τη λειτουργική χρήση των αντικειμένων ενώ μπορεί να αντιληφθεί μόνο απλές οδηγίες ή χειρονομίες. Οι επιθυμίες και τα συναισθήματα εκδηλώνονται μέσω της μη λεκτικής επικοινωνίας. Τα άτομα αυτά είναι εξαρτημένα σε όλα τα επίπεδα και τις πτυχές της καθημερινής ζωής. Συχνά υπάρχουν σωματικές και αισθητηριακές δυσκολίες.

Γ. Διαγνωστικά κριτήρια

Για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της διαδικασίας της νόησης, ο κλινικός ιατρός αρχικά θα πρέπει να λάβει ένα αναλυτικό ιστορικό τόσο για τη συμπεριφορική όσο και για την λειτουργική κατάσταση του ατόμου και στη συνέχεια να ανατρέξει σε πιθανές

συννοσηρότητες και γενετικά αίτια. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης η φυσική εξέταση, ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος αλλά και τυποποιημένες δοκιμασίες νοημοσύνης (τεστ). Τα άτομα αυτά να έχουν βαθμολογίες δύο ή περισσότερες τυπικές αποκλίσεις από τον μέσο όρο του πληθυσμού. Τα διαγνωστικά κριτήρια είναι τρία και αφορούν σε ελλείμματα σε νοητικές λειτουργίες, σε ελλείμματα στην προσαρμοστική λειτουργικότητα στον ακαδημαϊκό, τον κοινωνικό αλλά και τον πρακτικό τομέα, ενώ η έναρξη των εκδηλώσεων αυτών ξεκινά κατά την παιδική ή εφηβική αναπτυξιακή περίοδο.

2.2 Διαταραχές επικοινωνίας

Μια ακόμη κατηγορία νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι οι διαταραχές επικοινωνίας, με ελλείμματα στην ανάπτυξη στη χρήση της γλώσσας, στον ήχο του λόγου, στην ευχέρεια του λόγου (τραυλισμός) και στην κοινωνική επικοινωνία. Και εδώ οι δυσκολίες εκδηλώνονται από την παιδική ηλικία και μπορεί να προκαλέσουν δια βίου διαταραχές. Τα παιδιά αυτά επαναλαμβάνουν ήχους ή συλλαβές, παρατείνουν τα γράμματα, κόβουν τις λέξεις ενώ η ομιλία τους μπορεί να ακολουθείται από σωματική ένταση.

2.2.1. Γλωσσικές διαταραχές

Ο λόγος είναι η εκφραστική ικανότητα του ατόμου να επικοινωνεί με τη γλώσσα και περιλαμβάνει την άρθρωση, την ευχέρεια και την ποιότητα του ήχου. Η γλώσσα είναι ο καθιερωμένος από τα μέλη μιας κοινότητας (συνήθως έθνους) κώδικας επικοινωνίας, που αποσκοπεί στην απόδοση συγκεκριμένων εννοιών και νοημάτων με λέξεις ή εκφράσεις με τρόπο που διέπεται από κανόνες για την επικοινωνία. Η επικοινωνία συμπεριλαμβάνει τη λεκτική και τη μη λεκτική συμπεριφορά. Για την αξιολόγηση των γλωσσικών και επικοινωνιακών ικανοτήτων θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το πολιτιστικό και γλωσσικό επίπεδο του ατόμου.

Τα παιδιά αυτά μπορεί να εκδηλώνουν δυσκολίες τόσο στην έκφραση του λόγου και της γλώσσας όσο και στην ικανότητα αντίληψης των γλωσσικών μηνυμάτων (δεκτική ικανότητα) με αποτέλεσμα την περιορισμένη ικανότητα διαλόγου. Τα άτομα με διαταραχές δεκτικής ικανότητας είναι πιο δύσκολο να εκπαιδευτούν και η πρόγνωση είναι δυσχερέστερη.

Για τη διάγνωση αξιολογούνται οι εμμένουσες δυσκολίες στην κατανόηση και χρήση της γλώσσας σε σχέση με τους συνομηλίκους, με επιδράσεις στην ακαδημαϊκή, κοινωνική και επαγγελματική ζωή. Η έναρξη των εκδηλώσεων αρχίζει στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο και οι δυσκολίες δεν μπορούν να συνδεθούν με άλλη σωματική διαταραχή ή νοητική

καθυστέρηση. Γίνεται λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, κλινική εξέταση, αξιολόγηση σε διαφορετικά περιβάλλοντα και τυποποιημένα τεστ ανάπτυξης γλωσσικής ικανότητας. Οι γλωσσικές διαταραχές συχνά συνδέονται στενά με άλλες ειδικές μαθησιακές δυσκολίες, ΔΕΠΥ ή διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού.

2.2.2 Διαταραχή στον ήχο του λόγου

Για την παραγωγή του κατανοητού ήχου της ομιλίας απαιτείται γνώση και καθαρή άρθρωση, συντονισμός αναπνοής και ήχου φωνής. Αυτή είναι μια ικανότητα που κατακτάται έως τα 3 περίπου έτη. Πάντα λαμβάνεται υπόψη πιθανή ύπαρξη άλλων συννοσηροτήτων (νευρολογικές παθήσεις, προβλήματα ακοής κλπ). Στα παιδιά αυτά συνήθως παρατηρείται θετικό οικογενειακό ιστορικό διαταραχών επικοινωνίας. Συχνά υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό διαταραχών του λόγου ή της ομιλίας.

Για τη διάγνωση αξιολογείται η επίμονη δυσκολία λεκτικής επικοινωνίας με περιορισμούς στην κοινωνική, ακαδημαϊκή και επαγγελματική καθημερινότητα. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην αρχή της αναπτυξιακής περιόδου και δεν συνυπάρχουν άλλες σχετιζόμενες ιατρικές καταστάσεις.

Συνήθως η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι καλή και παρατηρείται βελτίωση με την πάροδο του χρόνου.

2.2.3. Διαταραχή Κοινωνικής Επικοινωνίας

Σε αυτή τη διαταραχή παρατηρούνται ελλείμματα στην τήρηση των κοινωνικών κανόνων επικοινωνίας και δυσκολίες στην προσαρμογή της γλώσσας ανάλογα με τις ανάγκες του πλαισίου επικοινωνίας. Έχουν ως αποτέλεσμα λειτουργικούς περιορισμούς στην κοινωνική συμμετοχή, στη διαπροσωπική, ακαδημαϊκή και επαγγελματική ομαλή ύπαρξη και εξέλιξη. Για τους λόγους αυτούς τα άτομα αυτά τείνουν να είναι αποφευκτικά απέναντι σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Η κοινωνική διαταραχή επικοινωνίας δεν έχει σαφή εξέλιξη με την πάροδο των ετών, σε ορισμένες περιπτώσεις η βελτίωση είναι αισθητή και σε άλλες οι δυσκολίες παραμένουν έως την ενηλικίωση. Ακόμα και στην πρώτη κατηγορία όμως, η βιωματική συναισθηματική φόρτιση του ατόμου μπορεί να προκαλέσει μόνιμες δυσκολίες σε πολλούς τομείς.

Διαγνωστικά, θα πρέπει πάντα να αποκλείονται οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίμονες δυσκολίες στη λεκτική και μη λεκτική κοινωνική επικοινωνία, οι λειτουργικοί περιορισμοί που προκύπτουν από τη μη αποτελεσματική επικοινωνία, η έναρξη των συμπτωμάτων και εδώ να είναι στην πρώιμη

αναπτυξιακή περίοδο και να μη συνυπάρχουν άλλες ιατρικές καταστάσεις που να μπορούν να δικαιολογήσουν αυτές τις εκδηλώσεις.

2.2.4. Διαταραχή στην ευχέρεια του λόγου

Η διαταραχή στην ευχέρεια του λόγου (τραύλισμα) εκδηλώνεται τόσο με δυσκολίες στην ευφράδεια αλλά και την ταχύτητα της ροής του λόγου. Η διαταραχή εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 6 ετών με τις εκδηλώσεις να είναι συνήθως σταδιακές. Το κληρονομικό ιστορικό παίζει σημαντικό ρόλο. Οι δυσκολίες αυτές δυσχεραίνουν τις επιδόσεις του ατόμου τόσο ακαδημαϊκά όσο και επαγγελματικά, ενώ σε επίπεδο διαπροσωπικών σχέσεων παρατηρείται αποφευκτική στάση. Η ψυχολογική επιβάρυνση είναι εμφανής και μπορεί να επιδεινώσει τη διαταραχή με αποτέλεσμα πτώση της κοινωνικής λειτουργικότητας. Διαγνωστικά, αξιολογούνται οι διαταραχές της ευχέρειας και της ταχύτητας της ομιλίας σε σχέση με τους συνομηλίκους και των γλωσσικών ικανοτήτων του ατόμου, το αυξημένο άγχος του ατόμου που οδηγεί σε κοινωνική και επαγγελματική απομόνωση, ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων και αν συνυπάρχουν άλλες σωματικές ή ψυχικές ιατρικές καταστάσεις.

2.2.5. Απροσδιόριστη διαταραχή επικοινωνίας

Αφορά σε περιπτώσεις που ο κλινικός ιατρός δεν μπορεί να αποδώσει τις διαταραχές επικοινωνίας σε κάποια από τις άλλες κατηγορίες και οι πληροφορίες δεν είναι επαρκείς για να υπάρξει συγκεκριμένη διάγνωση.

2.3 Διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού

Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος αφορούν σε ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση σε πολλά πλαίσια. Παρατηρούνται επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων. Η συχνότητα εμφάνισης φτάνει το 1% σε παιδιά και ενήλικες, ενώ οι πρώτες εκδηλώσεις παρουσιάζονται περίπου στο 2ο έτος ζωής. Η πρωιμότητα των συμπτωμάτων συνδέεται με τη βαρύτητα της διαταραχής. Παρατηρείται αναπτυξιακή στασιμότητα ή παλινδρόμηση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ομιλίας, κοινωνική αποφυγή και ασυνήθιστη επικοινωνία. Οι εκδηλώσεις της διαταραχής ποικίλλουν, ανάλογα με τη σοβαρότητα, το αναπτυξιακό επίπεδο και την ηλικία, ως εκ τούτου

και ο όρος φάσμα. Τα άτομα με ηπιότερα συμπτώματα είναι να θέση να λειτουργούν ανεξάρτητα, ωστόσο συνήθως είναι κοινωνικά και ψυχικά ευάλωτα και έχουν ανάγκη βοήθειας για τη σωστή διεκπεραίωση πρακτικών δραστηριοτήτων. Το βάρος γέννησης, το θήλυ φύλο, η έγκαιρη διάγνωση και η ήπια βαρύτητα των συμπτωμάτων αποτελούν θετικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Διαγνωστικά, αξιολογούνται τα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση σε πολλά επίπεδα είτε στον παρόντα, είτε στον παρελθόντα χρόνο. Διαπιστώνεται αν υπάρχει η ύπαρξη επαναλαμβανόμενων περιορισμένων μοτίβων συμπεριφορών και δραστηριοτήτων, ποιος ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων και αν παρουσιάζεται μείωση στην επίτευξη κοινωνικών και επαγγελματικών στόχων λόγω των συμπτωμάτων αυτών. Ελέγχεται πάντα η ύπαρξη γενετικής αιτιολογίας των συμπτωμάτων, η ύπαρξη άλλης ιατρικής διαταραχής, ο χρόνος έναρξης και η βαρύτητα των συμπτωμάτων. Αυτά είναι σημαντικά για την εξατομικευμένη διάγνωση και διαχείριση. Διανοητική αναπηρία και αυτισμός συχνά συνυπάρχουν.

Η σοβαρότητα της διαταραχής διαχωρίζεται σε τρεις κατηγορίες:

Βαρύτητα κατηγορίας 1: Αφορά σε άτομα που μπορούν να εκφραστούν με ολοκληρωμένες προτάσεις και να εμπλακούν σε επικοινωνία αλλά ο διάλογος μπορεί να αποτύχει και οι διαπροσωπικές σχέσεις να μην μπορούν να επιτύχουν. Η λειτουργικότητα μπορεί να είναι επηρεασμένη και το άτομο να μην είναι ανεξάρτητο. Υπάρχει ανάγκη υποστήριξης ώστε να επικοινωνιακά ελλείμματα να μην είναι πολύ αισθητά.

Βαρύτητα κατηγορίας 2: Τα ελλείμματα της επικοινωνίας είναι πιο σημαντικά και οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις μειωμένες. Τα άτομα εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα προσαρμοστικότητας, μειωμένη λειτουργικότητα, περιορισμένα ενδιαφέροντα και επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς. Υπάρχει ανάγκη ουσιαστικής υποστήριξης από το οικείο περιβάλλον.

Βαρύτητα κατηγορίας 3: Σε αυτή την κατηγορία οι κοινωνικές συναναστροφές είναι πολύ περιορισμένες ενώ η λειτουργικότητα του ατόμου είναι περιορισμένη σε όλους τους τομείς. Υπάρχει ανάγκη συνεχούς και πολύ ουσιαστικής υποστήριξης από το περιβάλλον.

Τα συμπτώματα των διαταραχών συνήθως είναι εμφανή στην αναπτυξιακή περίοδο, όμως η έγκαιρη παρέμβαση και η υποστήριξη μπορούν να βελτιώσουν τις δυσκολίες σε ορισμένα πλαίσια. Πολλά άτομα με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού έχουν επίσης νοητική ανεπάρκεια ή και γλωσσική διαταραχή.

2.4 Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - υπερκινητικότητας είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα απροσεξίας, αποδιοργάνωσης ή/και υπερκινητικότητας - παρορμητικότητας. Στην παιδική ηλικία, οι εκδηλώσεις της συγχέονται με διαταραχές συμπεριφοράς και δεν κινητοποιούν εγκαίρως το περιβάλλον. Η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 5% στα παιδιά και 2,5% στους ενήλικες. Τα πρώτα συμπτώματα ξεκινούν στην παιδική ηλικία και τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με το περιβάλλον. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα και το αλκοόλ κατά την κύηση, το χαμηλό βάρος γέννησης, λοιμώξεις, έκθεση σε νευροτοξικές ουσίες, διαταραχές ύπνου και διαταραχές όρασης ή ακοής. Είναι πιο συχνή ανάμεσα σε συγγενείς πρώτου βαθμού και συχνότερη στο άρρεν φύλο.

Διαγνωστικά, αξιολογούνται η εμφάνιση εκδηλώσεων απροσεξίας και υπερκινητικότητας - παρορμητικότητας που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την ανάπτυξη του ατόμου και επιμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών. Τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να εμφανίζονται πριν την ηλικία των 12 ετών, να παρατηρούνται σε διαφορετικά περιβάλλοντα, να υπάρχει σαφής μείωση της κοινωνικής, επαγγελματικής και ακαδημαϊκής λειτουργικότητας και τα συμπτώματα να μην εξηγούνται καλύτερα από άλλη ψυχική διαταραχή.

Ανάλογα με τη βαρύτητα η ΔΕΠΥ ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες:

Ήπια: Οι εκδηλώσεις πληρούν τα κριτήρια της διάγνωσης αλλά δεν παρατηρούνται σοβαρές δυσκολίες στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα.

Μέτρια: Τα συμπτώματα ή λειτουργική πτώση του ατόμου κυμαίνονται μεταξύ «ήπιας» και «σοβαρής» μορφής.

Σοβαρά: Οι εκδηλώσεις είτε είναι ιδιαίτερα σοβαρές είτε οδηγούν σε μεγάλη έκπτωση στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα.

Η ΔΕΠΥ συχνά επιμένει στην ενήλικη ζωή, με αρνητικά αποτελέσματα σε κοινωνική, ακαδημαϊκή και επαγγελματική ζωή. Η διαταραχή συνήθως έχει σταθερή πορεία στην αρχή της εφηβείας, αλλά ορισμένα άτομα παρουσιάζουν επιδεινούμενη πορεία με ανάπτυξη αντικοινωνικών συμπεριφορών και ένα σημαντικό ποσοστό των παιδιών αυτών να εμφανίζουν μειωμένη λειτουργικότητα και στην ενήλικη ζωή. Συχνή είναι η χρήση ουσιών, η πρόκληση τροχαίων ατυχημάτων και η παχυσαρκία. Τα ποσοστά καταθλιπτικής διαταραχής είναι αυξημένα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ενώ οι διαπροσωπικές σχέσεις με τους συνομηλικούς συχνά χαρακτηρίζονται από την απόρριψη και την παραμέληση.

2.5 Ειδικές μαθησιακές δυσκολίες

Όπως υποδηλώνει και το όνομα, οι μαθησιακές δυσκολίες εκδηλώνονται κατά τη σχολική περίοδο και αποτελούν τη δυσλεξία, τη δυσορθογραφία, τη δυσγραφία και τη δυσαριθμησία. Οι ακαδημαϊκές επιδόσεις του ατόμου είναι αρκετά μειωμένες σε σχέση με τους συνομηλίκους και χρειάζεται εξαιρετική και συνεχής προσπάθεια για την ανταπόκριση στις σχολικές απαιτήσεις στο ίδιο επίπεδο. Παιδιά με αυξημένη ευφυΐα καταφέρνουν να αντισταθμίζουν τέτοιου είδους διαταραχές και μόνο υπό ειδικές συνθήκες (πχ. τεστ με χρονομέτρηση) εκδηλώνεται η αδυναμία τους. Η συχνότητα εμφάνισης είναι 5%-15% μεταξύ των παιδιών σχολικής ηλικίας, ενώ στους ενήλικες κυμαίνεται στο 4%. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη και δυσμενή πρόγνωση είναι οι ίδιοι με αυτούς της διαταραχής ΔΕΠΥ.

Τα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνουν διαπίστωση δυσκολιών εκμάθησης και χρήσης ακαδημαϊκών δεξιοτήτων για τουλάχιστον 6 μήνες και επίπεδο μαθησιακών δεξιοτήτων σαφώς μειωμένο σε σχέση με τους συνομηλίκους με σημαντική επίδραση καθημερινά. Η εκδήλωσή τους ξεκινάει στα σχολικά έτη και δεν οφείλονται σε άλλες διαταραχές ή ανεπαρκή εκπαιδευτική υποστήριξη. Η διάγνωση βασίζεται στο ιατρικό και αναπτυξιακό ιστορικό του ατόμου, στο οικογενειακό ιστορικό, την πορεία της μαθησιακής δυσκολίας και στις βαθμολογίες από τυποποιημένες δοκιμασίες.

Ανάλογα της σοβαρότητας των διαταραχών εμφανίζεται η εξής ταξινόμηση:

Ήπιες μαθησιακές δυσκολίες: Το άτομο παρουσιάζει δυσκολίες εκμάθησης δεξιοτήτων σε έναν ή δύο ακαδημαϊκούς τομείς, αλλά με την κατάλληλη υποστήριξη μπορεί να τις αντισταθμίσει και να είναι λειτουργικό κατά τη διάρκεια των σχολικών ετών.

Μέτριες μαθησιακές δυσκολίες: Σημαντικές δυσκολίες εκμάθησης δεξιοτήτων σε ένα ή δύο τομείς με το άτομο να είναι απίθανο να ανταπεξέλθει ικανοποιητικά χωρίς συνεχή ακαδημαϊκή υποστήριξη για κάποιο χρονικό διάστημα.

Σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες: Σοβαρές δυσκολίες εκμάθησης δεξιοτήτων σε πολλούς ακαδημαϊκούς τομείς. Το άτομο χρειάζεται συνεχή, πολυεπίπεδη και εξατομικευμένη διδασκαλία για αρκετά έτη χωρίς και πάλι να είναι σίγουρη η αποτελεσματική ανταπόκριση σε όλες τις δραστηριότητες.

Οι μαθησιακές διαταραχές μπορεί να έχουν αρνητικές λειτουργικές συνέπειες σε όλη τη διάρκεια της ζωής, με αποτέλεσμα εγκατάλειψη της εκπαίδευσης, ανεργία, χαμηλό εισόδημα και επιβαρυσμένη ψυχική υγεία. Η εντατική και εξατομικευμένη διδασκαλία είναι απαραίτητες ώστε να βελτιώνονται οι δυσκολίες ή και να αντισταθμίζονται οι αρνητικές επιδράσεις.

2.6 Κινητικές διαταραχές

Οι νευροαναπτυξιακές κινητικές διαταραχές περιλαμβάνουν την αναπτυξιακή διαταραχή κινητικού συντονισμού, τη στερεοτυπική κινητική διαταραχή και τις διαταραχές μυοσπασμάτων (TIK). Η πρώτη χαρακτηρίζεται από δυσκολίες στην κατάκτηση και εκτέλεση συντονισμένων κινητικών δεξιοτήτων με αποτέλεσμα το άτομο να παρουσιάζει αδέξιες, ανακριβείς ή βραδείες κινήσεις. Στη στερεότυπη κινητική διαταραχή το άτομο παρουσιάζει επαναλαμβανόμενες και άσκοπες κινήσεις, ενώ οι διαταραχές TIK χαρακτηρίζονται από αιφνίδιες γρήγορες επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή ήχους. Η διάρκεια, η αιτιολογία και η κλινική εικόνα καθορίζουν τη διάγνωση ανάμεσα στις τρεις.

2.6.1 Αναπτυξιακή διαταραχή κινητικού συντονισμού

Στα άτομα αυτά παρεμποδίζεται σημαντικά η λειτουργικότητα και η συμμετοχή σε καθημερινές δραστηριότητες, λόγω αναποτελεσματικότητας και βραδύτητας. Τα συμπτώματα βρίσκονται στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο, αλλά συνήθως η διάγνωση μπαίνει μετά τα 5 έτη. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν δυσκολίες τόσο στην αδρή όσο και στη λεπτή κινητικότητα. Ο επιπολασμός είναι στο 5%-6% σε παιδιά ηλικίας 5-11 ετών, με το άρρεν φύλο να προσβάλλεται πιο συχνά. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το χαμηλό βάρος γέννησης, το άρρεν φύλο, το θετικό κληρονομικό ιστορικό, η συνύπαρξη άλλης νευροαναπτυξιακής διαταραχής και η προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ.

Για τη διάγνωση της διαταραχής κινητικού συντονισμού γίνεται λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, φυσική εξέταση και τυποποιημένες δοκιμασίες. Στα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνονται η μειωμένη απόκτηση και εκτέλεση κινητικών δεξιοτήτων σε σχέση με τους συνομηλίκους, με πτώση της ποιότητας των δραστηριοτήτων του ατόμου, η έναρξη των συμπτωμάτων κατά την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο και τα ελλείμματα αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη ιατρική πάθηση.

Η πορεία της διαταραχής συντονισμού συνήθως βελτιώνεται μακροπρόθεσμα, αν και στην εφηβεία τα προβλήματα παραμένουν σε ένα ποσοστό 50%-70% των παιδιών αυτών.

Η διαταραχή του αναπτυξιακού συντονισμού οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και η έκπτωση αυξάνεται όταν υπάρχουν συνυπάρχουσες καταστάσεις. Οι συνέπειες περιλαμβάνουν μειωμένη συμμετοχή σε ομαδικά παιχνίδια και δραστηριότητες, ψυχικά και συμπεριφορικά προβλήματα, μειωμένη ακαδημαϊκή επίδοση και παχυσαρκία.

2.6.2. Διαταραχή στερεοτυπικών κινήσεων

Οι στερεοτυπικές κινήσεις αφορούν σε μια επαναλαμβανόμενη κίνηση, στάση του σώματος ή έκφραση. Μπορεί να είναι απλές (πχ. λίκνισμα του σώματος) ή σύνθετες (πχ. βάδιση με συγκεκριμένο τρόπο) και να ανταποκρίνονται ή όχι στην προσπάθεια να σταματήσουν. Η διάρκεια των κινήσεων μπορούν να είναι από μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά ή περισσότερο. Οι απλές στερεοτυπικές κινήσεις του κορμού ή σημείων του σώματος είναι κοινές στα τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά και μπορεί να σχετίζονται με τη διαδικασία απόκτησης κινητικής κυριαρχίας. Συνήθως ξεκινούν στα πρώτα 3 έτη της ζωής και υποχωρούν ή καταστέλλονται με την πάροδο του χρόνου. Συχνά στα άτομα με διαταραχή στερεοτυπικών κινήσεων συνυπάρχουν κινήσεις αυτοτραυματισμού, ειδικά όταν παρουσιάζουν και νοητική υστέρηση.

Η διάγνωση των διαταραχών στερεοτυπικών κινήσεων περιλαμβάνουν την επαναλαμβανόμενη και άσκοπη κινητική συμπεριφορά που επιδρά σε διάφορους τομείς δραστηριοτήτων και μπορεί να οδηγήσει σε αυτοτραυματισμό, την πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων και την βεβαίωση ότι τα συμπτώματα δεν εκδηλώνονται από την επίδραση ουσιών ή τη συνύπαρξη άλλων διαταραχών και ιατρικών καταστάσεων.

Η σοβαρότητα της διαταραχής κυμαίνεται από ήπιες εκδηλώσεις που καταστέλλονται εύκολα από ένα αισθητηριακό ερέθισμα ή απόσπαση της προσοχής, έως παρατεταμένη συμπτωματολογία που παρεμβαίνει σημαντικά σε όλες τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Οι συμπεριφορές αυτοτραυματισμού διαφέρουν ανάλογα της συχνότητας, της σοβαρότητας του τραυματισμού.

2.6.3 Διαταραχές μουσπασμάτων (τικς)

Τα τικ είναι γρήγορες, επαναλαμβανόμενες, μη ρυθμικές μυϊκές συσπάσεις οι οποίες εκδηλώνονται με αιφνίδιες κινήσεις ή φωνήσεις. Συνήθως εμφανίζονται κατά ριπές με τη συχνότητα και την έντασή τους στο χρόνο να κυμαίνεται. Μπορεί να είναι είτε απλά είτε σύνθετα και ο διαχωρισμός έγκειται στη χρονική τους διάρκεια. Ο πιο γνωστός εκπρόσωπος αυτής της ομάδας διαταραχών είναι η διαταραχή Tourette. Ο επιπολασμός φαίνεται να είναι 3-8 ανά 1000 παιδιά σχολικής ηλικίας με τα άρρενα άτομα την εκδηλώνουν συχνότερα. Ο χρόνος έναρξης των τικ είναι συνήθως τα 4 με 6 έτη. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ιδιοσυγκρασία του ατόμου, ένα στρεσογόνο περιστατικό, η κληρονομικότητα, η μεγάλη πατρική ηλικία, το χαμηλό βάρος γέννησης, το κάπνισμα της μητέρας στην κύηση.

Η διαταραχή Tourette διαγιγνώσκεται όταν το άτομο έχει πολλαπλά κινητικά και φωνητικά τικ για τουλάχιστον 1 χρόνο και που η πορεία συμπτωμάτων χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι πριν τα 18 έτη και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες ή ιατρικές καταστάσεις. Στη χρόνια κινητική ή φωνητική διαταραχή τικ το άτομο εκδηλώνει είτε κινητικά είτε φωνητικά τικ, μεμονωμένα ή πολλαπλά αλλά όχι ταυτόχρονα, ενώ στην προσωρινή διαταραχή τικ μπορεί να συνυπάρχουν εκδηλώσεις και από τις δύο διαταραχές όμως η διάρκεια των συμπτωμάτων υποχωρεί σε λιγότερο από ένα χρόνο.

Τα τικς μπορούν να υποχωρήσουν ή να μειωθούν σε ένταση και να περνάνε μεγάλα χρονικά διαστήματα χωρίς εκδηλώσεις. Οι εκδηλώσεις στην ενήλικη ζωή είναι εξαιρετικά σπάνιες και σχετίζονται με λήψη ουσιών ή προσβολή του ΚΝΣ. Τα περισσότερα άτομα με ήπια ή μέτρια βαρύτητα συμπτωμάτων μπορεί ακόμη και να τα αγνοούν και έτσι να μην επηρεάζεται η λειτουργικότητα στην καθημερινότητά τους.

Κλείνοντας αυτό το κεφάλαιο αξίζει να αναφερθεί και ο όρος γενικευμένη αναπτυξιακή καθυστέρηση η οποία διαγιγνώσκεται όταν ένα άτομο αποτυγχάνει να κατακτήσει τα αναμενόμενα αναπτυξιακά ορόσημα σε διάφορους τομείς της πνευματικής λειτουργίας. Η διάγνωση χρησιμοποιείται για άτομα που δεν μπορούν να υποβληθούν στους συνήθεις τρόπους αξιολόγησης της πνευματικής λειτουργίας.

2.7 Μηχανισμοί παθοφυσιολογίας και γενετικής νευροαναπτυξιακών νοσημάτων

Ιστορικά οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές φαίνεται να αναφέρονται διαγνωστικά γύρω στο 1900, με τον 21ο αιώνα να προκύπτει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα, ταχεία ανάπτυξη της βιβλιογραφίας και προσοχή από τα μέσα ενημέρωσης. (Cainelli and Bisiacchi , 2022) Το ερώτημα παραμένει αν είναι καταστάσεις με πρόσφατη έναρξη στην παγκόσμια ιστορία και σποραδικές περιπτώσεις στην αρχαιότητα ή αν συνοδεύουν το είδος για αρκετές χιλιάδες χρόνια. Συγκεκριμένα οι ειδικές μαθησιακές δυσκολίες και η ΔΕΠΥ, που είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενες σήμερα, ανακαλύφθηκαν πρόσφατα στην παγκόσμια ιστορία. (Morris-Rosendahl and Crocq 2020, Cainelli and Bisiacchi , 2022) Η συμπλήρωση του ιστορικού αυτού κενού θα μπορούσε να μας βοηθήσει στην κατανόηση των υποκείμενων αιτιών. Έτσι θα μπορούσαμε ενδεχομένως να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τις δράσεις του εγκεφάλου ώστε να εντοπίσουμε την αιτιολογία και ίσως τη θεραπεία των νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να είναι εκδήλωση παθήσεων των εγκεφαλικών συνδέσεων ή συνάψεων, διαταραχές της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων, διαταραχές νευροδιαβίβασης και ενδοκυττάριας σηματοδότησης, νευροεκφυλιστικές διαταραχές, διαταραχές λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων ή επιγενετικών μηχανισμών. (Ismail et al. 2019 , Magdalon et al. 2020)

Το σύστημα του συμπληρώματος φαίνεται να εμπλέκεται όλο και περισσότερο σε πολλαπλές φυσιολογικές και ομοιοστατικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης και της διατήρησης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Όλα τα συστατικά του συμπληρώματος μπορούν να παραχθούν τοπικά στον εγκέφαλο, και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο σε κάθε πτυχή της φυσιολογικής ανάπτυξης του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της νευρογένεσης, της νευρωνικής μετανάστευσης και της οργάνωσης των συνάψεων. (Han et al. 2021) Επιπλέον, το σύστημα του συμπληρώματος παίζει προστατευτικό ρόλο από μολύνσεις και φλεγμονές εξαλείφοντας τα κατεστραμμένα κύτταρα και βοηθώντας την αναγέννησή τους. Σε περιπτώσεις νόσων του ΚΝΣ, τα συστατικά της οδού του συμπληρώματος αυξάνονται σημαντικά για τη μείωση της τοπικής φλεγμονής και βλάβης του ιστού. (Magdalon et al. 2020) Λαμβάνοντας αυτά υπόψη, η δυσλειτουργία συγκεκριμένων συστατικών του συμπληρώματος συνδέεται όλο και περισσότερο με αναπτυξιακές διαταραχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, πολλές πτυχές της συμμετοχής του συστήματος του συμπληρώματος στην παθογένεση αυτών των πολύπλοκων νευροαναπτυξιακών διαταραχών είναι ακόμα ασαφείς.

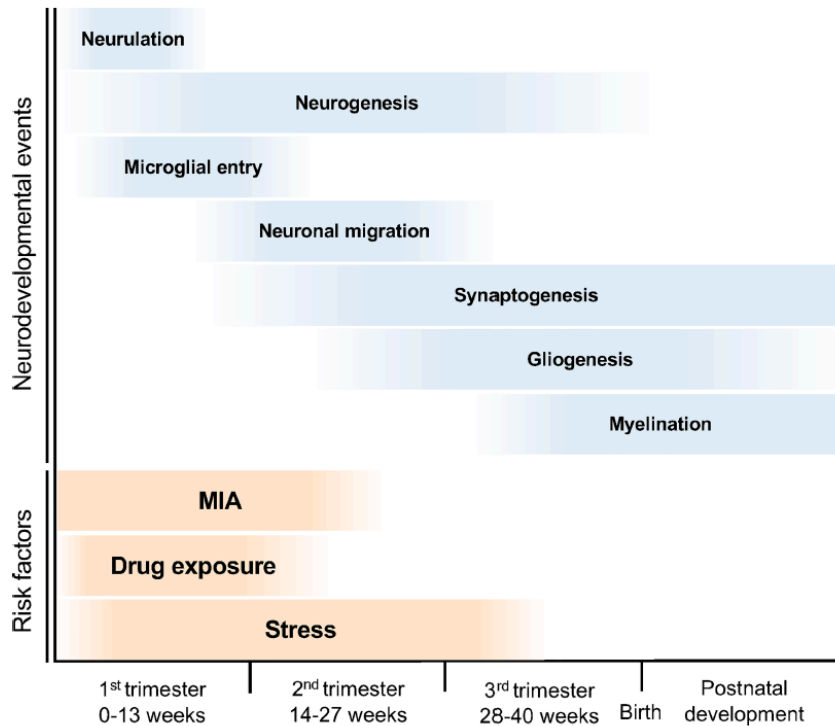
Σχετικά με τη γενετική αιτιολογία των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, διαφορετικοί τύποι μεταλλάξεων έχουν συσχετιστεί με αυτές, συμπεριλαμβανομένων χρωμοσωμικές αναδιατάξεις, παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων αλλά και σημειακές μεταλλάξεις. (Lapp and Hunter, 2019) Ο εντοπισμός ενός πιθανού υποκείμενου γενετικού συμβάντος, μέσω συγκεκριμένης μοριακής τεχνικής, είναι ένα δύσκολο έργο και χρειάζεται να ξεπεραστεί η ετερογένεια αυτής της πολύπλοκης σειράς γενετικών παραλλαγών. (Ali et al. 2018) Ο εντοπισμός των πιθανών γενετικών αιτιών των διαταραχών νευροανάπτυξης είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση αυτών των διαταραχών και για τον εντοπισμό μιας σχέσης γονοτύπου-φαινοτύπου με σκοπό την πρόβλεψη μελλοντικών επιπλοκών και την παρακολούθηση της εξέλιξης της διαταραχής. Παρά τα πολυάριθμα γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί για αναπτυξιακές διαταραχές, μοριακή διάγνωση εξακολουθεί να μη γίνεται στους ασθενείς αυτούς. Παρά την ευρεία γενετική ετερογένεια όμως, οι λειτουργικές συνέπειες των διαφορετικών μεταλλάξεων, φαίνεται να οδηγούν από κοινού σε διαταραχές της λειτουργίας των πολύπλοκων κεντρικών μοριακών διασυνδέσεων. Αυτοί οι καταρράκτες σηματοδότησης είναι σημαντικοί κατά τη διάρκεια διαφορετικών κρίσιμων περιόδων νευροανάπτυξης καθώς και στον ενήλικο εγκέφαλο. (Parenti et al. 2020) Η γενετική συμβουλευτική στα άτομα αυτά είναι ζωτικής σημασίας. Οι γενετικοί σύμβουλοι έχουν πολλούς ρόλους σε αυτό το περιβάλλον, βοηθούν τις οικογένειες να κατανοήσουν τη διάγνωση και τις επιπτώσεις για το παιδί και την οικογένεια, παρέχοντας εκπαίδευση σχετικά με πιθανές αιτιολογίες και το ρόλο της γενετικής στη διάγνωση και την πρόγνωση. (Blesson and Cohen, 2020) Η προοπτική για στοχευμένη θεραπεία είναι ίσως το ισχυρότερο κίνητρο για γενετική αξιολόγηση και δοκιμές σε άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

Η μεγάλη διαφοροποίηση στη συμπτωματολογία μεταξύ των ατόμων είναι ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά πολλών νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες εξαρτώνται από πολλές απρόβλεπτες και στενά αλληλένδετες μεταβλητές. (Marzena Szkodo et al. 2023) Η ανάπτυξη του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι πολύπλοκη και η πολυεπίπεδη δομή του φλοιού είναι μοναδική. (Irie et al. 2022) Η εξελικτική δομή και η μοριακή πολυπλοκότητά του έχει αυξήσει την πιθανότητα λαθών στην αποκωδικοποίηση γονιδιωματικών πληροφοριών και στην εκτέλεση μεγάλου αριθμού εντολών. Καθώς ο εγκέφαλος αναπτύσσεται, η παρεμβολή από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές. (Irie et al. 2022) Η καλύτερη κατανόηση της εξέλιξης του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους. Οι μακροχρόνιες μελέτες είναι ζωτικής σημασίας στην αναπτυξιακή γνωστική νευροεπιστήμη για την κατανόηση των αναπτυξιακών μηχανισμών. (Cainelli and Bisiacchi, 2022)

Με τις σημερινές μας γνώσεις αναφορικά με την εγκεφαλική συμπεριφορά, δεν είμαστε σε θέση να θεραπεύσουμε τα νευροαναπτυξιακά νοσήματα. Οι θεραπευτικές στρατηγικές και οι παρεμβάσεις αποσκοπούν στην παροδική βελτίωση και ανακούφιση των συμπτωμάτων, στη μείωση των λειτουργικών περιορισμών και στην ατομική, κοινωνική και ακαδημαϊκή αύξηση της συμμετοχής του ατόμου.

2.8 Νευροαναπτυξιακά νοσήματα και εγκυμοσύνη

Το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον της μητέρας κατά τα αναπτυξιακά στάδια του εμβρύου επηρεάζουν την υγεία των απογόνων και την αντιμετώπιση νόσων στην ενήλικη ζωή. (Han et al. 2021) Στους προγεννητικούς παράγοντες περιλαμβάνονται, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας, το στρες, ο υποσιτισμός και η έκθεση σε φάρμακα. (Sourander et al. 2021) Τα στάδια ανάπτυξης του ανθρώπινου εμβρυϊκού εγκεφάλου χωρίζονται σε τρεις περιόδους. Στο πρώτο τρίμηνο (0–13 εβδομάδες κύησης), ο νευρικός σωλήνας σχηματίζεται από το εξώδερμα, και τα νευροεπιθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν τον νευρικό σωλήνα παράγουν προγονικά νευρικά κύτταρα και νευρώνες. Αυτοί οι νευρώνες μεταναστεύουν στο φλοιώδες στρώμα και αρχίζουν να σχηματίζουν συνάψεις από το τέλος του πρώτου έως το τέλος του δεύτερου τριμήνου (14-27 εβδομάδες κύησης). Στο τρίτο τρίμηνο παράγονται νευρωνικοί άξονες και γλοία από τα προγονικά νευρογλοιακά κύτταρα όπως τα αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα και ενσωματώνονται σε νευρωνικά κυκλώματα. (Cirulli et al. 2022) Η μορφολογία και η πλαστικότητα του εγκεφάλου αναπτύσσονται συνεχώς και μετά τη γέννηση. Γονίδια που σχετίζονται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές εκφράζονται συνεχώς σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. (García-Serna and Morales, 2020)



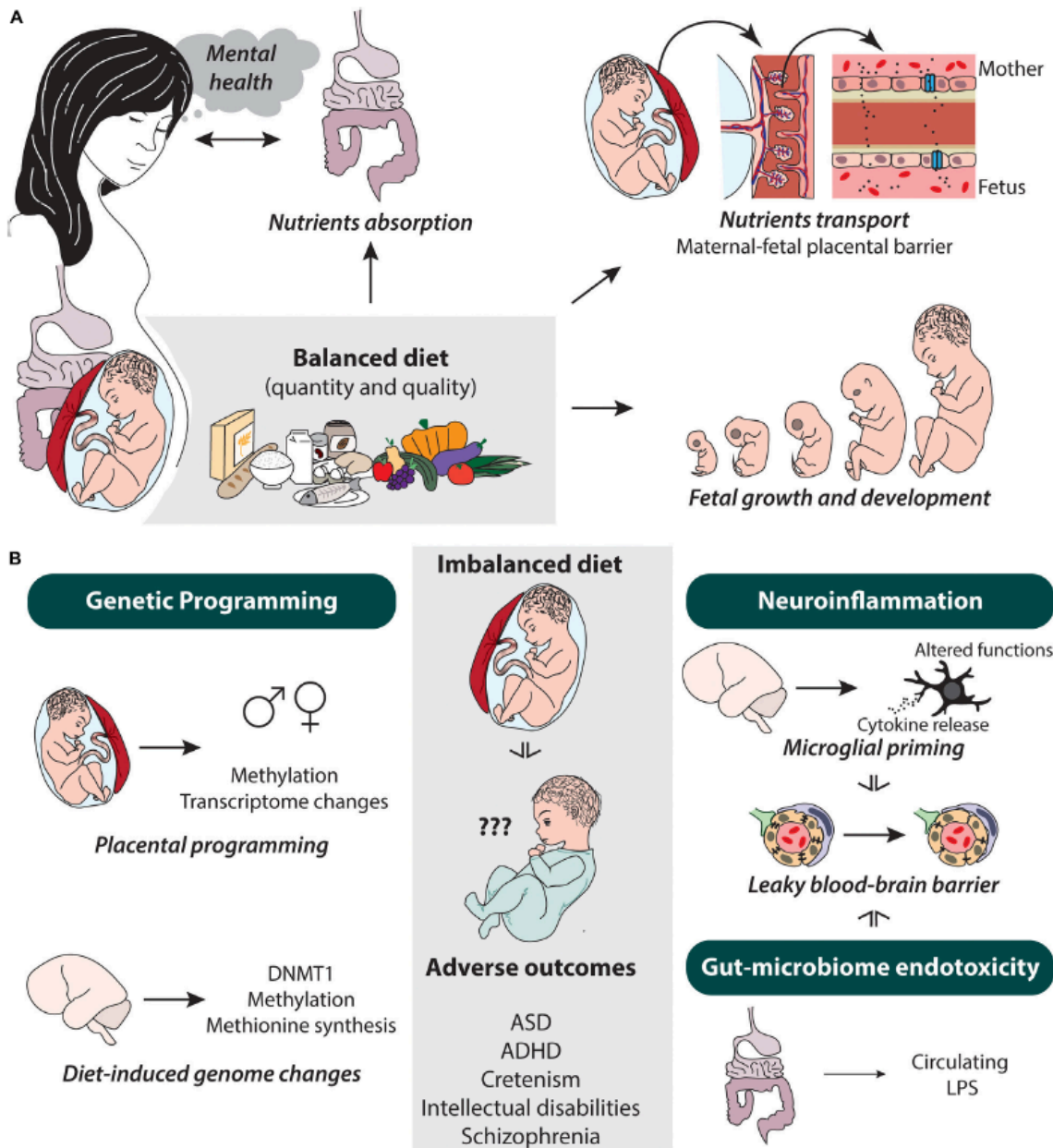
Εικ. 9: Νευροαναπτυξιακά γεγονότα και παράγοντες κινδύνου για νευροαναπτυξιακά νοσήματα αναλόγως της ηλικίας κύησης. Οι μπλε γραμμές υποδεικνύουν νευροαναπτυξιακά συμβάντα κατά την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου. (Doi et al. 2022)

Σοβαρές μητρικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν αναφερθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για νευροαναπτυξιακές διαταραχές. (Wang et al. 2020) Μία εκδοχή είναι ότι τα μόρια του ανοσοποιητικού που απελευθερώνονται από τη μητρική ανοσολογική απάντηση μπορεί να διασχίσουν τον πλακούντα και να εισέλθουν στον εμβρυϊκό εγκέφαλο. (Janbek et al. 2019) Η παρατηρούμενη ανοσολογική απορρύθμιση στον εγκέφαλο και το περιφερικό ανοσολογικό σύστημα των ατόμων με νευροαναπτυξιακές διαταραχές υποδεικνύουν ότι μία ή πολλές φλεγμονώδεις καταστάσεις κατά την προγεννητική ή την περιγεννητική περίοδο μπορεί να προκαλέσουν παθολογική ανοσολογική συμπεριφορά που επιμένει και στην ενήλικη ζωή. (Magdalon et al. 2020) Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει εστιάσει στους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους μητρικές μολύνσεις προκαλούν νευροαναπτυξιακές διαταραχές και κυρίως σε αυτούς που σχετίζονται με τη λειτουργία του πλακούντα. Οι βασικές οδοί σηματοδότησης που φαίνεται να μεσολαβούν στις διαδικασίες αυτές είναι μέσω της IL-6 και του παράγοντα LIF. (Doi et al. 2022) Το στρες της μητέρας προκαλεί εμφάνιση φλεγμονωδών κυτοκινών στον πλακούντα κάτι το οποίο μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο ανάπτυξης νευροψυχιατρικών διαταραχών στους απογόνους. (Han et al. 2021) Τα επίπεδα της IL6 σχετίζονται με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη υμένων, και

γνωστό σύνδρομο φλεγμονώδους αντίδρασης του εμβρύου (FIRS), που οφείλεται κυρίως σε χοριοαμνιονίτιδα. Η σηματοδότηση μέσω του LIF ενοχοποιείται επίσης ως μοριακός μηχανισμός για το FIRS. (Doi et al. 2022) Η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του πλακούντα και να προκαλέσει διακοπή της λειτουργίας του ως φραγμού, με αποτέλεσμα την έκθεση του εμβρύου σε τοξικές ουσίες και διαταραχή στην παροχή θρεπτικών συστατικών. (Han et al. 2021)

Η διατροφή είναι φυσικά απαραίτητη για την επιβίωση, αλλά είναι ιδιαίτερα θεμελιώδης κατά την έναρξη της ζωής για την ανάπτυξης οργάνων και συστημάτων. Η επαρκής παροχή στοιχείων όπως βιταμίνες είναι απαραίτητες για την τυπική ανάπτυξη του εμβρύου. (Cortés-Albornoz et al. 2021, Cirulli et al. 2022) Εντούτοις, τα μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη) και μικροθρεπτικά συστατικά (βιταμίνες, μέταλλα) καταναλώνονται συχνά από εγκύους ή/και θηλάζουσες μητέρες σε ανεπαρκείς αναλογίες. (Heland et al. 2022) Είναι γνωστό ότι η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στις εγκύους προκαλεί ελλείμματα νευρικού σωλήνα. (Wang et al. 2022) Ο σίδηρος εμπλέκεται στη νευρογένεση και η ανεπάρκεια σιδήρου έχουν συσχετιστεί με αλλοιώσεις της μνήμης και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. (Cortés-Albornoz et al. 2021, Ali et al. 2018) Η κακή διατροφή της μητέρας, πλούσια σε λιπαρά και υδατάνθρακες, πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο μικροβίωμα του εντέρου και στην ισορροπία μεταξύ των ωφέλιμων και δυνητικά παθογόνων βακτηρίων στο έντερο της μητέρας. (Daliry and Pereira, 2021, Cirulli et al. 2022) Αυτό ενισχύει τη φλεγμονή του εντέρου που αποδυναμώνει τον εντερικό φραγμό με αποτέλεσμα τη διαπλακουντιακή διέλευση βακτηρίων και μικροβιακών ενώσεων στο έμβρυο προκαλώντας εμβρυϊκή ανοσολογική απάντηση. (Cirulli et al. 2022) Η ανοσολογική ευαισθητοποίηση που συμβαίνει στο έντερο του εμβρύου/νεογέννητου παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στη γενικότερη υγεία του ατόμου. (Daliry and Pereira, 2021) Η μητρική διατροφή μπορεί να επιδεινώσει τη γενετική προδιάθεση, όταν είναι ανεπαρκής σε ουσιώδη θρεπτικά συστατικά, μπορεί όμως και άμεσα να επηρεάσει το γενετικό προγραμματισμό του εμβρύου, και έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη φλεγμονή με αποτέλεσμα ρυθμιστικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. (Specht et al. 2020) Η παχυσαρκία στις μητέρες συνδέεται με 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νοητικής διαταραχής ή γνωστικής έκπτωσης στα παιδιά τους. (Daliry and Pereira, 2021) Η τεράστια σημασία της βέλτιστης μητρικής διατροφής για σωστή ανάπτυξη και νευροανάπτυξη τονίζει την ανάγκη να διερευνηθεί διεξοδικά η μακροπρόθεσμη επίπτωση παραγόντων του τρόπου ζωής της μητέρας, όχι μόνο της διατροφής, αλλά και του άγχος, του διαλογισμού, της σωματικής άσκησης κ.α. στους απογόνους. (Veena et al. 2016) Επιπλέον, ο αντίκτυπος του ποιοτικού τρόπου παραγωγής τροφίμων (π.χ. επεξεργασία τροφίμων) καθώς και τη ρύπανση των υδάτων και του αέρα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. (George et al. 2019, Zhong et al. 2020,

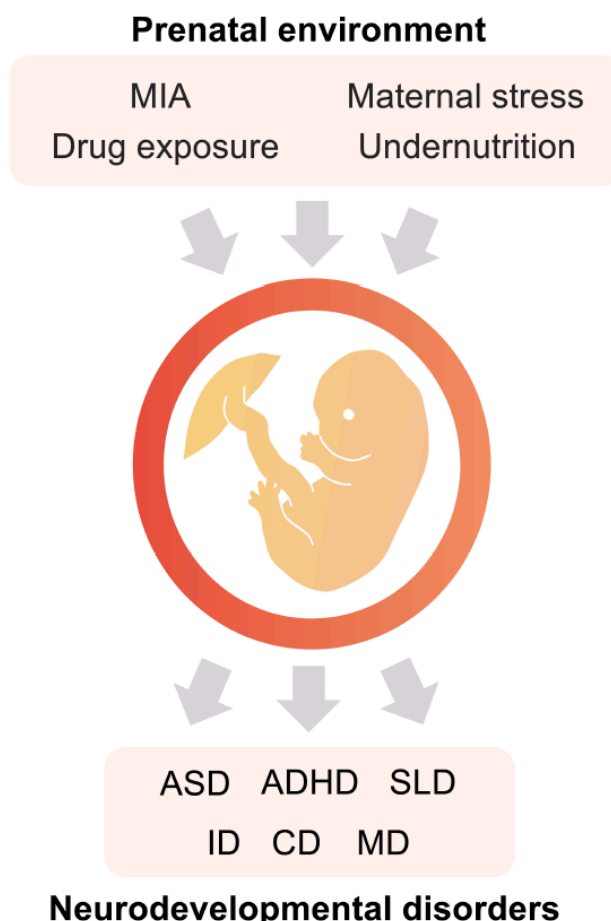
Kiely et al. 2021) Συνολικά η ανεπαρκής πρόσληψη μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών από τη μητέρα μπορεί να έχει σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη νευροανάπτυξη των απογόνων. (Cortés-Albornoz et al. 2021, Bordeleau et al. 2021, Vinkhuyzen et al. 2017, Cannell et al. 2017)



Εικ. 10: Διατροφικοί παράγοντες και πιθανές αλλαγές των επιγενετικών μηχανισμών στους απογόνους. (A) Ισορροπημένη διατροφή, φυσιολογική απορρόφηση και μεταφορά θρεπτικών συστατικών, φυσιολογική ανάπτυξη εμβρύου. (B) Ελλιπής διατροφή, επιπτώσεις στο γενετικό προγραμματισμό, φλεγμονώδη κύτταρα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, διαταραχή ισορροπίας μικροβιώματος εντέρου, πιθανότητα δυσμενών νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων. (Bordeleau et al. 2021, Daliry and Pereira, 2021)

Το άγχος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι γνωστό ότι προκαλεί εγκεφαλική φλεγμονή και επηρεάζεται η ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου μέσω της έκθεσης του σε υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης που δεν μπορούν να αδρανοποιηθούν από τον πλακούντα. (Pet and Brouwer-Brolsma, 2016) Αναφορικά με την έκθεση σε φάρμακα, ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για αναπτυξιακές διαταραχές είναι η θαλιδομίδη, το βαλπροϊκό οξύ, οργανοφωσφορικά και χημικές ουσίες που παράγονται από το κάπνισμα, η κοκαΐνη, η χρήση κάνναβης και η κατανάλωση αλκοόλ. (Zhong et al. 2020) Επίσης, έχει παρατηρηθεί η αυξημένη επίπτωση αναπτυξιακών διαταραχών μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Η σεροτονίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή και μεταγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο ασθενών με αναπτυξιακές διαταραχές έχει φανεί να είναι χαμηλότερα σε σχέση με άτομα τυπικής ανάπτυξης. (Mazahery et al. 2016) Επιπλέον στα άτομα αυτά παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης του μεταφορέα της σεροτονίνης. Έτσι, είναι πιθανό η λήψη SSRIs σε έγκυες γυναίκες να προκαλεί διαταραχές στα επίπεδα σεροτονίνης των εμβρύων. (Doi et al. 2022)

Ο πρόωρος τοκετός και το χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να οδηγήσουν σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές. (Uçar et al. 2020) Μητρικό στρες, υποσιτισμός και εμφάνιση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσουν πρόωρη έναρξη τοκετού. (Gould et al. 2017) Τέλος, η μεγάλη ηλικία τεκνοποίησης του πατέρα που σχετίζεται με de novo μεταλλάξεις στο σπέρμα αυξάνουν περισσότερο την πιθανότητα για αναπτυξιακές διαταραχές απ' ότι η ηλικία της εγκυμονούσας μητέρας. (Doi et al. 2022)



Εικ. 11: Το προγεννητικό περιβάλλον επηρεάζει την υγεία των απογόνων. Η ενεργοποίηση της μητρικής ανοσολογικής απάντησης (MIA), η έκθεση σε συγκεκριμένα φάρμακα, το μητρικό άγχος και ο υποσιτισμός κατά την εμβρυϊκή περίοδο είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Doi et al. 2022)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

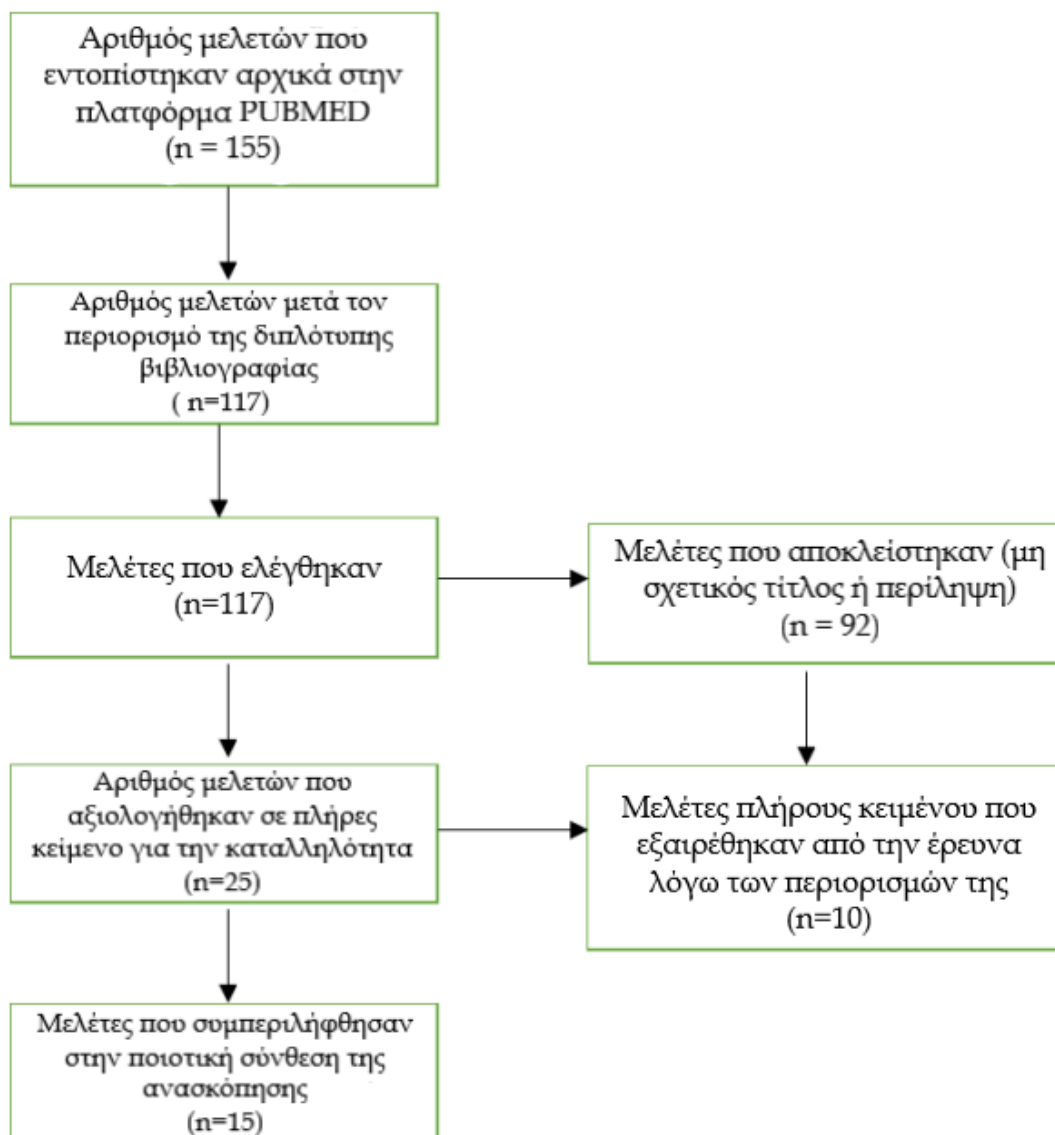
1. Σκοπός της Μελέτης

Με γνώμονα το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον και τα συμπεράσματα για τις επιδράσεις της έλλειψης βιταμίνης D στη σωματική και ψυχική υγεία, ο έλεγχος των επιπέδων της κατά την κύηση κρίνεται απαραίτητος από τους ειδικούς. Ταυτόχρονα η τεράστια αύξηση της διάγνωσης νευροαναπτυξιακών διαταραχών, καταστάσεων με σημαντικό και χρόνιο αντίκτυπο στο ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο ζωής, κατευθύνει το ενδιαφέρον στην αιτιολογική προσέγγιση των διαταραχών αυτών με στόχο τις στρατηγικές πρόληψης. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης αφορά στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατά την τελευταία πενταετία και στην ανάδειξη των σύγχρονων ερευνητικών δεδομένων και εξελίξεων αναφορικά με το βαθμό συσχέτισης αυτών των δύο αρκετά μελετώμενων παθολογικών καταστάσεων, αλλά και στην ανάδειξη ερευνητικών κενών και μελλοντικών προοπτικών για ασφαλή συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα όσα μπορεί να γνωρίζει η συγγραφέας της παρούσας εργασίας η τελευταία ανασκόπηση που διαπραγματεύεται το ίδιο αντικείμενο ολοκληρώθηκε προ τριετίας και η συσχέτιση αφορούσε μόνο με τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος. Έκτοτε έχουν προκύψει νέα ερευνητικά δεδομένα που θα συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη.

2. Υλικά και Μέθοδος της μελέτης

Η παρούσα εργασία χρησιμοποίησε πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες από τη βιβλιογραφική βάση Pubmed για τα σχετικά άρθρα της τελευταίας πενταετίας με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης την 26/08/2023. Η στρατηγική αναζήτησης χρησιμοποίησε τις εξής λέξεις-κλειδιά: " vitamin (d NOT a NOT b NOT c NOT e) AND (pregnancy OR pregnant OR infant OR fetus OR baby OR newborn OR neonate OR prenatal OR maternal) AND (neurodevelopment OR neurodevelopmental) ". Έγινε επιλογή μελετών που έχουν υπολογίσει τα μητρικά επίπεδα βιταμίνης D κατά οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης αλλά και αυτά του ομφαλίου λώρου που αντιστοιχούν στα επίπεδα της μητέρας κατά τον τοκετό, χωρίς να υπάρχει περιορισμός ως προς την τεχνική ανάλυση των δειγμάτων. Οι ίδιες μελέτες επιλέχθηκαν ώστε να αξιολογούν την νευροαναπτυξιακή κατάσταση παιδιών (1 έτους έως 14 ετών) με την χρήση τυποποιημένων δοκιμασιών ανάλογα την περιοχή διεξαγωγής της εκάστοτε έρευνας και την ηλικία του απογόνου.

Με την αρχική αναζήτηση του αλγορίθμου αναδείχθηκαν 155 αποτελέσματα. Με τον περιορισμό της τελευταίας πενταετίας τα αποτελέσματα περιορίστηκαν στα 78. Από αυτά απορρίφθηκαν άρθρα με μη σχετικό περιεχόμενο, έρευνες που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, έρευνες που δεν συσχετίζουν τη μητρική βιταμίνη D στην κύηση με τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα στον απόγονο, πειραματικές μελέτες σε ζωικά πρότυπα, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετά-αναλύσεις, κλινικές περιπτώσεις, έρευνες στις οποίες δεν υπήρχε πλήρη πρόσβαση στο δημοσιευμένο κείμενο. Με την εφαρμογή των παραπάνω περιορισμών, τα άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις συμπερίληψης τους στην παρούσα εργασία ανέρχονται σε 15. Οι πληροφορίες που εξήχθησαν και ταξινομήθηκαν από κάθε άρθρο ήταν το όνομα του πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, περιοχή, χώρα και έτος διεξαγωγής έρευνας ή συλλογής δείγματος, αριθμός τελικού δείγματος έρευνας, ο χρόνος στην εγκυμοσύνη μέτρησης των επιπέδων βιταμίνης D, ποσοστιαία αποτελέσματα αυτών ανάλογα με επίπεδα επάρκειας, έλλειψης και ανεπάρκειας όπως ορίζονται από την εκάστοτε έρευνα, η ηλικία αξιολόγησης των απογόνων, μέσα/εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση νευροαναπτυξιακών εκδηλώσεων στους απογόνους και τα κλινικά σημαντικά ευρήματα. Εάν ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν και τη μέτρηση των νεογνικών επιπέδων βιταμίνης D, τα δεδομένα αυτά δεν καταγράφησαν στην παρούσα μελέτη, όπως και δεδομένα για νευροαναπτυξιακές εκδηλώσεις σε ηλικίες >14 ετών.



Εικ. 1: Το διάγραμμα ροής της ανασκόπησης

3. Αποτελέσματα

Από τα 15 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα, τα 11 αφορούσαν σε μελέτες κοορτής, δύο μελέτες ασθενών μαρτύρων και δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες. Δύο μελέτες ήταν από την Ολλανδία (Brouwer - Brolsma et al. 2018, Vinkhuyzen et al. 2018), δύο από την Ισπανία (López-Vicente et al. 2019, Voltas et al. 2020), δύο από τις ΗΠΑ (Windham et al. 2020, Melough et al. 2020), δύο από την Κίνα (Mei-Zhu et al. 2018, Zhang et al. 2023), μία από την Ιρλανδία (McCarthy et al. 2018), μία από τη Σουηδία (Lee et al. 2019), δύο από τη Δανία (Sass et al. 2020, Cantio et al. 2023), μία από τη Φινλανδία (Sucksdorff et al. 2021), μία από το Ηνωμένο Βασίλειο (Madley-Down et al. 2022) και μία από την Ινδονησία (Dhamayanti et al. 2019).

Οι περισσότερες μελέτες υπολόγισαν την ολική 25(OH)D σαν βιοδείκτη των προγεννητικών επιπέδων της βιταμίνης D, εκτός από μία διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (Sass et al. 2020) που συνέκρινε τα νευροαναπτυξιακά ευρήματα μετά από χορήγηση αυξημένης και συνήθους δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D, με την πρώτη ομάδα να θεωρείται ότι έχει καλύτερα επίπεδα βιταμίνης D κατά την κύηση από τη δεύτερη. Μελέτες 6 υπολόγισαν τα επίπεδα 25(OH)D στο πρώτο τρίμηνο (Brouwer - Brolsma et al. 2018, Dhamayanti et al. 2019, Lee et al. 2019, Voltas et al. 2020, Sucksdorff et al. 2021, Zhang et al. 2023), 7 μελέτες υπολόγισαν τα επίπεδα 25(OH)D στο δεύτερο τρίμηνο (Vinkhuyzen et al. 2018, McCarthy et al. 2018, Lee et al. 2019, Windham et al. 2020, Melough et al. 2020, Madley-Down et al. 2022, Zhang et al. 2023), 4 μελέτες υπολόγισαν τα επίπεδα 25(OH)D στο τρίτο τρίμηνο (Mei-Zhu et al. 2018, Lee et al. 2019, Voltas et al. 2020, Zhang et al. 2023), 4 μελέτες υπολόγισαν τα επίπεδα σε δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου (Vinkhuyzen et al. 2018, McCarthy et al. 2018, Cantio et al. 2023, Zhang et al. 2023) και δύο μελέτες δεν προσδιόρισαν το ακριβές τρίμηνο της λήψης του δείγματος κατά τη διάρκεια της κύησης (López-Vicente et al. 2019, Cantio et al. 2023).

Στις περισσότερες μελέτες οι κυήσεις ήταν μονήρεις με σκοπό την πιο σαφή αντιστοίχιση δότη και δέκτη κατά τη μεταφορά της βιταμίνης D στην κύηση. Επίσης η χρονική περίοδος διεξαγωγής των ερευνών αφορούσε όλες τις εποχές του έτους με τα παλαιότερα δεδομένα να ξεκινάνε από το 1991 και τα νεότερα να συλλέγονται έως το 2017.

Τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα στους απογόνους εκτιμήθηκαν σε ηλικίες από 7 ημερών έως 14 ετών. Το μέγεθος δείγματος κυμαινόταν από 141 έως 7689 ζεύγη μητέρων-παιδιών. Οι περισσότερες μελέτες απέκλειαν μητέρες με συνοδά προβλήματα υγείας από το καρδιαγγειακό, το ήπαρ, γνωστές καταστάσεις με υψηλό κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές, χρόνια νοσήματα και παθολογία στην κύηση ή τον τοκετό. Οι έρευνες χρησιμοποίησαν διαφορετικά διαγνωστικά εργαλεία και μεθόδους για την εκτίμηση των νευροαναπτυξιακών εκδηλώσεων ανάλογα την ηλικία των συμμετεχόντων και την περιοχή διεξαγωγής των ερευνών. Όλες οι έρευνες ήταν εγκεκριμένες από τοπικούς και εθνικούς φορείς.

Επισυνάπτεται συγκριτικός πίνακας των στοιχείων των μελετών με τα ευρήματά τους:

Συγγραφείς	Τοποθεσία και έτος διεξαγωγής	Είδος έρευνας	Συμμετέχοντες	Μέγεθος δείγματος	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και χρόνος λήψης στη διάρκεια της κύησης	Μέσα αξιολόγησης νευροανάπτυξης απογόνων	Ευρήματα
Brouwer - Brolsma et al. (2018)	Άμστερνταμ Ολλανδίας, Ιανουάριος 2003 έως Μάρτιος 2004	Προοπτική μελέτη κοορτής	ABCD STUDY Έγκυες μητέρες με μονήρη ή πολύδυμη κύηση, παιδιά 5-6 ετών	1854 παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στις 12-14 εβδομάδες. 38% <50nmol/L 18% <30nmol/L	ANT Amsterdam Neuropsychological Task Έλεγχος ικανότητας προσοχής, κίνησης και ευλυγισίας, εκτελεστικής λειτουργίας.	Υψηλό επίπεδο μητρικής 25(OH)D - υψηλότερα επίπεδα προσοχής, ταχύτητα εκτελεστικής ικανότητας Οχι συσχέτιση με άνεση κίνησης και ευλυγισία
Vinkhuyzen et al. (2018)	Ρότερνταμ, Ολλανδία, Απρίλιος 2002 έως Ιανουάριος 2006 και για τα επόμενα 6 έτη	Μελέτη κοορτής	Generation R Study Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά ~ 6 ετών	4229 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στα μέσα της κύησης (n=3867) 26% <50nmol/L 16% <25nmol/L Έλεγχος 25(OH)D σε δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου (n=2851). 40% <50nmol/L 36% <25nmol/L	Social Responsiveness Scale (SRS) τεστ Ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τους γονείς - Έλεγχος κοινωνικής λειτουργικότητας.	Έλλειψη μητρικής 25(OH)D (<25nmol/L) στα μέσα της κύησης συσχετίζεται με υψηλότερα (παθολογικά) σκόρ SRS.
McCarthy et al. (2018)	Κόρκ, Ιρλανδία, Μάρτιος 2008 έως Δεκέμβριος 2016	Μελέτη κοορτής	Cork BASELINE Birth Control Study Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά ~ 5 ετών	734 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στις 15 εβδομάδες κύησης (n=734) 42% <50nmol/L 15% <30nmol/L Έλεγχος 25(OH)D σε δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου (n=547). 80% <50nmol/L 45% <30nmol/L	Kaufman Brief Intelligence Test (2nd edition) - έλεγχος λεκτικής και πρακτικής νοημοσύνης - και ερωτηματολόγιο παιδικής συμπεριφοράς (child behaviour checklist).	Καμία συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και των δεικτών νευροανάπτυξης.

Συγγραφείς	Τοποθεσία και έτος διεξαγωγής	Είδος έρευνας	Συμμετέχοντες	Μέγεθος δείγματος	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και χρόνος λήψης στη διάρκεια της κύησης	Μέσα αξιολόγησης νευροανάπτυξης απογόνων	Ευρήματα
Mei-Zhu et al. (2018)	Γουενζού, Κίνα, Ιούνιος 2014 έως Δεκέμβριος 2015	Προοπτική μελέτη κοορτής	Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας, τελειόμηνα υγιή νεογνά 6 μηνών	160 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στις 28 εβδομάδες κύησης (n=160) και επιλογή 80 εγκύων με έλλειψη βιταμίνης D <50nmol/L και 80 εγκύων με επάρκεια βιταμίνης D >50nmol/L	Bayley Scales of Infant Development III* Αξιολόγηση από παιδίατρο Mental Development Index Psychomotor Developmental Index *Έλεγχος νοητικής, κινητικής, γλωσσικής λειτουργικότητας, κοινωνικο-συναισθηματικής και προσαρμοστικής συμπεριφοράς.	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D <50nmol/L σχετίζονται με μικρότερα MDI scores (OR=2.77) και PDI scores (OR=2.08)
Dhamayanti et al. (2019)	Δυτική Ιάβα, Ινδονησία, Ιούλιος 2016	Μελέτη κοορτής	Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, νεογνά στον 3ο, 6ο και 12ο μήνα ζωής	141 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D μεταξύ 10ης και 14ης εβδομάδας κύησης. (n=141) 19.1% <25nmol/L	Ages and Stages Questionnaire-3 (ASQ3) Ερωτηματολόγιο συμπληρωμένο από τις μητέρες. Έλεγχος ικανότητας επικοινωνίας, αδρή και λεπτή κινητικότητα, επίλυση προβλημάτων, προσωπικές και κοινωνικές δεξιότητες.	Οι αδρές κινητικές δεξιότητες στην ηλικία των 3 μηνών, η καθυστέρηση στον διαπροσωπικό - κοινωνικό τομέα στους 6 μήνες και η λεπτή κινητικότητα στους 12 μήνες σχετίζονται με έλλειψη μητρικής βιταμίνης D.
López-Vicente et al. (2019)	Ισπανία Φεβρουάριος 1997 έως Φεβρουάριος 2008	Μελέτη κοορτής	Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά ηλικίας 5, 8 και 14 ετών	2107 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D κατά την κύηση (n=2107) 18% <20nmol/L	Χρήση ερωτηματολογίων 1) Childhood Autism Spectrum Test 2) Child Behaviour Checklist 3) Conners' Parent Rating Scale 4) California Preschool Social Competence Scale. 5) Strengths and Difficulties Questionnaire. *Έλεγχος συμπεριφορικών, συναισθηματικών, κοινωνικών και κινητικών προβλημάτων.	<20nmol/L βιταμίνης D προγεννητικά σχετίζονται με συμπτωματολογία στο φάσμα του αυτισμού, συμπεριφορικά και κοινωνικά προβλήματα στα 5 έτη, συμπτώματα ΔΕΠΥ στα 8 έτη και άλλα συμπεριφορικά προβλήματα στα 8 και 14 έτη.

Συγγραφείς	Τοποθεσία και έτος διεξαγωγής	Είδος έρευνας	Συμμετέχοντες	Μέγεθος δείγματος	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και χρόνος λήψης στη διάρκεια της κύησης	Μέσα αξιολόγησης νευροανάπτυξης απογόνων	Ευρήματα
Lee et al. (2019)	Στοκχόλμη, Σουηδία, 1996 έως 2011	Μελέτη κοορτής	Stockholm Youth Cohort Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά από 1 μηνών+	1023 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D 78% στο 1ο τρίμηνο 19% στο 2ο τρίμηνο 3% στο 3ο τρίμηνο (n=1023) 23.9% <50nmol/ >25nmol/L 8.6% <25nmol/L	Καταχωρήσεις διαγνώσεων αυτιστικού φάσματος από επαγγελματίες υγείας στο εθνικό σύστημα σύμφωνα με ICD-9, ICD-10 και DSM-IV.	Χωρίς συσχέτιση στο συνολικό δείγμα. Στις μητέρες σκανδιναβικής καταγωγής υπήρχαν 1,58 φορές μεγαλύτερα odds για διάγνωση φάσματος αυτισμού στα παιδιά μητέρων με έλλειψη βιταμίνης D κατά την κύηση.
Windham et al. (2020)	Νότια Καλιφόρνια, Ηνωμένες Πολιτείες, Ιανουάριος 2000 έως Ιούνιος 2003	Μελέτη ασθενών - μαρτύρων	Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά με διάγνωση ΔΑΦ ή νοητικής αναπηρίας και παιδιά υγιή	534 παιδιά με ΔΑΦ 181 παιδιά με νοητική αναπηρία 421 υγιείς μάρτυρες	Έλεγχος 25(OH)D στα μέσα της κύησης 9.6% <50nmol *Στα 50 nmol ορίζεται το ανώτερο όριο της ανεπάρκειας σε αυτήν την έρευνα	Επιλογή διαγνωσμένων αναπτυξιακών διαταραχών μέσα από στοιχεία της έρευνας EMA (Early Markers of Autism Study) για παιδιά με ΔΑΦ ή νοητικές διαταραχές σε συνδυασμό με πληροφορίες από California Department of Developmental Services (DDS).	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και τα μητρικά επίπεδα βιταμίνης D στην κύηση.
Voltas et al. (2020)	Ταραγόνα, Καταλονία, Ισπανία, 2013 - 2017	Τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου	ECLIPSES study Έγκυες ενήλικες μητέρες με μονήρη κύηση, χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας και νεογνά 40 ημερών	422 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στη 12η εβδομάδα της κύησης. 19.5% >50nmol/L 50.2% <30nmol/L Έλεγχος 25(OH)D στη 36η εβδομάδα της κύησης. 17.2% >50nmol/L 49.7% <30nmol/L	Bayley Scales of Infant Development III Αξιολόγηση από επαγγελματίες υγείας στις 40 ημέρες ζωής. *Έλεγχος νοητικής, κινητικής, γλωσσικής λειτουργικότητας, κοινωνικο-συναισθηματικής και προσαρμοστικής συμπεριφοράς.	Έλλειψη μητρικής βιταμίνης D στο 1ο τρίμηνο σχετίζεται με μειωμένες νοητικές και γλωσσικές δεξιότητες. Έλλειψη μητρικής βιταμίνης D στο 3ο τρίμηνο σχετίζεται με μειωμένες κινητικές ικανότητες.

Συγγραφείς	Τοποθεσία και έτος διεξαγωγής	Είδος έρευνας	Συμμετέχοντες	Μέγεθος δείγματος	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και χρόνος λήψης στη διάρκεια της κύησης	Μέσα αξιολόγησης νευροανάπτυξης απογόνων	Ευρήματα
Melough et al. (2020)	Κομητεία Σέλμπυ, Τενεσί, Ηνωμένες Πολιτείες, Δεκέμβριος 2006 έως Ιούλιος 2011	Μελέτη κοορτής	Δεδομένα από την κοορτή CANDLE (Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood) Έγκυες μητέρες με μονήρη τελειόμηνη κύηση, παιδιά 4-6 ετών	1019 ζεύγη μητέρων-παιδιών ολοκλήρωσαν όλα τα στάδια της έρευνας	Έλεγχος 25(OH)D στη 16η έως 28η εβδομάδα της κύησης. Ανεπάρκεια σε ποσοστό: 45.6% < 20 ng/mL (64nmol/L)	Stanford - Binet IQ scores, fifth edition (SB5) σε παιδιά ηλικίας 4-6 ετών *Έλεγχος νοητικής και γνωστικής ικανότητας.	Έλλειψη μητρικής βιταμίνης D στο 2ο τρίμηνο σχετίζεται με μειωμένες νοητικές ικανότητες στα παιδιά ηλικίας 4-6 ετών.
Sass et al. (2020)	Δανία, Αύγουστος 2019 έως Φεβρουάριος 2020 (τότε έγινε η στατιστική ανάλυση των ευρημάτων)	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	Δεδομένα από την κοορτή COPSAC-2010 (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010) Μητέρες με τελειόμηνη μονήρη ή διδυμη κύηση, παιδιά από 7 ημερών έως 6 ετών.	551 ζεύγη μητέρων-παιδιών συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. 277 αυξημένη δόση 274 συνήθη δόση	Δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος μητρικών επιπέδων βιταμίνης D στην κύηση. Χορήγηση συμπληρώματος αυξημένης δόσης (2400 IU/d) βιταμίνης D από 24η εβδομάδα έως 1 εβδομάδα λοχείας. Σύγκριση με μητέρες που λάμβαναν μόνο τη συνήθη δόση βιταμίνης D κατά την κύηση (400 IU/d)	1) Denver Developmental Index (γυνείς) 2) MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (γυνείς) 3) Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (επαγγελματίες) 4) Ages and Stages Questionnaire (γυνείς) 5) Strengths and Difficulties Questionnaire (γυνείς)	Η χορήγηση αυξημένης δόσης υποκατάστασης βιταμίνης D στην κύηση δεν βελτίωσε τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα στον απόγονο.
Sucksdorff et al. (2021)	Φινλανδία, 1991 έως 2011	Μελέτη ασθενών - μαρτύρων	Finnish Prenatal Study of ADHD Μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά με ΔΕΠΥ Vs παιδιά υγιά	1067 ζεύγη μητέρων-παιδιών με ΔΕΠΥ (ασθενείς) και 1067 ζεύγη μητέρων-παιδιών χωρίς αναπτυξιακή διαταραχή (μάρτυρες) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη	Έλεγχος 25(OH)D στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στην ομάδα ασθενών η μέση τιμή ήταν 29nmol/L Στην ομάδα μαρτύρων η μέση τιμή ήταν 32nmol/L	Παιδιά με διαγνωσμένη ΔΕΠΥ σύμφωνα με το ICD-10 (υπερκινητικές διαταραχές) και τα αρχεία του Care Register for Health Care (CRHC).	Σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και στην εκδήλωση ΔΕΠΥ στους απογόνους. (OR = 1.45) ενώ στις κατώτερες τιμές βιταμίνης D (OR=1.53)

Συγγραφείς	Τοποθεσία και έτος διεξαγωγής	Είδος έρευνας	Συμμετέχοντες	Μέγεθος δείγματος	Επίπεδα μητρικής βιταμίνης D και χρόνος λήψης στη διάρκεια της κύησης	Μέσα αξιολόγησης νευροανάπτυξης απογόνων	Ευρήματα
Madley-Down et al. (2022)	Ηνωμένο Βασίλειο, 1991 έως 1992	Προοπτική μελέτη κοορτής	ALSPAC study Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά με τουλάχιστον ένα καταγεγραμμένο νευροαναπτυξιακό εύρημα	7689 ζεύγη μητέρων-παιδιών συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα.	Έλεγχος 25(OH)D στις 20 εβδομάδες της κύησης (προσαρμογή για αποφυγή συγχυτικού παράγοντα). 62.8% >50nmol, 32.1% <50nmol/, >25nmol/L, 5% <25nmol/L	Κλινικά αρχεία για διάγνωση ΔΑΦ σύμφωνα με ICD10, εκπαιδευτικά αρχεία, αναφορές γονέων	Χωρίς στατιστικά σημαντική συσχέτιση (OR = 0.98)
Cantio et al. (2023)	Δανία, Ιανουάριος 2010 έως Δεκέμβριος 2012 (αφορά στο διάστημα επιλογής των υπό εξέταση κήσεων, η μελέτη συνεχίζει έως σήμερα)	Προοπτική μελέτη κοορτής	Odense Child Cohort Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά 7 ετών	1404 ζεύγη μητέρων-παιδιών συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα.	Έλεγχος 25(OH)D σε αρχικά στάδια (<20 εβδομάδες) της κύησης (n= 773): IQR=66.45 nmol/L Έλεγχος 25(OH)D σε προχωρημένο στάδιο (>20 εβδομάδες) (n=860): IQR =79.13 nmol/L Έλεγχος 25(OH)D σε δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου (n=1255): IQR=45.88 nmol/L	Δανική έκδοση του Wechsler Intelligence Scale for Children – fifth edition (WISC-V) *Έλεγχος νοητικής ικανότητας	Αγόρια με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ομφαλίου λώρου είχαν χαμηλότερα βαθμολόγηση IQ στα 7 έτη. Η ίδια συσχέτιση βρέθηκε για μειωμένα επίπεδα 25(OH)D στην αρχή της εγκυμοσύνης (και στα δύο φύλα).
Zhang et al. (2023)	Σαγκάη, Κίνα, 2013 έως 2016	Προοπτική μελέτη κοορτής	Shanghai Birth Cohort Έγκυες μητέρες με μονήρη κύηση, παιδιά 2 ετών.	649 ζεύγη μητέρων-παιδιών συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα.	Έλεγχος 25(OH)D σε όλα τα τρίμηνα της κύησης 1ο τρίμηνο: 32.7% <20ng/mL 2ο τρίμηνο: 16.18% <20ng/mL 3ο τρίμηνο: 12.45% <20ng/mL Έλεγχος 25(OH)D σε δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου.. 19.38%<12ng/mL	Bayley Scales of Infant Development III Αξιολόγηση από επαγγελματίες υγείας στα 2 έτη των παιδιών. *Έλεγχος νοητικής, κινητικής, γλωσσικής λειτουργικότητας, κοινωνικο - συναισθηματικής και προσαρμοστικής συμπεριφοράς.	Θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ομφαλίου λώρου και καλύτερη γνωστική, γλωσσική και κινητική ανάπτυξη στα 2 έτη, ενώ τα επίπεδα 25(OH)D της μητέρας στα τρία τρίμηνα δεν είχαν σημαντική συσχέτιση με τη νευροανάπτυξη στα δύο έτη.

Ανεπάρκεια βιταμίνης D στην κύηση και τον τοκετό

Από τις 15 μελέτες στις 4 μελέτες έγινε έλεγχος των επιπέδων μητρικής βιταμίνης D στο πρώτο τρίμηνο (Brouwer - Brolsma et al. (2018), Dhamayanti et al. (2019), Voltas et al. (2020) και Sucksdorff et al. (2021)), σε 6 μελέτες έγινε έλεγχος των επιπέδων μητρικής βιταμίνης D στο δεύτερο τρίμηνο (Vinkhuysen et al. (2018), McCarthy et al. (2018), Mei-Zhu et al. (2018), Windham et al. (2020), Melough et al. (2020), Madley-Down et al. (2022)), σε 1 μελέτη έγινε έλεγχος των επιπέδων μητρικής βιταμίνης D στο τρίτο τρίμηνο (Voltas et al. (2020), σε 4 μελέτες έγινε έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D σε κάθε τρίμηνο (López-Vicente et al. (2019), Lee et al. (2019), Cantio et al. (2023), Zhang et al. (2023)), σε 4 μελέτες έγινε έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D σε δείγμα ομφαλίου λώρου (Vinkhuysen et al. (2018), McCarthy et al. (2018), Cantio et al. (2023), Zhang et al. (2023)), ενώ σε μία μελέτη δεν έγινε έλεγχος των επιπέδων κατά την κύηση χωρίς να προσδιορίζεται σαφώς η χρονική στιγμή (Sass et al. (2020)).

Τα ποσοστά ανεπάρκειας φαίνεται να ποικίλουν στο πρώτο τρίμηνο, με την Ισπανική έρευνα των Voltas et al. (2020) να παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπάρκειας (50.2%). Στο δεύτερο τρίμηνο πάλι τα ποσοστά ποικίλουν με την έρευνα από το Τενεσί των ΗΠΑ των Melough et al. (2020) να παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό συνδυαστικά ανεπάρκειας και έλλειψης (45.6%). Στο τρίτο τρίμηνο πάλι τα μεγαλύτερα ποσοστά ανεπάρκειας εμφανίζει η έρευνα των Voltas et al. (2020) με ποσοστό 49.7%. Σημειώνεται όμως ότι σε αυτή τη μελέτη το ανώτερο όριο της ανεπάρκειας είναι τα 30nmol/L. Τέλος τα μεγαλύτερα ποσοστά ανεπάρκειας στο αίμα του ομφαλίου παρουσιάζονται στην ιρλανδική μελέτη από το Κόρκ (McCarthy et al. (2018), με ποσοστό ανεπάρκειας 45%.

Ηλικιακή επιλογή αξιολόγησης εκδηλώσεων νευροανάπτυξης

Όσον αφορά την ηλικία των απογόνων στην οποία επέλεξαν οι ερευνητές να αξιολογήσουν τη νευροανάπτυξη, 3 μελέτες αξιολόγησαν κατά τη βρεφική ηλικία (1-12 μηνών) (Mei-Zhu et al. (2018), Dhamayanti et al. (2019), Voltas et al. (2020)) με τη βοήθεια είτε επαγγελματιών υγείας είτε των γονέων, 7 έρευνες στην παιδική ηλικία (Brouwer - Brolsma et al. (2018), Vinkhuysen et al. (2018), McCarthy et al. (2018), López-Vicente et al. (2019), Melough et al. (2020), Cantio et al. (2023), Zhang et al. (2023)), 1 έρευνα στην εφηβική ηλικία (López-Vicente et al. (2019)), 1 έρευνα σε παιδιά από τη νεογνική έως την παιδική ηλικία. (Sass et al. (2020)) και 4 έρευνες σε παιδιά με ήδη διαγνωσμένη νευροαναπτυξιακή διαταραχή, χωρίς να επισημαίνεται ο χρόνος διάγνωσης της διαταραχής (Lee et al. (2019), Windham et al. (2020), Sucksdorff et al. (2021), Madley-Down et al. (2022)).

Νοητική ανάπτυξη

Οι νοητικές διαταραχές σαν έκβαση στους απογόνους διερευνήθηκαν από 9 μελέτες (McCarthy et al. (2018), Mei-Zhu et al. (2018), Windham et al. (2020), Voltas et al. (2020), Melough et al. (2020), Sass et al. (2020), Madley-Down et al. (2022), Cantio et al. (2023), Zhang et al. (2023), 6 εκ των οποίων μελέτες κοορτής, 2 μελέτες ασθενών μαρτύρων και 2 τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Συγκεντρωτικά, η Cantio et al. (2023) και η Zhang et al. (2023) ανέδειξαν θετική συσχέτιση σε μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D ομφαλικού αίματος (η πρώτη έρευνα μόνο για το άρρεν φύλο απογόνου), ενώ η McCarthy et al. (2018) καμία συσχέτιση. Στον έλεγχο δείγματος βιταμίνης D της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο η Voltas et al. (2020) και η Cantio et al. (2023) έδειξαν συσχέτιση με αυξημένες νοητικές διαταραχές στον απόγονο, ενώ η Zhang et al. (2023) μελέτη δεν βρήκε συσχέτιση. Η Mei-Zhu et al. (2018) και Melough et al. (2020) έδειξαν συσχέτιση επί ανεπάρκειας μητρικής βιταμίνης D στο μέσο της κύησης, ενώ οι McCarthy et al. (2018), Windham et al. (2020), Madley-Down et al. (2022) και Zhang et al. (2023) μελέτες δεν ανέδειξαν συσχέτιση. Και οι δύο μελέτες που έλεγξαν δείγμα αίματος μητέρας τρίτου τριμήνου δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μεταβλητές. Τέλος, η Sass et al. (2020) που χρησιμοποίησε αυξημένη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν ανέδειξε βελτίωση στα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Κινητική ανάπτυξη

Η ψυχοκινητική ανάπτυξη σαν έκβαση τους απογόνους διερευνήθηκε από 7 μελέτες (Brouwer - Brolsma et al. (2018), Mei-Zhu et al. (2018), Dhamayanti et al. (2019), López-Vicente et al. (2019), Voltas et al. (2020), Sass et al. (2020), Zhang et al. (2023)), 5 εκ των οποίων μελέτες κοορτής και 2 τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Συγκεντρωτικά, η Zhang et al. (2023) έδειξε συσχέτιση με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D ομφαλικού αίματος. Στον έλεγχο δείγματος βιταμίνης D της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο η Dhamayanti et al. (2019) έδειξε συσχέτιση με κινητικές διαταραχές στον απόγονο τόσο στους 3 όσο και στους 12 μήνες, ενώ η Zhang et al. (2023), η Voltas et al. (2020) και η Brouwer - Brolsma et al. (2018) μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση. Η Zhang et al. (2023), δεν ανέδειξε συσχέτιση με μέτρηση της μητρικής βιταμίνης D στο δεύτερο τρίμηνο, ενώ η Mei-Zhu et al. (2018), με σαφώς μικρότερο δείγμα, έδειξε συσχέτιση επί ανεπάρκειας μητρικής βιταμίνης D στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τα ίδια αποτελέσματα ανέδειξε και η Voltas et al. (2020) που έλεγξε δείγμα αίματος

μητέρας τρίτου τριμήνου ανέδειξε αρνητική συσχέτιση των παραμέτρων. Η López-Vicente et al. (2019) η οποία δεν αναφέρει συγκεκριμένο χρόνο λήψης του δείγματος κατά την κύηση, ανέδειξε συσχέτιση με συμπτωματολογία ΔΕΠΥ στα 8 έτη στους απογόνους, αλλά όχι στα 5 και 14 έτη. Τέλος, η Sass et al. (2020) που χρησιμοποίησε αυξημένη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν ανέδειξε βελτίωση στα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Γλωσσική λειτουργικότητα

Η γλωσσική λειτουργικότητα σαν έκβαση τους απογόνους διερευνήθηκε από 4 μελέτες (Mei-Zhu et al. (2018), Voltas et al. (2020), Sass et al. (2020), Zhang et al. (2023)), 2 μελέτες κοορτής και 2 τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Συγκεκριμένα, η Zhang et al. (2023) έδειξε συσχέτιση με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D ομφαλικού αίματος, αλλά όχι με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D σε κάθε τρίμηνο της κύησης. Η Voltas et al. (2020) έδειξε συσχέτιση με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D πρώτου αλλά όχι τρίτου τριμήνου. Η Mei-Zhu et al. (2018) έδειξε συσχέτιση επί ανεπάρκειας μητρικής βιταμίνης D στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τέλος, η Sass et al. (2020) που χρησιμοποίησε αυξημένη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν ανέδειξε βελτίωση στα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Κοινωνική επικοινωνία

Οι διαταραχές επικοινωνίας, σαν έκβαση στους απογόνους, διερευνήθηκαν από 9 μελέτες (Vinkhuyzen et al. (2018), McCarthy et al. (2018), Mei-Zhu et al. (2018), Dhamayanti et al. (2019), López-Vicente et al. (2019), Voltas et al. (2020), Sass et al. (2020), Madley-Down et al. (2022), Zhang et al. (2023)), 7 μελέτες κοορτής και 2 τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Συγκεντρωτικά, η συσχέτιση με τα επίπεδα βιταμίνης D σε δείγμα ομφαλίου λώρου δεν επετεύχθη σε καμία από τις 3 μελέτες που την αξιολόγησαν (Vinkhuyzen et al. (2018), McCarthy et al. (2018) και Zhang et al. (2023)). Στον έλεγχο δείγματος βιταμίνης D της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο η Dhamayanti et al. (2019) έδειξε συσχέτιση στη ηλικία των 6 μηνών και όχι στους 3 ή 12 μήνες, ενώ η Zhang et al. (2023) και η Voltas et al. (2020) μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση. Στον έλεγχο δείγματος βιταμίνης D της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο η Vinkhuyzen et al. (2018) έδειξε συσχέτιση με την ψυχο-κοινωνική λειτουργικότητα, ενώ οι McCarthy et al. (2018),

Madley-Down et al. (2022), και Zhang et al. (2023) όχι. Η Mei-Zhu et al. (2018) που ανέλυσε δείγμα αίματος μητέρας τρίτου τριμήνου ανέδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα μητρικής βιταμίνης D σχετίζονται με κοινωνικές διαταραχές στον απόγονο, ενώ οι Voltas et al. (2020) και Zhang et al. (2023) όχι. Η López-Vicente et al. (2019) η οποία δεν αναφέρει συγκεκριμένο χρόνο λήψης του δείγματος κατά την κύηση, ανέδειξε συσχέτιση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ελέγχου (5, 8 και 14 έτη). Τέλος, η Sass et al. (2020) που χρησιμοποίησε αυξημένη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D δεν ανέδειξε βελτίωση στα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Διαταραχές ΔΕΠΥ

Μία μελέτη ασθενών - μαρτύρων διαπραγματεύεται παιδιά με διαγνωσμένη ΔΕΠΥ και τη συσχέτιση με τα επίπεδα μητρικής βιταμίνης D στο πρώτο τρίμηνο (Sucksdorff et al. (2021). Τα αποτελέσματα δείχνουν σημαντικό βαθμό συσχέτισης ανάμεσα στις δύο παραμέτρους. Η μελέτη κοορτής López-Vicente et al. (2019) έδειξε αυξημένη συσχέτιση για ΔΕΠΥ σε παιδιά ηλικία 8 ετών όταν τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D κατά την κύηση ήταν μειωμένα.

Διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού

Τρεις μελέτες ερευνούν τη συσχέτιση της βιταμίνης D στην κύηση παιδιών που έχουν διαγνωστεί με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. (Lee et al. (2019), Windham et al. (2020), και Madley-Down et al. (2022)). Οι δύο έλεγξαν τα επίπεδα βιταμίνης D στα μέσα της κύησης και η τρίτη σε κάθε τρίμηνο. Σε καμία από τις τρεις έρευνες δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο συνολικό δείγμα. Μόνο στη μελέτη Lee et al. (2019) φάνηκε συσχέτιση στην ομάδα των μητέρων με σκανδιναβική καταγωγή.

4. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου, ενώ η ανεπάρκειά της σε εγκυμονούσες και λεχωίδες είναι αρκετά συχνή. Σαφής συσχέτιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην κύηση και της κακής νευροαναπτυξιακής έκβασης στους απογόνους δεν υπάρχει μέχρι σήμερα.

Αυτή η ανασκόπηση αξιολόγησε διεξοδικά το υπάρχον σύνολο των σύγχρονων επιστημονικών στοιχείων της τελευταίας δετίας σχετικά με τη σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων στους απογόνους, με σκοπό την κατανόηση αυτής της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης. Συμπεριλήφθηκαν 15 μελέτες με διαφορετικό είδος, διαφορετικά κριτήρια επιλογής δείγματος, διαφορετικές ηλικίες συμμετεχόντων, διαφορετική τοποθεσία διεξαγωγής (δεδομένα από τρεις ηπείρους), διαφορετική χρονική λήψη δείγματος αίματος κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, διαφορετικά τεχνικά μέσα αξιολόγησης της έκβασης (άλλα αντικειμενικά και άλλα υποκειμενικά), ακόμα και με ελαφρώς διαφορετικές τιμές που ορίζονταν από την κάθε μελέτη για την ανεπάρκεια, την έλλειψη και την επάρκεια της βιταμίνης D. Η ετερογένεια επομένως στο σχεδιασμό των μελετών δυσκολεύει την άντληση ασφαλών γενικευμένων συμπερασμάτων. Δυστυχώς περαιτέρω περιορισμός στα κριτήρια επιλεξιμότητας των ερευνών δεν θα μπορούσε να γίνει, καθώς ο αριθμός των μελετών δεν θα ήταν επαρκής για μία ανασκόπηση. Έτσι, τα ερωτήματα σχετικά με την αιτιότητα εξακολουθούν να υφίστανται, απαιτώντας περαιτέρω διερεύνηση μέσω διαχρονικών μελετών και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών.

Ενώ ορισμένες μελέτες πρότειναν πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων στους απογόνους, τα στοιχεία είναι μικτά και η συσχέτιση δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σε καμία υπο-κατηγορία κλινικών εκδηλώσεων ή τιμών βιταμίνης D.

Αυτό που είχε αξία να σχολιαστεί είναι ότι οι δύο έρευνες που αναδρομικά έλεγξαν τα επίπεδα βιταμίνης D σε κυήσεις παιδιών που ήταν ήδη διεγνωσμένα με ΔΕΠΥ, βρήκαν θετική συσχέτιση και οι δύο (Sucksdorff et al. (2021) και López-Vicente et al. (2019)). Αντίθετα, οι τρεις έρευνες που αναδρομικά έλεγξαν τα μητρικά επίπεδα βιταμίνης D σε κυήσεις παιδιών με διάγνωση διαταραχών αυτιστικού φάσματος (Lee et al. (2019), Windham et al. (2020), και Madley-Down et al. (2022)), σε καμία δεν αναδείχθηκε συσχέτιση των δύο παραμέτρων. Βέβαια ο αριθμός των μελετών είναι πολύ μικρός για να υπονοηθεί κάποια ασφάλεια και αξιοπιστία

σε αυτά τα ευρήματα. Φαίνεται όμως ότι αντίστοιχες αναδρομικές μελέτες μελλοντικά μπορεί να προσφέρουν περισσότερες και πιο αξιοποιήσιμες πληροφορίες.

Το σημαντικότερο κλινικό δεδομένο το οποίο εξάγεται και στο οποίο συγκλίνουν όλες οι μελέτες είναι ότι η επάρκεια βιταμίνης D στην κύηση ή τον τοκετό δεν σχετίζεται με αρνητικά νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα στον απόγονο. Σε καμία έρευνα η ομάδα των μητέρων με επάρκεια βιταμίνης D καθόλη τη διάρκεια της κύησης ή στον τοκετό, δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με νευροαναπτυξιακές εκδηλώσεις σε οποιαδήποτε ηλικία στους απογόνους.

Μεμονωμένοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών και των περιβαλλοντικών επιρροών, μπορούν να περιπλέξουν τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της νευροανάπτυξης, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Η απουσία σαφούς συσχέτισης στις πρόσφατες αυτές μελέτες υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα των παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη του παιδιού. Το πεδίο της επιστήμης της διατροφής είναι δυναμικό και η συνεχής έρευνα συνεχίζει να βελτιώνει την κατανόησή μας για το πώς διάφορα θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D, επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία και ανάπτυξη.

Μέσα από αυτή την ανασκόπηση υπογραμμίζεται η σημασία της συνεχιζόμενης έρευνας για την αποκάλυψη πιθανών σχέσεων μεταξύ της μητρικής βιταμίνης D και των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων. Προτρέπει η χρήση συγκεκριμένων και εμπειριστατωμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων με μεγαλύτερους και ετερογενείς πληθυσμούς μελέτης, ομοιογενείς τυποποιημένες μεθόδους αξιολόγησης, σύμπνοια στους ορισμούς για τη διάγνωση των διαταραχών, έλεγχο και αδρανοποίηση των συγχυτικών παραγόντων. Προχωρώντας στην κατανόησή μας για αυτές τις κρίσιμες αλληλεπιδράσεις, μπορούμε να φιλοδοξούμε να βελτιώσουμε τη νευροανάπτυξη των μελλοντικών γενεών.

Λόγω της υψηλής συχνότητας ανεπάρκειας βιταμίνης D σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο παρακολούθησης και αντιμετώπισης των ελλείψεων βιταμίνης D στις γυναίκες αυτές, σαν ρουτίνα στην περιγεννητική φροντίδα, ειδικά σε περιοχές με περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν συστήνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, εξατομικεύοντας τις ανάγκες που έχει η κάθε γυναίκα.

Abstract

Background: Maternal nutrition during pregnancy plays a crucial role in fetal development, including neurodevelopmental outcomes in offspring. Fetal neurodevelopment seems to be affected by genetic as well as intrauterine and extrauterine factors. There is evidence about the biological role of vitamin D and its receptor in the pathology of abnormal cognitive, communicative functions and mental illnesses. The high percentage of hypovitaminosis D worldwide has become a global health problem that affects all ages, mostly because of its insufficient dietary intake. Maternal 25-hydroxyvitamin D is transferred easily across the placenta, contrarily to breast milk whose secretion is limited, and associated with the process of brain development.

Aim: The aim of this review is to provide an overview of the recent research data in the literature as there is great research interest and new information on the effects of vitamin D deficiency on physical and mental health, in conjunction with the widespread increase in the diagnosis of neurodevelopmental disorders.

Methods: Review of research studies in the literature over the past five years, investigating associations between maternal vitamin D levels during pregnancy and neurodevelopmental outcomes in offspring.

Results: Briefly, the evidence of the studies do not lead to any clear or safe conclusion of association in any category of neurodevelopmental disorders. However, all studies agree that vitamin D sufficiency during pregnancy or childbirth is not related to the appearance of neurodevelopmental manifestations in the offspring.

Conclusions: There is need for specific research protocols in larger study populations, standardized assessment methods and definitions of the diagnosis of disorders, control and neutralization of confounding factors.

Key words: vitamin d, maternal vitamin d, vitamin d sufficiency, vitamin d deficiency, vitamin d insufficiency, pregnancy, brain, infant, fetus, newborn, neonate, prenatal screening, neurodevelopmental disorders, neurodevelopment, intellectual disability (ID), communication disorders, autism spectrum disorder (ASD), attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD), neurodevelopmental motor disorders

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων και των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων στους απογόνους. Η εμβρυϊκή νευροανάπτυξη φαίνεται να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από ενδομήτριους και εξωμήτριους παράγοντες. Υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον βιολογικό ρόλο της βιταμίνης D και του υποδοχέα της στην παθοφυσιολογία γνωστικών, επικοινωνιακών διαταραχών και ψυχικών ασθενειών. Η μητρική 25-υδροξυβιταμίνη D μεταφέρεται εύκολα μέσω του πλακούντα, σε αντίθεση με το μητρικό γάλα στο οποίο η έκκριση είναι περιορισμένη, και φαίνεται να σχετίζεται με τη διαδικασία ανάπτυξης του εμβρυϊκού εγκεφάλου.

Σκοπός: Στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να ταξινομηθούν τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα της βιβλιογραφίας καθώς υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον και νέες πληροφορίες για τις επιδράσεις της έλλειψης βιταμίνης D στη σωματική και ψυχική υγεία σε συνδυασμό με την ευρεία αύξηση της διάγνωσης νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Υλικά και Μέθοδοι: Ανασκόπηση των πρωτότυπων ερευνητικών μελετών της βιβλιογραφίας την τελευταία πενταετία, που διερευνούν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων στους απογόνους.

Αποτελέσματα: Συνολικά τα στοιχεία των μελετών δεν οδηγούν σε σαφή και ασφαλή συμπεράσματα συσχέτισης σε καμία υποκατηγορία νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Όλες οι μελέτες συγκλίνουν όμως ότι η επάρκεια βιταμίνης D στην κύηση ή τον τοκετό δεν σχετίζεται με εμφάνιση νευροαναπτυξιακών εκδηλώσεων στον απόγονο.

Συμπεράσματα: Υπάρχει ανάγκη χρήσης συγκεκριμένων και εμπεριστατωμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων σε μεγαλύτερους πληθυσμούς μελέτης, ομοιογενείς-τυποποιημένες μεθόδους αξιολόγησης και ορισμούς για τη διάγνωση των διαταραχών, έλεγχο και αδρανοποίηση των συγχυτικών παραγόντων.

Λέξεις - κλειδιά: βιταμίνη d, μητρική βιταμίνη d, επάρκεια βιταμίνης d, έλλειψη βιταμίνης d, ανεπάρκεια βιταμίνης d, εγκυμοσύνη, κύηση, εγκέφαλος, βρέφος, έμβρυο, νεογνό, νεογνό, προγεννητικός έλεγχος, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, νευροανάπτυξη, νοητική αναπηρία, διαταραχές επικοινωνίας, διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ), διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), νευροαναπτυξιακές κινητικές διαταραχές, ειδικές μαθησιακές δυσκολίες

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alex D. White, Jean-Pierre Vilardaga, Chapter 10 - GPCR Signaling in Ca²⁺ Homeostasis: The PTH Type 1 and Calcium-Sensing Receptors, Cellular Endocrinology in Health and Disease (Second Edition), Academic Press, 2021, Pages 219-227.
- Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:108-118.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders . Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- Arshad R, Sameen A, Murtaza MA, Sharif HR, lahtisham-UI-Haq, Dawood S, Ahmed Z, Nemat A, Manzoor MF. Impact of vitamin D on maternal and fetal health: A review. *Food Sci Nutr.* 2022 Jul 7;10(10):3230-3240.
- Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022 Mar;92(2):118-125
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29.
- Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res.* 2019 Sep;41(9):827-835.
- Blesson A, Cohen JS. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Apr 1;10(4):a036533.
- Bordeleau M, Fernández de Cossío L, Chakravarty MM, Tremblay MÉ. From Maternal Diet to Neurodevelopmental Disorders: A Story of Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jan 15;14:612705.
- Brouwer-Brolsma EM, Vrijkotte TGM, Feskens EJM. Maternal vitamin D concentrations are associated with faster childhood reaction time and response speed, but not with motor fluency and flexibility, at the age of 5-6 years: the Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) Study. *Br J Nutr.* 2018 Aug;120(3):345-352.
- Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. *Children (Basel).* 2022 Dec 24;10(1):31.
- Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):183-193.
- Cantio E, Bilenberg N, Nørgaard SM, Beck IH, Möller S, Cantio C, Jensen TK, Mortensen NB, Rasmussen A, Christesen HBT. Vitamin D status in pregnancy and childhood associates

with intelligence quotient at age 7 years: An Odense child cohort study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2023 Jul;57(7):1062-1072.

Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244.

Chi MZ, Zhu L, Zhang ZL, Jin FF, Shao HR, Zheng JY, Wu C, Hu GQ. The Relationship between Maternal Serum Vitamin D Levels and Infant Neurodevelopment and Anthropometry: A Prospective Observational Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(2):161-167.

Cirulli F, De Simone R, Musillo C, Ajmone-Cat MA, Berry A. Inflammatory Signatures of Maternal Obesity as Risk Factors for Neurodevelopmental Disorders: Role of Maternal Microbiota and Nutritional Intervention Strategies. *Nutrients*. 2022 Jul 30;14(15):3150.

Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*. 2021 Oct 8;13(10):3530.

Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15;453:131-143.

Curtis EM, Moon RJ, D'Angelo S, Crozier SR, Bishop NJ, Gopal-Kothandapani JS, Kennedy SH, Papageorghiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Schoenmakers I, Prentice A, Inskip HM, Godfrey KM, Javaid MK, Eastell R, Cooper C, Harvey NC; MAVIDOS Trial Group. Pregnancy Vitamin D Supplementation and Childhood Bone Mass at Age 4 Years: Findings From the Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) Randomized Controlled Trial. *JBMR Plus*. 2022 Jun 11;6(7):e10651.

Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull*. 2018 Jun 1;126(1):57-77.

Daliry A, Pereira ENGDS. Role of Maternal Microbiota and Nutrition in Early-Life Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*. 2021 Oct 9;13(10):3533.

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14;(1):CD008873.

DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm*. 2016;100:1-20.

Dhamayanti M, Noviandhari A, Supriadi S, Judistiani RT, Setiabudiawan B. Association of maternal vitamin D deficiency and infants' neurodevelopmental status: A cohort study on vitamin D and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *J Paediatr Child Health*. 2020 Jan;56(1):16-21.

Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;21(6):410-417.

Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 15;13:860110.

Drugs and Lactation Database. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Vitamin D. [Updated 2022 Sep 19].

Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011 Aug;22(6):629-36.

Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013 Jan;34(1):47-64.

Eyles DW. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus.* 2020 Oct 18;5(1):e10419.

Freedman R, Hunter SK, Law AJ, Clark AM, Roberts A, Hoffman MC. Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. *Schizophr Res.* 2022 Sep;247:16-25.

Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports. *Nutrients* 2018, 10, 953.

García-Serna AM, Morales E. Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020 Oct;25(10):2468-2481.

George AS, Mathew MC, Mathew A, Jacob SS, Raj JM. Prevalence and Risk Factors of Hypovitaminosis-D in Children with Cognitive and Movement Disorders. *Indian J Pediatr.* 2019 Sep;86(9):777-783.

Gould JF, Anderson AJ, Yelland LN, Smithers LG, Skeaff CM, Zhou SJ, Gibson RA, Makrides M. Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *J Paediatr Child Health.* 2017 Jan;53(1):75-83.

Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, Cannell JJ, Pludowski P, Lappe JM, Pittaway M, May P. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients.* 2015 Feb 27;7(3):1538-64.

Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J Clin Med.* 2021 Feb 19;10(4):861.

Han, V.X., Patel, S., Jones, H.F. et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol* 17, 564–579 (2021).

Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):657-69.

Heland S, Fields N, Ellery SJ, Fahey M, Palmer KR. The role of nutrients in human neurodevelopment and their potential to prevent neurodevelopmental adversity. *Front Nutr.* 2022 Nov 22;9:992120.

Ideraabdullah FY, Belenchia AM, Rosenfeld CS, Kullman SW, Knuth M, Mahapatra D, Bereman M, Levin ED, Peterson CA. Maternal vitamin D deficiency and developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Endocrinol.* 2019 Mar 1:JOE-18-0541.R2.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Irie K, Doi M, Usui N, Shimada S. Evolution of the Human Brain Can Help Determine Pathophysiology of Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2022 Apr 1;16:871979.

Ismail FY, Shapiro BK. What are neurodevelopmental disorders? *Curr Opin Neurol.* 2019 Aug;32(4):611-616.

Janbek J, Specht IO, Heitmann BL. Associations between vitamin D status in pregnancy and offspring neurodevelopment: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2019 May 1;77(5):330-349.

Jäpelt, Rie & Jakobsen, Jette. Vitamin D in plants: A review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science.* 2013; 4. 136. 10.3389/fpls.2013.00136.

Jones G. 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect.* 2022;11(4):e210594.

Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2018 Sep;86:112-123.

Keim SA, Bodnar LM, Klebanoff MA. Maternal and cord blood 25(OH)-vitamin D concentrations in relation to child development and behaviour. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014 Sep;28(5):434-44.

Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Dec 5;347(1-2):121-7.

Khodosevich K, Sellgren CM. Neurodevelopmental disorders-high-resolution rethinking of disease modeling. *Mol Psychiatry.* 2023 Jan;28(1):34-43.

Kiely ME, McCarthy EK, Hennessy Á. Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. *Proc Nutr Soc.* 2021 Aug;80(3):290-302.

Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010 Jan;74(1):71-5.

Lapp HE, Hunter RG. Early life exposures, neurodevelopmental disorders, and transposable elements. *Neurobiol Stress*. 2019 May 21;11:100174.

Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):179-192.

Laurent MR, Gielen E, Pauwels S, Vanderschueren D, Bouillon R. Hypervitaminosis D associated with tanning bed use: A case report. *Ann Intern Med* 2017;166:155-6.

Lee BK, Eyles DW, Magnusson C, Newschaffer CJ, McGrath JJ, Kvaskoff D, Ko P, Dalman C, Karlsson H, Gardner RM. Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. *Mol Psychiatry*. 2021 May;26(5):1578-1588.

López-Vicente M, Sunyer J, Lertxundi N, González L, Rodríguez-Dehli C, Espada Sáenz-Torre M, Vrijheid M, Tardón A, Llop S, Torrent M, Ibarluzea J, Guxens M. Maternal circulating Vitamin D3 levels during pregnancy and behaviour across childhood. *Sci Rep*. 2019 Oct 15;9(1):14792.

Madley-Dowd P, Dardani C, Wootton RE, Dack K, Palmer T, Thurston R, Havdahl A, Golding J, Lawlor D, Rai D. Maternal vitamin D during pregnancy and offspring autism and autism-associated traits: a prospective cohort study. *Mol Autism*. 2022 Nov 12;13(1):44.

Magdalon J, Mansur F, Teles E Silva AL, de Goes VA, Reiner O, Sertié AL. Complement System in Brain Architecture and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2020 Feb 5;14:23.

Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022 May 1;14(9):1900.

Marzena Szkodo MOR, Micai M, Caruso A, Fulceri F, Fazio M, Scattoni ML. Technologies to support the diagnosis and/or treatment of neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Feb;145:105021.

Mazahery H, Camargo CA Jr, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients*. 2016 Apr 21;8(4):236.

McCarthy EK, Murray DM, Malvisi L, Kenny LC, O'B Hourihane J, Irvine AD, Kiely ME. Antenatal Vitamin D Status Is Not Associated with Standard Neurodevelopmental Assessments at Age 5 Years in a Well-Characterized Prospective Maternal-Infant Cohort. *J Nutr*. 2018 Oct 1;148(10):1580-1586.

Melough MM, Murphy LE, Graff JC, Derefinco KJ, LeWinn KZ, Bush NR, Enquobahrie DA, Loftus CT, Kocak M, Sathyanarayana S, Tylavsky FA. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D

during Gestation Is Positively Associated with Neurocognitive Development in Offspring at Age 4-6 Years. *J Nutr.* 2021 Jan 4;151(1):132-139.

Micai M, Fulceri F, Caruso A, Guzzetta A, Gila L, Scattoni ML. Early behavioral markers for neurodevelopmental disorders in the first 3 years of life: An overview of systematic reviews. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Sep;116:183-201.

Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept . *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Mar;22(1):65-72.

Mukherjee SB. Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2017 Apr;84(4):307-314.

Nishikawa M, Yasuda K, Takamatsu M, Abe K, Okamoto K, Horibe K, Mano H, Nakagawa K, Tsugawa N, Hirota Y, Horie T, Hinoi E, Okano T, Ikushiro S, Sakaki T. Generation of novel genetically modified rats to reveal the molecular mechanisms of vitamin D actions. *Sci Rep.* 2020 Mar 30;10(1):5677.

Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci.* 2020 Aug;43(8):608-621.

Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Oct;32(5):316-321.

Pet MA, Brouwer-Brolsma EM. The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. *Adv Nutr.* 2016 Jul 15;7(4):665-78.

Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):87.

Principi N, Esposito S. Vitamin D Deficiency During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Front Psychiatry.* 2020 Jan 31;10:987.

Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020 Dec;41(3):103-126.

Sánchez-Hernández D, Anderson GH, Poon AN, Pannia E, Cho CE, Huot PSP, Kubant R. Maternal fat-soluble vitamins, brain development, and regulation of feeding behavior: an overview of research. *Nutr Res.* 2016 Oct;36(10):1045-1054.

Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 8;21(18):6573.

Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child.* 2016 Feb;101(2):190-2.

Sass L, Vinding RK, Stokholm J, Bjarnadóttir E, Noergaard S, Thorsen J, Sunde RB, McGrath J, Bønnelykke K, Chawes B, Bisgaard H. High-Dose Vitamin D Supplementation in

Pregnancy and Neurodevelopment in Childhood: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2026018.

Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1656.

Singh P, Trivedi N. Tanning beds and hypervitaminosis D: A case report. *Ann Intern Med* 2014;160:810-1.

Sourander A, Upadhyaya S, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Silwal S, Sucksdorff M, McKeague IW, Brown AS. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2021 Dec 1;90(11):790-797.

Specht IO, Janbek J, Thorsteinsdottir F, Frederiksen P, Heitmann BL. Neonatal vitamin D levels and cognitive ability in young adulthood. *Eur J Nutr*. 2020 Aug;59(5):1919-1928.

Sucksdorff M, Brown AS, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Gyllenberg D, Sourander A. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):142-151.e2.

Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, Iizuka H, Hatta T. Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 May;59(3):81-87.

Uçar N, Grant WB, Peraita-Costa I, Morales Suárez-Varela M. How 25(OH)D Levels during Pregnancy Affect Prevalence of Autism in Children: Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Jul 31;12(8):2311.

Veena SR, Gale CR, Krishnaveni GV, Kehoe SH, Srinivasan K, Fall CH. Association between maternal nutritional status in pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence; a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Aug 12;16:220.

Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):240-246.

Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, White T, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*. 2017 Apr 10;3(2):85-90.

Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arija V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2020 Oct 19;12(10):3196.

Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*. 2012 Mar;4(3):208-30.

Wang J, Huang H, Liu C, Zhang Y, Wang W, Zou Z, Yang L, He X, Wu J, Ma J, Liu Y. Research Progress on the Role of Vitamin D in Autism Spectrum Disorder. *Front Behav Neurosci*. 2022 May 10;16:859151.

Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, Jia F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Apr;25(4):341-50.

Wang Z, Ding R, Wang J. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Dec 29;13(1):86.

Williams SE. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2022 Mar 1;89(3):154-160.

Windham GC, Pearl M, Poon V, Berger K, Soriano JW, Eyles D, Lyall K, Kharrazi M, Croen LA. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy in Association With Autism Spectrum Disorders (ASD) or Intellectual Disability (ID) in Offspring; Exploring Non-linear Patterns and Demographic Sub-groups. *Autism Res*. 2020 Dec;13(12):2216-2229.

Zhang Y, Zhou CY, Wang XR, Jiao XT, Zhang J, Tian Y, Li LL, Chen C, Yu XD. Maternal and neonatal blood vitamin D status and neurodevelopment at 24 months of age: a prospective birth cohort study. *World J Pediatr*. 2023 Sep;19(9):883-893.

Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. *Autism Res*. 2020 Oct;13(10):1634-1658.