



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Ανεπάρκεια Βιταμίνης D και Χορήγηση Συμπληρωμάτων στα
Παιδιά»

Ηλιάδου Ειρήνη AM: 2825

Πλαγάκη Μαρία AM: 2823

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ταβλαδάκη Θεονύμφη (επιβλέπουσα)

Σφακιανάκη Ειρήνη

Νεοφώτιστου Ελευθερία

ΣΗΤΕΙΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2022



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS for the Undergraduate Degree

«Vitamin D deficiency and Supplementation in Children»

Iliadou Eirini YD 2825

Plagaki Maria YD 2823

Three-member Examination Committee

Tavladaki Theonymfi (supervisor)

Sfakianaki Eirini

Neofotistou Eleftheria

SITIA, OKTOBER 2022

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε από τις φοιτήτριες του Τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου, Ηλιάδου Ειρήνη και Πλαγάκη Μαρία. Με την ολοκλήρωσή της, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τη κυρία Ταβλαδάκη Θεονύμφη, αρχικά που δέχτηκε το ρόλο της Επιβλέπουσας Καθηγήτριας, και έπειτα για την καθοδήγηση που μας παρείχε στην πορεία. Αποτελώντας έργο ομαδικής δουλειάς, την αφιερώνουμε στην συνεργασία και τη φιλία μας.

Περίληψη

Η βιταμίνη D είναι μια βασική ορμόνη στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου και παίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία των οστών, ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία, όταν μπορεί να εμφανιστεί διατροφική ραχίτιδα και μειωμένη απόκτηση οστικής μάζας. Τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον των ερευνητών είναι ιδιαίτερα αυξημένο για την βιταμίνη D, διότι ξεδιπλώνει πολυάριθμες δράσεις, που δε σχετίζεται αποκλειστικά με την υγεία των οστών και το μεταβολισμό του ασβεστίου. Η παιδική και εφηβική ηλικία είναι σημαντική περίοδος για την ομαλή ανάπτυξη των οστών και γενικότερα για τη σωστή σωματική ανάπτυξη του παιδιού. Οι διατροφικές απαιτήσεις είναι ιδιαίτερα αυξημένες όπως αντίστοιχα είναι αυξημένες και οι απαιτήσεις σε βιταμίνη D. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σχετικά με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D 25(OH)D στον πληθυσμό και ειδικότερα σε παιδιά και εφήβους. Παρά την αποδεδειγμένη σημασία της, μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού πάσχει από ανεπάρκεια βιταμίνης D με ομάδες υψηλού κινδύνου τα παιδιά και εφήβους. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε αυτή τη κρίσιμη ηλικία μπορεί να προκαλέσει ραχίτιδα στα παιδιά και σημαντικές έξω-σκελετικές συννοσηρότητες όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα και η παχυσαρκία. Αυτό προκύπτει λόγω ότι η βιταμίνη D εκτός από μια λιποδιαλυτή βιταμίνη έχει ρόλο ορμόνης στο σώμα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών, ενδείκνυται σε καταστάσεις στις οποίες διαπιστώνεται ανεπάρκεια βιταμινών, είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης ορισμένων τροφίμων είτε λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης. Ολοένα και περισσότερες επιστημονικές δημοσιεύσεις αποδεικνύουν τη θετική επίδραση της λήψης των συμπληρωμάτων στα επίπεδα της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια πληθώρα συστάσεων σχετικά με τη ιδανική δόση συμπληρώματος, σε κάθε εύρος ηλικίας και ειδικότερα από την εμβρυική έως και την εφηβική ηλικία. Η ανάπτυξη των φαρμακευτικών ικανοτήτων των συμπληρωμάτων βιταμίνης D έχει δημιουργήσει πολλαπλούς τρόπους χορήγησης στα άτομα με ανεπάρκεια, για αυτό αναφορικά με τη χρήση τους, η αποτελεσματικότητά τους επηρεάζεται από κάποιους ανεξάρτητους

παράγοντες και το συνολικό σχήμα δοσολογίας, δηλαδή τον τρόπο χορήγησης, τη δόση και το χρονικό διάστημα που πρέπει να χορηγείται κάθε μορφής συμπληρώματος βιταμίνης D.

Λέξεις – Κλειδιά

βιταμίνη D, παιδιά, συστάσεις, ανεπάρκεια, συμπληρώματα, ραχίτιδα.

Abstract

Vitamin D is a key hormone in the setting of the metabolism of calcium and phosphorus and plays an important role in bone health, in particular during childhood, when nutritional rickets can occur as well as lower bone mass development. In recent decades, the interest of researchers is particularly elevated for vitamin D, as it is key in numerous actions that are not exclusively related to bone health and calcium metabolism. Childhood and adolescence is an important period for the smooth development of the bones and in general for the correct physical recast of the child. Nutritional requirements are particularly increased, just as much as the requirements in vitamin D are increased. In recent years there is heightened interest regarding reduced levels of vitamin D 25(OH)D in the general population and especially in children and adolescents. Despite its proven importance, a large percentage of the population suffers from vitamin D deficiency with children and adolescents being in high risk. Vitamin D deficiency in this critical age can cause rickets in children and serious exoskeleton comorbidities, such as autoimmune diseases and obesity. This is due to the fact that vitamin D, in addition to being fat-soluble vitamin, has a hormonal role in the body and plays an important role in immune system function. Taking vitamin supplements is indicated in situations where a vitamin deficiency is found, either due to reduced intake of certain foods or due to insufficient absorption. More and more scientific publications prove the positive effect of taking vitamin D supplements, resulting in a plethora of recommendations regarding the ideal dose of the supplement in every age range, and in particular from fetal to adolescence. The development of the medicinal abilities of vitamin D supplements has created multiple ways of administering it to people with deficiency, which is why their effectiveness is influenced by some independent factors and the overall dosage framework, i.e. the method of administration, the dose, and the period of time that any form of vitamin D supplement should be given.

Keywords

vitamin D, children, recommendations, insufficiency, supplements, rickets.

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	xi
Κατάλογος Πινάκων	xii
Συνοτομογραφίες & Ακρωνύμια	xiii
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1: Βιταμίνη 25(OH)D	3
1.1. Ορισμός.....	3
1.2. Παραγωγή Βιταμίνης D	4
1.2.1. Μεταβολισμός Βιταμίνης D – Ενεργός Μορφή	4
1.2.2. Ρόλος Βιταμίνης D.....	7
1.3. Πηγές Πρόσληψης	9
1.3.1. Διαιτητικές Πηγές Πρόσληψης.....	9
1.3.2. Δερματική Σύνθεση Βιταμίνης D	12
1.4. Επίπεδα στο Αίμα	14
1.4.1. Ορισμοί Ανεπάρκειας	16
1.4.2. Αιτίες Ανεπάρκειας.....	17
1.4.3. Επιπολασμός Ανεπάρκειας	18
Κεφάλαιο 2 : Σπουδαιότητα Βιταμίνης D στα παιδιά	20
2.1. Ανάγκες και Απαιτήσεις Παιδιών.....	21
2.1.1. Ορισμός Επιπέδων 25(OH)D στο Αίμα.....	23
2.2. Επιπολασμός Ανεπάρκειας στα Παιδιά	25
2.3. Παράγοντες Κινδύνου για Ανεπάρκεια Βιταμίνης D	27

2.4. Συσχέτιση Βιταμίνης D και Εμβρυικής Ζωής	32
Κεφάλαιο 3 : Ανεπάρκεια Βιταμίνης D και Συνοσυρότητες	36
3.1. Ραχίτιδα.....	36
3.2. Έξω-σκελετικές Συνοσυρότητες.....	40
3.2.1. Παχυσαρκία	40
3.2.2. Ασθμα	44
3.2.3. Covid-19	47
3.2.4. Αυτοάνοσα Νοσήματα.....	49
Κεφάλαιο 4 : Χορήγηση Συμπληρωμάτων στα Παιδιά.....	57
4.1. Συστάσεις Χορήγησης Συμπληρωμάτων.....	58
4.1.1. Βρέφη 0-12 μηνών.....	58
4.1.2. Πρόωρα Βρέφη	59
4.1.3. Παιδιά ηλικίας 1-18 ετών.....	63
4.2. Σύγκριση Μεταβολίτων Βιταμίνης D	65
4.3. Τοξικότητα Συμπληρωμάτων Βιταμίνης D	68
4.4. Συχνότητα Χορήγησης Συμπληρώματος.....	71
4.5. Ενισχυμένα Τρόφιμα.....	73
Συμπεράσματα	75
Βιβλιογραφία	78

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

<i>Εικόνα 1-1 Δομή Ισομορφών Βιταμίνης D</i>	
3	
<i>Εικόνα 1-2 Πηγές, Σύνθεση και Μεταβολισμός Βιταμίνης D</i>	6
<i>Εικόνα 1-3 Δερματική Σύνθεση Βιταμίνης D</i>	13
<i>Σχήμα 1-1 Βιοδιαθεσιμότητα Βιταμίνης D</i>	15
<i>Σχήμα 2-1 Εποχιακή Διακύμανση Επιπέδων Βιταμίνης D</i>	30
<i>Σχήμα 2-2 Διακύμανση Επιπέδων Βιταμίνης D συναρτήσει της εποχής και της μηνιαίας ηλιακής έκθεσης</i>	31

Κατάλογος Πινάκων

<i>Πίνακας 1-1 Περιεκτικότητα τροφίμων σε βιταμίνη D</i>	11
<i>Πίνακας 2-1 Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς για τη βιταμίνη D, ως χοληκαλσιφερόλη στα παιδιά.....</i>	22
<i>Πίνακας 2-2 Όρια για τον ορισμό επιπέδων της 25(OH)D στον ορό στην απιδική ηλικία...24</i>	
<i>Πίνακας 3-1 Δόσεις Βιταμίνης D για τη θεραπεία της ραχίτιδας</i>	38

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

AAP	Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής
AI	Επαρκείς προσλήψεις
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
DBP	Τρανσικαλσιφερίνη
DRI's	Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς
DXA	Απορρόφηση ακτινογραφίας διπλής ενέργειας
EAP	Ευρωπαϊκή Ακαδημία Παιδιατρικής
EAR	Εκτιμώμενη μέση εκτίμηση
ESPHGAN	Ευρωπαϊκή Ακαδημία για Παιδιατρική Γαστρεντερολογία Ηπατολογία και Διατροφή
EFSA	Ευρωπαϊκή ασφάλεια τροφίμων
FDA	Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
LBW	Χαμηλού βάρους γέννησης
IgE	Ανοσοσφαιρίνη E
IOM	Ινστιτούτο ιατρικής
MBD	Μεταβολική νόσος οστών
PTH	Παραθυρεοειδής ορμόνη
RDA	Συνιστώμενες διαιτητικές δόσεις
RCT	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
SACN	Συμβουλευτική επιτροπή Ηνωμένου Βασιλείου για τη διατροφή
T1D	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
Th2	T-λεμφοκύτταρα

Εισαγωγή

Η βιταμίνη D ή καλσιφερόλη είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία κατέχει θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου και, ειδικότερα, στις οδούς που εμπλέκονται στην ανοργανοποίηση των οστών και την απόκτηση οστικής μάζας. Την τελευταία δεκαετία έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στην επάρκεια των επιπέδων της 25(OH)D, της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D, στο αίμα. Ο ορισμός και η συνάφεια της ανεπάρκειας βιταμίνης D έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα (Cashman, et al., 2016). Η υποβιταμίνωση D στην παιδική ηλικία είναι ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο νέος τρόπος ζωής, οι τρέχουσες «επιδημίες» παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους παγκοσμίως και άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο και να ευνοήσουν την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D. Επιπλέον, η έκφραση του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) σε όλα σχεδόν τα ανθρώπινα κύτταρα υποδηλώνει, ή ακόμα και τεκμηριώνει, έναν πιο διαδεδομένο ρόλο της βιταμίνης D για τη γενική υγεία, μια ιδέα που υποστηρίζεται από διάφορες πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες (Holick, 2017, Bouillon et al., 2019, Maretzke et al., 2020). Τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συναντώνται ολοένα και περισσότερο σε παιδιά και εφήβους και προβληματίζει το γεγονός ότι συχνά τα χαμηλά επίπεδά της σχετίζονται με ποικίλες νοσηρότητες τόσο σκελετικές όσο και μη (Antonucci et al., 2018).

Στις αρχές του 21ου αιώνα, αρκετές μελέτες εντόπισαν τα επίπεδα της 25(OH)D που είναι απαραίτητα για τη βελτιστοποίηση της απορρόφησης ασβεστίου, την ομαλοποίηση των επιπέδων της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) στον ορό και τη βελτιστοποίηση της ανοργανοποίησης των οστών. Η μέτρηση της συνολικής συγκέντρωσης 25(OH)D στην κυκλοφορία, λόγω της μεγάλης ημιζωής και της υψηλής συγκέντρωσης που παρουσιάζει, αποτελεί έναν ισχυρό και αξιόπιστο βιοδείκτη της διατροφικής κατάστασης του ενδοκρινικού συστήματος (Castano et al., 2022). Η κατάσταση της παιδικής βιταμίνης D σχετίζεται με την αποφυγή της ραχίτιδας, μια ασθένεια των οστών. Η παιδική ηλικία είναι μια περίοδος μεγάλης ανάπτυξης των οστών και, ως εκ τούτου, η προσοχή στη βιταμίνη D που απαιτείται για τη διασφάλιση της υγείας των οστών στην παιδική ηλικία είναι επιτακτική. Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την παιδική υγεία των οστών είναι περιορισμένες και διφορούμενες ως προς τα αποτελέσματά

τους. (S. N. Taylor, 2020). Παράλληλα, και οι κατευθυντήριες γραμμές μεγάλων οργανισμών υγείας παρουσιάζουν μια ετερογένεια ως προς τις κατάλληλες τιμές ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης D και συμπλήρωσης από τον παιδιατρικό πληθυσμό (Saggese et al., 2018, Gentile & Chiarelli, 2021).

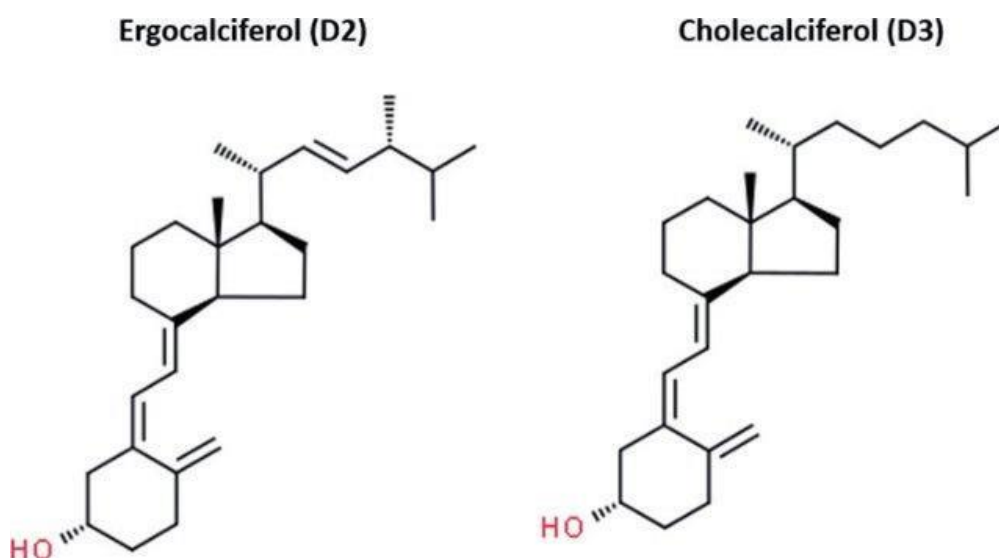
Ο σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής αφηγηματικής ανασκόπησης είναι να περιγράψει, αφενός τη σημασία της βιταμίνης D, τους παράγοντες κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης D και τη σχετική κλινική εικόνα, και αφετέρου την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης του ελλείμματος με συμπληρώματα διατροφής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Παράλληλα, γίνεται αναφορά στις πρόσφατες συστάσεις διάφορων επιστημονικών οργανισμών ως προς τα βέλτιστα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα, την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη, καθώς και τα ασφαλή και αποτελεσματικά όρια λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, τονίζοντας τις διαφορούμενες απόψεις που επικρατούν ανάμεσα στους ειδικούς.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την υλοποίηση της εργασίας συμπεριλάμβανε την αναζήτηση σε επιλεγμένους ιστοτόπους και μηχανές αναζήτησης όπως Pubmed, Google Scholar, Scopus. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “ανεπάρκεια βιταμίνης D”, “παιδιά”, “συμπληρώματα βιταμίνης D”, “συστάσεις”, “ραχίτιδα”. Τα κριτήρια επιλογής των σχετικών ερευνών ήταν κυρίως η ημερομηνία συγγραφής και ο πληθυσμός που μελετούσαν. Επιλέχθηκαν μελέτες που ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ερευνητικές, ελεγχόμενες δοκιμές, συσχετίσεως, επιδημιολογικές, ανασκοπήσεις και μετάαναλύσεις της τελευταίας δεκαετίας (2012-2022) και είχαν ως δείγμα κυρίως ευρωπαϊκό παιδιατρικό πληθυσμό. Για την κατανόηση των βιολογικών μονοπατιών και λειτουργιών της βιταμίνης D, επιλέχθηκαν επιστημονικά άρθρα με μια μεγαλύτερη ευελιξία στην χρονολογία (2007-2022).

Κεφάλαιο 1: Βιταμίνη 25(OH)D

1.1. Ορισμός

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία αποτελείται από δύο ισομορφές, την εργοκαλσιφερόλη, γνωστή ως βιταμίνη D₂, και την χοληκαλσιφερόλη, γνωστή ως βιταμίνη D₃. Η βιταμίνη D₂ ή εργοκαλσιφερόλη παράγεται από φυτά και μύκητες και η βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη είναι ζωικής προέλευσης (Ramasamy, 2020). Η βιταμίνη D₃ εκτός από τα τρόφιμα, σχηματίζεται επίσης, ενδογενώς στο δέρμα κατά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η βιταμίνη D₂ λαμβάνεται μέσω της διατροφής από συμπληρώματα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα (Giustina et al., 2019, Lips et al., 2019). Οι δυο μορφές διαφέρουν χημικά στις πλευρικές τους αλυσίδες, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1-1** (F. Bokhari & Albaik, 2020). Αυτές οι δομικές διαφορές μεταβάλλουν τη δέσμευσή τους με την πρωτεΐνη-φορέα πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D (DBP) και τον μεταβολισμό τους, ωστόσο η βιολογική δραστηριότητά τους είναι συγκρίσιμη (Bikle, 2021).



Εικόνα 1-1 Δομή Ισομορφών Βιταμίνης D (F. Bokhari & Albaik, 2020).

Η εργοκαλσιφερόλη και η χοληκαλσιφερόλη αποτελούν τους σημαντικότερους εκπροσώπους της βιταμίνης D και ονομάστηκαν έτσι καθώς αποτελούν πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης που ρυθμίζει το μεταβολισμό και την ομοιοστάση του ασβεστίου (καλσιφερόλη = φέρω + calcium). Η χοληκαλσιφερόλη στο ήπαρ και στους νεφρούς μετατρέπεται ενζυμικά σε 1,25-διυδροξύ-χοληκαλσιφερόλη, την ορμόνη που ρυθμίζει την ισορροπία της εναπόθεσης ασβεστίου και κινητοποίησής του από τα οστά (Pilz et al., 2018).

1.2. Παραγωγή Βιταμίνης D

Υπάρχουν δύο διαφορετικά μονοπάτια που ακολουθούν οι δύο πηγές της βιταμίνης D. Όταν η βιταμίνη D λαμβάνεται μέσω της διατροφής ως D₃ ή D₂, απορροφάται στο λεπτό έντερο, και μέσω των χυλομικρών μεταφέρεται δια του λεμφικού συστήματος στην ηπατική κυκλοφορία. Για αυτή την διαδικασία είναι απαραίτητη η παρουσία διαιτητικών λιπών τα οποία διεγείρουν την παραγωγή της παγκρεατικής λιπάσης και των χολικών οξέων. Αντίστοιχα, η ενδογενής σύνθεση της βιταμίνης D, προϋποθέτει την απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας από την 7-δευδροχοληστερόλη ώστε να σχηματιστεί η βιταμίνη D₃ (J. Y. Lee et al., 2013). Και οι δύο μορφές υφίστανται υδροξυλίωση στο ήπαρ για να δημιουργήσουν τη μορφή αποθήκευσης βιταμίνης D, 25-υδροξύ-βιταμίνη D, γνωστή ως 25(OH)D, καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη (Bikle, 2021).

1.2.1. Μεταβολισμός Βιταμίνης D – Ενεργός Μορφή

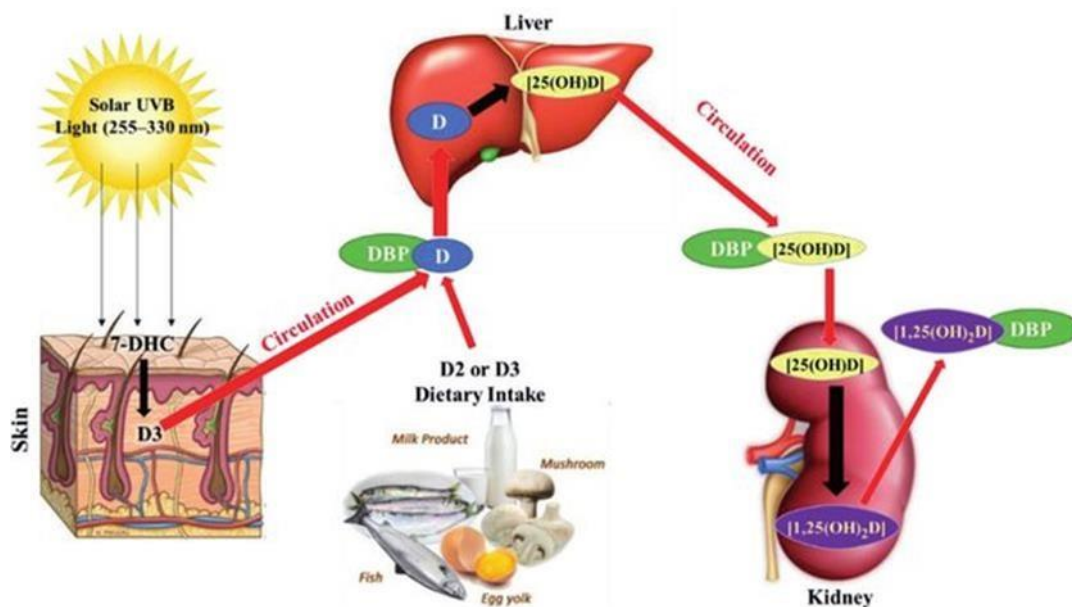
Μετά την διαιτητική πρόσληψη ή τη σύνθεση στο δέρμα, η λιπόφιλη ανενεργή βιταμίνη D συνδέεται αναστρέψιμα με την πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D (VDBP) και με τη λευκωματίνη για να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Η VDBP είναι μια γλυκοζυλιωμένη άλφα-σφαιρίνη που συντίθεται στο ήπαρ, αν και μπορεί επίσης να εκφραστεί στον λιπώδη ιστό και τους νεφρούς. Η VDBP είναι η κύρια πρωτεΐνη φορέας πλάσματος στην οποία συνδέονται οι μεταβολίτες της βιταμίνης D για μεταφορά σε όλο το

σώμα (Speeckaert et al., 2014). Μόλις εισέλθει η βιταμίνη στην κυκλοφορία τότε ξεκινάει η διαδικασία της υδροξυλίωσης ώστε να αποκτήσει την ενεργό μορφή της. Μεταφέρεται στο ήπαρ όπου υφίσταται ενζυμική μετατροπή σε 25(OH)D. Στην ενεργό μορφή της η βιταμίνη D ονομάζεται καλσιτριόλη ή 1,25-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη και συμβολίζεται 1,25(OH)₂D₃. Η υδροξυλίωση αποτελείται από δύο φάσεις. Η πρώτη φάση υδροξυλίωσης συμβαίνει στο ήπαρ και η δεύτερη φάση της υδροξυλίωσης συμβαίνει στους νεφρούς (Pilz et al., 2018). Στο ήπαρ, η βιταμίνη D υφίσταται υδροξυλίωση στη θέση 25 από το ένζυμο vitamin D-25-υδροξυλάση (CYP27A1) για να σχηματίσει το ενδιάμεσο προϊόν 25(OH)D με εμπειρικό όνομα καλσιδιόλη και χρόνο ημιζωής 2-3 εβδομάδες (Bikle, 2021). Μετά την πρώτη υδροξυλίωση στο ήπαρ, αυτοί οι μεταβολίτες δεσμεύονται και πάλι αναστρέψιμα με την VDBP και μεταφέρονται στους νεφρούς για ενεργοποίηση.

Στη συνέχεια η 25(OH)D κυκλοφορεί στο νεφρό όπου υφίσταται δύο υδροξυλιώσεις. Η VDBP είναι θεμελιώδης για την είσοδο της 25(OH)D στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και την μετατροπή της στην ενεργό μορφή. Σε αυτό το στάδιο, η 25(OH)D απελευθερώνεται εντός του κυττάρου και υφίσταται ενζυμική μετατροπή είτε στη δραστική μορφή της βιταμίνης D, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)₂D₃) μέσω του ενζύμου 1-α-υδροξυλάση (CYP27B1), είτε στην ανενεργή μορφή της, 1,24, 25-διυδροξυβιταμίνη D μέσω του ενζύμου 24-υδροξυλάση (CYP24A1) (Chang & Lee, 2019). Έτσι, εάν υπάρχει βιολογική ανάγκη για ασβέστιο ή φωσφορικό άλας, ο νεφρός διεγείρεται για να μετατρέψει την 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D₃ μέσω της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Η PTH με τη σειρά της κινητοποιεί ασβέστιο και φωσφορικά άλατα και ομαλοποιεί τις συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό (Cashman et al., 2014). Σε αυτή τη φάση, η 25(OH)D υδροξυλιώνεται στη θέση 1 από την 1-α-υδροξυλάση για να σχηματίσει την ορμονική μορφή της βιταμίνης D, η οποία ονομάζεται 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη (1,25(OH)₂D₃). Στη συνέχεια, η 1,25(OH)₂D₃ προχωρά στο έντερο όπου διεγείρει την εντερική μεταφορά ασβεστίου και φωσφορικών καθώς και την κινητοποίηση ασβεστίου των οστών. Η παραπάνω διαδικασία απεικονίζεται σχηματικά στην **Εικόνα 1-2**. Η 1,25(OH)₂D₃ θεωρείται ορμόνη καθώς παρουσιάζει παρόμοια λειτουργία με τις στεροειδής ορμόνες (Chang & Lee, 2019, Khazai et al., 2008). Εάν, αντιθέτως υπάρχουν επαρκή αποθέματα ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων, διακόπτεται η υδροξυλίωση και τότε η 25(OH)D μετατρέπεται σε 24,25(OH)₂D₃.

Ο ρόλος της $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ακόμα παραμένει άγνωστος (Ramasamy, 2020).

Η ενεργός μορφή $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ συνδέεται με τον πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) που υπάρχει στα περισσότερα ανθρώπινα κύτταρα και ιστούς προκειμένου να ασκήσει τις βιολογικές του λειτουργίες (Fernando et al., 2020). Αυτός ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D έχει 1000 φορές μεγαλύτερη συγγένεια με το VDR σε σύγκριση με την $25(\text{OH})\text{D}$ και έναν περιορισμένο χρόνο ημιζωής 4-6 ωρών σε σύγκριση με τον χρόνο ημιζωής 3 εβδομάδων που παρουσιάζει η $25(\text{OH})\text{D}$ (Reid, 2016). Η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D, η $25(\text{OH})\text{D}$, υπάρχει στον ανθρώπινο ορό με χρόνο ημιζωής 2–3 εβδομάδες. Η σταθερότητα αυτού του μεταβολίτη αποδίδεται κυρίως στην ισχυρή του συγγένεια με την πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D (VDBP) στο αίμα, με σταθερά διάστασης $\sim 10^{-8}$ mol. Για τη βιταμίνη D και την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ η σταθερά διάστασης με την VDBP είναι $\sim 10^{-7}$ mol. Αυτές οι σταθερές διάστασης μπορεί να συμβάλλουν στον χρόνο ημιζωής αυτών των πρωτεϊνών, για τη βιταμίνη D περίπου 1 ημέρα και για την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 4-6 ώρες (Ramasamy, 2020). Η απώλεια στους ιστούς μπορεί να εξηγήσει περαιτέρω τη σύντομο χρόνο ημιζωής της βιταμίνης D. Οι σταθερές διάστασης μπορεί να υπαγορεύουν περαιτέρω την «ελεύθερη» συγκέντρωση της ένωσης που είναι διαθέσιμη για να εισέλθει στα κύτταρα.



Εικόνα 1-2 Πηγές, Σύνθεση και Μεταβολισμός Βιταμίνης D. (F. Bokhari & Albaik, 2020)

1.2.2. Ρόλος Βιταμίνης D

Η βασική λειτουργία της βιταμίνης D είναι η βελτιστοποίηση της απορρόφησης του εντερικού ασβεστίου και του φωσφόρου για το σωστό σχηματισμό του οστικού παρεγχύματος (Khazai et al., 2008).

Ο αιτιολογικός ρόλος της βιταμίνης D για την υγεία των οστών είναι καλά τεκμηριωμένος, καθώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι η αιτία των περισσότερων περιπτώσεων ραχίτιδας και οστεομαλακίας. Η βιταμίνη D παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νεφρικής οστεοδυστροφίας και η έλλειψή της μπορεί να επιταχύνει την οστική απώλεια και την οστεοπόρωση των ηλικιωμένων. Κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να έχει εξωσκελετικές επιδράσεις. Πολλές μελέτες παρατήρησης πιθανολογούν, την συσχέτιση της κακής κατάστασης της βιταμίνης D με μια μεγάλη ποικιλία εξωσκελετικών ασθενειών (Bouillon et al., 2019).

Ο ρόλος της βιταμίνης D στη διατήρηση της υγείας των οστών είναι υψίστης σημασίας καθώς διασφαλίζει τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών στο αίμα. Η βιταμίνη D μαζί με την PTH και τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23) ρυθμίζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα φωσφορικών και ασβεστίου. Επί της ουσίας, η βιταμίνη D αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων, ενώ αναστέλλει την PTH και διεγείρει τη σύνθεση του FGF23.

Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου στο πλάσμα ρυθμίζονται από 3 κύριους παράγοντες :

- την ορμονική μορφή της βιταμίνης D (καλσιτριόλη)
- την παραθυρεοειδική ορμόνη
- τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23

Στο νεφρό πυροδοτείται η υδροξυλίωση της 25(OH)D στην ενεργή της μορφή 1,25(OH)D, η οποία ενισχύει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου μέσω της PTH.

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από οστεοκύτταρα και οστεοβλάστες που ρυθμίζει το μεταβολισμό της βιταμίνης D και την ομοιόσταση των συστηματικών φωσφορικών. Μόλις εισέλθει στην κυκλοφορία, μπορεί να

αναστείλει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφιση των φωσφορικών, με αποτέλεσμα την υποφωσφαταιμία. (Underland et al., 2020).

Η καλσιτριόλη συμμετέχει στη ρύθμιση των επιπέδων ιόντων ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων στο πλάσμα ενεργώντας με βάση την εντερική απορρόφιση, την νεφρική απέκκριση και την κινητοποίηση ασβεστίου των οστών. Υπάρχει μια αντιστρόφως συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D και της παραθυρεοειδούς ορμόνης. Πιο συγκεκριμένα, η σύνθεση και η έκκριση της PTH είναι υψηλότερη σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Bhongir et al., 2020). Έτσι, για τη διατήρηση βέλτιστων επιπέδων ασβεστίου στον ορό, η καλσιτριόλη δρα απευθείας σε 3 ιστούς-στόχους (Kuchuk et al., 2009) :

1. Το πρώτο όργανο στόχος είναι το έντερο (χωρίς διαμεσολάβηση της PTH).
 - Η καλσιτριόλη διεγείρει την απορρόφιση του εντερικού ασβεστίου που εξαρτάται από την παρουσία της στη διατροφή, την εντερική διαλυτότητα και την εντερική ικανότητα απορρόφησης, η οποία είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ διακυτταρικής και παρακυτταρικής εντερικής απορρόφησης.
2. Το δεύτερο όργανο στόχος είναι τα νεφρά.
 - Η καλσιτριόλη με διαμεσολάβηση της PTH ενθαρρύνει την απορρόφιση του ασβεστίου από τον νεφρικό περιφερικό σωλήνα. Η καλσιτριόλη επηρεάζει την είσοδο, την διάχυση και την ενεργό μεταφορά του ασβεστίου.
3. Ο τρίτος ιστός στόχος είναι το οστό.
 - Η καλσιτριόλη κινητοποιεί το ασβέστιο από τα οστά, μια διαδικασία που απαιτεί PTH.
 - Όταν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό μειώνονται, η έκκριση PTH διεγείρεται και ενεργοποιεί τη σύνθεση της καλσιτριόλης. Τόσο η PTH όσο και η καλσιτριόλη διεγείρουν την νεφρική επαναρρόφιση ασβεστίου και την κινητοποίηση από τα οστά (οστική απορρόφιση).
 - Όταν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό αυξηθούν, η έκκριση PTH μειώνεται, οδηγώντας σε μείωση της κινητοποίησης ασβεστίου και καλσιτριόλης (Kuchuk et al., 2009).

1.3. Πηγές Πρόσληψης

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει δύο τρόπους για να αποκτήσει την βιταμίνη D. Η πρώτη οδός είναι μέσω της έκθεσης στον ήλιο με τη δερματική σύνθεση και η δεύτερη μέσα από την κατανάλωση των τροφίμων ή των συμπληρωμάτων. Η δεύτερη οδός φαίνεται να πρωταγωνιστεί τους χειμερινούς μήνες όπου η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη.

1.3.1. Διαιτητικές Πηγές Πρόσληψης

Οι δύο κύριες διατροφικές μορφές της βιταμίνης D είναι η D₂, που βρίσκεται σε μύκητες και τη μαγιά, και η D₃, που βρίσκεται στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.

Η βιταμίνη D υπάρχει φυσικά σε μερικά τρόφιμα, προστίθεται σε άλλα και διατίθεται ως συμπλήρωμα διατροφής. Τρόφιμα που περιέχουν φυσικά βιταμίνη D είναι τα αυγά, το κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η σάρκα των λιπαρών ψαριών, όπως η πέστροφα, ο σολομός, ο τόνος και το σκουμπρί, καθώς και τα έλαια από συκώτι αυτών, όπως το μουρουνέλαιο από το ήπαρ του βακαλάου (Domínguez et al., 2021). Έχει φανεί από μελέτες πως τα αποξηραμένα στον ήλιο και τα εκτεθειμένα στην υπεριώδη ακτινοβολία μανιτάρια είναι μια δυνητικά σημαντική πηγή διατροφικής βιταμίνης D ως D₂ (Simon et al., 2011). Τα ενισχυμένα με βιταμίνη D μανιτάρια αποτελούν το μοναδικό μη ζωικό τρόφιμο με σημαντικές ποσότητες βιοδιαθέσιμης βιταμίνης D και, ως εκ τούτου μπορούν να αποτελέσουν κύρια πηγή πρόσληψης διατροφικής βιταμίνης D για vegan και χορτοφάγους. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει εγκρίνει σκόνη μανιταριού που έχει υποστεί επεξεργασία με υπεριώδη ακτινοβολία ως πρόσθετο τροφίμων για χρήση, ως πηγή βιταμίνης D₂ σε προϊόντα διατροφής (Food and Drug Administration, 2020). Επιπλέον πηγές πρόσληψης βιταμίνης D αποτελούν το μοσχαρίσιο συκώτι, οι κρόκοι αυγών και το τυρί, τα οποία δίνουν μικρές ποσότητες βιταμίνης D, κυρίως με τη μορφή βιταμίνης D₃. Ο εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα βιταμίνης D με παρόμοιο τρόπο όπως τα συμπληρώματα βιταμίνης D. Ανάλογα με τη νομοθεσία, ορισμένα τρόφιμα είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D₃, συμπεριλαμβανομένου γάλακτος, γιαουρτιού, αλειμμάτων, τυριών, χυμών, ψωμιού και δημητριακών πρωινού, και μερικά

είναι φυσικά ενισχυμένα (βιο-ενισχυμένα), συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, των μανιταριών, των αυγών, του κρέατος και του ψωμιού (Pilz, März, et al., 2018). Ενώ ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες έχουν ήδη εφαρμόσει εκτεταμένο εμπλουτισμό τροφίμων με βιταμίνη D, σε άλλες χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα (Niedermaier et al., 2022) μόνο λίγα ή καθόλου τρόφιμα εμπλουτίζονται. Καθώς οι διαιτητικές πηγές βιταμίνης D είναι περιορισμένες, οι Η.Π.Α και κάποιες Ευρωπαϊκές χώρες έχουν υιοθετήσει τον εμπλουτισμό των τροφίμων με την βιταμίνη ώστε να επιτευχθεί η κάλυψη των ημερήσιων αναγκών (Cashman, 2015). Στην Ευρώπη, σύμφωνα με τον κανονισμό ΕΚ 1925/2006 επιτρέπεται ο εθελοντικός εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D (ως D₂ ή D₃). Καμία προσθήκη δεν επιτρέπεται σε επεξεργασμένα τρόφιμα (τα φρούτα, τα λαχανικά, το κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια) ή αλκοολούχα ποτά (Gov. UK Department of Health and Social Care, 2022). Ο εμπλουτισμός με βιταμίνη D είναι υποχρεωτικός για ορισμένα τρόφιμα, π.χ. μαργαρίνη, αποβουτυρωμένο γάλα, αυγά, δημητριακά και παιδικές τροφές. Ορισμένες χώρες όπως η Φινλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο έχουν μια πολιτική για την προώθηση της εθελοντικής οχύρωσης του γάλα και των γαλακτοκομικών προϊόντα με βιταμίνη D (Benedik, 2022). Ενώ, στην Ελλάδα δεν υπάρχει κάποια πολιτική οχύρωσης (Niedermaier et al., 2022). Η νομοθεσία προβλέπει για τον καθορισμό ασφαλών μέγιστων επιπέδων μικροθρεπτικών συστατικών ανάλογα την ηλικία, σε συγκεκριμένα εμπλουτισμένα τρόφιμα. Τέλος, τα συμπληρώματα βιταμίνης D θεωρούνται ευρέως πηγές πρόσληψης σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ή έλλειψης της βιταμίνης. Ο όρος "συμπλήρωμα" έχει χρησιμοποιηθεί για την αναφορά στην λήψη της χοληκαλσιφερόλης, της εργοκαλσιφερόλης, της καλσιδιόλης και της καλσιτριόλης (Vieth, 2020). Σε πολλές χώρες, η καλσιφεδιόλη 25(OH)D συνταγογραφείται συχνά για την πρόληψη ή/και τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Για την πρόληψη της ραχίτιδας στην παιδική ηλικία και της οστεομαλακίας στους ενήλικες συνιστώνται οι δόσεις χοληκαλσιφερόλης (Rizzoli, 2021).

Η καλσιφεδιόλη φαίνεται να εμφανίζει υψηλότερο ρυθμό εντερικής απορρόφησης σε σύγκριση με τη χοληκαλσιφερόλη. Αυτή η ένωση θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ηπατική ανεπάρκεια, σε αλλοιώσεις της δραστηριότητας των ηπατικών κυτοχρωματικών ενζύμων που προκαλούνται από φάρμακα, σε γενετικές διαταραχές της 25-υδροξυλάσης και σε γαστρεντερικές παθήσεις (Cianferotti et al., 2015). Όσον αφορά τη διαμάχη για τη σχετική ισχύ της εργοκαλσιφερόλης (D₂) και της χοληκαλσιφερόλης (D₃), καθώς και για το

δοσολογικό χρονοδιάγραμμα φαίνεται πως ανάλογα το ιατρικό και ατομικό ιστορικό καθορίζεται το σχήμα συμπλήρωσης και ο μεταβολίτης που θα χρησιμοποιηθεί. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή όπου συμμετείχαν 279 ενήλικες οι οποίοι χωρίστηκαν σε διάφορα σχήματα χορήγησης του συμπληρώματος της βιταμίνης D, τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι επιδράσεις των συμπληρωμάτων D₂ και D₃ στα επίπεδα της 25(OH)D μπορεί να εξαρτώνται από το πρόγραμμα δοσολογίας (διάρκεια, συχνότητα) καθώς και το φύλο (Hammami & Yusuf, 2017). Παρακάτω, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1-1** κάποιες από τις διαιτητικές πηγές βιταμίνης D καθώς και η ποσότητά της που εμπεριέχεται σε αυτά (Dominguez et al., 2021).

Πίνακας 1-1 Περιεκτικότητα τροφίμων σε βιταμίνη D.

Τρόφιμα	Μικρογραμμάρια (µg) ανά μερίδα	Διεθνείς μονάδες D₃ (IU) ανά μερίδα
Κρόκος αυγού	1.1	44
Σολωμός Φρέσκος	14,2/ 100γρ	570/100 γρ
Μουρονέλαιο 1 κουταλιά της σούπας	34	1360
Βούτυρο	0,75/100 γρ	30/100 γρ
Γιαούρτι	0,06/ 100 γρ	2,4/100γρ
Συκώτι, μοσχαρίσιο	1 / 100 γρ	40-50/100γρ
Μπριζόλα	1-1,25/100 γρ	40-50/100γρ
Τόνος κονσέρβα	5,9/100γρ	236/100 γρ
Μανιτάρια αποξηραμένα Shiitake	40/100 γρ	1600 D ₂ /100 γρ
Μανιτάρια φρέσκα Shiitake	2,5/100 γρ	100 D ₂ /100 γρ
Εμπλουτισμένα δημητριακά	2,5/ μερίδα	100 /μερίδα
Εμπλουτισμένα τυριά	1-5/ 100 γρ	40-200/ 100γρ

Εμπλουτισμένο γάλα	2,5/ 237 mL	100/237 mL
Εμπλουτισμένος χυμός πορτοκάλι	2,5/ 237 ml	100/237 mL
Εμπλουτισμένο Βούτυρο	1,4/100 γρ	56/ 100 γρ
Παιδικές Φόρμουλες	2,5/237 mL	100/237 mL

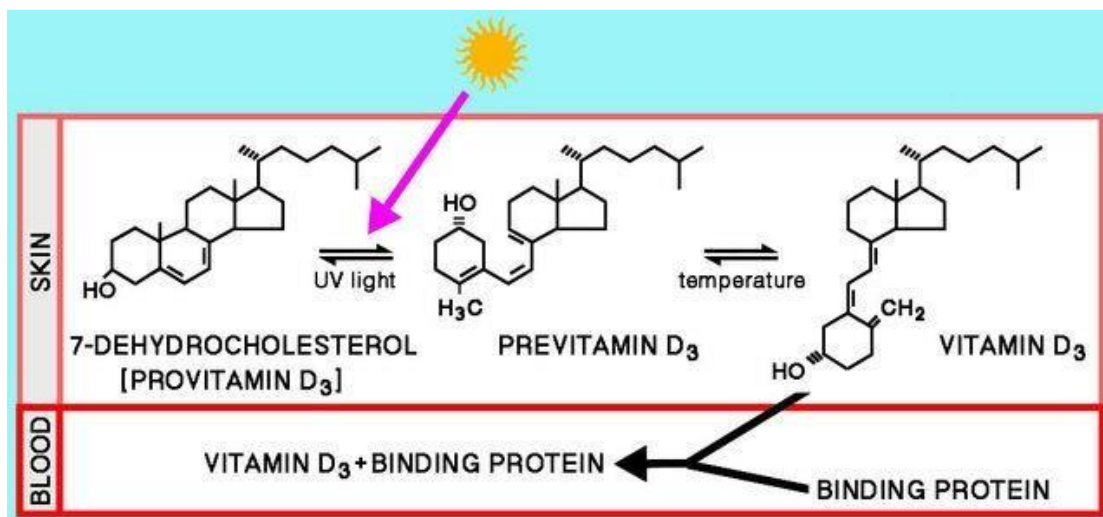
1.3.2. Δερματική Σύνθεση Βιταμίνης D

Η πλειονότητα της βιταμίνης D στο σώμα λαμβάνεται μέσω της βιοσύνθεσης που ξεκινά όταν το φως του ήλιου συναντήσει το δέρμα. Δεκαπέντε λεπτά έκθεσης στον ήλιο το μεσημέρι σε ολόκληρο το σώμα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού ισοδυναμούν με 10.000 IU (250 μg) χοληκαλσιφερόλης (Institute of Medicine et al., 2011).

Καθοριστικό ρόλο σε αυτή την διαδικασία έχει η 7-δεϋδροχοληστερόλη, ένα ενδιάμεσο προϊόν της χοληστερόλης, που σχηματίζεται από το προτελευταίο στάδιο της βιοσύνθεσής της. Η 7-δεϋδροχοληστερόλη συντίθεται στους σμιγματογόνους αδένες του δέρματος, εκκρίνεται στην επιφάνεια της επιδερμίδας και μπορεί να απορροφηθεί από τις διάφορες στιβάδες του δέρματος. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της λειτουργίας του επιδερμικού φραγμού και φαίνεται να έχει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της επιδερμικής διαφοροποίησης και απολέπισης (Elias et al., 2014).

Επομένως, η επιδερμίδα αποτελεί μια ενεργό θέση για την αρχική σύνθεση χοληστερόλης, η οποία παρέχει μια έτοιμη πηγή 7-δεϋδροχοληστερόλης (Herrmann et al., 2017). Με την έκθεση του δέρματος στον ήλιο, η 7-δεϋδροχοληστερόλη απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία UVB με μήκος κύματος μεταξύ 290 και 315 nm (Kim et al., 2020). Η απορρόφηση αυτής της ενέργειας σπάει τον δακτύλιο B της βιταμίνης D για να σχηματίσει προβιταμίνη D₃ (Chang & Lee, 2019). Με παρατεταμένη ακτινοβολία UVB, η πλειονότητα της προβιταμίνης D υφίσταται περαιτέρω φωτοχημικές αντιδράσεις, μία από τις οποίες περιλαμβάνει την επανασφράγιση του δακτυλίου B που παράγει λουμιστερόλη, ένα στερεοϊσομερές της 7-δεϋδροχοληστερόλης, και μία άλλη που περιλαμβάνει ισομερισμό των διπλών δεσμών στο προβιταμίνης D₃ για την παραγωγή ταχυστερόλης. Συνεπώς, η υπεριώδης ακτινοβολία μετατρέπει περαιτέρω την

προβιταμίνη D₃ σε λουμιστερόλη και ταχυστερόλη. Αν και τα επίπεδα προβιταμίνης D₃ φτάνουν σε ένα μέγιστο επίπεδο, η βιολογικά ανενεργή λουμιστερόλη συνεχίζει να συσσωρεύεται με συνεχή έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Ο σχηματισμός της λουμιστερόλης είναι αναστρέψιμος και μπορεί να μετατραπεί ξανά σε προβιταμίνη D₃ όταν πέφτουν τα επίπεδά της. Από την άλλη, η ταχυστερόλη δεν συσσωρεύεται με εκτεταμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (Tuckey et al., 2019). Η θέση της προβιταμίνης D₃ στην κυτταρική μεμβράνη βρίσκεται μεταξύ των άπολων ουρών και των πολικών κεφαλών των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Οι μοριακές αλληλεπιδράσεις της προβιταμίνης D₃ με τη λιπιδική διπλοστοιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης βοηθούν στη διατήρηση της προβιταμίνης D₃ σε μια διαμόρφωση που επιτρέπει την ισομερίωσή της, για να σχηματιστεί η βιταμίνη D₃. Η διαδικασία του ισομερισμού διακόπτει τις υδρόφοβες και υδρόφιλες αλληλεπιδράσεις που συγκρατούν το μόριο μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και επομένως ο ισομερισμός αποβάλλει τη βιταμίνη D₃ στο διάμεσο υγρό (Holick, 2020). Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D₃ στον ορό γίνονται μέγιστες 24–48 ώρες μετά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς ο θερμικός ισομερισμός διαρκεί αρκετές ώρες (Holick, 2020). Στη συνέχεια, η δερματικά συντιθέμενη βιταμίνη D μεταφέρεται στην συστηματική κυκλοφορία καταλήγοντας στο ήπαρ μέσω της πρωτεΐνης δέσμευσης της βιταμίνης D (D-Binding Protein, DBP ή τρανσκαλσιφερίνη) η οποία παράγεται στο ήπαρ και προσδένει τη βιταμίνη D για να την μεταφέρει στο ήπαρ για περαιτέρω διεργασία. Αυτή η διαδικασία περιγράφεται παραστατικά στην *Εικόνα 1-3*.



Εικόνα 1-3 Δερματική Σύνθεση Βιταμίνης D (Vitamin D is essential for human reproduction)

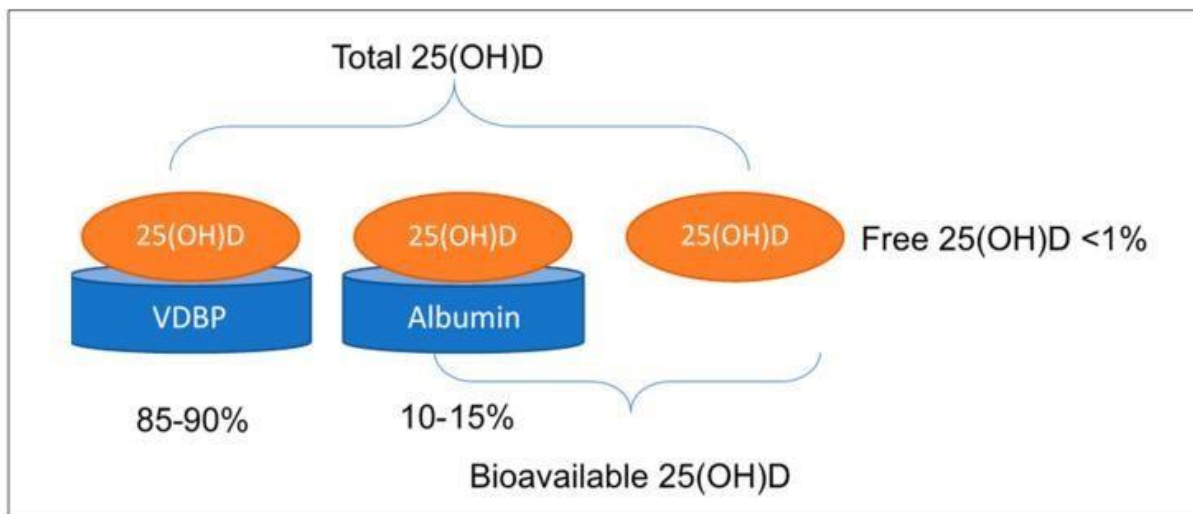
1.4. Επίπεδα στο Αίμα

Το τελευταίο χρονικό διάστημα παρατηρείται ένα έντονο ενδιαφέρον για την βιταμίνη D, τόσο από τον γενικό πληθυσμό όσο και από την επιστημονική κοινότητα. Οι εργαστηριακές μετρήσεις για τον προσδιορισμό των επιπέδων της στο αίμα φαίνεται να έχουν αυξηθεί αρκετά (Jukic et al., 2018). Ο καθορισμός των επιπέδων της βιταμίνης D καθώς και η χρήση του κατάλληλου μεταβολίτη της αποτελούν ένα δύσκολο εγχείρημα για τους επιστήμονες σε παγκόσμια κλίμακα. Παρ'όλα αυτά η επιστημονική κοινότητα έχει συμφωνήσει στο ότι η κατάσταση της βιταμίνης D ορίζεται από τη μέτρηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό αίματος. Οι συγκεντρώσεις 25(OH)D μπορούν να εκφραστούν είτε σε ng/mL είτε σε nmol/L (1 ng/mL = 2,496 nmol/L). Αυτός ο συμβολισμός αναφέρεται και στις δύο κυκλοφορούσες μορφές της βιταμίνης D, την 25(OH)D₃ και την 25(OH)D₂, αντικατοπτρίζοντας τη συμβολή τόσο της διαιτητικής πρόσληψης όσο και της δερματικής παραγωγής, στα επίπεδα της βιταμίνης D στο σώμα (Pilz et al., 2018). Οι τελευταίες, γενικά θεωρούνται παρόμοιες ως προς τη βιολογική τους επίδραση, όμως προέρχονται από διαφορετικές πηγές και από τα επιστημονικά δεδομένα προκύπτει ότι η 25(OH)D₃ έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την 25(OH)D₂.

Οι κλινικές συστάσεις για την επάρκεια της βιταμίνης D καθώς και οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν τη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και των αποτελεσμάτων υγείας βασίζονται στη συνολική 25(OH)D (Jukic et al., 2018). Αρχικά, η μέτρηση του μεταβολίτη 1,25(OH)₂D δεν φαίνεται να είναι η κατάλληλη για τον προσδιορισμό της κατάστασης της βιταμίνης D, καθότι ο χρόνος ημιζωής της είναι 4-6 ώρες και η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι χαμηλή. Επίσης, τα επίπεδα 1,25(OH)₂D μειώνονται μόνο όταν τα επίπεδα 25(OH)D είναι κάτω από 4 ng/ml, συνεπώς δεν μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη επάρκειας (Yadav et al., 2016). Αντίθετα, ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25(OH)D είναι 2-3 εβδομάδες (Ramasamy, 2020).

Σε ορισμένες μελέτες που έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην αύξηση των επιπέδων στο αίμα, έχει κριθεί απαραίτητη η εργαστηριακή μέτρηση και των δύο μεταβολιτών της βιταμίνης, D₂ και D₃ (Ramasamy, 2020). Αυτό συμβαίνει, καθώς υποστηρίζεται πως η μορφή D₂ είναι λιγότερη αποτελεσματική από την D₃ στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στο χρονικό διάστημα χορήγησης των συμπληρωμάτων. Για την τεκμηρίωση αυτής τη θέσης αξιολογείται η ικανότητα δέσμευσης των δύο μορφών με την VDBP (Alonso et al., 2022). Η 25(OH)D₂ φαίνεται να έχει μικρότερη συγγένεια με την πρωτεΐνη συγκριτικά με την αντίστοιχη συγγένεια που παρουσιάζει η 25(OH)D₃, με αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνση του 25(OH)D₂ από την κυκλοφορία του αίματος (Jones et al., 2014). Παράλληλα πρέπει να ληφθεί υπόψη η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης. Είναι πιθανό ότι η βιοδιαθέσιμη ή ελεύθερη 25(OH)D μπορεί να ποσοτικοποιήσει καλύτερα την κατάσταση της βιταμίνης D από τη συνολική 25(OH)D (Tsuprykov et al., 2018). Η βιοδιαθέσιμη 25(OH)D είναι συνδυασμός της ελεύθερης και της δεσμευμένης με την λευκωματίνη 25(OH)D (Alonso et al., 2022).

Οι εργαστηριακές δοκιμές μετρούν συνήθως τη συνολική 25(OH)D, η οποία περιλαμβάνει την 25(OH)D που είναι συνδεδεμένη με την VDBP (περίπου 85%–90%), την 25(OH)D που συνδέεται με λευκωματίνη (10 %–15%) και την 25(OH)D που δεν είναι δεσμευμένο (<1%) (Jukic et al., 2018), όπως απεικονίζεται και στο **Σχήμα 1-1. Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.** Η συνολική συγκέντρωση 25(OH)D συχνά συσχετίζεται με την ελεύθερη συγκέντρωση 25(OH)D, εκτός από καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη όπου οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών-φορέων υφίστανται σημαντικές αλλαγές. (Fernando et al., 2020). Συνεπώς η μέτρηση της ελεύθερης 25(OH)D μπορεί να είναι πιο σχετική σε πληθυσμούς που αναμένεται να εμφανίσουν διακύμανση στις συγκεντρώσεις της VDBP, όπως οι έγκυες γυναίκες, που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ή τα άτομα με ηπατική ή νεφρική νόσο (Jukic et al., 2018)



Σχήμα 1-1 Βιοδιαθεσιμότητα Βιταμίνης D (Fernando et al., 2020).

1.4.1. Ορισμοί Ανεπάρκειας

Όσον αφορά τον ορισμό ανεπάρκειας και επάρκειας της βιταμίνης D, δεν υπάρχει μια διεθνής συναίνεση ως προς τα επίπεδά της στο αίμα. Ένα εύρος κάτω από 75 nmol/L (ή 30 ng/ml) συγκέντρωσης 25(OH)D στον ορό του πλάσματος θεωρείται ανεπάρκεια βιταμίνης D από τους περισσότερους συγγραφείς. (Lips et al., 2019). Μια τιμή <25 ή <30 nmol/L (ή <10 ή <12 ng/ml, αντίστοιχα) θεωρείται έλλειψη βιταμίνης D και αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο οστεομαλακίας και διατροφικής ραχίτιδας. Συνολικά, όπως φαίνεται κι από τα παραπάνω στοιχεία που παρουσιάζονται στον πίνακα η διαθέσιμη βιβλιογραφία ορίζει τα επίπεδα ορού 25(OH)D ως :

- Έλλειψη < 10 ng/ml ή < 25 nmol/L
- Σοβαρή ανεπάρκεια <20 ng/mL ή <50 nmol/L
- Ανεπάρκεια 20–30 ng/mL ή 50– 75 nmol/L
- Επάρκεια >30 ng/mL ή >75 nmol/L

(Lips et al., 2019, Saggese et al., 2018, van Schoor & Lips, 2017, Braegger et al., 2013)

1.4.2. Αιτίες Ανεπάρκειας

Δεν υπάρχει μία μοναδική αιτία για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Ο συνδυασμός της μειωμένης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και της μειωμένης διατροφικής πρόσληψης θεωρούνται οι καθοριστικοί παράγοντες για την κατάσταση της βιταμίνης D. Η κύρια πηγή βιταμίνης D για παιδιά και ενήλικες είναι η έκθεση στο φυσικό ηλιακό φως, καθώς λίγα τρόφιμα περιέχουν φυσικά ή είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D (Dominguez et al., 2021).

Η ποσότητα της βιταμίνης D₃ που παράγεται στο δέρμα εξαρτάται επίσης από το χρώμα του δέρματος ενός ατόμου, καθώς και από την ώρα της ημέρας όπου γίνεται η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Khazai et al., 2008). Σε άτομα με ελαφριά μελάγχρωση του δέρματος, μπορεί να επιτευχθεί επαρκής δερματική σύνθεση της βιταμίνης D, όταν η έκθεση στο ηλιακό φως είναι 10 έως 15 λεπτών και μεταξύ 10 π.μ. έως 3 μ.μ. κατά την άνοιξη, το καλοκαίρι και το φθινόπωρο. Απαραίτητη περιοχή έκθεσης θεωρούνται τα χέρια και τα πόδια ή μόνο τα χέρια ή τα χέρια και το πρόσωπο (Castano et al., 2022). Ωστόσο, αρκετοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα αυτής της σύνθεσης. Τέτοιοι παράγοντες είναι η ηλικία, η εκτεθειμένη επιφάνεια σώματος, η χρήση αντηλιακής προστασίας καθώς και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, η ώρα της ημέρας, η εκτεθειμένη επιφάνεια σώματος και η χρήση αντηλιακής προστασίας (Cashman, 2020).

Το ποσό της μελανίνης στην επιδερμίδα που αυξάνεται απορροφώντας την υπεριώδη ακτινοβολία, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του ηλιακού φωτός στην δερματική παραγωγή D₃. Τα άτομα με φυσικά σκούρο δέρμα, έχουν φυσική προστασία από τον ήλιο και χρειάζονται τουλάχιστον έξι έως δέκα φορές μεγαλύτερη έκθεση για να παράγουν την ίδια ποσότητα βιταμίνης D (Castano et al., 2022).

Εν συνεχεία, η βιταμίνη D αποτελεί μια λιποδιαλυτή βιταμίνη. Αυτό σημαίνει πως η βιταμίνη D απαιτεί χολικά άλατα για την απορρόφησή της, σχηματίζοντας διαδοχικά μικκύλια, και χυλομικρά για τη μεταφορά της (Silva & Furlanetto, 2018). Ορισμένα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι το λίπος, όταν καταναλώνεται ταυτόχρονα με βιταμίνη D, βελτιώνει την απορρόφησή της. Συνεπώς, σε ασθενείς με ασθένειες δυσαπορρόφησης, όπως φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, παγκρεατική ανεπάρκεια, κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, χολοστατικές ασθένειες του ήπατος και σύνδρομο βραχέως εντέρου μπορεί να παρατηρηθεί ανεπάρκεια (Dominguez et al., 2021). Τέλος, η πολύ χαμηλή πρόσληψη

βιταμίνης D που λαμβάνεται μέσω των τροφών λόγω του γεγονότος ότι υπάρχει περιορισμένη ποσότητα τροφίμων που περιέχουν επαρκώς υψηλή ποσότητα βιταμίνης D, αποτελεί εξίσου μια αιτία ανεπάρκειάς της.

Σύμφωνα με τα ισπανικά δεδομένα από τη μελέτη ANIBES το 2017 (Ανθρωπομετρία, Πρόσληψη και Ισοζύγιο Ενέργειας στην Ισπανία), που πραγματοποιήθηκε με διατροφικά δεδομένα τουλάχιστον 2000 ατόμων, η μέση πρόσληψη βιταμίνης D στην Ισπανία υπολογίστηκε σε περίπου 4,4 μg ημερησίως (ή 176 Διεθνείς Μονάδες IU). Η ισπανική μελέτη ANIBES αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της πρόσληψης ενέργειας, των ενεργειακών δαπανών, της σύνθεσης του σώματος, των διατροφικών προτύπων και των δεικτών διατροφικής ποιότητας σε εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα του ισπανικού πληθυσμού με τη χρήση καινοτόμων μεθοδολογικών εργαλείων. Μεταξύ άλλων έγινε αναφορά στη διαφορά μεταξύ της αναφερόμενης κατανάλωσης και του επιπέδου που απαιτείται για την επάρκεια των κύριων θρεπτικών συστατικών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των οστών, δηλαδή το ασβέστιο, ο φώσφορος, το μαγνήσιο και η βιταμίνη D. Οι ερευνητές του ANIBES υπολόγισαν ότι το 93% του ισπανικού πληθυσμού είχε πρόσληψη κάτω του 80% της ποσότητας βιταμίνης D που συνιστούσαν οι υγειονομικές αρχές τόσο στην Ισπανία όσο και στην Ευρώπη. (Olza et al., 2017).

1.4.3. Επιπολασμός Ανεπάρκειας

Τα δεδομένα κατανομής του 25(OH)D στον ορό αίματος για ευρωπαϊκές χώρες είναι ποικίλης ποιότητας, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εκτίμηση του επιπολασμού της ανεπάρκειας βιταμίνης D στον πληθυσμό τους (Kyriakaki & Fragkoulis, 2019).

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 195 μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε 44 χώρες για την κατάσταση της βιταμίνης D φάνηκε ότι η διακύμανση των μέσων συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών ήταν μεγάλη και ακόμη και σε μια χώρα, η μεταβλητότητα από διαφορετικές μελέτες κυμαινόταν από 10% έως 300% (Hilger et al., 2014). Φαίνεται λοιπόν πως η ανάγκη για μια πιο αξιόπιστη μέτρηση των επιπέδων σε παγκόσμια κλίμακα είναι επιτακτική.

Για να ποσοτικοποιηθεί καλύτερα ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην Ευρώπη, το Διεθνές Πρόγραμμα Τυποποίησης Βιταμίνης D με επικεφαλής το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας, ανέπτυξε πρωτόκολλα για την τυποποίηση της μέτρησης 25(OH)D σε

εθνικό επίπεδο από έρευνες υγείας/διατροφής σε όλο τον κόσμο (Cashman et al., 2016). Τα πρωτόκολλα VDSP εφαρμόστηκαν σε 14 πληθυσμιακές μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 13 % των 55.844 Ευρωπαίων ατόμων, ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα, το εθνοτικό μείγμα και το γεωγραφικό πλάτος των πληθυσμών της μελέτης, είχαν συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό <30 nmol/L κατά μέσο όρο το έτος. Ενώ, σύμφωνα με έναν εναλλακτικό προτεινόμενο ορισμό της έλλειψης βιταμίνης D (<50 nmol/L), ο επιπολασμός ήταν 40,4%. Οι σκουρόχρωμες λόγω εθνικότητας υποομάδες είχαν πολύ υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας (25(OH)D <30 nmol/L) από ό, τι οι λευκοί πληθυσμοί. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D ανά ηλικιακή ομάδα, και ανεξάρτητα από το γεωγραφικό πλάτος των πληθυσμών της μελέτης έδειξε, επίσης, ότι οι έφηβοι μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο κατά μέσο όρο. Το εύρος της ανεπάρκειας στους διάφορους πληθυσμούς της μελέτης εφήβων ηλικίας 15-18 ετών ήταν 12-40%, ενώ δείγματα παιδικής ηλικίας ηλικίας 1-6 και 7-14 ετών ήταν 4-7%. Φάνηκε λοιπόν πως η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι εμφανής σε ολόκληρο τον ευρωπαϊκό πληθυσμό και τα ποσοστά τονίζουν την αναγκαιότητα δράσης της δημόσιας υγείας (Cashman et al., 2016).

Το 2019 σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, μετρήθηκε ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στον ορό 3.773 ενήλικων ατόμων άνω των 18 ετών με δεδομένα από ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα της Πανελλαδικής Μελέτης Διατροφής και Υγείας. Από τη καταγραφή της συνήθους ημερήσιας πρόσληψης, μέσω 24ωρων ανακλήσεων, καθώς και από τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, μέσω αιματολογικών εξετάσεων, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα :

- Η μέση τιμή βιταμίνης D στον ορό ήταν 16,67 ng/ml στους άνδρες και 16,74 ng/ml στις γυναίκες, ενώ συνολικά ήταν 16,72 ng/ml.
- Η πιθανότητα για ένα εύρος 25(OH)D κάτω από 20ng/ml μειωνόταν σε εκείνους που ήταν περισσότερο δραστήριοι, ή είχαν έκθεση στον ήλιο πάνω από 3 ώρες την ημέρα, ή είχαν ανοιχτόχρωμο δέρμα.
- Η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D από τα τρόφιμα κυμάνθηκε από 1,01-1,72mcg/ημέρα ανάλογα το φύλο και την ηλικιακή ομάδα.

- Το 90% του πληθυσμού δεν κάλυπτε το EAR για την βιταμίνη D , όπως αυτό ορίστηκε ως 10μg/ ημέρα στους πίνακες με τα DRIs (Institute of Medicine et al., 2011).

Φαίνεται, λοιπόν, πως ο επιπολασμός της ανεπάρκειας στον ενήλικο πληθυσμό είναι ιδιαίτερα αυξημένος για τα Ελληνικά δεδομένα όπου επικρατεί ένα ηλιόλουστο κλίμα. Συνεπώς προκύπτει η ανάγκη για δράση της Δημόσιας Υγείας η οποία καλείται να εφαρμόσει πρωτόκολλα αύξησης των επιπέδων βιταμίνης D μέσω ασφαλούς έκθεσης στον ήλιο καθώς και κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας τροφίμων ή και τον εμπλουτισμό ορισμένων. (Δημακόπουλος, 2021).

Κεφάλαιο 2 : Σπουδαιότητα Βιταμίνης D στα παιδιά

Η παιδική ηλικία και η εφηβεία αποτελούν κρίσιμες περιόδους στη ζωή όσον αφορά την διατροφή λόγω των αυξημένων διατροφικών αναγκών για υγεία και ανάπτυξη. Οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες προκαλούν ανησυχία, καθώς συμβάλλουν στην επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας, αλλά μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην ανεπαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών. Ο αντίκτυπος της παρατεταμένης χαμηλής πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Μια καλά ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή θα πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες όλων των βιταμινών και μετάλλων στα παιδιά. Ένα από αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά αποτελεί και η βιταμίνη D, η οποία να μεν έχει ως κύρια πηγή πρόσληψής της τη δερματική σύνθεση μέσω της ηλιακής έκθεσης, αλλά μπορεί να προσληφθεί και από τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα. Η βιταμίνη D κατέχει σπουδαίο και πολυδιάστατο ρόλο στην υγεία των παιδιών από τη νηπιακή έως και την εφηβική ηλικία και ιδιαίτερα στην ανάπτυξη και την υγεία των οστών τους. (Taylor, 2020). Προάγει την απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου και βοηθά στη διατήρηση επαρκών επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα, κάτι που είναι απαραίτητο για την υγιή ανοργανοποίηση των οστών. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D με ή χωρίς ανεπάρκεια ή έλλειψη ασβεστίου στα παιδιά, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση διατροφικής ραχίτιδας και να οδηγήσει σε μαλακά οστά με κίνδυνο την εμφάνιση οστεομαλακίας και οστεοπόρωσης στην ενήλικη ζωή. Πρόσφατα επιστημονικά

δεδομένα θέλουν την βιταμίνη D να εμφανίζει επίσης εξωσκελετικές δράσεις και να συνδέεται πιθανά με άλλες παθολογικές καταστάσεις (Marino & Misra, 2019).

2.1. Ανάγκες και Απαιτήσεις Παιδιών

Στα παιδιά, διάφορες μελέτες παρατήρησης έχουν τονίσει την ανάγκη για επίπεδα 25(OH)D στον ορό αίματος πάνω από 50 nmol/L για την πρόληψη της ραχίτιδας και πάνω από 75 nmol/L για τη βελτίωση άλλων πτυχών που σχετίζονται με την υγεία. (Castano et al., 2022). Ωστόσο, τα όρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της έλλειψης και ανεπάρκειας καλσιφεδιόλης εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα (Lifschitz, 2020).

Για τον καθορισμό της κατάλληλης ημερήσιας πρόσληψης θρεπτικών συστατικών σε υγιή πληθυσμό γίνεται χρήση των Διαιτητικών Προσλήψεων Αναφοράς (DRI's). Τα DRI's είναι ένα σύνολο τιμών αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τον προγραμματισμό και την αξιολόγηση της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών από υγιείς ανθρώπους ανάλογα το φύλο και την ηλικία (Murphy, 2008). Στους πίνακες με τα DRI's για την βιταμίνη D αναφέρεται πως οι Συνιστώμενες Διαιτητικές Δόσεις (RDA) και οι Επαρκείς Προσλήψεις (AI) στα παιδιά ηλικίας 0-18 χρονών είναι 15 μg/ημέρα που αντιστοιχούν σε 600 IU βιταμίνη D ως χοληκαλσιφερόλη. Ενώ, τα ανεκτά Ανώτερα Επίπεδα Πρόσληψης (UL) κυμαίνονται από 25 μg/ ημέρα έως 100 μg/ ημέρα ανάλογα με την ηλικία, όπως παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2-1** (Institute of Medicine, 2011, Catharine Ross et al., 2011).

Η Εκτιμώμενη Μέση Απαίτηση (EAR) για την βιταμίνη D στα παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας είναι 10μg/ημέρα, δηλαδή 400IU/ημέρα, ενώ όπως φαίνεται στον πίνακα το RDA είναι 15μg/ημέρα, δηλαδή 600 IU/ημέρα. Αυτές οι τιμές ρυθμίστηκαν ώστε να ευθυγραμμίζονται με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό σε τιμές 40 και 50 nmol/L, αντίστοιχα (Ross et al., 2011). Η επιτροπή των DRIs θεώρησε την κυκλοφορούσα συγκέντρωση της συνολικής 25(OH)D <40 nmol/L ως ελλιπή και ≥60 ng/mL ως επαρκή, και έκρινε ότι συγκεντρώσεις 50 nmol/L και 60 nmol/L είναι επαρκείς για την κάλυψη των αναγκών σκελετικής υγείας του 50% (EAR) και 97,5% του πληθυσμού (RDA), αντίστοιχα (Institute of Medicine et al., 2011). Το EAR είναι η μέση διαιτητική πρόσληψη που εκτιμάται ότι καλύπτει τις ανάγκες

των μισών υγιών ατόμων σε μια ηλικιακή ομάδα ανάλογα το φύλο. Το RDA αντικατοπτρίζει το μέσο ημερήσιο επίπεδο διατροφικής πρόσληψης που επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά σχεδόν όλων (97 έως 98 τοις εκατό) των υγιών ατόμων σε μια ομάδα (Institute of Medicine, 2011). Ωστόσο, διάφοροι Οργανισμοί αναθεώρησαν τις διατροφικές τιμές αναφοράς της βιταμίνης D σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.

Η Ενδοκρινολογική Εταιρεία θέλοντας να παρέχει κατευθυντήριες γραμμές στους κλινικούς ιατρούς για την αξιολόγηση, τη θεραπεία και την πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης D δίνοντας έμφαση στη φροντίδα των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας, συνέστησε μια ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης 400-1000 IU κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και 600-1000 IU για τις ηλικίες 1 έως 18 χρονών (Holick et al., 2011).

Το 2016 η Επιστημονική Συμβουλευτική Επιτροπή του Ηνωμένου Βασιλείου για τη Διατροφή (SACN) επανεξέτασε τα στοιχεία σχετικά με τη βιταμίνη D και την υγεία και συνέστησε τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό όλων των παιδιών και των εφήβων στο Ηνωμένο Βασίλειο να μην βρίσκονται κάτω από τα 10 ng/ml για την προστασία της σκελετικής τους υγείας. Υποθέτοντας μια ελάχιστη έκθεση των παιδιών στον ήλιο, η SACN συνέστησε μια ασφαλή πρόσληψη 340–400 IU/ημέρα βιταμίνης D για βρέφη κάτω του 1 έτους ζωής, μια ασφαλή πρόσληψη 400 IU/ημέρα για παιδιά ηλικία 1 έως 4 ετών και μια πρόσληψη αναφοράς 400 IU/ημέρα για τον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου ηλικίας 4 ετών και άνω (SACN, 2016).

Πίνακας 2-1 Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς για τη βιταμίνη D, ως χοληκαλσιφερόλη στα παιδιά.

Ηλικιακή Ομάδα	Vitamin D (μg/Ημέρα)		Vitamin D (IU)	
	RDA/ AI	UL	RDA/ AI	UL
0-6 μηνών	15	25	600	1000
6-12 μηνών	15	38	600	1520
1-3 χρονών	15	63	600	2520
4-8 χρονών	15	75	600	3000
9-18 χρονών	15	100	600	4000

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή, σε 119 παιδιά στόχος ήταν να καθοριστεί η κατανομή των προσλήψεων βιταμίνης D που απαιτούνται για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D του χειμώνα στον ορό πάνω από τα προτεινόμενα όρια (25, 30, 40 και 50 nmol/L) σε λευκά παιδιά από τη Δανία ηλικίας 4-8 ετών που ζουν στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη. Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως για τα λευκά παιδιά 4-8 ετών, τα 8 μg/ημέρα βιταμίνης D₃ απέτρεψαν την πτώση της 25(OH)D κάτω από τα 30 nmol/L κατά τη διάρκεια του χειμώνα και τα 20 μg/ημέρα διατήρησαν κατά το 97,5% τα επίπεδα ≥ 50 nmol/L (Mortensen et al., 2016). Αντίστοιχα, σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με εικονικό συμπλήρωμα, στόχος ήταν να καθοριστεί η κατανομή των προσλήψεων βιταμίνης D που απαιτούνται για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό πάνω από τα προτεινόμενα όρια (25, 30, 40 και 50 nmol/L) κατά τη διάρκεια του χειμώνα σε λευκούς εφήβους ηλικίας 14-18 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο. Εκ των αποτελεσμάτων, για τους λευκούς εφήβους 14-18 ετών, χρειάζονται προσλήψεις 13 μg/ημέρα βιταμίνης D₃ για να αποτραπεί η πτώση της 25(OH)D <30 nmol/L και περίπου 30 μg/ημέρα για να επιτευχθούν επίπεδα ≥ 50 nmol/L κατά τη διάρκεια του χειμώνα (Smith et al., 2016).

Παράλληλα το 2016, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) θεωρώντας τα επίπεδα 25(OH)D =20 ng/ml στον ορό ως κατάλληλη τιμή-στόχο, υπό συνθήκες ελάχιστης δερματικής σύνθεσης βιταμίνης D, αναθεώρησε τις διαιτητικές τιμές αναφοράς για τη βιταμίνη D. Συνέστησε, λοιπόν, μια επαρκή πρόσληψη 400 IU/ημέρα για βρέφη ηλικίας 7–11 μηνών και 600 IU/ημέρα για παιδιά ηλικίας 1–17 ετών (EFSA, 2016).

2.1.1. Ορισμός Επιπέδων 25(OH)D στο Αίμα

Η κύρια κυκλοφορούσα μορφή βιταμίνης D είναι η 25(OH)D, με χρόνο ημι-ζωής 2-3 εβδομάδες. Θεωρείται ο καλύτερος δείκτης για την παρακολούθηση της κατάστασης της βιταμίνης D και χρησιμοποιείται από τους οργανισμούς υγείας σε Αμερική και Ευρώπη για την ανίχνευση της επάρκειας ή έλλειψης της βιταμίνης D. Από τους διάφορους οργανισμούς που αφορούν στον παιδιατρικό πληθυσμό συνιστάται η ρεαλιστική χρήση συγκέντρωσης ορού 25(OH)D >50 nmol/L για ένδειξη επάρκειας και συγκέντρωσης ορού 25(OH)D <25 nmol/L για ένδειξη σοβαρής ανεπάρκειας (Braegger et al., 2013). Έρευνες έχουν δείξει

πληθυσμιακές διαφορές στα επίπεδα της 25(OH)D και έτσι έχουν προταθεί αρκετές τιμές-όρια από την επιστημονική κοινότητα για την ανεπάρκεια βιταμίνης D καθότι τα καθολικά βέλτιστα επίπεδα της βιταμίνης D είναι δύσκολο να οριστούν (Saggese et al., 2018). Τα επίπεδα που υποδεικνύονται ως φυσιολογικά με τη μία μέθοδο μπορούν να ερμηνευθούν διαφορετικά από την άλλη, για αυτό επικρατεί και μια σύγχυση ως προς τον ορισμό επάρκειας και ανεπάρκειας τα τελευταία χρόνια. Αυτά τα επίπεδα παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 2-2**) και αναφέρονται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πρόσφατα, η Ιταλική Παιδιατρική Εταιρεία σε συναίνεση με την Ιταλική Εταιρεία Προληπτικής και Κοινωνικής Παιδιατρικής και με την Ιταλική Ομοσπονδία Παιδιάτρων προτείνουν τη χρήση κατώτερων επιπέδων για την ανεπάρκεια βιταμίνης D για την διατήρηση της βέλτιστης υγείας των παιδιών. Τα επίπεδα αυτά ορίζουν ως επάρκεια ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L), ως ανεπάρκεια 20–29 ng/ml (50–74 nmol/L) και ως έλλειψη < 20 ng/mL (< 50 nmol/L). Αυτή η προσαρμογή έγινε λαμβάνοντας υπόψη την συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων 25(OH)D με τα επίπεδα της PTH και του αβεστίου στην μετάλλωση και υγεία των οστών. (Saggese et al., 2018).

Πίνακας 2-2 Όρια για τον ορισμό επιπέδων της 25(OH)D στον ορό στην παιδική ηλικία.

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΤΟΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	ΕΛΛΕΙΨΗ	ΕΠΑΡΚΕΙΑ
British Paediatric and Adolescent Bone Group (Arundel et al., 2012)	2012	<10 ng/mL	10–20 ng/mL	10–20 ng/mL
ESPGHAN (Braegger et al., 2013)	2013	<10 ng/mL	-	<20 ng/ml
European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (Braegger et al., 2013)	2013	<10 ng/mL	< 20 ng/mL	≥ 20 ng/mL

American Academy of Pediatrics (Golden et al., 2014)	2014	< 20 ng/mL		≥ 20 ng/mL
Global Consensus for rickets (Munns et al., 2016)	2016	< 12ng/mL	<12–19 ng/mL	≥ 20 ng/mL

2.2. Επιπολασμός Ανεπάρκειας στα Παιδιά

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα βρέφη είναι ο πληθυσμός που έχει τον υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξει ανεπάρκεια βιταμίνης D, ειδικά εκείνα που θηλάζουν αποκλειστικά. Ένα λίτρο μητρικού γάλακτος περιέχει έως 25 IU βιταμίνης D, πολύ κάτω από τα επίπεδα πρόσληψης που είναι απαραίτητα για την πρόληψη της διατροφικής ραχίτιδας (Fiscaletti et al., 2017). Ωστόσο, η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ευρέως διαδεδομένη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, από τα νεογνά έως τους εφήβους και των δύο φύλων (Braegger et al., 2013) σε Ευρώπη και Αμερική (Creo et al., 2017). Μελέτες που αξιολόγησαν τον επιπολασμό της ανεπάρκειας καλσιφεδιόλης στις ανεπτυγμένες χώρες υπογραμμίζουν υψηλά ποσοστά χαμηλών επιπέδων ορού 25(OH)D στους εφήβους. (Blarduni Cardón et al., 2021, Cashman et al., 2016).

Σε μια πρόσφατη έκθεση που αφορούσε τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό από τη Βόρεια Ισπανία, συμμετείχαν 291 υγιή παιδιά, με μέσο όρο ηλικίας τα 9 έτη φάνηκε πως το 1,4% είχε συγκέντρωση 25(OH)D < 25 nmol/L στον ορό αίματος, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως σοβαρή ανεπάρκεια καλσιφεδιόλης. Ωστόσο, εάν το όριο του 25(OH)D ήταν <50 nmol/L ο επιπολασμός αυτός αυξήθηκε σε 18% ενώ μόνο το 44% των παιδιών θεωρήθηκε ότι έχουν επαρκή επίπεδα καλσιφεδιόλης με 25(OH)D > 75 nmol/L, σύμφωνα με το Αμερικανικό Ινστιτούτο Ιατρικής (Blarduni Cardón et al., 2021).

Σε μία μετά-ανάλυση που διεξήχθη σε όλες τις μελέτες κοορτής του ευρωπαϊκού πληθυσμού, με δείγμα 14.971 παιδιών ηλικίας 1–18 ετών, οι συγγραφείς εφάρμοσαν το Πρόγραμμα Τυποποίησης της Βιταμίνης D (VDSP) και ανέπτυξαν πρωτόκολλα για την

τυποποίηση των υφιστάμενων τιμών 25(OH)D από εθνικές έρευνες για την υγεία και τη διατροφή. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας καθορίστηκε ανάλογα με την ηλικία στα εξής ποσοστά:

- 1–6 ετών με ποσοστό 4-7%
- 7–14 ετών με ποσοστό 1-8%
- 15–18 ετών με ποσοστό 12–40%

Τα ποσοστά αυτά υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην έλλειψη τη βιταμίνης D όχι μόνο στα βρέφη αλλά και στους εφήβους (Cashman et al., 2016). Επίσης, φάνηκε ότι οι χώρες σχετικά μεσαίου γεωγραφικού πλάτους είχαν υψηλότερο εύρος επιπολασμού (5–20%) από τις χώρες του νότου στο 4,2–6,9%.

Όσον αφορά στον ελληνικό πληθυσμό, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα ερευνήθηκε ο επιπολασμός της έλλειψης και της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 2.386 παιδιών ηλικίας 9–13 ετών που ζούσαν στο βόρειο, νότιο, ανατολικό και κεντρικό τμήμα της Ελλάδας. Εξετάστηκε περαιτέρω ο ρόλος του φύλου, ο βαθμός αστικοποίησης και η εποχικότητα στην κατάσταση της βιταμίνης D αυτών των παιδιών. Τα δεδομένα για τα επίπεδα της 25(OH)D του ορού τυποποιήθηκαν σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του Προγράμματος Τυποποίησης βιταμίνης D (VDSP) και ο συνολικός επιπολασμός που παρατηρήθηκε για έλλειψη, 25(OH)D <50 nmol/l, βιταμίνης D ήταν 52,5 %. Τα δεδομένα ότι τα ποσοστά επιπολασμού της ανεπάρκειας βιταμίνης D ήταν σημαντικά υψηλότερα στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια. Τέλος, αναφορικά με τις εποχιακές διαφορές, τα υψηλότερα και χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού ανεπάρκειας βιταμίνης D παρατηρήθηκαν κατά τους μήνες Απρίλιο έως Ιούνιο (πριν το καλοκαίρι) και Οκτώβριο έως Δεκέμβριο (μετά το καλοκαίρι), αντίστοιχα (Manios et al., 2017). Συμπερασματικά, παρά το νότιο γεωγραφικό πλάτος της χώρας, ο επιπολασμός της χαμηλής κατάστασης βιταμίνης D μεταξύ των μαθητών του δημοτικού σχολείου στην Ελλάδα είναι συγκρίσιμος με τον επιπολασμό που αναφέρεται μεταξύ των παιδιών και των εφήβων σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Συγκεκριμένα, η μελέτη «Υγιής Τρόπος Ζωής στην Ευρώπη από τη Διατροφή στην Εφηβεία» ανέφερε ένα εύρος στον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D από 25,7 έως 62,9 % μεταξύ των εφήβων από εννέα ευρωπαϊκές χώρες. (González-Gross et al., 2012).

Αναφορικά με τον επιπολασμό ανεπάρκειας στις χώρες με αυξημένη ηλιοφάνεια όπως η Ελλάδα, μια συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό για την εκτίμηση της κατάστασης της βιταμίνης D στις χώρες της Νότιας Ευρώπης και της Ανατολικής Μεσογείου. Στα αποτελέσματα φάνηκε το «μεσογειακό παράδοξο» καθώς υπήρχε υψηλός επιπολασμός του επιπέδου χαμηλής βιταμίνης D στις χώρες αυτές παρά την άφθονη ηλιοφάνεια. (Manios, Moschonis, et al., 2018).

Ακόμη, σε μια διετής μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε στη Βορειοδυτική Αγγλία για τον προσδιορισμό των επιπέδων 25(OH)D σε έγκυες γυναίκες με λευκό δέρμα και στα βρέφη τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 4 μήνες μετά τον τοκετό, διερευνήθηκε η συχνότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης καθώς και οι παράγοντες που σχετίζονται με αυτά τα επίπεδα. Συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια που αφορούσαν τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής και μετρήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D στις 28 εβδομάδες κύησης και 4 μήνες μετά τον τοκετό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά την εγκυμοσύνη το 27% των μητέρων είχε ανεπάρκεια με επίπεδα 25(OH)D < 50 nmol/L και το 7% είχε έλλειψη με επίπεδα 25(OH)D < 25 nmol/L, ενώ 4 μήνες μετά τον τοκετό τα ποσοστά ήταν στο 48% και στο 11% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη, το 24% των βρεφών είχε επίπεδα 25(OH)D μεταξύ 25 και 50 nmol/L, ενώ το 13% είχε επίπεδα 25OHD < 25 nmol/L σε ηλικία 4 μηνών (Emmerson et al., 2018).

Φαίνεται, επομένως, πως ο επιπολασμός της ανεπάρκειας στην παιδική ηλικία είναι ένα φαινόμενο που επηρεάζεται αφενός από τις συνθήκες διαβίωσης και την εποχή μέτρησης των επιπέδων, και αφετέρου από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που αφορούν την ενδομήτρια ζωή.

2.3. Παράγοντες Κινδύνου για Ανεπάρκεια Βιταμίνης D

Οι περισσότερες συστάσεις αναφέρονται σε ομάδες βρεφών και παιδιών υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας βιταμίνης D εμφανίζεται σε όλα τα στάδια της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης, σε βρέφη και παιδιά, καθώς και

σε ενήλικες. Στα βρέφη, μπορεί να επιδεινωθεί από συνήθειες αποφυγής του ήλιου που συνήθως συνιστώνται για πολύ μικρά παιδιά, περιορισμένα αποθέματα στον οργανισμό, λόγω χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη D στο ανθρώπινο γάλα σε βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά και την έλλειψη γνώσης σχετικά με τη συστηματική λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Bouillon & Antonio, 2020). Συνεπώς, οι παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D στα παιδιά σχετίζονται κυρίως με την ηλικία των παιδιών και την θρεπτική τους κατάσταση (Bouillon & Antonio, 2020, Munns et al., 2016).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η κύρια πηγή βιταμίνης D για το έμβρυο είναι η μητέρα, μέσω του ομφάλιου λώρου (Gjerde et al., 2020). Έτσι, οι μητέρες με επαρκή 25(OH)D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να παρέχουν επαρκείς συγκεντρώσεις 25(OH)D στο αίμα του ομφάλιου λώρου διασχίζοντας τον πλακούντα. Ωστόσο, επίπεδα 25(OH)D < 50 nmol/L έχουν παρατηρηθεί σε έγκυες γυναίκες και στους απογόνους τους (Lips et al., 2019, Abbasian et al., 2016).

Στα νεογέννητα και μικρά βρέφη η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται περισσότερο με τη διαδικασία θηλασμού και επηρεάζεται από την μητρική πρόσληψη της βιταμίνης. Τα πρόωρα βρέφη, των οποίων η ηλικία κύησης είναι μικρότερη από 37 εβδομάδες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη. Εκτιμάται ότι 15 εκατομμύρια πρόωρα βρέφη γεννιούνται κάθε χρόνο και ο αριθμός εξακολουθεί να αυξάνεται (Cerasani et al., 2020). Το μητρικό γάλα έχει αποδειχθεί ότι είναι η καλύτερη επιλογή τροφής για τα νεογνά, επειδή είναι πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά (Cerasani et al., 2020). Η βρεφική φόρμουλα είναι επίσης ένα αποτελεσματικό υποκατάστατο όταν ο θηλασμός δεν είναι διαθέσιμος (Ziegler, 2014), παρόλο που η προώθηση και η υποστήριξη της διατροφής με μητρικό γάλα θα πρέπει να θεωρείται προτεραιότητα στη φροντίδα των πρόωρων βρεφών (Liu et al., 2022), καθώς ο θηλασμός θεωρείται η καταλληλότερη και πιο θρεπτική πηγή τροφής για τα βρέφη. Ωστόσο, και τα δύο ενδέχεται να μην ανταποκρίνονται στις διατροφικές ανάγκες των πρόωρων βρεφών, λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ζήτησή τους. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τα βρέφη στους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους να θηλάζουν αποκλειστικά (WHO, 2018). Ωστόσο, το μητρικό γάλα έχει μια σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη D η οποία μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η έκθεση της μητέρας στον ήλιο, η λήψη ή μη συμπληρωμάτων καθώς και η εθνικότητα των μητέρων που θηλάζουν. Τα βρέφη

που τρέφονται με αποκλειστικό θηλασμό συχνά δεν μπορούν να καλύψουν τις ημερήσιες ανάγκες τους σε βιταμίνη D χωρίς συμπληρώματα ή επαρκή έκθεση στο ηλιακό φως (Jullien, 2021). Η χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D στο μητρικό γάλα και η σύσταση για αποφυγή της άμεσης έκθεσης των βρεφών στον ήλιο είναι παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D στα βρέφη. Έτσι, λοιπόν, έχει φανεί πως η μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D σε μητέρες με περιορισμένη έκθεση στον ήλιο ή με σκούρο χρώμα δέρματος ή με χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την βρεφική ανεπάρκεια (Gjerde et al., 2020, Dawodu & Tsang, 2012). Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως, ακόμη και αν η θηλάζουσα μητέρα λαμβάνει συμπληρώματα 400 IU/ημέρα, η περιεκτικότητα της ημερήσιας ποσότητας του μητρικού γάλακτος σε βιταμίνη D έχει παρατηρηθεί ότι είναι μικρότερη από 80 IU που είναι μικρότερη από τη συνιστώμενη ημερήσια απαίτηση για τη διατήρηση της ομοιόστασης (Gjerde et al., 2020).

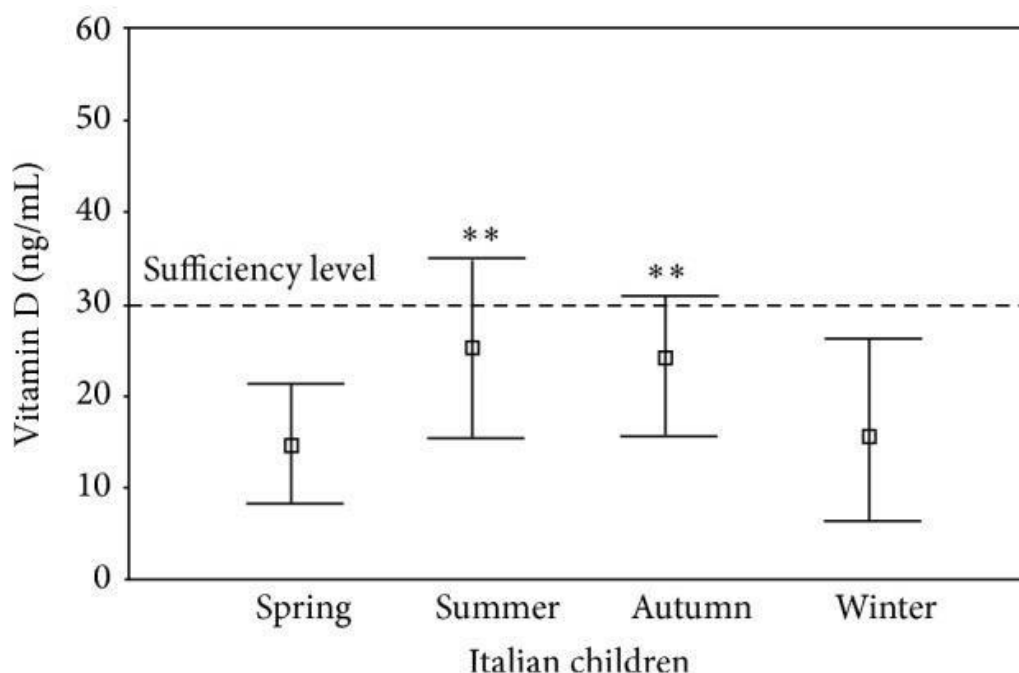
Σε βρέφη που δεν θηλάζουν και σε μεγαλύτερα παιδιά, η κύρια πηγή διατροφικής βιταμίνης D είναι το γάλα που περιέχει και πάλι πολύ λίγη βιταμίνη D, σε ποσότητα έως 20IU/L, εκτός εάν αυτό είναι εμπλουτισμένο (Abbasian et al., 2016). Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D στους εφήβους λόγω περιορισμένης κατανάλωσης τροφών που περιέχουν τη βιταμίνη ή γενικότερα μη σωστών διατροφικών επιλογών, προσδιορίστηκε σε μια συγχρονική μελέτη, η οποία αξιολόγησε τη συνήθη διατροφική πρόσληψη είκοσι μικροθρεπτικών συστατικών σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελλήνων παιδιών και εφήβων. Συμμετείχαν συνολικά 577 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 1–19 ετών οι οποίοι συμπλήρωσαν επαρκείς 24ωρες ανακλήσεις. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας των θρεπτικών συστατικών μεταξύ του δείγματος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του σημείου αποκοπής της τιμής EAR. Φάνηκε πως η συνήθης πρόσληψη της βιταμίνης D ήταν ανεπαρκής σχεδόν σε ολόκληρο το δείγμα, τονίζοντας με αυτά τα ευρήματα πως η πυκνότητα των μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής των Ελλήνων παιδιών και εφήβων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από τους ειδικούς για τη δημόσια υγεία και να βελτιωθεί. (Mitsopoulou et al., 2020).

Σχετικά με τα μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά, η περιορισμένη έκθεση στον ήλιο καθώς και η χρήση προστατευτικών παραγόντων, όπως η χρήση αντηλιακού, φαίνεται να ευθύνεται για την μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D και τα ανεπαρκή επίπεδα αυτής (Jullien, 2021). Τα

ρούχα και η χρήση αντηλιακών μπορούν να μειώσουν την παραγωγή D₃ στην καλυμμένη επιφάνεια του σώματος (Bikle, 2021). Η χρήση αντηλιακής προστασίας με δείκτη προστασίας πάνω από 30SPF είναι ικανή να μειώσει τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα περισσότερο από 95%. (Holick et al., 2011).

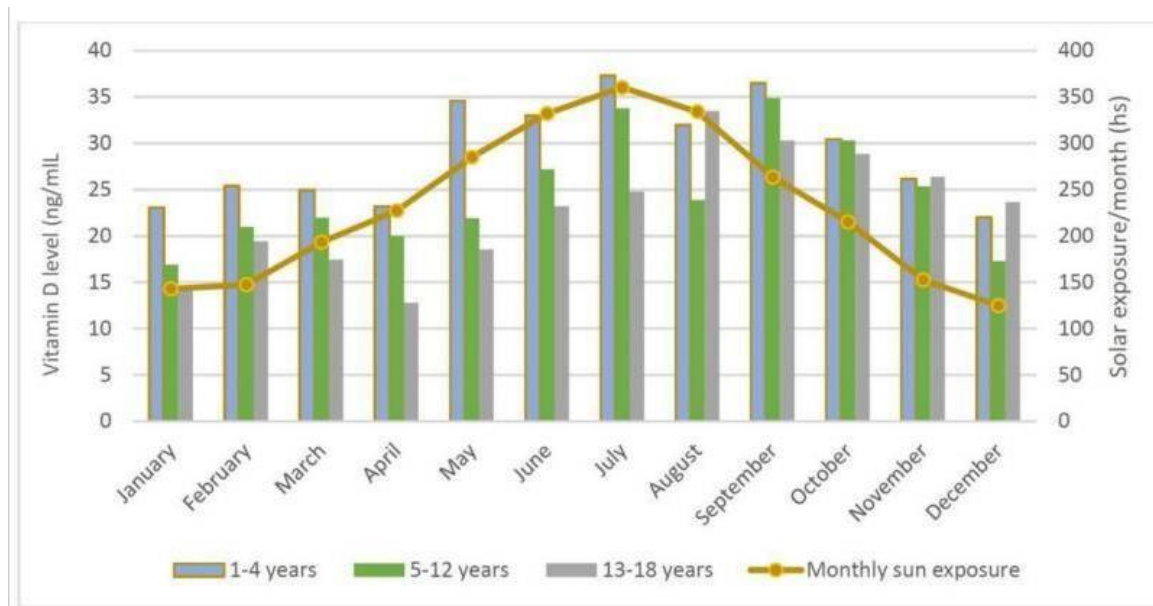
Η ένταση της UV ακτινοβολίας είναι επίσης σημαντική για την αποτελεσματική D₃ παραγωγή. Η μέγιστη παραγωγή D₃ εμφανίζεται γύρω στο μεσημέρι, με μεγαλύτερο μέρος της ημέρας να είναι ικανό να παράγει D₃ στο δέρμα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού συγκριτικά με άλλες εποχές του χρόνου. Η έκταση αυτής της εποχιακής διακύμανσης εξαρτάται από το γεωγραφικό πλάτος, και επομένως από την ένταση του ηλιακού φωτός που χτυπά το εκτεθειμένο δέρμα (Andiran et al., 2012, Castano et al., 2022).

Η εποχιακή διακύμανση των επιπέδων 25(OH)D μπορεί να είναι αρκετά έντονη με υψηλότερα επίπεδα κατά τους καλοκαιρινούς μήνες και χαμηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια του χειμώνα (Bellone et al., 2014). Η εποχιακή επίδραση στην κατάσταση της βιταμίνης D μελετήθηκε μεταξύ άλλων σε μια μελέτη κοορτής που διεξήχθη σε παιδιά και εφήβους στις Ιταλίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ποσοστό 56% η οποία επηρεάστηκε σημαντικά από την εποχή, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα (**Σχήμα 2-1**). Η μεγαλύτερη ανεπάρκεια που παρατηρήθηκε κατά τους χειμερινούς μήνες αποδίδεται στο γεγονός ότι το χειμώνα τα παιδιά εκτίθενται λιγότερο στον ήλιο καθώς οι περισσότερες δραστηριότητές του είναι σε εσωτερικούς χώρους και η μεγαλύτερη επιφάνεια τους σώματός τους είναι καλυμμένη με ρούχα. Ως αποτέλεσμα αυτών των δύο παραγόντων είναι η μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης στο δέρμα αυτή την περίοδο. (Stagi et al., 2014). Η έκταση αυτής της εποχιακής διακύμανσης εξαρτάται από το γεωγραφικό πλάτος, και επομένως από την ένταση του ηλιακού φωτός που χτυπά το εκτεθειμένο δέρμα. (Andiran et al., 2012, Castano et al., 2022).



Σχήμα 2-1 Εποχιακή Διακύμανση Επιπέδων Βιταμίνης D

Το 2021 διεξήχθη στην Ελλάδα μια έρευνα που είχε ως σκοπό να χαρακτηρίσει τον επιπολασμό και την εποχική διακύμανση της έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D σε υγιή παιδιά και εφήβους, και να διερευνήσει τη σχέση της με τη χρήση αντηλιακών. Συμμετείχαν 376 παιδιά και έφηβοι εκ των οποίων 184 ήταν αγόρια και 192 ήταν κορίτσια με μέση ηλικία $7,6 \pm 4,9$ έτη. Κανένα από τα παιδιά που επιλέχθηκαν για αυτή τη μελέτη δεν έλαβε συμπληρώματα βιταμίνης D τους προηγούμενους 12 μήνες, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανή επίδραση του συμπληρώματος στα επίπεδα 25(OH)D στον ορό τους. Τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό αίματος των παιδιών μετρήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά σημεία σε μια περίοδο 13 μηνών. Η χαμηλότερη μέση τιμή της 25(OH)D παρατηρήθηκε τον μήνα Ιανουάριο και η υψηλότερη τον Σεπτέμβριο, τον Ιούλιο, τον Αύγουστο και τον Οκτώβριο, επιβεβαιώνοντας το γεγονός μεγαλύτερης ανεπάρκειας τους μήνες που απέχουν περισσότερο από το καλοκαίρι. Στο παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 2-2) φαίνεται η διακύμανση στα επίπεδα της βιταμίνης σε συνάρτηση με τον μήνα και τις ώρες έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. (Feketea et al., 2021).



Σχήμα 2-2 Διακύμανση Επιπέδων Βιταμίνης D συναρτήσει της εποχής και της μηνιαίας ηλιακής έκθεσης

2.4. Συσχέτιση Βιταμίνης D και Εμβρυικής Ζωής

Τα βρέφη, τα νήπια και τα παιδιά χρειάζονται μια καλή και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά διατροφή για την ανάπτυξή τους. Όπως είναι γνωστό η διαδικασία της ανάπτυξης αρχίζει στην εμβρυική ζωή. Μια ισορροπημένη παροχή μητρικών θρεπτικών συστατικών, πριν από τη σύλληψη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια του θηλασμού, προάγει τη βέλτιστη ανάπτυξη τόσο στο έμβρυο όσο και στο νεογνό (Ramakrishnan et al., 2012). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το έμβρυο εξαρτάται πλήρως από τις μητρικές πηγές βιταμίνης D, η οποία ρυθμίζει επίσης τη λειτουργία του πλακούντα. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η εγκυμοσύνη είναι μια κρίσιμη περίοδος κατά την οποία η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει τη μητέρα και τα νεογνικά αποτελέσματα, επηρεάζοντας τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων απωλειών εγκυμοσύνης, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) και κακής υγείας των απογόνων (Harvey et al., 2014).

Ο πλακούντας, ένα όργανο μοναδικό για την εγκυμοσύνη μέσω του οποίου το έμβρυο λαμβάνει έμμεσα βιταμίνη D. Σε πολλούς εμβρυϊκούς ιστούς, η ενεργή μορφή της βιταμίνης D συνδέεται με τους υποδοχείς της βιταμίνης D, ρυθμίζοντας τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σωστή εμφύτευση του πλακούντα, κάτι που είναι σημαντικό για την ανάπτυξη του εμβρύου (Maugeri et al., 2019). Τα κύτταρα του πλακούντα εκφράζουν τα συστατικά που είναι απαραίτητα για τη σηματοδότηση της βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένων των VDR και VDBP και μπορούν να συνθέσουν και να ανταποκριθούν σε $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Χωρίς την VDBP, η $25(\text{OH})\text{D}$ που προέρχεται από τη μητέρα μπορεί να μην είναι σε θέση να εισέλθει στα κύτταρα του πλακούντα για να μετατραπεί στην ενεργή μορφή της βιταμίνης D και να μεταφερθεί στο έμβρυο για χρήση (Hart et al., 2015). Επίσης, έχει εντοπιστεί μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων $25(\text{OH})\text{D}$ στο αίμα του ομφάλιου λώρου και ασβεστίου στον ορό. Δεδομένης της περιορισμένης διαθεσιμότητας υποστρώματος $25(\text{OH})\text{D}_3$, οι νεφροί του εμβρύου μπορούν να προσπαθήσουν να ξεπεράσουν αυτή την έλλειψη αυξάνοντας το ρυθμό παραγωγής της ενεργού μορφής της βιταμίνης D και, θεωρητικά, αυτό θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει τη μεταφορά ασβεστίου στον πλακούντα και την οστική ανοργανοποίηση του εμβρύου (Aly et al., 2013). Η κινητοποίηση του μητρικού ασβεστίου αυξάνεται για να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις της επαρκούς εμβρυϊκής ανοργανοποίησης των οστών. Κατά συνέπεια, πραγματοποιούνται διάφορες φυσιολογικές προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης καλσιτριόλης του μητρικού ορού, της VDBP, του VDR του πλακούντα και της νεφρικής και πλακούντιας δράσης του CYP27B1 για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ορού 25OHD και ασβεστίου (Olmos-Ortiz et al., 2015). Η VDBP είναι ζωτικής σημασίας στο σύστημα της βιταμίνης D και έχει φανεί ότι αυξάνεται δραστικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν αύξηση έως και 40%-50% σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες (Zhang et al., 2014). Στις αρχές του τρίτου τριμήνου ή περίπου στις 28 εβδομάδες κύησης, οι συγκεντρώσεις VDBP στον ορό φτάνουν στο ανώτατο όριο και είναι σχεδόν διπλάσια από τα επίπεδα μετά τον τοκετό (Zhang et al., 2014). Αυτή η αύξηση της VDBP σχετίζεται με αύξηση της συνολικής $25(\text{OH})\text{D}$ και μείωση της ελεύθερης και βιοδιαθέσιμης $25(\text{OH})\text{D}$. (Gustafsson et al., 2018). Η αλλαγή που συμβαίνει, με την ικανότητα αποθήκευσης και μεταβολισμού περισσότερης βιταμίνης D, θεωρείται ότι επιτρέπει στις έγκυες γυναίκες να διατηρήσουν επαρκή

συγκέντρωση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας παρά τις καταστάσεις αυξημένης ανάγκης, ώστε να επιτευχθεί αφενός η υποστήριξη του αναπτυσσόμενου εμβρύου και αφετέρου η διασφάλιση μιας υγιούς επιτυχημένης εγκυμοσύνης. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης D, ωστόσο, αυτό το σύστημα δεν είναι σε θέση να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις που έχει τόσο η μητέρα όσο και το αναπτυσσόμενο έμβryo (Fernando et al., 2020). Χωρίς την VDBP, η 25(OH)D που προέρχεται από τη μητέρα μπορεί να μην καταφέρει να εισέλθει στα κύτταρα του πλακούντα προκειμένου να μετατραπεί στη δραστική μορφή της βιταμίνης D και να μεταφερθεί στο έμβryo για χρήση.

Αναφορικά με τους λόγους ανεπάρκειας ή έλλειψης της βιταμίνης στις έγκυες γυναίκες, φαίνεται πως η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων δεν διαφέρει από αυτή στον υπόλοιπο πληθυσμό. Στη μελέτη των Aly et al (2013) με αντικείμενο μελέτης γυναίκες που παρουσίασαν υψηλό κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D, οι γυναίκες με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οι γυναίκες με ιστορικό ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο και οι γυναίκες με δύο ή περισσότερες προηγούμενες γεννήσεις είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) αξιολογήθηκε η επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην έκβαση της κύησης και του τοκετού. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα 25(OH)D στην κυκλοφορία, βάρος γέννησης και διάρκεια κύησης. Ωστόσο, δεν συσχετίστηκε με άλλα μητρικά και νεογνικά αποτελέσματα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, όπως η συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας και διαβήτη κύησης (Pérez-López et al., 2015).

Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια της μητρικής βιταμίνης D στον ορό της μητέρας έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενισχύοντας την φλεγμονώδη απόκριση, όπως φαίνεται από κλινικές δοκιμές (Thota et al., 2014, Bodnar et al., 2013) καθώς και επιδημιολογικές μελέτες (Miliku et al., 2016). Σε μια μελέτη όπου συγκρίθηκαν τα επίπεδα Αφροαμερικανών και Καυκάσιων έγκυων γυναικών, ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι εκτός από το ότι έχουν χαμηλά επίπεδα 25(OH)D ορού, οι Αφροαμερικάνες

γυναίκες έχουν επίσης χαμηλότερα επίπεδα 1,25(OH)₂D σε σύγκριση με τις καυκάσιες γυναίκες, κάτι που αποπύδεται κυρίως στο ποσό της μελανίνης του δέρματος. Σε αυτή την μελέτη η ανεπάρκεια της βιταμίνης δεν συνδέθηκε με τον πρόωρο τοκετό, καθώς ο πρόωρος τοκετός είναι μια κατάσταση που προκύπτει από ένα συνδυασμό πολλών παραγόντων, ωστόσο μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο (Thota et al., 2014). Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έγκυες γυναίκες ηλικίας ηλικίας 18-45 ετών στο Ιατρικό Πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας στις Η.Π.Α, τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι γυναίκες με 25(OH)D \geq 40 ng/mL είχαν 62% χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με εκείνες που είχαν επίπεδα <20 ng/mL. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός πρωτοκόλου φροντίδας εγκύων γυναικών όπου θα περιελάμβανε μετρήσεις της 25(OH)D στην πρώτη προγεννητική επίσκεψη με τη συνιστώμενη δοκιμή παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της κύησης και δωρεάν συμπληρώματα βιταμίνης D με στόχο θεραπείας τα επίπεδα 25(OH)D \geq 40 ng/mL. (McDonnell et al., 2017). Τέλος, ευρήματα από μια μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) και 18 μελετών παρατήρησης δείχνουν πως η ελλειπής 25(OH)D που κυκλοφορεί από τη μητέρα και όχι τόσο η ανεπάρκεια, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Παράλληλα, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να μειώσει αυτό τον κίνδυνο. (Zhou et al., 2017).

Κεφάλαιο 3 : Ανεπάρκεια Βιταμίνης D και Συνοσηρότητες

3.1. Ραχίτιδα

Η ραχίτιδα αποτελεί την πιο κοινή επίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D στα παιδιά. Αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μια αργοπορημένη ή αποτυχημένη ασβεστοποίηση των χονδρωδών αναπτυξιακών δίσκων στα παιδιά κατά την περίοδο της ανάπτυξής τους. Ως αποτέλεσμα υπάρχει μια παραμόρφωση των αναπτυξιακών πλακών των οστών, η οποία επί της ουσίας συνοδεύεται από μειωμένη ή και αποτυχημένη ασβεστοποίηση της οστικής ύλης (παραμόρφωση των άκρων) (Chibuzor et al., 2020). Η διαφορά της ραχίτιδας από την οστεομαλακία έγκειται στο ότι η ραχίτιδα προκύπτει από ελαττωματική ανοργανοποίηση της πλάκας ανάπτυξης και εμφανίζεται στα αναπτυσσόμενα παιδιά. Ενώ, η οστεομαλακία προκύπτει από ελαττωματική ανοργανοποίηση του ήδη σχηματισμένου οστεοειδούς και εμφανίζεται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά παράλληλα με τη ραχίτιδα (Uday & Högl, 2019). Οι κύριες αιτίες ραχίτιδας και οστεομαλακίας παγκοσμίως, παραμένουν η ηλιακή ανεπάρκεια βιταμίνης D ή/και η διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου, που ονομάζονται συλλογικά ως διατροφική ραχίτιδα και οστεομαλακία (Chibuzor et al., 2020).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε οστεομαλακία και μυϊκή αδυναμία στα παιδιά και τους εφήβους, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης και τις σκελετικές παραμορφώσεις. Μπορεί επίσης να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην οστική μάζα, οδηγώντας σε χαμηλή οστική πυκνότητα στην παιδική ηλικία. Η μειωμένη οστική σύνθεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης στην ενηλικίωση όπου, ειδικά στους ηλικιωμένους, δύναται να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για κατάγματα (Chibuzor et al., 2020). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση σχετικά με την ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν έχει φανεί ξεκάθαρα εάν αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων στην παιδική ηλικία. Σε μια μετάνάλυση που αφορούσε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα 25(OH)D των παιδιών με κατάγματα δεν διέφεραν σημαντικά από τα επίπεδα αυτών χωρίς κατάγματα (Zheng et al., 2021). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα κατάγματα υγιών παιδιών συνήθως οφείλονται σε τραυματισμούς λόγω πτώσεων, άθλησης, παιχνιδιών και της

δραστήριας ζωής των παιδιών και δεν σχετίζονται με την οστεοπόρωση που οφείλεται στη ραχίτιδα και συνεπώς στα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D (Contreras et al., 2014, Al-Daghri et al., 2016).

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι ραχίτιδας:

1. Η καλσιπενική (υποασβεστιαμική) ραχίτιδα που σχετίζεται με την ανικανότητα διατήρησης επαρκούς συγκέντρωσης ασβεστίου στην ασβεστοποιημένη οστική επιφάνεια. Σε αυτόν τον τύπο η συγκέντρωση φωσφόρου είναι φυσιολογική ή χαμηλή και παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα PTH.
2. Η φωσφοπενική (υποφωσφαταιμία) που σχετίζεται με την ανικανότητα διατήρησης σωστών συγκεντρώσεων φωσφόρου και τα επίπεδα φωσφόρου είναι χαμηλά με φυσιολογικές συγκεντρώσεις PTH (Munns et al., 2016).

Η μετάλλωση των οστών απαιτεί την επαρκή παροχή των βασικών ανόργανων ιόντων, του ασβεστίου και των φωσφορικών αλάτων, με τη βιταμίνη D να βελτιστοποιεί την απορρόφησή τους από το έντερο. Εάν υπάρχει ανεπαρκής συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό, είτε λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D, είτε λόγω μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου, η PTH θα διεγείρει την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση για να απελευθερώσει τα αποθηκευμένα ανόργανα άλατα των οστών στην κυκλοφορία του αίματος έτσι ώστε να διατηρήσει φυσιολογικό ασβέστιο ορού. Επομένως, η νόσος των οστών (ραχίτιδα και οστεομαλακία) αναπτύσσεται όταν η αυξημένη PTH έχει οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στον ορό (Munns et al., 2016). Η καλσιπενική ραχίτιδα αποτελεί τον άμεσα συνδεδεμένο με την βιταμίνη D τύπο ραχίτιδας και κατηγοριοποιείται σε :

1. Διατροφική ραχίτιδα, η οποία μπορεί να προκαλείται από διατροφική ανεπάρκεια βιταμίνης D, ασβεστίου ή φωσφόρου.
2. Ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D (ανεπάρκεια τύπου I ή 1-άλφαυδροξυλάσης, τύπου II ή κληρονομική αντίσταση στη βιταμίνη D)
3. Ραχίτιδα λόγω ελαττωματικής απορρόφησης της βιταμίνης D ή μεταβολισμό του ασβεστίου ή της βιταμίνης D (Chibuzor et al., 2020).

Η διάγνωση της διατροφικής ραχίτιδας γίνεται με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις βιοχημικές εξετάσεις, ενώ επιβεβαιώνεται με ακτινογραφίες των άνω και κάτω άκρων, όπου παρατηρείται παραμόρφωση αυτών. (Munns et al., 2016).

Τα βιοχημικά ευρήματα στη ραχίτιδα περιλαμβάνουν :

- Φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) ή παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα
- Φυσιολογικά, μειωμένα ή αυξημένα επίπεδα φωσφορικών στο αίμα
- Μειωμένα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα σε ραχίτιδα λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D (Uday & Högler, 2019).

Η ραχίτιδα λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι πιο διαδεδομένη σε βρέφη και νήπια ηλικίας μεταξύ 3 και 18 μηνών. Το νεογέννητο βρέφος διαθέτει κάποιες αποθήκες βιταμίνης D από την εμβρυική ζωή καθώς η 25(OH)D διαπερνά τον πλακούντα, συνεπώς είναι πιο ασυνήθιστη η ραχίτιδα σε ηλικία κάτω των 3 μηνών. Ωστόσο, επειδή ο χρόνος ημιζώης της 25(OH)D είναι μόνο 3-4 εβδομάδες, οι τιμές συγκέντρωσης της βιταμίνης στον ορό αίματος των βρεφών μειώνονται μετά την γέννα (Gentile & Chiarelli, 2021). Η καλσιτριόλη προάγει το σχηματισμό και την ανάπτυξη των οστών, ενεργοποιώντας τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και αυξάνοντας τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων στον ορό. Έτσι, η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή ανοργανοποίηση του σκελετού και όταν διατηρούνται χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, οι πλάκες ανάπτυξης οστών δεν μπορούν να ανοργανοποιηθούν λόγω εξάντλησης ασβεστίου και φωσφορικού άλατος (Nakamichi et al., 2018).

Σε μια μεγάλης κλίμακας διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή κοορτής «Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010 mother-child cohort», μελετήθηκε η επίδραση της υψηλής δόσης, 7 φορές μεγαλύτερη από την τυπική δόση, συμπληρώματος βιταμίνης D κατά την περίοδο της κύησης, στην μεταλλοποίηση των οστών των παιδιών μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Η παρέμβαση αποτελούσε χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D 2800 IU/ημέρα (υψηλή δόση) έναντι 400 IU/ημέρα (κανονική δόση) από την 24η εβδομάδα εγκυμοσύνης έως και την 1η εβδομάδα μετά τη γέννηση. Η

αξιολόγηση έγινε με σαρώσεις απορρόφησης ακτινογραφίας διπλής ενέργειας (DXA). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως, η λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη μπορεί να βελτιώσει την ανοργανοποίηση των οστών στα παιδιά μέχρι την ηλικία των 6 ετών, συγκριτικά με την τυπική δόση. Ωστόσο, δεν βρέθηκε καμία επίδραση των συμπληρωμάτων στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των μωρών, δηλαδή μήκους/ύψους, βάρους και δείκτη μάζας σώματος. Με αυτά τα ευρήματα υποδηλώνεται πως η αυξημένη συνιστώμενη πρόσληψη της βιταμίνης κατά την κύηση, μπορεί να συμβάλλει σε μέγιστη οστική μάζα και να μειώσει τον κίνδυνο ραχίτιδας και τον κίνδυνο οστεοπόρωσης αργότερα στη ζωή (Brustad et al., 2020).

Η θεραπεία της ραχίτιδας συνδυάζει δόσεις θεραπείας βιταμίνης D με ή χωρίς παράλληλη χορήγηση ασβεστίου. Τόσο η D₂ όσο και η D₃ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για καθημερινή από του στόματος συμπλήρωση, με τη διαφορά όμως ότι η D₃ προτιμάται για θεραπεία stoss, δηλαδή μια μονή θεραπεία υψηλής δόσης, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της. (Uday & Högl, 2020).

Στον παρακάτω πίνακα (*Πίνακας 3-1*) παρουσιάζονται οι δόσεις βιταμίνης D και οι απαιτήσεις ασβεστίου στη θεραπεία της διατροφικής ραχίτιδας/οστεομαλακίας, σύμφωνα με τις παγκόσμιες συναινετικές συστάσεις για την πρόληψη και τη διαχείριση της διατροφικής ραχίτιδας. (Munns et al., 2016).

Θεραπευτική αγωγή	Βρέφη	12 μηνών έως 12 ετών	> 12 ετών
Ημερήσια δόση θεραπείας για τουλάχιστον 12 εβδομάδες (με D ₂ ή D ₃) (IU)	2000	3000-6000	6000
Θεραπεία Stoss (κατά προτίμηση με D ₃) (IU)	50.000 μόνο σε βρέφη >3 ετών	150.000	300.000
Ασβέστιο μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων όπου είναι απαραίτητο (mg/ημέρα)	200-300	500	500

Ελάχιστη δόση πρόσληψης ημερήσιας βιταμίνης D (IU)	400	600	600
--	-----	-----	-----

Πίνακας 3-1 Δόσεις Βιταμίνης D για τη θεραπεία της ραχίτιδας

3.2. Έξω-σκελετικές Συνοσηρότητες

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D εκφράζεται σε πολλαπλά κύτταρα του σώματος εκτός από τους οστεοβλάστες. Η συσχέτιση της ανεπάρκειας με έξω-σκελετικές επιδράσεις έχει συζητηθεί αρκετά από την επιστημονική κοινότητα με τις επιδημιολογικές μελέτες και τις μελέτες περιπτώσεων ελέγχου να έχουν συχνά υποδείξει μια σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και νοσηρών καταστάσεων. Παρ' όλα αυτά η αιτιολογική σχέση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την τεκμηρίωση αυτής της συσχέτισης (Marino & Misra, 2019).

3.2.1. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολύπλοκη χρόνια μεταβολική νόσος, η οποία ορίζεται από υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους που προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της δαπάνης. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας. Για τους ενήλικες, ΔΜΣ από 25,0 έως 29,9 kg/m² ορίζεται ως υπέρβαρος και ένα ΔΜΣ 30kg/m² ορίζεται ως παχυσαρκία (Yao et al., 2015). Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί πρόβλημα μείζονος σημασίας παγκοσμίως. Το υπερβάλλον βάρος στην παιδική και εφηβική ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή, καθώς και για την παρουσία συνοσηροτήτων. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παραμείνουν παχύσαρκα στην ενήλικη ζωή και είναι πιθανό να αναπτύξουν ασθένειες όπως ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε μικρότερη ηλικία. Ο μηχανισμός ανάπτυξης της παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως κατανοητός όμως θεωρείται ότι είναι μια νόσος που οφείλεται σε αρκετά αίτια (Sahoo et al., 2015).

Μια προσέγγιση, θεωρεί πως η παχυσαρκία οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη θερμίδων. Επιπλέον, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ο τρόπος ζωής και το κοινωνικό περιβάλλον παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Στη μελέτη ToyBox καταγράφηκε ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών προσχολικής ηλικίας σε έξι ευρωπαϊκές χώρες σε σχέση με κοινωνικοδημογραφικούς και οικογενειακούς παράγοντες. Συμμετείχαν συνολικά 7554 παιδιά προσχολικής ηλικίας και οι γονείς τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας ήταν υψηλότερος στις χώρες της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης σε σύγκριση με τις χώρες της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης. Υψηλότερος επιπολασμός, επίσης, καταγράφηκε σε οικογένειες με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και σε παιδιά με υπέρβαρους ή παχύσαρκους γονείς (Manios et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, τόσο το γενετικό υπόβαθρο όσο και ο ρόλος της οικογένειας στην σωστή αντίληψη της κατάστασης του βάρους, του δικού τους όσο και των παιδιών τους, παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας (Manios et al., 2022).

Το 2019, υπολογίζεται πως 38,2 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Ακόμη, πάνω από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι παγκοσμίως ηλικίας 5-19 ετών είχαν υπερβάλλον βάρος το 2016. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παιδιών και εφήβων ηλικίας 5-19 ετών έχει αυξηθεί με γοργούς ρυθμούς από το 4% που ήταν το 1975 στο 18% το 2016 με την αύξηση αν ήταν ίδια και στα δύο φύλα (Di Cesare et al., 2019).

Δεδομένης της παγκόσμιας έκτακτης ανάγκης που προκαλεί το υπερβολικό βάρος στα παιδιά, τα κράτη μέλη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ενέκριναν «καμία αύξηση του παιδικού υπέρβαρου μέχρι το 2025» ως έναν από τους έξι παγκόσμιους στόχους διατροφής στο «Συνολικό Σχέδιο Εφαρμογής για Μητέρες, Βρέφη και Διατροφή μικρών παιδιών» (World Health Organization (WHO), 2014). Η διάγνωση της παχυσαρκίας στα παιδιά καθορίζεται από τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (BMI) ο οποίος απεικονίζεται στις καμπύλες ανάπτυξης για ανάλογα την ηλικία και το φύλο. Το υπερβάλλον βάρος ορίζεται από την 85^η έως την 95^η εκατοστιαία θέση και η παχυσαρκία μεγαλύτερη ή ίση με την 95^η εκατοστιαία θέση (Thompson & Moreno, 2018).

Η έλλειψη της βιταμίνης D παρατηρήθηκε σε παχύσαρκα παιδιά, χωρίς να είναι η ακριβής αιτία γνωστή. Μια πιθανή αιτία αποτελεί η μειωμένη έκθεση στον ήλιο λόγω της καθιστικής

ζωής αυτών των ατόμων, της κακής διατροφής και της αυξημένης κάθαρσης της 25(OH)D λόγω αποθήκευσης στον λιπώδη ιστό (Adikaram et al., 2019). Εκτός από τον ρόλο της βιταμίνη D στην ανοργανοποίηση των οστών, οι μέχρι σήμερα αναφορές έχουν συνδέσει την ανεπάρκεια της βιταμίνης D με την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και το μεταβολικό σύνδρομο. Κατά συνέπεια η ανεπάρκεια της D μπορεί να μην είναι μια κατάσταση, αλλά ένας μεσολαβητής μεταβολικών ασθενειών που είναι υπεύθυνες για την μακροπρόθεσμη έκβαση της υγείας των παχύσαρκων παιδιών (Walker et al., 2014).

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι η παρουσία παχυσαρκίας αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης D (Pereira-Santos et al., 2015). Ο πιο επικρατούμενος μηχανισμός της αντίστροφης σχέσης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D ορού και του ΔΜΣ είναι η ογκομετρική αραιώση της βιταμίνης D καθώς αυτή κατανέμεται όχι μόνο στον αυξημένο όγκο λιπώδους ιστού, αλλά και στους μύες και το ήπαρ, οι όγκοι των οποίων αυξάνονται εξαιτίας της συσσώρευσης λιπώδους ιστού. Μια άλλη υπόθεση σχετίζεται με την πιθανότητα δέσμευσης των μεταβολιτών της, εργοκαλσιφερόλη και χοληκαλσιφερόλη, στον λιπώδη ιστό λόγω της υδρόφοβης φύσης τους που εμποδίζει τον σχηματισμό της 25(OH)D υπό τη δράση της ηπατικής 25-υδροξυλάσης (Gangloff et al., 2016, Cunha et al., 2015). Τέλος, λόγω ότι η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή απομονώνεται και αποθηκεύεται στα λιποκύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητά της και να ενεργοποιεί τον υποθάλαμο, ώστε να δημιουργήσει μια πληθώρα αντιδράσεων που τελικά οδηγούν σε αυξημένα αισθήματα πείνας και μειωμένη ενεργειακή δαπάνη, για να αντισταθμίσει την έλλειψη της βιταμίνης. Ανάμεσα σε αυτές τις αντιδράσεις, πραγματοποιείται και η αύξηση των επιπέδων της PTH, η οποία προάγει τη λιπογένεση και μπορεί να ρυθμίσει τη λιπογένεση καταστέλλοντας τον υποδοχέα της βιταμίνης D. Ουσιαστικά, αναστέλλονται οι ενώσεις που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των λιποκυττάρων (Bhongir et al., 2020). Γενικά μπορεί να παρατηρηθεί πως η αύξηση του ποσοστού του λίπους μπορεί να επιδεινώσει την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία με τη σειρά της ίσως να αυξήσει περαιτέρω τη συσσώρευση λίπους, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο (Cunha et al., 2015).

Μια συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε είχε συμμετέχοντες 71 ασθενείς ηλικίας 10 έως 15 ετών τα οποία ζούσαν στην ίδια γεωγραφική περιοχή και εμφάνιζαν κοιλιακή παχυσαρκία. Μετρήθηκαν το ύψος (cm), το σωματικό βάρος (kg), η περίμετρος μέσης (cm) και ο δείκτης μάζας σώματος τους (ΔΜΣ). Ακόμη, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα 25(OH)D ορού, η γλυκόζη νηστείας, το επίπεδο ινσουλίνης και ο δείκτης HOMA-IR αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 98,6% των παιδιών είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D. Το επίπεδο 25(OH)D σε πολύ παχύσαρκα παιδιά, που βρίσκονταν πάνω από τη 97^η εκατοστιαία θέση στις καμπύλες βάρους-ύψους, ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με αυτό στα παχύσαρκα παιδιά, τα οποία βρίσκονταν μεταξύ 85^{ης} και 97^{ης} θέσης στις καμπύλες βάρους-ύψους. Ακόμη, σε παιδιά που παρουσίαζαν υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, τα επίπεδα 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με εκείνα που είχαν φυσιολογικούς τους δείκτες γλυκαιμίας και το δείκτη HOMA-IR. (Kostrova et al., 2021).

Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε η ανταπόκριση στη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D₃ μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων εφήβων. Συμμετείχαν 18 παχύσαρκοι και 18 μη παχύσαρκοι έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών οι οποίοι έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D₃ με δοσολογία 2000 IU/ημέρα για 12 εβδομάδες. Τα επίπεδα 25(OH)D, φωσφόρου και ασβεστίου στο αίμα μετρήθηκαν στην αρχή της παρέμβασης και στις 12 εβδομάδες. Πριν την έναρξη της παρέμβασης το αρχικό επίπεδο της 25(OH)D ήταν υψηλότερο στα μη παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τα παχύσαρκα, 28,9 ng/mL και 25,2 ng/mL αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ανταπόκριση στην λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ήταν περίπου 1,7 φορές χαμηλότερη στους παχύσαρκους έφηβους σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους. Σε ποσοστά, 78% των παχύσαρκων παιδιών και το 61% των μη παχύσαρκων παιδιών είχε επίπεδα 25(OH)D <30 ng/ml που αντιστοιχούσε σε ανεπάρκεια. Ενώ, το 17% από τα παχύσαρκα άτομα και το 6% από τα μη παχύσαρκα άτομα είχαν έλλειψη βιταμίνης με επίπεδα 25(OH)D <20 ng/ml. Διαπιστώθηκε επίσης πως η λήψη συμπληρωμάτων 2000 IU ημερησίως για 3 μήνες, 3,5 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη, κατάφερε να αυξήσει τα επίπεδα βιταμίνης D κατά 5,8 ng/ml σε παχύσαρκους έφηβους, και κατά 9ng/ml σε μη

παχύσαρκους (Aguirre Castaneda et al., 2012). Συνεπώς, φαίνεται πως ο υψηλός επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, που εξελίσσεται με την αύξηση της σοβαρότητας της παχυσαρκίας, έχει παρατηρηθεί και ερευνηθεί επιτυχώς από την επιστημονική κοινότητα.

3.2.2. Άσθμα

Το άσθμα αποτελεί μια γνωστή χρόνια νόσος που ταλαιπωρεί αρκετά τον παιδιατρικό πληθυσμό. Η υπερανταπόκριση των αεραγωγών και η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών είναι τα κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά του άσθματος και οι δύο παράγοντες που οδηγούν σε συμπτώματα όπως, επαναλαμβανόμενος συριγμός, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και βήχας. Το άσθμα αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες, ειδικά την παιδική ηλικία, το οποίο είναι ένα ευαίσθητο στάδιο με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνιση άσθματος (Devonshire & Kumar, 2019). Η ακριβής αιτία της νόσου είναι προς το παρόν ασαφής. Μέχρι σήμερα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως αλλεργιογόνα, ατμοσφαιρική ρύπανση, χημικοί παράγοντες και ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, καθώς και υποθέσεις υγιεινής και γενετικοί παράγοντες, παρουσιάζονται ως οι αιτιολογικοί παράγοντες του άσθματος (Mohammadzadeh et al., 2020, Stern et al., 2020). Το άσθμα, στον αλλεργικό του φαινότυπο, χαρακτηρίζεται από μια αυξημένη δραστηριότητα των κυττάρων Th2 - Τλεμφοκύτταρα που συμμετέχουν σε αυτό που ονομάζεται «χυμική» ανοσία η οποία συνήθως ασχολείται με μικρόβια, τοξίνες και αλλεργιογόνα- με αποτέλεσμα την παραγωγή IgE και φλεγμονωδών κυτοκινών που προκαλούν υπερανταπόκριση των αεραγωγών με μια κυρίως ηωσινοφιλή φλεγμονή. (Della Giustina et al., 2014). Οι βιοχημικοί παράγοντες, όπως αντιοξειδωτικά, ιχνοστοιχεία και οι βιταμίνες, είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορισμένες ανθρώπινες φλεγμονώδεις ασθένειες (Mohammadzadeh et al., 2020). Η βιταμίνη D είναι η πιο σημαντική από όλους αυτούς τους παράγοντες, ενώ πολλοί από τους ρόλους της φαίνεται να έχουν παραμείνει άγνωστοι. Πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα εξετάζουν την συμμετοχή της βιταμίνης D στη ρύθμιση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της TNFα, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του άσθματος (W. Liu et al., 2018). Η μειωμένη ανοσολογική ανοχή και η αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και των φλεγμονωδών μεσολαβητών μπορεί τελικά

να προάγει την απόφραξη των αεραγωγών που σχετίζεται με τη διαταραχή. Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου είναι ένα σημαντικό ζήτημα στο παιδιατρικό άσθμα και γίνεται με την χρήση της παιδιατρικής βαθμολογίας σοβαρότητας άσθματος (Mohammadzadeh et al., 2020). Σε γενικότερο πλαίσιο, υποστηρίζεται πως η βιταμίνη D, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), έχει ανοσοτροποποιητική επίδραση σε ένα πλήθος κυττάρων του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων, των B και T λεμφοκυττάρων (Mirzakhani et al., 2015).

Αναφορικά με τη σχέση βιταμίνης D και άσθματος, μια προγεννητική ανεπάρκεια φαίνεται πως σχετίζεται με την ανάπτυξη συριγμού και άσθματος καθώς επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του πνεύμονα και του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν προστατευτική δράση στην ανάπτυξη συριγμού και του παιδικού άσθματος. Η δραστική μορφή της βιταμίνης D, 1,25(OH)D, αποτελεί παράγοντα που ρυθμίζει την ωρίμανση του εμβρυικού πνεύμονα, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων, και των αεραγωγών (Bantz et al., 2015). Τα χαμηλά επίπεδα μητρικής 25(OH)D και τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στο αίμα του ομφάλιου λώρου είχαν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο συριγμού στην πρώιμη παιδική ηλικία (Jat & Khairwa, 2017). Την τελευταία δεκαετία, έρευνες και ανασκοπήσεις προσπαθούν να ανακαλύψουν την πιθανή συσχέτιση του άσθματος με την ανεπάρκεια της βιταμίνης.

Σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων στο Ιράν, που είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του άσθματος και της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ασθματικά παιδιά, στις ομάδες με και χωρίς άσθμα, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D ήταν 73,6 και 49,1% αντίστοιχα. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως παρόλο που η παρουσία του άσθματος συσχετίστηκε ισχυρά με τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό, ούτε η σοβαρότητα του άσθματος αλλά ούτε και η κατάσταση ελέγχου του άσθματος συσχετίστηκαν με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Esfandiar et al., 2016).

Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα συμπληρώματα της βιταμίνης D σε παιδιά άνω των 2 ετών βρέθηκε μια πιθανή επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη βελτίωση της έξαρσης των συμπτωμάτων του βρογχικού άσθματος αλλά καμία επίδραση στη σοβαρότητά του (Reinehr et al., 2019).

Σε μια συγχρονική μελέτη στην Τουρκία, συμπεριλήφθηκαν 117 παιδιά με μέση ηλικία 615 έτη από τα οποία τα 73 είχαν άσθμα και τα υπόλοιπα ήταν υγιή. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να συγκριθούν τα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα ασθενών με άσθμα και υγιών ομάδων ελέγχου και να αξιολογηθεί οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας του άσθματος και των επιπέδων της βιταμίνης D στο αίμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα. Στα αποτελέσματα βρέθηκε ότι τα επίπεδα 25(OH)D ήταν χαμηλότερα στους παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα. Ωστόσο ο επιπολασμός χαμηλών επιπέδων βιταμίνης ήταν εξαιρετικά υψηλός και στις δύο ομάδες. Φάνηκε επίσης, ότι υπάρχει μια πιθανότητα τα επίπεδα της βιταμίνης D να σχετίζονται αντιστρόφως με τον βαθμό επιδείνωσης του περιορισμού της ροής του αέρα στους ασθματικούς, καμία σχέση όμως δεν παρατηρήθηκε αναφορικά με την έκβαση και τη σοβαρότητά του (Ozturk Thomas et al., 2019).

Σε μια ακόμη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη επίσης στο Ιράν, συμμετείχαν 260 παιδιά με άσθμα και 260 υγιή παιδιά ηλικίας 5-15 ετών, με σκοπό να αξιολογηθεί η σοβαρότητα του άσθματος. Στα αποτελέσματα απεδείχθη πως οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στην ομάδα άσθματος σε σύγκριση με αυτές των υγιή ατόμων ήταν σημαντικά χαμηλότερες και η σοβαρότητα της νόσου ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα (Sharif et al., 2020).

Επίσης, υπάρχει μια διαμάχη όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη βελτίωση του ελέγχου των συμπτωμάτων του άσθματος. Σε μια μετάνάλυση 14 τυχαιοποιημένων δοκιμών στόχος ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση της κατάστασης της βιταμίνης D με αναπνευστικά αποτελέσματα που σχετίζονται με το άσθμα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μείωσε τον ρυθμό επιδείνωσης του άσθματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, δήλωσαν ότι η χορήγηση βιταμίνης D είχε θετική επίδραση στην πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με περιορισμό του αέρα και ανεπάρκεια βιταμίνης D (Wang et al., 2019). Παράλληλα, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 256 παιδιά ηλικίας 2-14 ετών, απεδείχθη πως η ταχεία λήψη συμπληρωμάτων, σε σχέση με το τυπικό σχήμα δοσολογίας, απέτρεψε τις παροξύνσεις του άσθματος αλλά μόνο τους 3 πρώτους μήνες από την έναρξη λήψης και μόνο στα παιδιά που είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D (Alansari et al., 2017).

3.2.3. Covid-19

Η Covid-19 είναι μια νόσος που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 και είναι ικανή να προκαλέσει ήπιες έως σοβαρές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Ο SARS-Cov-2 είναι ένας εξαιρετικά μεταδοτικός και παθογόνος Κορονοϊός που προσβάλλει κυρίως το κατώτερο αναπνευστικό. Αναφέρεται πως ξεκίνησε στα τέλη του 2019 στη Γουχάν της χουμπεί της κίνας, την οποία ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) την ονόμασε κορονοϊό 2019 (COVID 2019) και κηρύχθηκε πανδημία, λόγω της παγκόσμιας λογαριθμικής αύξησης των κρουσμάτων. Τα τυπικά συμπτώματα της covid είναι ο πυρετός, ξηρός βήχας, κόπωση και σε σοβαρότερες περιπτώσεις δύσπνοια. Πολλές λοιμώξεις, ιδίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες είναι ασυμπτωματικές (Huetal., 2021).

Κατά την πρώτη περίοδο τη πανδημίας, θεωρήθηκε πως τα παιδιά σπάνια επηρεάζονταν από τον SARS-CoV-2, κάτι που θα μπορούσε να ήταν αποτέλεσμα της χαμηλότερης νοσοκομειακής έκθεσης τους και της λιγότερης συχνής επαφής τους με τα ζώα. Αναφορές υποδηλώνουν ότι τα παιδιά είναι εξίσου πιθανό με τους ενήλικες να μολυνθούν από την νόσο, αλλά έχουν λιγότερα συμπτώματα και ηπιότερη ασθένεια, καθώς και πολύ χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (Zimmermann & Curtis, 2020).

Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, καλσιτριόλη, πιστεύεται ότι έχει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της οξείας πνευμονικής βλάβης. Η βιταμίνη D παίζει βασικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης τόσο σε αυτοάνοσα όσο και σε μολυσματικά νοσήματα. Επιπρόσθετα μεταξύ άλλων, ρυθμίζει τη διεγερτική λειτουργία των Τλεμφοκυττάρων και των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων (Yin & Agrawal, 2014). Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να μειώσει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της ιντερφερόνης-γ (IFNγ), όπου και οι δύο αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες χειρότερης κλινικής έκβασης σε σοβαρή COVID-19. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι στην εποχή της Covid-19, η βιταμίνη D έγινε αντικείμενο ενδιαφέροντος πολλών ερευνών παγκοσμίως όσον αφορά την πρόληψη της σοβαρής πορείας της νόσου.

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που είχε ως στόχο να διερευνήσει τον επιπολασμό και την κλινική σημασία της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παιδιά με COVID-19, έλαβαν μέρος 85 υγιή παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών. Τα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/ml}$ θεωρήθηκαν ως έλλειψη βιταμίνης D, επίπεδα $12 < 25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ θεωρήθηκαν ως ανεπάρκεια και επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/ml}$ θεωρήθηκαν ως φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Συγκρίθηκαν οι κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές μεταξύ των δύο ομάδων και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ ήταν $13,14 \text{ ng/ml}$ στην ομάδα ασθενών με covid-19 και $34,81 \text{ ng/ml}$ στην υγιή ομάδα ελέγχου. Επίσης από τη σύγκριση της ομάδας ασθενών με covid-19 και της υγιούς ομάδας ελέγχου, φάνηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού και επίπεδα βιταμίνης D στην ομάδα ασθενών με covid-19 (Yilmaz & Şen, 2020). Οι ερευνητές συσχετίζουν τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D με τον πυρετό, καθώς η σχέση μεταξύ πυρετού και βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με τη φλεγμονώδη διαδικασία και την απελευθέρωση κυτοκίνης που προκαλείται από τον ιό στο σώμα. Έχει βρεθεί πως η βιταμίνη D, ρυθμίζει την έκκριση των μακροφάγων με αποτέλεσμα να εμποδίζει την απελευθέρωση πολλών φλεγμονώδων κυτοκινών. Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται σε όλο το σώμα, κυρίως από μακροφάγα και T κύτταρα για να συντονίσουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις, μέσα στο σώμα, να ελέγξουν τη φλεγμονή και να προκαλέσουν πυρετό (McCartney & Byrne, 2020).

Μια αναδρομική ανάλυση που έλαβε χώρα στην Βαρσοβία συμπεριέλαβε 1.472 παιδιά ηλικίας 1 μηνών έως 18 ετών. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν αρνητικοί στην COVID-19 οι οποίοι εξετάστηκαν την περίοδο μεταξύ Ιανουάριο 2019 και Φεβρουάριο 2021. Τα παιδιά με επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ χαμηλότερα από 20 ng/ml θεωρήθηκαν πως είχαν έλλειψη βιταμίνης D, ενώ τα άτομα με επίπεδα μεταξύ $20-30 \text{ ng/ml}$ ότι είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D στα παιδιά μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 και αυξήθηκε το ποσοστό των παιδιών με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επίσης, τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό στην ομάδα παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της πανδημίας από ό,τι πριν από την πανδημία, ωστόσο εντός φυσιολογικών ορίων. Παράλληλα, παρατηρήθηκε η χαρακτηριστική εποχιακή μεταβλητότητα πριν από την πανδημία, με μέγιστα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό το καλοκαίρι και ελάχιστα επίπεδα το χειμώνα. Αυτή

η τάση βέβαια δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας, τονίζοντας ότι οι περιορισμοί της πανδημίας θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως και μειωμένη δερματική σύνθεση βιταμίνης D καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (RustECKa et al., 2021).

Συνεπώς, φαίνεται πως ο περιορισμός στο σπίτι οδήγησαν σε μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού όλων των ηλικιών που οφείλονταν σε μειωμένη εξωγενή σύνθεση. Καθώς, όπως έχει αναφερθεί, η επαρκής έκθεση στο ηλιακό φως είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα και τη διατήρηση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό, τα ευρήματα των ερευνών υπογραμμίζουν τη σημασία της συμπλήρωσης βιταμίνης D στον παιδιατρικό πληθυσμό, ειδικά κατά τη διάρκεια του κατ' οίκον περιορισμού που πιθανότατα προέρχεται από τη μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως.

Αναφορικά με την επίδραση στην σοβαρότητα της νόσου, αν και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για τα επίπεδα βιταμίνης D και τις επιπτώσεις της σε παιδιά με COVID-19, υπάρχουν αρκετές μελέτες που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ άλλων παθογόνων του αναπνευστικού και της βιταμίνης D. Σε ορισμένες κλινικές μελέτες, η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει τα παιδιά από την μόλυνση των πνευμόνων. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 25 κλινικών δοκιμών φάνηκε πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ήταν ασφαλής και η δράση της προστατευτική έναντι της οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος συνολικά. Παράλληλα, οι ασθενείς που είχαν σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D και εκείνοι που δεν έλαβαν δόσεις bolus παρουσίασαν το μεγαλύτερο όφελος (Martineau et al., 2017).

3.2.4. Αυτοάνοσα Νοσήματα

Ο όρος αυτοάνοσα νοσήματα αναφέρεται γενικά στα νοσήματα στα οποία το ανοσολογικό σύστημα στρέφεται εναντίον του ίδιου του οργανισμού, στοχεύοντας τα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανά του. Υπό κανονικές συνθήκες ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία του οργανισμού από λοιμώξεις προκαλούμενες από βακτήρια, ιούς ή άλλους επιβλαβείς οργανισμούς. Τα αίτια και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες το ανοσολογικό σύστημα δυσλειτουργεί και στρέφεται εναντίον του ίδιου του οργανισμού δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ορμονικοί

και ψυχολογικοί παράγοντες οδηγούν στην έναρξη και διαιώνιση της ανοσολογικής φλεγμονώδους απάντησης με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία παθολογικών βλαβών στους ιστούς διαφόρων οργάνων (π.χ δέρμα, αρθρώσεις, κεντρικό νευρικό σύστημα, νεφρός, πνεύμονας). Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε δυσλειτουργία των προσβεβλημένων οργάνων και συστημάτων που εκδηλώνεται μέσω κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Χαρακτηριστικό εύρημα των αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελεί η αντίχνευση, στον ορό των ασθενών, αυτοαντισωμάτων τα οποία στρέφονται εναντίων των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού. Τα αυτοαντισώματα φαίνεται πως συμμετέχουν στην παθογένεια των νοσημάτων (Ao et al., 2021, L. Wang et al., 2015).

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως ενδέχεται να υπάρχει μια θετική συσχέτιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D με την παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων (Ao et al., 2021). Μια πιθανή εξήγηση αυτής της συσχέτισης είναι πως η ενεργός μορφή της βιταμίνης D 1,25(OH)D ρυθμίζει την προσαρμοστική ανοσία. Η προσαρμοστική ανοσία αποτελεί την δεύτερη γραμμή της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος η οποία αποτελείται από τα T και B λεμφοκύτταρα και είναι υπεύθυνα για την αυτοάνοση αντίδραση. Η καλσιτριόλη ρυθμίζει τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση (Infante et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, η 1,25(OH)D καταστέλλει τις ανοσοαποκρίσεις που προκαλούνται από τα T-λεμφοκύτταρα και προάγει μια ανασταλτική επίδραση σχετικά με τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και την παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης. Γενικότερα, η ανοσοτροποποιητική δράση της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D εξαρτάται κυρίως από την ικανότητά της να ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την λειτουργία των ανοσοποιητικών κυττάρων. Σε περίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D οι μηχανισμοί αυτοί δεν λειτουργούν σωστά με αποτέλεσμα την πυροδότηση φλεγμονωδών ανοσολογικών αποκρίσεων. (Singhetal., 2019).

3.2.4.1. Σακχαρώδης Διαβήτης

Η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα με πολλούς τρόπους (Cantorna et al., 2015) και ως εκ τούτου, η συσχέτιση των συγκεντρώσεων βιταμίνης D με αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου 1 (T1D), έχει μελετηθεί εκτενώς. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1 παραμένει ωστόσο

αμφιλεγόμενος. Τα αποτελέσματα από μια μελέτη με δείγμα από τα παιδιά που συμμετείχαν στη προοπτική, μελέτη κοορτής για την πρόβλεψη και πρόληψη του διαβήτη τύπου 1 στη Φινλανδία, δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό και ανάπτυξης T1D στη Φινλανδία (Mäkinen et al., 2016).

Μια αναδρομική ανασκόπηση ήθελε να διερευνήσει τις πιθανές επιπτώσεις που θα μπορούσε να έχει στον γλυκαιμικό έλεγχο η ανεπάρκεια βιταμίνης D, καθώς και τον επιπολασμό της ανεπάρκεια βιταμίνης D σε 395 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως και 18 ετών με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, στη Φλόριντα. Τα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα χωρίστηκαν ως εξής: έλλειψη <15 ng/mL, ανεπάρκεια 15-29 ng/mL και επάρκεια \geq 30 ng/mL. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι συνολικά το 64% των παιδιών είχε ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης αλλά παρ' όλα αυτά ο μειωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μέσω της αξιολόγησης της HbA1C, δεν φάνηκε να σχετίζεται με την παρουσία ή τη σοβαρότητα της ανεπάρκεια βιταμίνης D (Carakushansky et al., 2020).

3.2.4.2. Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη αποτελεί επίσης ένα αυτοάνοσο νόσημα του οποίου η σχέση με τα επίπεδα της βιταμίνης D έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα. Πρόκειται για μια χρόνια εντεροπάθεια με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά που προκαλείται από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στη διαιτητική γλουτένη, οδηγώντας στην καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση βιταμινών και θρεπτικών συστατικών (Caio et al., 2019).

Η βιταμίνη D και τα σχετικά μόριά της παρέχουν προστασία για τους επιθηλιακούς φραγμούς σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου του εντέρου, αυξάνοντας την έκφραση αρκετών πρωτεϊνών σύνδεσης (Li et al., 2015). Η σηματοδότηση VDR ειδικά ρυθμίζει τη φλεγμονή των κυττάρων του βλεννογόνου του εντέρου καταστέλλοντας την απόπτωση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (Weicheng Liu et al., 9 2013). Η αυξανόμενη συνειδητοποίηση του ρόλου της βιταμίνης D ως ανοσοτροποποιητή προκλήθηκε από την ανακάλυψη του VDR και την παραγωγή της ενεργής βιταμίνης D 1,25(OH)₂D σε όλα σχεδόν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Singh et al., 2019).

Αν και έχουν αναφερθεί χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D κατά τη στιγμή της διάγνωσης της κοιλιοκάκης, αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διαταραγμένη διαιτητική απορρόφηση της

από το κατεστραμμένο επιθήλιο του εντέρου, καθώς αποτελεί μια λιποδιαλυτή βιταμίνη. Σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων όπου συμμετείχαν 132 υγιή παιδιά και 132 παιδιά με κοιλιοκάκη φάνηκε πως τα παιδιά με κοιλιοκάκη είχαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στο πλάσμα σε σύγκριση με υγιή άτομα (Lionettietal., 2021). Μια εναλλακτική εξήγηση αυτού του ευρήματος δίνει η σύγκριση των επιπέδων 25(OH)D σε ασθενείς με και χωρίς κοιλιοκάκη, στην ίδια μελέτη, κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εποχών. Βρέθηκε λοιπόν μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μόνο κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και του φθινοπώρου, όπου η ενδογενής παραγωγή βιταμίνης D μετά την έκθεση στον ήλιο αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου πολύ περισσότερο από ό,τι στην ομάδα των περιπτώσεων. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας τροποποιημένης οδού που ακολουθεί η ενδογενής παραγωγή της βιταμίνης (Singh et al., 2019). Μια ακόμη, ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D στην πρώιμη ζωή θα μπορούσε να εμπλέκεται κυρίως στην παθογένεια της κοιλιοκάκης και όχι να είναι μια συνέπεια της νόσου (Tanrowwong & Camargo, 2014). Για άγνωστους μέχρι σήμερα λόγους, τα παιδιά που γεννιούνται κατά τους ανοιξιάτικους και καλοκαιρινούς μήνες φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ασθένειας (Namatonu et al., 2016). Αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D στην πρώιμη ζωή μπορεί να προδιαθέτει σε κοιλιοκάκη λόγω εποχιακών διαφορών στην έκθεση σε UVB και επακόλουθων συγκεντρώσεων 25(OH)D. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη συσχέτιση είναι η διαφορά στο λαμβανόμενο ηλιακό φως σε έγκυες μητέρες και βρέφη που γεννήθηκαν την άνοιξη, οδηγώντας σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D κατά το δεύτερο μισό της βρεφικής ηλικίας (κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα) (Vicietal., 2020).

Ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα μιας μελέτης στην οποία φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH)D <30 nmol/L και >75 nmol/L κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκη στην παιδική ηλικία, σε παιδιά με υψηλού κινδύνου γενετικό υπόβαθρο. Οι συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τα 75 nmol/L οφείλονται πιθανότατα στη συχνή και για μεγάλο χρονικό διάστημα λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Bittker, 2020). Είναι ενδιαφέρον ότι μια μελέτη που εξέταζε τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση κοιλιοκάκη, ανέφερε ότι τα παιδιά που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D για περισσότερο από 3 μήνες διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιοκάκη (Bittker & Bell, 2019). Η προτεινόμενη εξήγηση των ερευνητών είναι ότι οι υψηλές δόσεις

βιταμίνης D ρυθμίζουν τις κυτοκίνες των κυττάρων Th2 που σχετίζονται με ανοσολογική αντίδραση σε εξωτερικά ερεθίσματα. (Bittker, 2020).

3.2.4.3. Ατοπική Δερματίτιδα

Η ατοπική δερματίτιδα είναι επίσης μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση του δέρματος η οποία χαρακτηρίζεται από κνησμό, ξηροδερμία και εκζέματα. Αν και η ηλικία εμφάνισής της ποικίλλει, η ατοπική δερματίτιδα εμφανίζεται συνήθως κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Ωστόσο, η παθογένεση είναι πολύπλοκη και ασαφής. Αναγνωρίζεται πλέον ως επί το πλείστον ως πολυπαραγοντική νόσος που περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών, γενετικών, βιολογικών και ανοσολογικών παραγόντων (Lara-Corrales et al., 2019), καθώς και εξασθενημένη ακεραιότητα του δερματικού φραγμού (Egawa & Kabashima, 2016).

Η βιταμίνη D3 σχετίζεται αρκετά με τη σύνθεση πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του δερματικού φραγμού. Γενικότερα, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τον ρόλο της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Αρχικά, επηρεάζει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό του δέρματος, επιδεικνύει αντιμικροβιακά αποτελέσματα και συνδέεται με την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία του δέρματος (Gois et al., 2017). Στο δέρμα, υπάρχουν κάποια αντιμικροβιακά πεπτίδια, οιδεφενσίνες και η καθελικιδίνη, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του φραγμού του δέρματος και στην ανοσολογική σηματοδότηση. Οι κατελικιδίνες είναι μοναδικά αντιμικροβιακά πεπτίδια που προστατεύουν το δέρμα ασκώντας άμεση αντιμικροβιακή δράση και σηματοδότησης της έναρξης απόκρισης ξενιστή με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών, τη φλεγμονή, την αγγειογένεση και την επανεπιθηλοποίηση. Η δυσλειτουργία της κατελικιδίνης εμφανίζεται ως κεντρικός παράγοντας στην παθογένεση αρκετών δερματικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ατοπικής δερματίτιδας. Μελέτες έχουν αναφέρει πως η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκφραση αυτών των πεπτιδίων (Ibrahim et al., 2020). Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν ελάττωμα στην έμφυτη και κυτταρική ανοσία που σχετίζεται με τη βιταμίνη D. Η ανεπάρκεια μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες στη λειτουργία του δερματικού φραγμού με αποτέλεσμα να ενισχύει την ενεργοποίηση της ατοπικής δερματίτιδας (Schauber & Gallo, 2008). Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί πως υπάρχει μια επιδείνωση της νόσου το

χειμώνα, ειδικά σε χώρες με υψηλό γεωγραφικό πλάτος, όπου τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό τείνουν να είναι κυρίως χαμηλά εκείνη την εποχή (Liang et al., 2016).

Αρκετές έρευνες έχουν διερευνήσει τη διαφορά των επιπέδων 25(OH)D ανάμεσα σε άτομα με ατοπική δερματίτιδα και υγιή (Hattangdi-Haridas et al., 2019).

Σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων, όπου συμμετείχαν συνολικά 139 παιδιά, τα 69 από αυτά έπασχαν από ατοπική δερματίτιδα και τα υπόλοιπα 70 αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας με τα επίπεδα βιταμίνης D. Τα επίπεδα 25(OH)D ορίστηκαν ως εξής: επίπεδα <20ng/ml ως έλλειψη, 20-29 ng/ml ως ανεπάρκεια, 30-80 ng/ml ως επάρκεια και >80 ng/ml ως τοξικότητα. Στα αποτελέσματα, φάνηκαν σημαντικά υψηλά επίπεδα της μη ειδικής συνολικής IgE και της ειδικής IgE για την οικιακή σκόνη (ακάρεα) σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στην ομάδα ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, αναφορικά με τα επίπεδα 25(OH)D μεταξύ των παιδιών με ατοπική δερματίτιδα, η ανεπάρκεια ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά με σοβαρή και μέτρια ατοπική δερματίτιδα. Διαπιστώθηκε συνεπώς, ότι τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης στα ακάρεα οικιακής σκόνης (ειδική IgE) ενισχύοντας τη διείδυση μέσω του κατεστραμμένου δερματικού φραγμού. Η αυξημένη ευαισθητοποίηση μπορεί να επιδεινώσει την ανοσολογική απορρύθμιση, η οποία μπορεί να αυξήσει τη σοβαρότητα της νόσου. Αυτή η έρευνα επιβεβαιώνει το ρόλο της βιταμίνης D στην διατήρηση των μηχανισμών αντιμικροβιακής άμυνας και το δερματικό φραγμό. (Dogru, 2018). Σε μια ακόμη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή που έγινε σε παιδιατρικούς ασθενείς, φάνηκε επίσης πως η εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας συνοδεύεται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Παρ' όλα καθώς μελετήθηκε και η επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στην τροποποίηση της νόσου, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, δεν βελτίωσε σημαντικά τη σοβαρότητα της νόσου (Lara-Corrales et al., 2019).

3.2.4.4. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Ένα ακόμη αυτοάνοσο νόσημα που μπορεί να εμφανιστεί στη παιδική ηλικία είναι η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), που ονομάζεται επίσης χρόνια λεμφοκυτταρική ή

αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Αποτελεί μια αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς που χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο του θυρεοειδούς αδένου, λεμφοκυτταρική διήθηση του παρεγχύματος και παρουσία αντισωμάτων, ειδικών για τα αντιγόνα του θυρεοειδούς. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι επί του παρόντος η κύρια αιτία υποθυρεοειδισμού (Ralli et al., 2020). Προκαλείται από τη συνδυασμένη δράση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο πιο γνωστός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου είναι η περίσσεια ιωδίου, ενώ άλλοι προτεινόμενοι είναι, λοιμώξεις, φάρμακα (π.χ. ιντερφερόνη α) και χημικές ουσίες (π.χ. πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες). Ο (παθο)φυσιολογικός μηχανισμός της εμπλοκής της βιταμίνης D στην ανάπτυξη ΗΤ δεν έχει εξηγηθεί ακόμη με σαφήνεια (Brix & Hegedüs, 2012).

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι μια αυτοάνοση νόσος με ελαττωματική κατασταλτική λειτουργία των Τ-κυττάρων. Τα κύτταρα του θυρεοειδούς σε αυτή την πάθηση εκφράζουν επιφανειακά αντιγόνα ως αποτέλεσμα των κυτταροκινών που παράγονται από κύτταρα Τ-Helper-1 (Th1), καθιστώντας τα επιρρεπή σε ανοσολογική επίθεση που πυροδοτεί την αυτοάνοση διαδικασία. Στη συνέχεια, τα ενεργοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα παράγουν αυτοαντισώματα που αντιδρούν με τα αντιγόνα του θυρεοειδούς (Muscogiuri & Bhattoa, 2018). Έχει φανεί πως η ενεργός μορφή της βιταμίνης D καταστέλλει την αυτοανοσία στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε διάφορα στάδια, εμπλεκόμενη στα μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος και της κυτταρικής ανοσίας. Αρχικά, μπορεί να καταστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και να προκαλέσει μείωση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th1 και την έκκριση γ-ιντερφερόνης. Ακόμη, αναστέλλει την παραγωγή κυτοκίνης. Η ενεργός μορφή της βιταμίνης D μπορεί ουσιαστικά να μειώσει το φορτίο των αυτοαντισωμάτων (Bozkurt et al., 2013). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν επαρκή πρόσφατα δεδομένα που να ερευνούν αυτή την πιθανή σχέση.

Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων στην οποία συμμετείχαν 90 ασθενείς με Hashimoto και 79 υγιείς μάρτυρες με ηλικία 3 έως 12 έτη, έδειξε πως ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παιδιά με Hashimoto (64 από τα 90) ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν στην ομάδα ελέγχου (41 από τα 79). Τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό στην ομάδα ΗΤ ήταν σημαντικά χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου (Evliyaoğlu et al., 2015). Συνεπώς, αυτή η

μελέτη έδειξε ότι πιθανώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της ΗΤ και ειδικότερα σε άτομα με επίπεδα 25(OH)D χαμηλότερα από 20 ng/mL. Ο μηχανισμός αυτής της συσχέτισης και το εάν πρόκειται για αιτιολογική σχέση ή σχέση αποτελέσματος δεν είναι ξεκάθαρος.

Σε μια άλλη μελέτη που συμμετείχαν 78 παιδιά με μέση ηλικία 12 έτη με ΗΤ και 74 υγιή παιδιά, εντοπίστηκε ότι τα ποσοστά ήταν υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου και αναφέρθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και των αντίθυρεοειδικών αντισωμάτων αντί-TPO (Camurdan et al., 2012).

Κεφάλαιο 4 : Χορήγηση Συμπληρωμάτων στα Παιδιά

Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών ενδείκνυται σε καταστάσεις στις οποίες διαπιστώνεται ανεπάρκεια βιταμινών, είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης ορισμένων τροφίμων είτε λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης (Martini et al., 2020).

Η απόφαση για τη χορήγηση συμπληρώματος ενός μόνο θρεπτικού συστατικού ή πολλών βιταμινών και ανόργανων συστατικών, θα πρέπει να στηρίζεται στις εξατομικευμένες ανάγκες του παιδιού. Επιπλέον, η χορήγηση συμπληρωμάτων θα πρέπει να γίνεται με απώτερο στόχο την κάλυψη επιστημονικά τεκμηριωμένων προτύπων αναφοράς όπως, οι διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (DRI's) χωρίς αυτή η συμπλήρωση να υπερβαίνει τα μέγιστα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης (UL) (Institute of Medicine, 2011).

Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής καθώς και σε μεγαλύτερη ηλικία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση και κάλυψη επαρκών επιπέδων βιταμίνης D σε παιδιατρικούς ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, ή εμφανίζουν έλλειψη. Η λήψη συμπληρωμάτων έχει ως στόχο την πρόληψη της ραχίτιδας και της οστεοπενίας τόσο στις δυτικές όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η σημασία της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά το πρώτο έτος της ζωής έχει μεγάλη αξία καθώς όπως έχει παρατηρηθεί από τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, τα παιδιά που δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα έχουν μειωμένα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, ειδικότερα εάν θηλάζουν αποκλειστικά και κυρίως κατά τη χειμερινή περίοδο (Wall et al., 2013, Merewood et al., 2012). Η διασφάλιση επαρκών επιπέδων βιταμίνης D είναι σημαντική και για τα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας 1-18 ετών, καθώς όπως έχει αναφερθεί η διατροφική ραχίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί σε ολόκληρο το φάσμα της παιδιατρικής ηλικίας, και η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την υγεία των οστών (Munns et al., 2016).

Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν διαφορετικά σχήματα συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ωστόσο λόγω της ετερογένειας στη χορήγηση βιταμίνης D (δόση, διάστημα και διάρκεια λήψης

συμπληρωμάτων) και στο δείγμα που εξετάστηκε (ηλικία, φύλο, εθνικότητα, δείκτης μάζας σώματος, γεωγραφικό πλάτος χώρα διαμονής, περίοδος εγγραφής και βασική κατάσταση βιταμίνης D), η σύγκριση των αποτελεσμάτων είναι πολύπλοκη και μη ξεκάθαρη (Saggese et al., 2018).

4.1. Συστάσεις Χορήγησης Συμπληρωμάτων

4.1.1. Βρέφη 0-12 μηνών

Διάφορες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες συμφωνούν να συστήσουν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής. Η Παγκόσμια Συναίνεση για την πρόληψη της διατροφικής ραχίτιδας συνέστησε τη χορήγηση 400 IU/ημέρα βιταμίνης D για όλα τα βρέφη από τη γέννηση έως την ηλικία των 12 μηνών, ανεξάρτητα από τον τρόπο διατροφής τους (Munns et al., 2016).

Ορισμένες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση της καθημερινής λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε μεταβλητές δόσεις που κυμαίνονται από 200 έως 1600 IU/ημέρα, στην κατάσταση της βιταμίνης D των παιδιών κατά το πρώτο έτος της ζωής τους. Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη στον Καναδά σε 132 υγιή, τελειόμηνα, θηλάζοντα βρέφη ενός μηνός, έγινε χορήγηση διαφορετικών δόσεων συμπληρώματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως όλες οι δόσεις 400, 800 και 1200 IU κατάφεραν να αυξήσουν τα επίπεδα της 25(OH)D στους 3 μήνες πάνω από 50nmol/L ή ακόμα και να αγγίξουν το στόχο των 75nmol/L. Ωστόσο, σε μεγαλύτερο ποσοστό βρεφών πιο αποτελεσματική ήταν η χορήγηση 1200IU. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι μόνο μια δόση συμπληρώματος βιταμίνης D 1600 IU/d αύξησε τη συγκέντρωση 25(OH)D στο πλάσμα στα 75 nmol/ L στο 97,5% των βρεφών στους 3 μήνες, όμως αυτή η δόση αύξησε τις συγκεντρώσεις 25(OH)D σε επίπεδα που έχουν συσχετιστεί με υπερασβεστιαμία (Gallo et al., 2013). Αντίστοιχα, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή στη Νέα Ζηλανδία, φάνηκε πως τόσο η χορήγηση 400 IU, όσο και η χορήγηση 800 IU κατάφερε να αυξήσει τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό πάνω από 20ng/ml, με τη διαφορά ότι η δόση των 800IU διατήρησε αυτήν την αύξηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Grant et al., 2014).

Αξιόλογα αποτελέσματα παρέχει μια μελέτη στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 213 βρέφη που θηλάζαν αποκλειστικά, ώστε να λάβουν 4 διαφορετικές δοσολογίες συμπληρώματος βιταμίνης D: 200, 400, 600 και 800 IU. Η παρούσα μελέτη ήθελε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα 4 δόσεων συμπληρώματος D σε σχέση με τη διατήρηση επαρκών επιπέδων 25(OH)D σε βρέφη που θηλάζουν. Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D αύξησε τα επίπεδα 25(OH)D με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Φάνηκε, λοιπόν, πως οι οι δύο υψηλότερες δόσεις (600 IU/ημέρα και 800 IU/ημέρα) ήταν πιο αποτελεσματικές από τις χαμηλότερες δόσεις (200 και 400 IU/ημέρα). Ωστόσο, και οι δύο χαμηλότερες δόσεις ήταν επαρκείς για τη διατήρηση των επιπέδων της 25(OH)D και φάνηκαν να είναι εξίσου αποτελεσματικές. Επίσης, δεν υπήρξε αύξηση στον αριθμό των υψηλών επιπέδων ασβεστίου, επομένως, δεν υπήρχε κίνδυνος υπερασβεστιαϊμίας ακόμη και με 800 IU/ημέρα. Στην αρχή της δοκιμής στον ένα μήνα, η πλειοψηφία των βρεφών είχε χαμηλά επίπεδα 25(OH)D, γεγονός που τονίζει την ανάγκη έναρξης λήψης συμπληρωμάτων αμέσως μετά τη γέννηση (Ziegler et al., 2014).

Τα δεδομένα υποστηρίζουν 400 IU/ημέρα ως επαρκή πρόσληψη (AI) και συμφωνούν με την τρέχουσα σύσταση των 400 IU/ημέρα ως συμπλήρωμα για βρέφη που θηλάζουν. Η Παγκόσμια Συναίνεση για την πρόληψη της διατροφικής ραχίτιδας τα τελευταία χρόνια συνιστά τη χορήγηση 400 IU/ημέρα βιταμίνης D για όλα τα βρέφη από τη γέννηση έως την ηλικία των 12 μηνών, ανεξάρτητα από τον τρόπο διατροφής τους (Munns et al., 2016). Η ίδια σύσταση έχει προταθεί παγκοσμίως από διάφορους επιστημονικούς οργανισμούς εκ των οποίων το Τμήμα Διατροφής για την Υγεία και την Ανάπτυξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Schoenmakers et al., 2016), η ESPGHAN (Braegger et al., 2013), η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Παιδιατρικής (Grossman et al., 2017), καθώς και οι Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Βιταμίνη D στην Κεντρική Ευρώπη (Płudowski et al., 2013). Φαίνεται, επομένως, πως υπάρχει μια συμφωνία της επιστημονικής κοινότητας ως προς το ότι η χορήγηση 400 IU/ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την πρόληψη της ραχίτιδας και τη διασφάλιση επαρκούς κατάστασης βιταμίνης D.

4.1.2. Πρόωρα Βρέφη

Ο πρόωρος τοκετός, όπου οι εβδομάδες κύησης είναι λιγότερες από 32, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια, θρεπτικών συστατικών όπως είναι το ασβέστιο, ο φώσφορος και η

βιταμίνη D. Τα βρέφη με χαμηλό βάρος <1500 gr χαρακτηρίζονται από έλλειψη θρεπτικών συστατικών τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες παρέχονται στο έμβρυο κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η κατάσταση της βιταμίνης D στο έμβρυο και το νεογέννητο βρέφος καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την κατάσταση της μητρικής βιταμίνης D. Λόγω ότι η ανεπάρκεια της μητρικής βιταμίνης D είναι συχνή, είναι πιθανό πως πολλά νεογνά έχουν ανεπαρκή επίπεδα σε 25(OH)D. Όταν τα επίπεδα βιταμίνης D στην κυοφορούσα είναι χαμηλά, τα επίπεδα στον ομφάλιο λώρο τείνουν να είναι ακόμη χαμηλότερα (Munshi et al., 2018).

Τα πρόωρα βρέφη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D, σε σύγκριση με τα πιο ώριμα βρέφη (Burriss et al., 2014). Συνεπώς, κατέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αλλοιώσεις του μεταβολισμού μεταξύ ασβεστίου και φωσφόρου με ενδεχόμενη ανάπτυξη οστεοπενίας. Αυτό συμβαίνει καθώς η ανοργανοποίηση των οστών συμβαίνει κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όπου η βιταμίνη D, το ασβέστιο και τα φωσφορικά άλατα μεταφέρονται στο έμβρυο ως επί το πλείστον. Ως αποτέλεσμα, τα βρέφη στερούνται την ενδομήτρια χορήγηση της βιταμίνης D ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων. Ακόμη, κινδυνεύουν από οστεοπενία επειδή γίνεται χορήγηση φαρμάκων όπως είναι τα στεροειδή τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τα οστά (Saggese et al., 2018).

Μια σοβαρή επιπλοκή στα νεογνά αποτελεί η μεταβολική νόσος των οστών (MBD) η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 16 έως 40% των νεογνών με εξαιρετικά χαμηλό βάρος και παρουσιάζεται στις 6-16 εβδομάδες μετά τη γέννηση. Κάποιοι παράγοντες προδιάθεσης ανάπτυξης MBD αποτελούν τα ανεπαρκή αποθέματα ασβεστίου, φωσφόρου και βιταμίνης D αλλά και η χρήση φαρμάκων όπως είναι τα στεροειδή. Για τη διαχείριση αυτής της μεταβολικής νόσου χρειάζεται η επαρκής χορήγηση βιταμίνης D (Chacham et al., 2020). Η διατροφική υποστήριξη στην πρώιμη ανάπτυξη θεωρείται μεγάλης σημασίας και δημιουργεί θετικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη των οστών με παράλληλη μείωση του κινδύνου οστεοπενίας που σχετίζεται με την προωρότητα καθώς και με τη νεογνική ραχίτιδα (Mohamed et al., 2020).

Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει παγκόσμια συναίνεση σχετικά με τις συνιστώμενες ημερήσιες απαιτήσεις για βιταμίνη D για πρόωρα βρέφη. Τα πρόωρα βρέφη μπορεί να λαμβάνουν βιταμίνη D από διάφορες πηγές, όπως η παρεντερική διατροφή, το εμπλουτισμένο

ανθρώπινο γάλα ή η φόρμουλα για πρόωρα βρέφη, αλλά έχει υπολογιστεί ότι συμπλήρωμα δεν καταφέρνουν να λαμβάνουν 400 IU/ημέρα βιταμίνης D. Το 2013 η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) πρότεινε την ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D 200-400 IU/ημέρα για τα πρόωρα βρέφη που τρέφονται μέσω παρεντερικής σίτισης. Η πρόσληψη βιταμίνης D είναι καλό να κυμαίνεται σε 400 IU έως 1000 IU/ημέρα όταν το βάρος υπερβαίνει το 1,5 kg και με την προϋπόθεση ότι το βρέφος ανέχεται καλά την εντερική (Abrams & Committee on Nutrition, 2013).

Η συγκεκριμένη σύσταση της AAP φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τα βρέφη που γεννιούνται με χαμηλό βάρος. Σε μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αμερική συμπεριλήφθηκαν 301 βρέφη, στόχος ήταν να μελετηθούν τα επίπεδα 25(OH)D ως δείκτης της κατάστασης βιταμίνης D σε βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης με παράλληλη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D 400IU ημερησίως κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Η ποσότητα αυτή είχε προταθεί από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) με επιπλέον στόχο να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της. Τα επίπεδα 25(OH)D μετρήθηκαν στις 4, 8 και 12 εβδομάδες αντίστοιχα. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως περίπου το 80% είχαν έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D στην ηλικία των 4 εβδομάδων. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα 25(OH)D στην ηλικία των 8 και 12 εβδομάδων, ενώ στα βρέφη που είχαν πολύ χαμηλό βάρος γέννησης δεν παρατηρήθηκε κάποια αύξηση μέχρι τις 8 εβδομάδες αλλά αύξησαν τα επίπεδά τους στις 12 εβδομάδες (Munshi et al., 2018). Παράλληλα, η συναίνεση της Ιταλικής Παιδιατρικής Εταιρείας και της Ιταλικής Εταιρείας Προληπτικής και Κοινωνικής Παιδιατρικής, από κοινού με την Ιταλική Ομοσπονδία Παιδιάτρων προτείνουν συνολική ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D 200–400 IU (συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας που χορηγείται μέσω παρεντερικής διατροφής και εμπλουτισμένου γάλακτος) για πρόωρα βρέφη με βάρος γέννησης < 1500 g. Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D 400–800 IU/ημέρα συνιστάται για βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης όταν φτάσουν σε βάρος ≥ 1500 g και πλήρη εντερική διατροφή και για πρόωρα βρέφη με βάρος γέννησης ≥ 1500 g. Μετά τις 40 εβδομάδες ηλικία οι συστάσεις για τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι ίδιες με εκείνες για υγιή βρέφη τελειόμηνης διάρκειας (Saggese et al., 2018).

Διάφορες μελέτες έχουν προσπαθήσει να κατανοήσουν την ανταπόκριση και τις απαιτήσεις των πρόωρων βρεφών σε βιταμίνη D. Σε μια ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σεούλ με 61 βρέφη της ΜΕΘ με βάρος μικρότερο από 1,5 kg οι ερευνητές θέλησαν να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της έγκαιρης λήψης συμπληρωμάτων με 800 IU βιταμίνης D δύο βδομάδες από τη γέννηση τους. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως ενώ η χρήση 800 IU/d βιταμίνης D πέτυχε συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό στο κατάλληλο εύρος 30-80 ng/mL χωρίς τοξικότητα στις 36 εβδομάδες μετά την γέννηση, αυτή η δόση μπορεί τελικά να είναι πολύ χαμηλή για να αποκαταστήσει τα αποθέματα βιταμίνης D για η πλειοψηφία των βρεφών με συγκεντρώσεις 25(OH)D < 10 ng/mL κατά τη γέννηση (Cho et al., 2017). Στη συνέχεια, σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά έλαβαν μέρος 32 πρόωρα βρέφη και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 400 ή 800 IU βιταμίνης D₃ εντερικά. Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κατάσταση της 25(OH)D των πρόωρων βρεφών με συμπλήρωμα βιταμίνης D₃, με υψηλότερο ποσοστό βρεφών στην ομάδα των 800 IU να επιτυγχάνουν επιθυμητές συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό πάνω από 75 nmol/l σε 4 εβδομάδες. Από τους ερευνητές επισημαίνεται ότι μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στην ομάδα με την μεγαλύτερη δόση και επίσης ότι αρκετά βρέφη στην ομάδα των 400 IU είχαν χαμηλότερα επίπεδα στις 8 εβδομάδες από τα αρχικά (~42 nmol/L). Αυτό συνεπάγεται πως πιθανόν η δόση 400 IU σε αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου μπορεί να μην είναι επαρκής (Anderson-Berry et al., 2017). Σε συμφωνία με αυτό το συμπέρασμα έρχεται η έρευνα των Natarajan et al (2014) οι οποίοι ανέφεραν πως υπήρχε σημαντική βελτίωση στα επίπεδα 25(OH)D σε πρόωρα βρέφη όταν χρησιμοποιούσαν στόχο πάνω από 50nmol/L σε μια ομάδα που λάμβανε 800 IU σε σύγκριση με 400 IU. Το 67% αυτής της κοορτής που λάμβανε συμπλήρωμα 400 IU ημερησίως είχε επίπεδα 25(OH)D μικρότερα από 50 nmol/L κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τέλος, οι Fort et al (2016) επίσης προτείνουν για πρόωρα βρέφη εξαιρετικά χαμηλής ηλικίας κύησης μια αρχική συμπλήρωση βιταμίνης D στα 800 IU/ημέρα για μικρή χρονική διάρκεια 1-2 εβδομάδων για την αποκατάσταση των επιπέδων 25(OH)D στον ορό, και έπειτα μια χαμηλότερη δόση της τάξεως 200 IU/ημέρα.

4.1.3. Παιδιά ηλικίας 1-18 ετών

Η προαγωγή μιας επαρκούς κατάστασης βιταμίνης D είναι σημαντική για τα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους, καθώς η διατροφική ραχίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί σε ολόκληρη την παιδιατρική ηλικία (Munns et al., 2016). Αρκετές διεθνείς Εταιρείες έχουν συστήσει τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά άνω του 1 έτους και σε εφήβους με παράγοντες κινδύνου για βιταμίνη D, όπως η μειωμένη έκθεση στον ήλιο ή σκουρόχρωμη επιδερμίδα

Η ESPGHAN τονίζει ότι πρώτα από όλα θα πρέπει να καθιερωθεί και υιοθετηθεί ένας υγιεινός τρόπος ζωής που σχετίζεται με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, υγιεινή διατροφή με τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη D ή είναι εμπλουτισμένα με αυτή καθώς και επαρκείς υπαίθριες δραστηριότητες, από τα υγιή παιδιά και τους εφήβους (Braegger et al., 2013).

Αντίστοιχα, η Παγκόσμια Συναίνεση για την πρόληψη και τη διαχείριση της Διατροφικής Ραχίτιδας, συστήνει μετά την ηλικία των 12 μηνών, όλα τα παιδιά, όπως και οι ενήλικες, θα πρέπει να καλύπτουν τις διατροφικές τους ανάγκες για βιταμίνη D μέσω δίαιτας ή/και συμπληρωμάτων, που είναι τουλάχιστον 600 IU/ημέρα (15 µg). Παρ' όλα αυτά σε υγιή παιδιά, ο προληπτικός έλεγχος ρουτίνας για τα επίπεδα της 25(OH)D δεν συνιστάται και, κατά συνέπεια, δεν υπάρχει συγκεκριμένο όριο-στόχος 25(OH)D για τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, σε προληπτική λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ηλικίας άνω των 12 μηνών συστήνεται να κατευθύνονται παιδιά και ενήλικες με υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, με παράγοντες ή καταστάσεις που μειώνουν τη σύνθεση ή την πρόσληψη βιταμίνης D (Munns et al., 2016). Αυτή η οδηγία για πραγματοποίηση του συνήθη ελέγχου 25(OH)D σε παιδιά και εφήβους με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D συστήνεται και από την συναίνεση της Ιταλικής Παιδιατρικής Εταιρείας και της Ιταλικής Εταιρείας Προληπτικής και Κοινωνικής Παιδιατρικής, από κοινού με την Ιταλική Ομοσπονδία Παιδιάτρων (Saggese et al., 2018).

Σε συμφωνία έρχεται και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Παιδιατρικής (EAP), η οποία μεταξύ άλλων προαναφέρθηκαν τονίζει πως πέρα από την ηλικία του ενός έτους, η εποχιακή

διακύμανση του ηλιακού φωτός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται μια εθνική πολιτική χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Grossman et al., 2017).

Παράλληλα, η Public Health England πρότεινε ότι τα παιδιά του Ηνωμένου Βασιλείου ηλικίας 1 έως άνω θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D 400 IU καθημερινά συμπλήρωμα το φθινόπωρο και το χειμώνα για την προστασία της υγείας των οστών και των μυών καθώς είναι δύσκολο να καλυφθεί αυτή η πρόσληψη από διαιτητικές πηγές. Η Public Health England συνέστησε επίσης ότι τα άτομα με πιο σκούρο δέρμα και τα άτομα με μειωμένη έκθεση στον ήλιο θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (Public Health England, 2016).

Η Εταιρεία για την Υγεία και την Ιατρική των Εφήβων συνέστησε το 2013 συνεχή λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, 600 IU ημερησίως για υγιείς εφήβους και τουλάχιστον 1000 IU ημερησίως για εφήβους που διατρέχουν κίνδυνο έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D, επιπλέον της βιταμίνης D που λαμβάνεται μέσω της διατροφής ή μέσω της έκθεσης στον ήλιο (Society for Adolescent Health and Medicine, 2013). Αργότερα, η συναίνεση της Ιταλικής Παιδιατρικής Εταιρείας και της Ιταλικής Εταιρείας Προληπτικής και Κοινωνικής Παιδιατρικής, από κοινού με την Ιταλική Ομοσπονδία Παιδιάτρων προτείνει την ίδια σύσταση (Saggese et al., 2018).

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα ιταλικών μελετών, προτείνουν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από τα τέλη του φθινοπώρου έως τις αρχές της άνοιξης (Νοέμβριος – Απρίλιος) σε παιδιά και εφήβους με μειωμένη έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού (Saggese et al., 2018). Στην διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στην Δανία κατά τους χειμερινούς μήνες, φάνηκε πως απαιτούνται προσλήψεις βιταμίνης D μεταξύ 8 και 20 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ από λευκά παιδιά ηλικίας 4 έως 8 ετών κατά τη διάρκεια του χειμώνα στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη για τη διατήρηση των επιπέδων $25(\text{OH})\text{D} >30\text{-}50 \text{ nmol/L}$ (Mortensen et al., 2016).

Σχετικά με το βέλτιστο σχήμα δοσολογίας δεν φαίνεται πως υπάρχει μια γενική συναίνεση, καθώς τα αποτελέσματα ερευνών δείχνουν εξίσου θετικά αποτελέσματα. Μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, θέλησε να ερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών σχημάτων συμπλήρωσης βιταμίνης D για τη διόρθωση της ανεπάρκειάς της σε εφήβους από την Τασμανία της

Αυστραλίας. Είχε διάρκεια 12 μήνες, συμμετείχαν 28 έφηβοι οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε μηνιαία δόση D₃ 50.000 IU από του στόματος μηνιαίως συν τρία δισκία εικονικού φαρμάκου, ή 3 μηνιαίες δόσεις D₃ 50.000 IU από του στόματος και εικονικό φάρμακο από του στόματος ή μόνο εικονικό φάρμακο. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως τόσο η δόση των 50.000 IU μηνιαία όσο και η δόση των 150.000 IU μηνιαία είναι ικανές να διορθώνουν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα την ανεπάρκεια βιταμίνης D στους εφήβους. Σημαντικό είναι πως είχαν γίνει οι απαραίτητες διορθώσεις στις μετρήσεις, όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και την εποχιακή διακύμανση (Wu et al., 2018).

4.2. Σύγκριση Μεταβολίτων Βιταμίνης D

Η χοληκαλσιφερόλη (D₃) και η εργοκαλσιφερόλη (D₂) είναι οι πιο διαδεδομένες μορφές πρόσληψης της βιταμίνης D. Ανάμεσα σε αυτές τις δύο μορφές βιταμίνης D, η D₂ δεν είναι σταθερή κατά την αποθήκευσή της στον οργανισμό με αποτέλεσμα να μην λαμβάνεται υπόψη για τη χορήγηση συμπληρωμάτων, ενώ η D₃ αποτελεί τη κύρια μορφή για τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Vieth, 2020).

Συνήθως τα συμπληρώματα της βιταμίνης D προτείνονται από τους ειδικούς ως D₃ σε διάφορα σχήματα δοσολογίας (Dobson et al., 2018), κάτι που έρχεται σε συμφωνία με την πλειονότητα των μελετών, όπου γίνεται αναφορά για χορήγηση συμπληρώματος D₃ στους συμμετέχοντες. Παρόλα αυτά, μια εναλλακτική λύση για εξωγενή συμπλήρωση έχει θεωρηθεί και η καλσιδιόλη, η οποία είναι το αποτέλεσμα της υδροξυλίωσης της χοληκαλσιφερόλης (D₃) στη θέση 25 του άνθρακα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, αυτή η μετατροπή μεσολαβείται από το ένζυμο 25-υδροξυλάση στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς (Ziemińska et al., 2021). Η καλσιτριόλη, δηλαδή η μετατροπή της καλσιδιόλης τους νεφρούς από την 1-α-υδροξυλάση, αποτελεί επίσης έναν μεταβολίτη της βιταμίνης D. Γενικά η συγκεκριμένη πιο συχνά χρησιμοποιείται ως ορμονικό υποκατάστατο για ασθενείς που έχουν νεφρική ανεπάρκεια σε βαθμό όπου η ικανότητά τους να παράγουν την καλσιτριόλη είναι σοβαρά περιορισμένη (Isakova et al., 2017). Γίνεται σαφές ότι η καλσιτριόλη είναι ο ορμονικά ενεργός μεταβολίτης της χοληκαλσιφερόλης, συνεπώς δεν

θεωρείται κατάλληλη η χρήση της τόσο για τον εμπλουτισμό τροφίμων όσων και για τη χορήγηση ως συμπλήρωμα, όπως δε θα γινόταν χρήση άλλων παρόμοιων ορμονών (Vieth, 2020).

Η κατανομή της φαρμακευτικής χοληκαλσιφερόλης στον ορό είναι αρκετά κατάλληλη για τη χορήγηση της, ιδιαίτερα σε υψηλές διαλείπουσες δόσεις (εβδομαδιαίες, δεκαπενθήμερες ή και μηνιαίες) οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα τη συμμόρφωση της στη θεραπεία. Θεωρείται κατάλληλη λόγω της αργής αποβολής της χοληκαλσιφερόλης που προκαλείται από την ικανότητα της παρατεταμένης αποθήκευσης και απελευθέρωσης, ανεξάρτητα εάν χορηγείται είτε ημερήσια είτε διακοπτόμενα (Sosa Henríquez & Gómez de Tejada Romero, 2020).

Σχετικά με τις ιδιότητες μεταξύ της χοληκαλσιφερόλης και καλσιφεδιόλης 25(OH)D₃ ως συμπληρώματα υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις. Αρχικά, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, ο χρόνος ζωής της χοληκαλσιφερόλης στον ορό του αίματος είναι 2 μήνες σε αντίθεση με την καλσιφεδιόλη που είναι περίπου 2 εβδομάδες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η χοληκαλσιφερόλη είναι περισσότερο λιπόφιλη. Αυτή η ιδιότητά της, επιτρέπει σε μεγάλο ποσοστό της που παράγεται στο δέρμα ή εξωγενώς, να συσσωρεύεται στον λιπώδη ιστό και να απελευθερώνεται σταδιακά όσο χρειάζεται η ενεργός βιταμίνη D (Lorenz et al., 2017). Αυτή η μορφή μπορεί να διατηρήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα τα επίπεδα της 25(OH)D σε φυσιολογικά όρια.

Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση καλσιφεδιόλης μέσω του στόματος έχει ως αποτέλεσμα μια πιο γρήγορη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D ορού σε σύγκριση με τη χοληκαλσιφερόλη. Αρχικά, η ικανότητα της καλσιφεδιόλης να παρακάμπτει την κυκλοφορούσα πρωτεΐνη που δεσμεύει την βιταμίνη D (DBP), η 25(OH)D₃ αυξάνει γρηγορότερα και σθεναρά τα επίπεδα στον ορό του αίματος (Shieh et al., 2017). Στη συνέχεια, η από του στόματος καλσιφεδιόλη είναι πιο ισχυρή από την D₃, με αποτέλεσμα να χρειάζονται μικρότερες δόσεις. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της καλσιφεδιόλης είναι ότι έχει υψηλότερο ρυθμό εντερικής απορρόφησης σε σύγκριση με την D₃. Συνεπώς, άτομα που έχουν δυσσαπορρόφησης λόγω ασθενειών του εντέρου επωφελούνται αυτής της ιδιότητας. Αντίθετα, η εντερική απορρόφηση της χοληκαλσιφερόλης είναι αποτελεσματική μεταξύ

των υγιών ατόμων και δεν ενδείκνυται σε άτομα με σοβαρά γαστρεντερικά προβλήματα (Okoye et al., 2022).

Τέλος, η διαλείπουσα λήψη καλσιφεδιόλης οδηγεί σε σταθερότερα επίπεδα 25(OH)D σε σύγκριση με τη διαλείπουσα λήψη χοληκαλσιφερόλης (Quesada-Gomez & Bouillon, 2018). Είναι καλό να σημειωθεί πως η καλσιφεδιόλη 25(OH)D₃ ως συμπλήρωμα για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D μπορεί να είναι λιγότερο κατάλληλη σε διαλείπουσες δόσεις και ίσως μόνο σε καθημερινή χορήγηση της θα μπορούσε να εγγυηθεί τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D μακροπρόθεσμα (Sosa Henríquez & Gómez de Tejada Romero, 2020).

Για την καλύτερη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D μέσω χορήγησης συμπληρωμάτων είναι ορθό να υπάρχει μια εξατομίκευση. Αναλυτικότερα, ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, μπορεί να αντιμετωπίζουν πρόβλημα στη μετατροπή της χοληκαλσιφερόλης σε 25(OH)D με τη μεσολάβηση του ενζύμου 25-υδροξυλάση. Σε αυτή τη πιθανή απόφραξη της χοληκαλσιφερόλης στους νεφρούς, οι ασθενείς είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τη συμπλήρωση καλσιφεδιόλης. Ομοίως, σε ασθενείς με σοβαρή εντερική δυσσαπορόφηση, υπάρχει μείωση της απορρόφησης χοληκαλσιφερόλης και ως εκ τούτου υπάρχουν μεγαλύτερες ωφέλειες με τη χορήγηση καλσιφεδιόλης (Quesada-Gomez & Bouillon, 2018). Γενικότερα, και η χοληκαλσιφερόλη και η καλσιφεδιόλη έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την θεραπεία της ραχίτιδας στα παιδιά. Η εντερική απορρόφηση της 25(OH)D₃ είναι υψηλότερη σε σύγκριση με της D₃ και δεν απαιτεί ηπατική υδροξυλίωση, το οποίο αποτελεί πλεονέκτημα σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως έχει αναφερθεί παραπάνω (Quesada-Gomez & Bouillon, 2018). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως ύστερα από την αναφορά της Παιδιατρικής Ενδοκρινικής Εταιρίας (PES) για την τοξικότητα της βιταμίνης στα παιδιά, συνιστάται να μην χρησιμοποιούνται μεταβολίτες της βιταμίνης D, όπως καλσιφεδιόλη ή καλσιτριόλη, παρά μόνο η D₃, καθώς η χορήγηση αυτών των ενώσεων αυξάνει τον κίνδυνο υπερασβεστιαϊμίας (Vogiatzi et al., 2014, Saggese et al., 2018).

4.3. Τοξικότητα Συμπληρωμάτων Βιταμίνης D

Η δηλητηρίαση από βιταμίνη D μπορεί να συμβεί από τη λήψη υψηλότερων δόσεων σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δοσολογία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Είναι συνήθως ιατρογενής και συμβαίνει λόγω υπερδοσολογίας. Λόγω, ότι τα συμπληρώματα της βιταμίνης D είναι πλέον εύκολα διαθέσιμα σε φαρμακεία και καταστήματα λιανικής, και χωρίς ιατρική συνταγή είναι αναμενόμενο να μπορεί να συμβεί αυτή η υπερπρόσληψη. Είναι, επίσης, γνωστό πως η παράλληλη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D και η κατανάλωση εμπλουτισμένου γάλακτος από τα παιδιά, αυξάνει τον κίνδυνο για τοξικότητα (P. N. Taylor & Davies, 2018). Να σημειωθεί, πως η υπερβολική έκθεση στο φως δεν μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα της βιταμίνης D λόγω της ρύθμισης και της μετατροπής της βιταμίνης D στους μεταβολίτες της. Το ανθρώπινο σώμα μπορεί να ρυθμίσει την ποσότητα της προβιταμίνης D (ταχυστερόλη και λουμιστερόλη) που παράγεται στο δέρμα από την υπεριώδη ακτινοβολία B. Μια διαφοροποιημένη διατροφή υψηλή σε βιταμίνη D, συνήθως δεν παρέχει τόσο μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D, συνεπώς από την διατροφή είναι επίσης δύσκολο να προκληθεί υπερβιταμίνωση και τοξικότητα (Holick, 2015). Ωστόσο, η τοξικότητα της είναι δυνατό να συμβεί σε βρέφη τα οποία πάσχουν από βρεφική νέκρωση του υποδόριου λίπους που οφείλεται στην υπερβολική παραγωγή της δραστηρικής μορφής βιταμίνης D 1,25(OH)₂D (1,25-διυδροξυβιταμίνη D). Η παρουσία της τοξικότητας μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εμφανίζεται με σοβαρά νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν, με βασικότερη την υπερασβεστιαμία λόγω ότι μεταβάλλεται η ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου (J. Wang et al., 2018).

Η υπερασβεστιαμία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της αυξημένης απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο και της αυξημένης κινητοποίησης των οστών. Πιο συγκεκριμένα, η 25(OH)D₃ ή η 25(OH)D₂ όταν υπάρχουν σε μεγάλες ποσότητες, συνδέονται με τον υποδοχέα της βιταμίνης (VDBP) και προκαλούν διαδικασίες που ενισχύουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου (Zhu & DeLuca, 2012). Συνδυαστικά με τα πολύ χαμηλά επίπεδα PTH, η οποία είναι υπεύθυνη για τον μεταβολισμό του ασβεστίου, δημιουργείται η υπερασβεστιαμία (Tebben et al., 2016). Σε αρκετές περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι συγκεκριμένα με αποτέλεσμα το άτομο να μην κατανοεί τη υπερπρόσληψη. Οι

επιπτώσεις της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνουν νευροψυχιατρικά κυρίως συμπτώματα όπως είναι η σύγχυση, η απάθεια, η διέγερση, η ευερεθιστότητα και σε σοβαρές περιπτώσεις ο λήθαργος και το κώμα. Ακόμη, παρουσιάζονται γαστρεντερικά προβλήματα, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η ναυτία, ο εμετός, η δυσκοιλιότητα και τα πεπτικά έλκη. Επίσης, νεφρολιθίαση και πολυουρία μπορεί να εμφανιστούν σε υπερασβεστιαμία. Στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει και σε καρδιακή αρρυθμία (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018). Επιπλέον, κάποια συμπτώματα αποτελούν επίσης η αδυναμία, η κόπωση, η ανορεξία και οι πόνοι στα οστά (Asif&Farooq, 2022).

Το 2011 το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) υπογράμμισε τα ανώτατα όρια για την πρόσληψη βιταμίνης D με βάση τις επιπτώσεις της οξείας βραχυπρόθεσμης χορήγησης σκευασμάτων υψηλής δόσης και σε εκείνα που προκύπτουν δευτερογενώς από χρόνια χορήγηση. Η οξεία τοξικότητα συμβαίνει από δόσεις πάνω από 10.000 IU/ημέρα με επίπεδα 25(OH)D στο ορό >150 ng/mL. Η χρόνια τοξικότητα βιταμίνης D μπορεί δυνητικά να εμφανιστεί με χορήγηση άνω των 4.000 IU/ημέρα για μεγάλα χρονικά διαστήματα (IOM, 2011).

Σύμφωνα με το Παιδιατρικής Ενδοκρινικής Εταιρίας τα επίπεδα 25(OH)D ορού >100 ng/ml (250 nmol/l) έχουν οριστεί ως υπερβιταμίνωση, ενώ τα επίπεδα ορού >150 ng/ml (375 nmol/l) ως δηλητηρίαση (Vogiatzi et al., 2014). Οι αναφορές που έχουν γίνει για υπέρμετρη πρόσληψη βιταμίνης D σε παιδιά και εφήβους αναφέρονται στη λήψη εξαιρετικά μεγάλων δόσεων όπως 240.000 έως 4.500.000 IU. Αυτή η πρόσληψη έχει φανεί πως είναι ικανή να αυξήσει τα επίπεδα της 25(OH)D και να φτάσουν σε ένα εύρος 250-670 ng/ml, που οδηγεί σε σοβαρή υπερασβεστιαμία (Vogiatzi et al., 2014).

Για να αποφευχθεί η υπερασβεστιαμία, σύμφωνα με την EFSA, η μέγιστη πρόσληψη βιταμίνης D πρέπει να είναι 1000 IU/ημέρα για βρέφη από 0 έως 1 ετών. Ενώ, για παιδιά ηλικίας 1-10 ετών προτείνεται ως ανώτατο επίπεδο τα 2000 IU/ημέρα και για ηλικίες 11-18 ετών τα 4.000 IU/ημέρα (EFSA, 2016). Παράλληλα και η AAP το 2008 προτείνει την ίδια σύσταση για τα παιδιά μεγαλύτερα του 1 έτους, με την μέγιστη πρόσληψη βιταμίνης D να είναι 2000 IU/ημέρα (Wagner et al., 2008). Όσον αφορά την αντιμετώπισή της, πρώτο βήμα για την θεραπεία της τοξικότητας είναι να σταματήσει η χορήγηση συμπληρώματος με σκοπό να μειωθούν τα επίπεδα. Συνήθως, αυτό γίνεται σε ένα διάστημα αρκετών

εβδομάδων. Οποιαδήποτε από τις τρεις μορφές της βιταμίνης D (βιταμίνη D, 25(OH)D, ή 1,25(OH)₂D) μπορεί να οδηγήσει σε υπερβιταμίνωση. Η τοξικότητα από τη βιταμίνη D₂ ή D₃ είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστεί από την τοξικότητα λόγω των μεταβολιτών της βιταμίνης D (βιταμίνη D, 25(OH)D, ή 1,25(OH)₂D) (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018). Αυτό οφείλεται κατά ένα βαθμό στον μεγάλο χρόνο ημιζωής στο σώμα λόγω της υψηλής λιποδιαλυτότητας της βιταμίνης D στο ήπαρ, τους μύες και τους λιπώδεις ιστούς και την αντίστοιχη μεγάλη χωρητικότητα αποθήκευσής τους (G. Jones, 2008). Έτσι, η υπερασβεστιαμία λόγω υπερβολικής δόσης βιταμίνης D θεωρητικά μπορεί να διαρκέσει έως και 18 μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησης της βιταμίνης D. Αυτό οφείλεται στην αργή απελευθέρωση της αποθηκευμένης βιταμίνης D από τα αποθέματα λίπους. Ωστόσο, οι χρόνοι ημιζωής των 25(OH)D και 1,25(OH)₂D στο σώμα είναι πολύ μικρότεροι, σε 15 ημέρες και 15 ώρες, αντίστοιχα. Επομένως, μια υπερδοσολογία 25(OH)D μπορεί να επιμένει για εβδομάδες, ενώ αυτή που σχετίζεται με 1,25(OH)₂D διαρκεί μόνο λίγες ημέρες (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018). Πρώτη γραμμική θεραπείας είναι η ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό για την αύξηση σπειραματικής διήθησης και την απέκκριση ασβεστίου (Lowe et al., 2011). Μετά τη χορήγηση φυσιολογικού ορού το ασβέστιο επιστρέφει στο φυσιολογικό μετά από 3 ημέρες, ενώ τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό ομαλοποιούνται μέσα σε διάστημα 2 με 3 μηνών (Kara et al., 2014). Επιπλέον, ένας άλλος τρόπος για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τα επίπεδα του ασβεστίου καταστέλλοντας την εντερική απορρόφηση του, αυξάνοντας την απέκκριση του ασβεστίου από τα ούρα και μεταβάλλοντας τον ηπατικό μεταβολισμό της βιταμίνης D (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

4.4. Συχνότητα Χορήγησης Συμπληρώματος

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να παρέχονται καθημερινά, εβδομαδιαία, μηνιαία ή λιγότερο συχνά ως μεγαλύτερες δόσεις υπό τη μορφή κάψουλας, ταμπλέτας, ή και αναβράζοντων δισκίων (Roth et al., 2018). Επίσης, ενώ άλλες διεθνείς Επιστημονικές Εταιρείες δεν έκαναν καμία συγκεκριμένη σύσταση, η προτιμώμενη μορφή βιταμίνης D για συμπλήρωμα, το National Institute for Health and Care Excellence (NICE) στις κατευθυντήριες γραμμές συνέστησε σταγόνες βιταμίνης D σε βρέφη και μικρά παιδιά (Wood & Cheetham, 2016).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το βέλτιστο σχήμα δοσολογίας της βιταμίνης D, δηλαδή, εάν είναι καλύτερη η συχνή και σταθερή σε σύγκριση με τη διαλείπουσα και υψηλή δόση. Οι συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια που πρέπει να χορηγείται το συμπλήρωμα παραμένουν ετερογενείς μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας (Dalle Carbonare et al., 2017). Αυτή η ετερογένεια προκύπτει καθώς οι διάφορες συστάσεις βασίζονται στο γεωγραφικό πλάτος, την έκθεση στον ήλιο, την ηλικία, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τον φαινότυπο του δέρματος, τις συνοσηρότητες οι οποίες μεταβάλλουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D καθώς και τη κατάσταση της βιταμίνης στον ορό. Για το λόγο αυτό, είναι δύσκολο να βγει ένα ομοιογενές συμπέρασμα για τον πιο ιδανικό και αποτελεσματικό τρόπο χορήγησης της βιταμίνης D (Bouillon, 2017).

Σύμφωνα με την ιταλική συναίνεση για τη βιταμίνη D σε βρέφη και παιδιά, η βιταμίνη D μπορεί να χορηγείται με διαλείποντα χρονοδιάγραμμα, εβδομαδιαία ή μηνιαία με στόχο τη συνολική δόση 18.000 έως 30.000 IU/μήνα, από το 5^ο ή 6^ο έτος της ζωής έως την εφηβεία, σε εκείνα τα άτομα που συμμορφώνονται λιγότερο με την καθημερινή θεραπεία (Saggese et al., 2018).

Μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 10 παιδιά ηλικίας 2–5 ετών με ανεπάρκεια βιταμίνης D, έδειξε ότι η θεραπεία με από του στόματος χορήγηση 4.000 IU/ημέρα ή 30.000 IU/εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ή μία εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 300.000 IU βιταμίνης D₃, ακολουθούμενες από δόση συντήρησης 400 IU/ημέρα, αύξησαν και

διατήρησαν χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους τη συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό σε επίπεδα πάνω από 30 ng/ml μετά από 12μήνες (Rao et al., 2016).

Μια άλλη RCT στην οποία συμμετείχαν 183 ισπανόφωνοι έφηβοι με αυξημένο για την ηλικία τους βάρος, έδειξε ότι η ανταπόκριση σε ένα εβδομαδιαίο σχήμα βιταμίνης D₃ δόσης 50.000 IU, ήταν συγκρίσιμη με ένα ημερήσιο σχήμα δόσης 5.000 IU, στην αύξηση των επιπέδων 25(OH)D \geq 20ng/mL σε ποσοστό πάνω από το 80%. Το ημερήσιο σχήμα δόσης 1.000 IU ήταν λιγότερο αποτελεσματικό στην αύξηση των επιπέδων. Ωστόσο, μόνο το 72%, το 56% και το 2% πέτυχαν επάρκεια βιταμίνης D, δηλαδή επίπεδα πάνω από 30ng/mL με δόσεις 50.000 IU, 5.000 IU και 1.000 IU, αντίστοιχα (Talib et al., 2016). Ενδιαφέρον σε αυτή τη μελέτη αποτελεί το γεγονός ότι, η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε πως η παχυσαρκία και η σοβαρή ανεπάρκεια αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Συγκεκριμένα, οι παχύσαρκοι έφηβοι φάνηκε να έχουν λιγότερη ανταπόκριση και οι έφηβοι με σοβαρή ανεπάρκεια να έχουν καλύτερη ανταπόκριση από το δείγμα ως σύνολο. Ενώ για τους συμμετέχοντες κανονικού βάρους η ανταπόκριση και στα δύο θεραπευτικά σχήματα υψηλής δόσης 8 εβδομάδων ήταν συγκρίσιμη, οι παχύσαρκοι συμμετέχοντες είχαν καλύτερη ανταπόκριση με την υψηλότερη αθροιστική δόση (400.000 IU) στο εβδομαδιαίο σχήμα έναντι της χαμηλότερης δόσης (280.000 IU) στο καθημερινό σχήμα. Συνεπώς, υποδηλώνεται ότι οι παχύσαρκοι έφηβοι με έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D₃ περισσότερο από ό,τι οι έφηβοι με φυσιολογικό βάρος (Talib et al., 2016), καθώς η χορήγηση 50.000 IU/εβδομάδα για 6-8 εβδομάδες μπορεί να είναι ανεπαρκής για την αύξηση της συγκέντρωσης της 25(OH)D > 30 ng/ml σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (Talib et al., 2016), όπως έχει παρατηρηθεί και σε μια ακόμη αντίστοιχη μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά του Ιράν (Motlaghzadeh et al., 2016). Προκύπτει συνεπώς το συμπέρασμα πως η δόση συναρτήσει του βάρους θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω για να δημιουργηθεί ένα πρότυπο για τη θεραπεία των εφήβων με αυξημένο ΔΜΣ και με έλλειψη βιταμίνης D.

Αξίζει να αναφερθεί μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους, η οποία συνέκρινε τρία διαφορετικά σχήματα για ασυμπτωματικά παιδιά και εφήβους με έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D ως ακολούθως :

1. 400 IU/ημέρα
2. 45000 IU εβδομαδιαία για 2 μήνες και μετά 400 IU ημερησίως
3. 2000 IU/ημέρα για 3 μήνες και στη συνέχεια 1000 IU/ημέρα ημέρα).

Εκ του αποτελέσματος, φάνηκε ότι το 3^ο σχήμα έδωσε καλύτερα αποτελέσματα και βιοχημικές εξετάσεις καθώς έδειξε μια συνεχή σταθερή αύξηση στα επίπεδα της 25(OH)D κατά την περίοδο του 1^{ου} έτους. Συνεπώς, προτείνεται από τους συγγραφείς η χαμηλή δόση φόρτωσης με υψηλή δόση συντήρησης για την επίτευξη σταθερής αύξησης των επιπέδων 25(OH)D στον ορό με ασφάλεια (Talaat et al., 2016).

4.5. Ενισχυμένα Τρόφιμα

Από την άποψη της δημόσιας υγείας, τα συμπληρώματα αποτελούν ένα κρίσιμο παράγοντα για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας. Κατά την ανάπτυξη διατροφικών στρατηγικών για τη δημόσια υγεία και για την πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης D, οι ειδικοί θα πρέπει να λάβουν υπόψη ότι τα συμπληρώματα είναι αποτελεσματικά μόνο σε όσους τα καταναλώνουν. Συνεπώς, η σύσταση συμπληρωμάτων μπορεί να μην αποτελεί από μόνη της μια κατάλληλη στρατηγική για την αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D σε ολόκληρη την κατανομή του πληθυσμού και τη μείωση του επιπολασμού της πολύ χαμηλής κατάστασης βιταμίνης D που είναι εμφανής σε πολλές χώρες της ΕΕ (Cashman et al., 2016), καθώς έχει παρατηρηθεί μια μικρή συμμόρφωση των πολιτών σε αυτά, και ιδιαίτερα στα παιδιά. Η ενίσχυση των τροφίμων είναι μια προτιμώμενη προσέγγιση, συνδυαστικά, για την επίτευξη της χαμηλότερης σύστασης των 10 μg/ημέρα και για την μείωση του επιπολασμού των συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό <30 nmol/L, χωρίς την αύξηση του κινδύνου για χρόνιες υπερβολικές προσλήψεις συμπληρωμάτων (Kiely & Cashman, 2018).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) προτείνουν τρεις πιθανές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της κακής πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών, μεταξύ των οποίων και η βιταμίνη D :

1. Την αύξηση της ποικιλίας των τροφίμων που καταναλώνονται,
2. Τον εμπλουτισμό τροφίμων

3. Τη χορήγηση συμπληρώματος (WHO, 2006).

Καθώς μεγάλο μέρος της Ευρώπης βιώνει 4-8 μήνες χειμώνα κατά τους οποίους η διαθεσιμότητα της UVB είναι πολύ χαμηλή για να επιτρέψει τη δερματική σύνθεση της χοληκαλσιφερόλης (O'Neill et al., 2016), οι διατροφικές προσλήψεις βιταμίνης D είναι κρίσιμες για την πρόληψη της χαμηλής κατάστασης βιταμίνης D. Το έργο ODIN - Λύσεις βασισμένες σε τρόφιμα για βέλτιστη διατροφή και υγεία με βιταμίνη D κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής - ήταν ένα μεγάλης κλίμακας συλλογικό έργο, που χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, το οποίο ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2013 και αποτελούσε μια πολυεπιστημονική κοινοπραξία 30 επιστημόνων από 19 χώρες συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Ο στόχος του έργου ODIN ήταν η ανάπτυξη αποτελεσματικών, ασφαλών και βιώσιμων λύσεων για την πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης D και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων υγείας που σχετίζονται με τη βιταμίνη D, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση με βάση τα τρόφιμα. Το ODIN παρέδωσε το πρώτο διεθνώς συγκρίσιμο σύνολο δεδομένων για την κατάσταση της βιταμίνης D αναφέρθηκε στον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε όλη την Ευρώπη για πρώτη φορά (Kiely & Cashman, 2018). Μεταξύ άλλων, το έργο ODIN χρησιμοποιώντας μια σειρά δοκιμών με ζωοτροφές, μελέτες παραγωγής τροφίμων και RCTs' με βάση τα τρόφιμα, έδειξε ότι διαφορετικές στρατηγικές εμπλουτισμού τροφίμων θα μπορούσαν να αυξήσουν με ασφάλεια τις προσλήψεις βιταμίνης D και να αποτρέψουν χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D σε όλες τις πληθυσμιακές υποομάδες.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 12 εβδομάδων έγινε χρήση εμπλουτισμένων τροφίμων ώστε να ερευνηθεί εάν οι προσλήψεις βιταμίνης D σύμφωνα με το EAR ή τη RDA, μέσω του εμπλουτισμού γαλακτοκομικών προϊόντων, θα οδηγούσαν σε υψηλότερη κατάσταση βιταμίνης D στα μικρά παιδιά. Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως η αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D σε παιδιά ηλικίας 2-8 ετών, μέσω της ενίσχυσης εναλλακτικών γαλακτοκομικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό και σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με επίπεδα 25(OH)D ≥ 50 nmol/L στον ορό, κατά τη διάρκεια περιόδων με ελάχιστη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία B (Ιανουάριος – Απρίλιος). Ωστόσο, μεγαλύτερες τιμές στην κυκλοφορούσα

25(OH)D παρατηρήθηκαν στην ομάδα που κάλυπτε το RDA, επισημαίνοντας πως τα 600 IU είναι πιο αποτελεσματικά συγκριτικά με τα 400 IU (Brett et al., 2016).

Από μια γενική άποψη, μια ανασκόπηση με βάση μελέτες παρατήρησης έως το 2017 έδειξε ότι σε χώρες με εφαρμοσμένη εθνική πολιτική εμπλουτισμού με βιταμίνη D για ρευστά γάλατα σε επίπεδα περίπου 1 µg/100 g, όπως η Φινλανδία, οι Ηνωμένες Πολιτείες και ο Καναδάς, τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι σε θέση να συμβάλλουν ουσιαστικά στην αύξηση της πρόσληψης της βιταμίνης D, ενώ σε χώρες χωρίς κάποια πολιτική εμπλουτισμού ή με μερικά μόνο γαλακτοκομικά προϊόντα να είναι υποχρεωτικά εμπλουτισμένα, η συνεισφορά τους στην αύξηση των επιπέδων 25(OH)D είναι χαμηλή (Itkonen et al., 2018).

Συμπεράσματα

Η βιταμίνη D κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη διατήρηση της οστικής υγείας καθώς κύρια λειτουργία της είναι να βελτιστοποιεί την απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου και του φωσφόρου. Η βιταμίνη D από όλες τις πηγές μεταβολίζεται σε 25(OH)D ή καλσιφεδιόλη στο ήπαρ, η οποία είναι ο κύριος μεταβολίτης της βιταμίνης D που κυκλοφορεί και έχει καθοριστεί για την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D λόγω του επαρκούς χρόνου ημιζωής που παρουσιάζει. Αναφορικά με την πρόσληψη, μια κουταλιά της σούπας μουρουνέλαιο περιέχει 34 mg βιταμίνης D δηλαδή 1360 IU, ενώ 15 λεπτά έκθεσης στον ήλιο, ιδιαίτερα τους καλοκαιρινούς μήνες σε ολόκληρο το σώμα, ισοδυναμούν με 10.000 IU, δηλαδή 250 mg χοληκαλσιφερόλης (D₃). Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της βιταμίνης D όπως είναι η ηλικία, το χρώμα του δέρματος, η χρήση αντηλιακής προστασίας και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως εποχή μέτρησης των επιπέδων καθώς τα διαφορούμενα όρια ορισμού ανεπάρκειας, κάτι που εξηγεί τον αυξημένο επιπολασμό ανεπάρκειας που παρατηρείται στις χώρες της Μεσογείου. Ενώ εξακολουθούν να υπάρχουν κενά γνώσης και διαφωνίες σχετικά με τις εξωσκελετικές επιδράσεις της βιταμίνης D, υπάρχει ευρεία συναίνεση ότι ο υψηλός παγκόσμιος

επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D, με ποσοστό που κυμαίνεται στο 52,5% για τον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, προκαλεί ανησυχία και απαιτεί ενέργειες για τη βελτίωση αυτής της κατάστασης. Επομένως, προκύπτει η ανάγκη για δράση της Ελληνικής Δημόσιας Υγείας η οποία καλείται να εφαρμόσει πρωτόκολλα αύξησης των επιπέδων βιταμίνης D μέσω ασφαλούς έκθεσης στον ήλιο καθώς και κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας τροφίμων ή και τον εμπλουτισμό ορισμένων που όπως φάνηκε είναι απαραίτητος για την διασφάλιση της επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης. Για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ανεπάρκειας, απαιτείται η πρόσληψη βιταμίνης D σε ποσότητα που διαμορφώνεται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Αν και υπάρχει συναίνεση 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 διαφορετικά σχέδια μελέτης και τη γνώμη των ειδικών. Οι Συνιστώμενες Διαιτητικές Δόσεις (RDA) και οι Επαρκείς Προσλήψεις (AI) τως DRI's στα παιδιά ηλικίας 0-18 χρονών είναι 15 μg/ημέρα που αντιστοιχούν σε 600 IU βιταμίνη D ως χοληκαλσιφερόλη. Σχετικά με την συμπλήρωση βιταμίνης D, πολλοί Οργανισμοί Υγείας προτείνουν συστάσεις σχετικά με τη κατάλληλη δοσολογία χορήγησης συμπληρωμάτων σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, με πιο σημαντική τη βρεφική ηλικία μέχρι και την εφηβεία. Προσεγγιστικά, για βρέφη ηλικίας 0–1 έτους και παιδιά ηλικίας 1–18 ετών που έχουν έλλειψη βιταμίνης D, οι κατευθυντήριες γραμμές της Παιδιατρικής Ενδοκρινικής Εταιρίας (PES) προτείνουν θεραπεία με 2000 IU/ημέρα (50 μg/d) για 6 εβδομάδες ή 50.000 IU/εβδομάδα (1250 μg) για 6 εβδομάδες για να επιτευχθεί ένα επίπεδο στο αίμα 75 nmol/L (30 ng/mL), ακολουθούμενο από τη συνιστώμενη ημερήσια απαίτηση ως θεραπεία συντήρησης. Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η αναπλήρωση των αποθεμάτων βιταμίνης D, μετά την οποία οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν μια δόση συντήρησης. Παρ'όλα αυτά συστήνεται η προσαρμογή στη δόση ανάλογα με το βάρος καθώς έχει φανεί πως παιδιά με αυξημένο βάρος χρήζουν μεγαλύτερης δοσολογίας. Παράλληλα, δεν φαίνεται να επικρατεί κάποια προτίμηση σχετικά με το καθημερινό ή εβδομαδιαίο σχήμα, καθώς οι συγγραφείς αναφέρουν παρόμοια αποτελεσματικότητα εβδομαδιαίων ή ημερήσιων δόσεων. Από τις έρευνες που μελετήθηκαν, τα συμπεράσματα είναι διφορούμενα και οι δόσεις που εξετάστηκαν ποικίλες. Ωστόσο, σε ένα γενικότερο πλαίσιο

επικρατούσε το σχήμα της καθημερινής δοσολογίας για ένα διάστημα έως 3 μήνες και δοσολογία τουλάχιστον 600 IU για την επίτευξη των επιπέδων στόχων, που σε κάποιες περιπτώσεις μάλιστα φάνηκε ανεπαρκής. Αναφορικά με τις εξω σκελετικές συννοσηρότητες, η ανεπάρκεια της βιταμίνης δεν έχει γίνει ακόμα σαφές εάν αποτελεί αιτία αυτών ή έναν αιτιολογικό παράγοντα, ωστόσο η βιταμίνη D φαίνεται να συμμετέχει στη υγεία πολλών συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού και ο ρόλος της για την βέλτιστη υγεία του παιδικού οργανισμού είναι καθοριστικός. Παράλληλα, η χρήση συμπληρωμάτων συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση και διαχείριση της νόσου, αλλά δεν εμπλέκεται στην εξάλειψη αυτής. Η πληθώρα συστάσεων, παρόλο που δεν υπάρχει κάποια μεγάλη απόκλιση σχετικά με τις συνιστώμενες δόσεις συμπληρώματος βιταμίνης D σε κάθε οργανισμό, τονίζει την ανάγκη της εξατομικευμένης προσέγγισης της κατάστασης εξετάζοντας όλους τους παράγοντες που επιδρούν στα ποσά και το μεταβολισμό της βιταμίνης D και δίνει έμφαση στην λήψη συμπληρωμάτων κατά τους χειμερινούς μήνες κυρίως, λόγω της μειωμένης έκθεσης στον ήλιο. Σημαντικό είναι επίσης, το γεγονός πως, επικρατεί η οδηγία για πραγματοποίηση του συνήθη ελέγχου μέτρησης της 25(OH)D μόνο σε παιδιά και εφήβους με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, και όχι καθολικά σε ολόκληρο τον παιδιατρικό πληθυσμό, διότι αυτή η τακτική αποτελεί την αρχή για την παρερμίνευση της κατάστασης καθώς και της κοινωνικής και επιστημονικής σύγχυσης. Τέλος, η βιταμίνη D φαίνεται πως είναι υψίστης σημασίας για την παιδική ηλικία, θα απασχολεί για πολύ ακόμα την επιστημονική κοινότητα και σίγουρα η βιβλιογραφία θα πρέπει να εμπλουτιστεί ακόμη περισσότερο στο μέλλον με νέες μελέτες και συστάσεις.

Βιβλιογραφία

1. Abbasian, M., Chaman, R., Amiri, M., Ajami, M. E., Jafari-Koshki, T., Rohani, H., Taghavi-Shahri, S. M., Sadeghi, E., & Raei, M. (2016). Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates. *Global Journal of Health Science*, 8(9), 54008. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n9p83>
2. Abrams, S. A., & Committee on Nutrition. (2013). Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*, 131(5), e1676-83. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0420>
3. Adikaram, S. G. S., Samaranayake, D. B. D. L., Atapattu, N., Kendaragama, K. M. D. L. D., Senevirathne, J. T. N., & Wickramasinghe, V. P. (2019). Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity. *BMC Pediatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-0191558-8>
4. Aguirre Castaneda, R., Nader, N., Weaver, A., Singh, R., & Kumar, S. (2012). Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, 78(4), 226–231. <https://doi.org/10.1159/000343446>
5. Alansari, K., Davidson, B. L., Yousef, K. I., Mohamed, A. N. H., & Alattar, I. (2017). Rapid vs maintenance vitamin D supplementation in deficient children with asthma to prevent exacerbations. *Chest*, 152(3), 527–536. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.021>
6. Al-Daghri, N. M., Aljohani, N., Rahman, S., Sabico, S., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Al-Ajlan, A., & Chrousos, G. P. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D status among Saudi children with and without a history of fracture. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(10), 1125–1130. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0496-7>
7. Alonso, N., Zelzer, S., Eibinger, G., & Herrmann, M. (2022). Vitamin D metabolites: Analytical challenges and clinical relevance. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00961-5>
8. Aly, Y. F., El Koumi, M. A., & Abd El Rahman, R. N. (2013). Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on the prevalence of neonatal

- vitamin D deficiency. *Pediatric Reports*, 5(1), e6.
<https://doi.org/10.4081/pr.2013.e6>
9. Anderson-Berry, A., Thoene, M., Wagner, J., Lyden, E., Jones, G., Kaufmann, M., Van Ormer, M., & Hanson, C. (2017). Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PloS One*, 12(10), e0185950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950>
 10. Andıran, N., Çelik, N., Akça, H., & Doğan, G. (2012). Vitamin D deficiency in children and adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 4(1), 25–29. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.574>
 11. Antonucci, R., Locci, C., Clemente, M. G., Chicconi, E., & Antonucci, L. (2018). Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 31(3), 247–260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>
 12. Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*, 11(11), 1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
 13. Arundel, P., Ahmed, S. F., Allgrove, J., Bishop, N. J., Burren, C. P., Jacobs, B., Mughal, M. Z., Offiah, A. C., & Shaw, N. J. (2012). British Paediatric and Adolescent Bone Group’s position statement on vitamin D deficiency. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345(dec03 2), e8182–e8182. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8182>
 14. Asif, A., & Farooq, N. (2022). Vitamin D Toxicity. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
 15. Bantz, S. K., Zhu, Z., & Zheng, T. (2015). The role of vitamin D in pediatric asthma. *Annals of Pediatrics & Child Health*, 3(1).
 16. Basatemur, E. D. (2018). Childhood vitamin D deficiency in the UK: diagnosis, clinical consequences and healthcare costs (A. Sutcliffe, G. Rait, & L. Horsfall, Eds.). UCL (University College London).
 17. Bellone, S., Esposito, S., Giglione, E., Genoni, G., Fiorito, C., Petri, A., Bona, G., & Prodam, F. (2014). Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(9), 805–809. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0108-3>
 18. Benedik, E. (2022). Sources of vitamin D for humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin-Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 92(2), 118–125. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733>
 19. Bhongir, A. V., Vijaiitha, S. M., Kuruguntla, S., Yalamati, P., & Vyakaranam, S. (2020). Association of vitamin D and parathyroid hormone levels in overweight and obese adolescents. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, 35(1), 95–101. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0780-8>

20. Bikle, D. D. (2021). Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. In Endotext [Internet]. MDText.com.
21. Binkley, N., Dawson-Hughes, B., Durazo-Arvizu, R., Thamm, M., Tian, L., Merkel, J. M., Jones, J. C., Carter, G. D., & Sempos, C. T. (2017). Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.002>
22. Bittker, S. S. (2020). Elevated levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.2147/CEG.S222353>
23. Bittker, S. S., & Bell, K. R. (2019). Potential risk factors for celiac disease in childhood: a case-control epidemiological survey. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 12, 303–319. <https://doi.org/10.2147/CEG.S210060>
24. Blarduni Cardón, E., Arrospide, A., Angulo Ugarte, H., Urrutia Etxebarria, I., Castaño González, L., Etxebarria, I., & Mar, J. (2021). La dieta como factor de riesgo de hipovitaminosis D en la población pediátrica española. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 13(4), 122–129. <https://doi.org/10.4321/s1889836x2021000300004>
25. Bodnar, L. M., Rouse, D. J., Momirova, V., Peaceman, A. M., Sciscione, A., Spong, C. Y., Varner, M. W., Malone, F. D., Iams, J. D., Mercer, B. M., Thorp, J. M., Sorokin, Y., Carpenter, M. W., Lo, J., Ramin, S. M., & Harper, M. (2013). Maternal 25-hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. *Obstetrics and Gynecology*, 122(1), 91–98. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182941d9a>
26. Bouillon, R. (2017). Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(8), 466–479. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
27. Bouillon, R., & Antonio, L. (2020). Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 198(105563), 105563. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105563>
28. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.201800126>
29. Bozkurt, N. C., Karbek, B., Ucan, B., Sahin, M., Cakal, E., Ozbek, M., & Delibasi, T. (2013). The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 19(3), 479–484. <https://doi.org/10.4158/EP12376.OR>
30. Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Domellof, M., Fewtrell, M., Hojsak, I., Mihatsch, W., Molgaard, C., Shamir, R., Turck, D., van Goudoever, J., & ESPGHAN Committee on Nutrition. (2013). Vitamin D in

- the healthy European paediatric population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(6), 692–701. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f3c05>
31. Brett, N. R., Lavery, P., Agellon, S., Vanstone, C. A., Maguire, J. L., Rauch, F., & Weiler, H. A. (2016). Dietary vitamin D dose-response in healthy children 2 to 8 y of age: a 12-wk randomized controlled trial using fortified foods. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(1), 144–152. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.115956>
32. Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2012). Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease: Twins and the thyroid. *Clinical Endocrinology*, 76(4), 457–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x>
33. Brustad, N., Garland, J., Thorsen, J., Sevelsted, A., Krakauer, M., Vinding, R. K., Stokholm, J., Bønnelykke, K., Bisgaard, H., & Chawes, B. L. (2020). Effect of highdose vs standard-dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years: A prespecified secondary analysis of a double-blinded, randomized clinical trial: A prespecified secondary analysis of a double-blinded, randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 174(5), 419–427. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.6083>
34. Burris, H. H., Van Marter, L. J., McElrath, T. F., Tabatabai, P., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., & Christou, H. (2014). Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatric Research*, 75(1–1), 75–80. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.174>
35. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
36. Camurdan, O. M., Döğ er, E., Bideci, A., Celik, N., & Cinaz, P. (2012). Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(5–6), 467–470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876540/>
37. Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y.-D., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
38. Carakushansky, M., Patel, P., Ben Khallouq, B. A., & Gurnurkar, S. (2020). Prevalence of vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes mellitus. *Cureus*, 12(4), e7836. <https://doi.org/10.7759/cureus.7836>
39. Cashman, K. D. (2015). Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 148, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.023>
40. Cashman, K. D. (2020). Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcified Tissue International*, 106(1), 14–29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>

41. Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., Moreno, L., Damsgaard, C. T., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Jorde, R., Grimnes, G., Moschonis, G., Mavrogianni, C., Manios, Y., Thamm, M., Mensink, G. B., Rabenberg, M., Busch, M. A., ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
42. Cashman, K. D., Hayes, A., O'Donovan, S. M., Zhang, J. Y., Kinsella, M., Galvin, K., Kiely, M., & Seamans, K. M. (2014). Dietary calcium does not interact with vitamin D₃ in terms of determining the response and catabolism of serum 25hydroxyvitamin D during winter in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(6), 1414–1423. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080358>
43. Castano, L., Madariaga, L., Grau, G., & García-Castaño, A. (2022). 25(OH)vitamin D deficiency and calcifediol treatment in pediatrics. *Nutrients*, 14(9), 1854. <https://doi.org/10.3390/nu14091854>
44. Cerasani, J., Ceroni, F., De Cosmi, V., Mazzocchi, A., Morniroli, D., Roggero, P., Mosca, F., Agostoni, C., & Gianni, M. L. (2020). Human milk feeding and preterm infants' growth and body composition: A literature review. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041155>
45. Chacham, S., Pasi, R., Chegondi, M., Ahmad, N., & Mohanty, S. B. (2020). Metabolic bone disease in premature neonates: An unmet challenge. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 12(4), 332–339. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091>
46. Chang, S.-W., & Lee, H.-C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*, 60(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
47. Chibuzor, M. T., Graham-Kalio, D., Osaji, J. O., & Meremikwu, M. M. (2020). Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD012581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012581.pub2>
48. Cho, S. Y., Park, H.-K., & Lee, H. J. (2017). Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0361-0>
49. Cianferotti, L., Cricelli, C., Kanis, J. A., Nuti, R., Reginster, J.-Y., Ringe, J. D., Rizzoli, R., & Brandi, M. L. (2015). The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*, 50(1), 12–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0606-x>

50. Contreras, J. J., Hiestand, B., O'Neill, J. C., Schwartz, R., & Nadkarni, M. (2014). Vitamin D deficiency in children with fractures. *Pediatric Emergency Care*, 30(11), 777–781. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000258>
51. Creo, A. L., Thacher, T. D., Pettifor, J. M., Strand, M. A., & Fischer, P. R. (2017). Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatrics and International Child Health*, 37(2), 84–98. <https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170>
52. Cunha, K. A. da, Magalhães, E. I. da S., Loureiro, L. M. R., Sant'Ana, L. F. da R., Ribeiro, A. Q., & Novaes, J. F. de. (2015). Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? *Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 33(2), 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.001>
53. Dalle Carbonare, L., Valenti, M., del Forno, F., Caneva, E., & Pietrobelli, A. (2017). Vitamin D: Daily vs. Monthly use in children and elderly—what is going on? *Nutrients*, 9(7), 652. <https://doi.org/10.3390/nu9070652>
54. Dawodu, A., & Tsang, R. C. (2012). Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(3), 353–361. <https://doi.org/10.3945/an.111.000950>
55. Della Giustina, A., Landi, M., Bellini, F., Bosoni, M., Ferrante, G., Onorari, M., Travaglini, A., Pingitore, G., Passalacqua, G., & Tripodi, S. (2014). Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *The World Allergy Organization Journal*, 7(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-27>
56. Devonshire, A. L., & Kumar, R. (2019). Pediatric asthma: Principles and treatment. *Allergy and Asthma Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 40(6), 389–392. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4254>
57. Di Cesare, M., Sorić, M., Bovet, P., Miranda, J. J., Bhutta, Z., Stevens, G. A., Laxmaiah, A., Kengne, A.-P., & Bentham, J. (2019). The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Medicine*, 17(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
58. Dobson, R., Cock, H. R., Brex, P., & Giovannoni, G. (2018). Vitamin D supplementation. *Practical Neurology*, 18(1), 35–42. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001720>
59. Dogru, M. (2018). Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergologia et Immunopathologia*, 46(6), 546–551. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.12.004>
60. Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*, 11(4), 255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2016). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*, 14(10), e04547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>

62. Egawa, G., & Kabashima, K. (2016). Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(2), 350-358.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
63. Elias, P. M., Williams, M. L., Choi, E.-H., & Feingold, K. R. (2014). Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1841(3), 353–361. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.11.009>
64. Emmerson, A. J. B., Dockery, K. E., Mughal, M. Z., Roberts, S. A., Tower, C. L., & Berry, J. L. (2018). Vitamin D status of White pregnant women and infants at birth and 4 months in North West England: A cohort study. *Maternal & Child Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1111/mcn.12453>
65. Esfandiari, N., Alaei, F., Fallah, S., Babaie, D., & Sedghi, N. (2016). Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>
66. F. Bokhari, F., & Albaik, M. (2020). Vitamin D and its deficiency in Saudi Arabia. In *Vitamin D Deficiency*. IntechOpen.
67. Feketea, G. M., Bocsan, I. C., Tsiros, G., Voila, P., Stanciu, L. A., & Zdrengea, M. (2021). Vitamin D status in children in Greece and its relationship with sunscreen application. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(2), 111. <https://doi.org/10.3390/children8020111>
68. Fernando, M., Ellery, S. J., Marquina, C., Lim, S., Naderpoor, N., & Mousa, A. (2020). Vitamin D-binding protein in pregnancy and reproductive health. *Nutrients*, 12(5), 1489. <https://doi.org/10.3390/nu12051489>
69. Fiscaletti, M., Stewart, P., & Munns, C. F. (2017). The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Reviews*, 38(1). <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3>
70. Food and Drug Administration. (2020). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; Vitamin D2. In *Federal Register (Vol. 85, pp. 41916–41920)*. <https://www.federalregister.gov/d/2020-13822>
71. Fort, P., Salas, A. A., Nicola, T., Craig, C. M., Carlo, W. A., & Ambalavanan, N. (2016). A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: A randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 174, 132-138.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.028>
72. Gallo, S., Comeau, K., Vanstone, C., Agellon, S., Sharma, A., Jones, G., L'Abbé, M., Khamessan, A., Rodd, C., & Weiler, H. (2013). Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 309(17), 1785–1792. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.3404>
73. Gangloff, A., Bergeron, J., Lemieux, I., & Després, J.-P. (2016). Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(6), 464–470.

- <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000315>
74. Gentile, C., & Chiarelli, F. (2021). Rickets in children: An update. *Biomedicines*, 9(7), 738. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070738>
75. Giustina, A., Adler, R. A., Binkley, N., Bouillon, R., Ebeling, P. R., Lazaretti-Castro, M., Marcocci, C., Rizzoli, R., Sempos, C. T., & Bilezikian, J. P. (2019). Controversies in vitamin D: Summary statement from an international conference. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(2), 234–240. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01414>
76. Gjerde, J., Kjellevoid, M., Dahl, L., Berg, T., Bøkevoll, A., & Markhus, M. W. (2020). Validation and determination of 25(OH) vitamin D and 3-Epi25(OH)D3 in breastmilk and maternal- and infant plasma during breastfeeding. *Nutrients*, 12(8), 2271. <https://doi.org/10.3390/nu12082271>
77. Gois, P., Ferreira, D., Olenski, S., & Seguro, A. (2017). Vitamin D and infectious diseases: Simple bystander or contributing factor? *Nutrients*, 9(7), 651. <https://doi.org/10.3390/nu9070651>
78. Golden, N. H., Abrams, S. A., & Committee on Nutrition. (2014). Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*, 134(4), e1229-43. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2173>
79. González-Gross, M., Valtueña, J., Breidenassel, C., Moreno, L. A., Ferrari, M., Kersting, M., De Henauw, S., Gottrand, F., Azzini, E., Widhalm, K., Kafatos, A., Manios, Y., Stehle, P., & HELENA Study Group. (2012). Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *The British Journal of Nutrition*, 107(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003527>
80. Gov. UK Department of Health and Social Care. (2022). Fortified foods: guidance to compliance on European Regulation (EC) No. 1925/2006 on the addition of vitamins and minerals and certain other substances to food. Gov.uk. <https://www.gov.uk/government/publications/fortified-foods-guidance-to-compliance-with-european-regulation-ec-no-1925-2006-on-the-addition-of-vitamins-and-minerals-and-certain-other-substances-to-food/fortified-foodguidance-to-compliance-on-european-regulation-ec-no-19252006-on-the-additionof-vitamins-and-minerals-and-certain-other-substance>
81. Grant, C. C., Stewart, A. W., Scragg, R., Milne, T., Rowden, J., Ekeroma, A., Wall, C., Mitchell, E. A., Crengle, S., Trenholme, A., Crane, J., & Camargo, C. A., Jr. (2014). Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*, 133(1), e143–e153. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>
82. Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Stiris, T., Del Torso, S., Mercier, J.-C., Valiulis, A., & Shamir, R. (2017). Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*, 176(6), 829–831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
83. Gustafsson, M. K., Romundstad, P. R., Stafne, S. N., Helvik, A.-S., Stunes, A. K., Mørkved, S., Salvesen, K. Å., Thorsby, P. M., & Syversen, U. (2018). Alterations in the vitamin D endocrine system during pregnancy: A

- longitudinal study of 855 healthy Norwegian women. PloS One, 13(4), e0195041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195041>
84. Hammami, M. M., & Yusuf, A. (2017). Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. BMC Endocrine Disorders, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0163-9>
85. Hart, P. H., Lucas, R. M., Walsh, J. P., Zosky, G. R., Whitehouse, A. J. O., Zhu, K., Allen, K. L., Kusel, M. M., Anderson, D., & Mountain, J. A. (2015). Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. Pediatrics, 135(1), e167-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1860>
86. Harvey, N. C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., Moon, R., Cole, Z., Tinati, T., Godfrey, K., Dennison, E., Bishop, N. J., Baird, J., & Cooper, C. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health Technology Assessment (Winchester, England), 18(45). <https://doi.org/10.3310/hta18450>
87. Hattangdi-Haridas, S. R., Lanham-New, S. A., Wong, W. H. S., Ho, M. H. K., & Darling, A. L. (2019). Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with Atopic Dermatitis: A systematic review and meta-analysis in adults and children. Nutrients, 11(8), 1854. <https://doi.org/10.3390/nu11081854>
88. Herrmann, M., Farrell, C.-J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status – a changing landscape. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 55(1), 3–26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>
89. Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., Pierroz, D. D., Weber, P., & Hoffmann, K. (2014). A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. The British Journal of Nutrition, 111(1), 23–45. <https://doi.org/10.1017/s0007114513001840>
90. Holick, M. F. (2015). Vitamin D is not as toxic as was once thought: A historical and an up-to-date perspective. Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic, 90(5), 561–564. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.015>
91. Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
92. Holick, M. F. (2020). Sunlight, UV radiation, vitamin D, and skin cancer: How much sunlight do we need? Advances in Experimental Medicine and Biology, 1268, 19–36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_2
93. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

94. Hossein-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 88(7), 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
95. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
96. Ibrahim, H. M., El-Taieb, M. A., Hassan, M. H., Mohamed, A. A. E., Kotop, E. A., Abd-Ellah, O. H., & Hegazy, E. M. (2020). Relations between vitamin D3, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Scientific Reports*, 10(1), 21000. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77968-1>
97. Infante, M., Ricordi, C., Sanchez, J., Clare-Salzler, M. J., Padilla, N., Fuenmayor, V., Chavez, C., Alvarez, A., Baidal, D., Alejandro, R., Caprio, M., & Fabbri, A. (2019). Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2185. <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
98. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
99. Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutiérrez, O. M., Bansal, V., Rosas, S. E., Nigwekar, S., Yee, J., & Kramer, H. (2017). KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic Kidney Disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 70(6), 737–751. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>
100. Itkonen, S. T., Erkkola, M., & Lamberg-Allardt, C. J. E. (2018). Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies-A review. *Nutrients*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/nu10081054>
101. Jat, K. R., & Khairwa, A. (2017). Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 34(4), 355–363. <https://doi.org/10.4103/09702113.209227>
102. Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 582S-586S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.582s>
103. Jones, K. S., Assar, S., Harnpanich, D., Bouillon, R., Lambrechts, D., Prentice, A., & Schoenmakers, I. (2014). 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), 3373–3381. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1714>

104. Jukic, A. M. Z., Hoofnagle, A. N., & Lutsey, P. L. (2018). Measurement of vitamin D for epidemiologic and clinical research: Shining light on a complex decision. *American Journal of Epidemiology*, 187(4), 879–890. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx297>
105. Jullien, S. (2021). Vitamin D prophylaxis in infancy. *BMC Pediatrics*, 21(Suppl 1), 319. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02776-z>
106. Kara, C., Gunindi, F., Ustyol, A., & Aydin, M. (2014). Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. *Pediatrics*, 133(1), e240-4. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0711>
107. Khazai, N., Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: skeletal and extraskelatal health. *Current Rheumatology Reports*, 10(2), 110–117. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0020-y>
108. Kiely, M., & Cashman, K. (2018). Summary outcomes of the ODIN project on food fortification for vitamin D deficiency prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2342. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112342>
109. Kim, D.-H., Meza, C. A., Clarke, H., Kim, J.-S., & Hickner, R. C. (2020). Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*, 12(2), 575. <https://doi.org/10.3390/nu12020575>
110. Kostrova, G. N., Malyavskaya, S. I., & Lebedev, A. V. (2021). Vitamin D deficiency and carbohydrate metabolism in obese children and adolescents. *Voprosy pitaniia*, 90(1), 57–64. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-57-64>
111. Kuchuk, N. O., van Schoor, N. M., Pluijm, S. M., Chines, A., & Lips, P. (2009). Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(4), 693–701. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081209>
112. Kyriakaki, A., & Fragkouli, E. (2019). The vitamin D paradox: high prevalence of deficiency in sunny Athens (Greece). *Annals of Research Hospitals*, 3(0), 13–13. <https://doi.org/10.21037/arh.2019.06.02>
113. Lara-Corrales, I., Huang, C. M., Parkin, P. C., Rubio-Gomez, G. A., PossoDe Los Rios, C. J., Maguire, J., & Pope, E. (2019). Vitamin D level and supplementation in pediatric atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 23(1), 44–49. <https://doi.org/10.1177/1203475418805744>
114. Lee, J. Y., So, T.-Y., & Thackray, J. (2013). A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG*, 18(4), 277–291. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.4.277>
115. Li, Y. C., Chen, Y., & Du, J. (2015). Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation. *The*

- Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 148, 179–183.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.011>
116. Liang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 51(3), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8508-5>
117. Lifschitz, C. (2020). Vitamin D. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 76 Suppl 2(Suppl. 2), 1–4. <https://doi.org/10.1159/000508423>
118. Lionetti, E., Galeazzi, T., Dominijanni, V., Acquaviva, I., Catassi, G. N., Iasevoli, M., Malamisura, B., & Catassi, C. (2021). Lower level of plasma 25hydroxyvitamin D in children at diagnosis of celiac disease compared with healthy subjects: A case-control study. *The Journal of Pediatrics*, 228, 132–137.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.089>
119. Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., Stepan, J., El-Hajj Fuleihan, G., & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*, 180(4), P23–P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
120. Liu, K., Tao, J., Yang, J., Li, Y., Su, Y., & Mao, J. (2022). Effectiveness of feeding supplementation in preterm infants: an overview of systematic reviews. *BMC Pediatrics*, 22(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03052-w>
121. Liu, Wei, Zhang, L., Xu, H.-J., Li, Y., Hu, C.-M., Yang, J.-Y., & Sun, M.-Y. (2018). The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2736. <https://doi.org/10.3390/ijms19092736>
122. Liu, Weicheng, Chen, Y., Golan, M. A., Annunziata, M. L., Du, J., Dougherty, U., Kong, J., Musch, M., Huang, Y., Pekow, J., Zheng, C., Bissonnette, M., Hanauer, S. B., & Li, Y. C. (9 2013). Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(9), 3983–3996. <https://doi.org/10.1172/JCI65842>
123. Lorenc, R., Głuszko, P., Franek, E., Jabłoński, M., Jaworski, M., KalinkaWarzocha, E., Karczmarewicz, E., Kostka, T., Książkowska-Orłowska, K., Marciniowska-Suchowierska, E., Misiorowski, W., & Więcek, A. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland: Update 2017. *Endokrynologia Polska*, 68(5), 604–609. <https://doi.org/10.5603/ep.2017.0062>
124. Lowe, H., Cusano, N. E., Binkley, N., Blaner, W. S., & Bilezikian, J. P. (2011). Vitamin D toxicity due to a commonly available “over the counter” remedy from the Dominican Republic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2), 291–295. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1999>
125. Mäkinen, M., Mykkänen, J., Koskinen, M., Simell, V., Veijola, R., Hyöty, H., Ilonen, J., Knip, M., Simell, O., & Toppari, J. (2016). Serum 25-

- hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 723–729. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3504>
126. Manios, Y., Androutsos, O., Katsarou, C., Vampouli, E. A., Kulaga, Z., Gurzkowska, B., Iotova, V., Usheva, N., Cardon, G., Koletzko, B., Moreno, L. A., & De Bourdeaudhuij, I. (2018). Prevalence and sociodemographic correlates of overweight and obesity in a large Pan-European cohort of preschool children and their families: the ToyBox study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 55–56, 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.007>
127. Manios, Y., Lambert, K. A., Karaglani, E., Mavrogianni, C., Moreno Aznar, L. A., Iotova, V., Świąder-Leśniak, A., Koletzko, B., Cardon, G., Androutsos, O., Moschonis, G., & Toy Box Study Group. (2022). Prospective BMI changes in preschool children are associated with parental characteristics and body weight perceptions: the ToyBox-study. *Public Health Nutrition*, 25(6), 1552–1562. <https://doi.org/10.1017/S1368980021001518>
128. Manios, Y., Moschonis, G., Hulshof, T., Bourhis, A.-S., Hull, G. L. J., Dowling, K. G., Kiely, M. E., & Cashman, K. D. (2017). Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *The British Journal of Nutrition*, 118(7), 550–558. <https://doi.org/10.1017/S0007114517002422>
129. Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszkiwicz, J., Płudowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D toxicity—A clinical perspective. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
130. Maretzke, F., Bechthold, A., Egert, S., Ernst, J. B., Melo van Lent, D., Pilz, S., Reichrath, J., Stangl, G. I., Stehle, P., Volkert, D., Wagner, M., Waizenegger, J., Zittermann, A., & Linseisen, J. (2020). Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases-an umbrella review. *Nutrients*, 12(4), 969. <https://doi.org/10.3390/nu12040969>
131. Marino, R., & Misra, M. (2019). Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*, 11(7), 1460. <https://doi.org/10.3390/nu11071460>
132. Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., ... Camargo, C. A., Jr. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
133. Martini, L., Pecoraro, L., Salvottini, C., Piacentini, G., Atkinson, R., & Pietrobelli, A. (2020). Appropriate and inappropriate vitamin

- supplementation in children. *Journal of Nutritional Science*, 9(e20), e20.
<https://doi.org/10.1017/jns.2020.12>
134. Maugeri, A., Barchitta, M., Blanco, I., & Agodi, A. (2019). Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on birth size: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 11(2), 442.
<https://doi.org/10.3390/nu11020442>
135. McCartney, D. M., & Byrne, D. G. (2020). Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against covid-19. *Irish Medical Journal*, 113(4), 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268051/>
136. McDonnell, S. L., Baggerly, K. A., Baggerly, C. A., Aliano, J. L., French, C. B., Baggerly, L. L., Ebeling, M. D., Rittenberg, C. S., Goodier, C. G., Mateus Niño, J. F., Wineland, R. J., Newman, R. B., Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2017). Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PloS One*, 12(7), e0180483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>
137. Merewood, A., Mehta, S. D., Grossman, X., Chen, T. C., Mathieu, J., Holick, M. F., & Bauchner, H. (2012). Vitamin D status among 4-month-old infants in New England: a prospective cohort study: A prospective cohort study. *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*, 28(2), 159–166.
<https://doi.org/10.1177/0890334411434802>
138. Micronutrients. (n.d.). Who.int. Retrieved July 17, 2022, from <https://www.who.int/health-topics/micronutrients>
139. Miliku, K., Vinkhuyzen, A., Blanken, L. M., McGrath, J. J., Eyles, D. W., Burne, T. H., Hofman, A., Tiemeier, H., Steegers, E. A., Gaillard, R., & Jaddoe, V. W. (2016). Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(6), 1514–1522.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123752>
140. Mirzakhani, H., Al-Garawi, A., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2015). Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(1), 114–125.
<https://doi.org/10.1111/cea.12430>
141. Mitsopoulou, A.-V., Magriplis, E., Dimakopoulos, I., Karageorgou, D., Bakogianni, I., Micha, R., Michas, G., Chourdakis, M., Ntouroupi, T., Tsaniklidou, S.-M., Argyri, K., Panagiotakos, D. B., & Zampelas, A. (2020). Micronutrient intakes and their food sources among Greek children and adolescents. *Public Health Nutrition*, 23(13), 2314–2326.
<https://doi.org/10.1017/S136898001900449X>
142. Mohamed, M., Kamleh, M., Muzzy, J., Groh-Wargo, S., & Abu-Shaweesh, J. (2020). Association of protein and vitamin D intake with biochemical markers in premature osteopenic infants: A case-control study. *Frontiers in Pediatrics*, 8,

546544. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.546544>
143. Mohammadzadeh, I., Darvish, S., Qujeq, D., Hajiahmadi, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Association of serum 25-OH vitamin D₃ with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. *Allergy and Asthma Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 41(2), 126–133. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190025>
144. Mortensen, C., Damsgaard, C. T., Hauger, H., Ritz, C., Susan A LanhamNew, Smith, T. J., Hennessy, Á., Dowling, K., Cashman, K. D., Kiely, M., & Mølgaard, C. (2016). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 y: a randomized, controlled, dose-response trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1310–1317. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136697>
145. Motlaghzadeh, Y., Sayarifard, F., Allahverdi, B., Rabbani, A., Setoodeh, A., Sayarifard, A., Abbasi, F., Haghi-Ashtiani, M.-T., & Rahimi-Froushani, A. (2016). Assessment of vitamin D status and response to vitamin D₃ in obese and non-obese Iranian children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 62(4), 269–275. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv091>
146. Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., Michigami, T., Tiosano, D., Mughal, M. Z., Mäkitie, O., Ramos-Abad, L., Ward, L., DiMeglio, L. A., Atapattu, N., Cassinelli, H., Braegger, C., Pettifor, J. M., Seth, A., Idris, H. W., ... Högler, W. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 394–415. <https://doi.org/10.1210/jc.20152175>
147. Munshi, U. K., Graziano, P. D., Meunier, K., Ludke, J., & Rios, A. (2018). Serum 25 hydroxy vitamin D levels in very low birth weight infants receiving oral vitamin D supplementation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(4), 676–679. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001831>
148. Murphy, S. P. (2008). Using DRIs as the basis for dietary guidelines. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17 Suppl 1, 52–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296300/>
149. Muscogiuri, G., & Bhattoa, H. P. (2018). Vitamin D and endocrine disorders: routine laboratory diagnostic implications. *EJIFCC*, 29(2), 111–116.
150. Nakamichi, Y., Udagawa, N., Suda, T., & Takahashi, N. (2018). Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 177, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.005>
151. Namatovu, F., Lindkvist, M., Olsson, C., Ivarsson, A., & Sandström, O. (2016). Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? *Archives of Disease in Childhood*, 101(12), 1114–1118. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310122>
152. Natarajan, C. K., Sankar, M. J., Agarwal, R., Pratap, O. T., Jain, V., Gupta, N., Gupta, A. K., Deorari, A. K., Paul, V. K., & Sreenivas, V. (2014). Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics*, 133(3), e628-34. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3395>

153. Niedermaier, T., Gredner, T., Kuznia, S., Schöttker, B., Mons, U., Lakerveld, J., Ahrens, W., Brenner, H., & PEN-Consortium. (2022). Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *European Journal of Epidemiology*, 37(4), 309–320. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00867-4>
154. Okoye, C., Calsolaro, V., Niccolai, F., Calabrese, A. M., Franchi, R., Rogani, S., Coppini, G., Morelli, V., Caraccio, N., & Monzani, F. (2022). A randomized, open-label study to assess efficacy of weekly assumption of cholecalciferol versus calcifediol in older patients with hypovitaminosis D. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7010013>
155. Olmos-Ortiz, A., Avila, E., Durand-Carbajal, M., & Díaz, L. (2015). Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*, 7(1), 443–480. <https://doi.org/10.3390/nu7010443>
156. Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., González-Gross, M., Ortega, R. M., SerraMajem, L., Varela-Moreiras, G., & Gil, Á. (2017). Reported dietary intake, disparity between the reported consumption and the level needed for adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients*, 9(2), 168. <https://doi.org/10.3390/nu9020168>
157. O'Neill, C. M., Kazantzidis, A., Ryan, M. J., Barber, N., Sempos, C. T., Durazo-Arvizu, R. A., Jorde, R., Grimnes, G., Eiriksdottir, G., Gudnason, V., Cotch, M. F., Kiely, M., Webb, A. R., & Cashman, K. D. (2016). Seasonal changes in vitamin D-effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/nu8090533>
158. Ozturk Thomas, G., Tutar, E., Tokuc, G., & Oktem, S. (2019). 25-hydroxy vitamin D levels in pediatric asthma patients and its link with asthma severity. *Cureus*, 11(3), e4302. <https://doi.org/10.7759/cureus.4302>
159. Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis: Obesity and vitamin D. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(4), 341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
160. Pérez-López, F. R., Pasupuleti, V., Mezones-Holguin, E., Benites-Zapata, V. A., Thota, P., Deshpande, A., & Hernandez, A. V. (2015). Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1278–88.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>
161. Pilz, S., März, W., Cashman, K. D., Kiely, M. E., Whiting, S. J., Holick, M. F., Grant, W. B., Pludowski, P., Hiligsmann, M., Trummer, C., Schwetz, V., Lerchbaum, E., Pandis, M., Tomaschitz, A., Grubler, M. R., Gaksch, M., Verheyen, N., Hollis, B. W., Rejnmark, L., ... Zittermann, A. (2018).

- Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 373. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>
162. Pilz, S., Trummer, C., Pandis, M., Schwetz, V., Aberer, F., Grübler, M., Verheyen, N., Tomaschitz, A., & März, W. (2018). Vitamin D: Current guidelines and future outlook. *Anticancer Research*, 38(2), 1145. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12333>
163. Manios, Y., Moschonis, G., Lambrinou, C.-P., Tsoutsouloupoulou, K., Binou, P., Karachaliou, A., Breidenassel, C., Gonzalez-Gross, M., Kiely, M., & Cashman, K. D. (2018). A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *European Journal of Nutrition*, 57(6), 2001–2036. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2>
164. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, KsiążopolskaOrłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 64(4), 319-27. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012> .
165. Public Health England. (2016, July 20). PHE publishes new advice on vitamin D. Gov.uk. <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-newadvice-on-vitamin-d>
166. Quesada-Gomez, J. M., & Bouillon, R. (2018). Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(8), 1697–1711. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4520-y>
167. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguzzo, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19(10), 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
168. Ramakrishnan, U., Grant, F., Goldenberg, T., Zongrone, A., & Martorell, R. (2012). Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review: Periconceptual nutrition and maternal and infant outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26 Suppl 1, 285–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x>

169. Ramasamy, I. (2020). Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 41(3), 103–126. <https://doi.org/10.33176/AACB-20-00006>
170. Rao, Y. K., Midha, T., Singh, S., Bajpai, A., & Tilak, A. (2016). Increment in vitamin D level and bone mineral accrual in children with vitamin D deficiency. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(7), 292–297. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.7.292>
171. Reid, I. R. (2016). Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 4(5), 376–377. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)00079-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)00079-6)
172. Reinehr, T., Schnabel, D., Wabitsch, M., Bechtold-Dalla Pozza, S., Bührer, C., Heidtmann, B., Jochum, F., Kauth, T., Körner, A., Mihatsch, W., Prell, C., Rudloff, S., Tittel, B., Woelfle, J., Zimmer, K.-P., & Koletzko, B. (2019). Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ e.V.), and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED e.V.). *Molecular and Cellular Pediatrics*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40348-0190090-0>
173. Rizzoli, R. (2021). Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x>
174. Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Durazo-Arvizu, R. A., Gallagher, J. C., Gallo, R. L., Jones, G., Kovacs, C. S., Mayne, S. T., Rosen, C. J., & Shapses, S. A. (2011). Clarification of DRIs for calcium and vitamin D across age groups. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(10), 1467. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.022>
175. Roth, D. E., Abrams, S. A., Aloia, J., Bergeron, G., Bourassa, M. W., Brown, K. H., Calvo, M. S., Cashman, K. D., Combs, G., De-Regil, L. M., Jefferds, M. E., Jones, K. S., Kapner, H., Martineau, A. R., Neufeld, L. M., Schleicher, R. L., Thacher, T. D., & Whiting, S. J. (2018). Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1430(1), 44–79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
176. Rustecka, A., Maret, J., Drab, A., Leszczyńska, M., Tomaszewska, A., Lipińska-Opaska, A., Będzichowska, A., Kalicki, B., & Kubiak, J. Z. (2021). The impact of COVID-19 pandemic during 2020-2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. *Nutrients*, 13(6), 1990. <https://doi.org/10.3390/nu13061990>
177. SACN vitamin D and health report. (2016, July 20). Gov.uk. <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
178. Saggese, G., Vierucci, F., Prodam, F., Cardinale, F., Cetin, I., Chiappini, E., De' Angelis, G. L., Massari, M., Miraglia Del Giudice, E., Miraglia Del

- Giudice, M., Peroni, D., Terracciano, L., Agostiniani, R., Careddu, D., Ghiglioni, D. G., Bona, G., Di Mauro, G., & Corsello, G. (2018). Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
179. Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A. K., Sofi, N. Y., Kumar, R., & Bhadoria, A. S. (2015). Childhood obesity: causes and consequences. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 4(2), 187–192. <https://doi.org/10.4103/22494863.154628>
180. Sahota, O. (2014). Understanding vitamin D deficiency. *Age and Ageing*, 43(5), 589–591. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu104>
181. Schaubert, J., & Gallo, R. L. (2008). Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(2), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.027>
182. Schoenmakers, I., Pettifor, J. M., Peña-Rosas, J.-P., Lamberg-Allardt, C., Shaw, N., Jones, K. S., Lips, P., Glorieux, F. H., & Bouillon, R. (2016). Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: A symposium to prioritise vitamin D on the global agenda. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.11.004>
183. Sharif, A., Haddad Kashani, H., & Sharif, M. R. (2020). Association of 25hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: a case-control study. *Clinical and Molecular Allergy: CMA*, 18, 7. <https://doi.org/10.1186/s12948-02000122-9>
184. Shieh, A., Ma, C., Chun, R. F., Witzel, S., Rafison, B., Contreras, H. T. M., Wittwer-Schegg, J., Swinkels, L., Huijs, T., Hewison, M., & Adams, J. S. (2017). Effects of cholecalciferol vs calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(4), 1133–1140. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3919>
185. Silva, M. C., & Furlanetto, T. W. (2018). Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 76(1), 60–76. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
186. Simon, R. R., Phillips, K. M., Horst, R. L., & Munro, I. C. (2011). Vitamin D mushrooms: comparison of the composition of button mushrooms (*Agaricus bisporus*) treated postharvest with UVB light or sunlight. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(16), 8724–8732. <https://doi.org/10.1021/jf201255b>
187. Singh, P., Kumar, M., & Al Khodor, S. (2019). Vitamin D deficiency in the Gulf Cooperation Council: Exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 10, 1042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01042>
188. Smith, T. J., Tripkovic, L., Damsgaard, C. T., Mølgaard, C., Ritz, C., Wilson-

- Barnes, S. L., Dowling, K. G., Hennessy, Á., Cashman, K. D., Kiely, M., LanhamNew, S. A., & Hart, K. H. (2016). Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14-18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebocontrolled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1301–1309. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138065>
189. Society for Adolescent Health and Medicine. (2013). Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 52(6), 801–803. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.03.022>
190. Sosa Henríquez, M., & Gómez de Tejada Romero, M. J. (2020). Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients*, 12(6), 1617. <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
191. Sosa-Henríquez, M. (2020). Cholecalciferol and calcifediol for vitamin D supplementation. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 31(2), 391–392. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05163-8>
192. Speckaert, M. M., Speckaert, R., van Geel, N., & Delanghe, J. R. (2014). Vitamin D binding protein: a multifunctional protein of clinical importance. *Advances in Clinical Chemistry*, 63, 1–57. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12800094-6.00001-7>
193. Stagi, S., Pelosi, P., Strano, M., Poggi, G., Manoni, C., de Martino, M., & Seminara, S. (2014). Determinants of vitamin D levels in Italian children and adolescents: A longitudinal evaluation of cholecalciferol supplementation versus the improvement of factors influencing 25(OH)D status. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 583039. <https://doi.org/10.1155/2014/583039>
194. Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 5–15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>
195. Talaat, I. M., Kamal, N. M., Alghamdi, H. A., Alharthi, A. A., & Alshahrani, M. A. (2016). A randomized clinical trial comparing 3 different replacement regimens of vitamin D in clinically asymptomatic pediatrics and adolescents with vitamin D insufficiency. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0314-z>
196. Talib, H. J., Ponnappakkam, T., Gensure, R., Cohen, H. W., & Coupey, S. M. (2016). Treatment of vitamin D deficiency in predominantly Hispanic and black adolescents: A randomized clinical trial. *The Journal of Pediatrics*, 170, 266-272.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.025>
197. Tanpowpong, P., & Camargo, C. A. (2014). Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutrition*, 17(4), 823–826. <https://doi.org/10.1017/S1368980013003510>
198. Taylor, P. N., & Davies, J. S. (2018). A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice: Vitamin D toxicity. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology, 84(6), 1121–1127.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13573>
199. Taylor, S. N. (2020). Vitamin D in toddlers, preschool children, and adolescents. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 76 Suppl 2(Suppl. 2), 30–41. <https://doi.org/10.1159/000505635>
200. Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocrine Reviews*, 37(5), 521–547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
201. Thompson, L. A., & Moreno, M. A. (2018). Growth and growth charts in children. *JAMA Pediatrics*, 172(6), 604.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0601>
202. Thota, C., Menon, R., Fortunato, S. J., Brou, L., Lee, J.-E., & Al-Hendy, A. (2014). 1,25-Dihydroxyvitamin D deficiency is associated with preterm birth in African American and Caucasian women. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(2), 244–250.
<https://doi.org/10.1177/1933719113493513>
203. Tsuprykov, O., Chen, X., Hocher, C.-F., Skoblo, R., Yin, L., & Hocher, B. (2018). Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 87–104.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.014>
204. Tuckey, R. C., Cheng, C. Y. S., & Slominski, A. T. (2019). The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 186, 4–21.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.003>
205. Uday, S., & Högler, W. (2019). Spot the silent sufferers: A call for clinical diagnostic criteria for solar and nutritional osteomalacia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 188, 141–146.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.01.004>
206. Uday, S., & Högler, W. (2020). Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *The Indian Journal of Medical Research*, 152(4), 356–367. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1961_19
207. Underland, L., Markowitz, M., & Gensure, R. (2020). Calcium and phosphate hormones: Vitamin D, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor 23. *Pediatrics in Review*, 41(1), 3–11.
<https://doi.org/10.1542/pir.2018-006>
208. van Schoor, N., & Lips, P. (2017). Global overview of vitamin D status. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4), 845–870.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002>
209. Vici, G., Camilletti, D., & Polzonetti, V. (2020). Possible role of vitamin D in celiac disease onset. *Nutrients*, 12(4), 1051.
<https://doi.org/10.3390/nu12041051>
210. Vieth, R. (2020). Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1493–1497.
<https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1>

211. Vitamin D is essential for human reproduction. (2020, September 15). Psychology Today. <https://www.psychologytoday.com/ca/blog/how-we-doit/202009/vitamin-d-is-essential-human-reproduction>
212. Vogiatzi, M. G., Jacobson-Dickman, E., DeBoer, M. D., & for the Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. (2014). Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99(4), 1132–1141. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3655>
213. Wagner, C. L., Greer, F. R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, & American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics, 122(5), 1142–1152. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>
214. Walker, G. E., Ricotti, R., Roccio, M., Moia, S., Bellone, S., Prodam, F., & Bona, G. (2014). Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. PloS One, 9(1), e83685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083685>
215. Wall, C. R., Grant, C. C., & Jones, I. (2013). Vitamin D status of exclusively breastfed infants aged 2-3 months. Archives of Disease in Childhood, 98(3), 176–179. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302351>
216. Wang, J., Zhou, J., Robertson, G., & Lee, V. (2018). Vitamin D in vascular calcification: A double-edged sword? Nutrients, 10(5), 652. <https://doi.org/10.3390/nu10050652>
217. Wang, L., Wang, F.-S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. Journal of Internal Medicine, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
218. Wang, M., Liu, M., Wang, C., Xiao, Y., An, T., Zou, M., & Cheng, G. (2019). Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. Respiratory Medicine, 150, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016>
219. WHO. (2006, November 25). Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization; World Health Organization. <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/en/>
220. WHO. (2018). WHO | breastfeeding. https://apps.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/
221. Wood, C. L., & Cheetham, T. D. (2016). Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition, 101(1), 43–45. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308299>
222. World Health Organization (WHO). (2014). Comprehensive Implementation Plan on Maternal, Infant and Young Child Nutrition. Who.int. https://www.who.int/nutrition/publications/CIP_document/en/

223. Wu, F., Xiao, C., Aitken, D., Jones, G., & Winzenberg, T. (2018). The optimal dosage regimen of vitamin D supplementation for correcting deficiency in adolescents: a pilot randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 534–540. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0098-x>
224. Yadav, M., Netterwala, A., & Yadav, K. (2016). Pros and cons of vitamin D measurements: essential component of quality health care. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4(4), 1307–1308. <https://doi.org/10.18203/23206012.ijrms20160834>
225. Yakoob, M. Y., & Lo, C. W. (2017). Nutrition (micronutrients) in child growth and development: A systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for further research. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 38(8), 665–679. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000482>
226. Yao, Y., Zhu, L., He, L., Duan, Y., Liang, W., Nie, Z., Jin, Y., Wu, X., & Fang, Y. (2015). A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9), 14977–14984.
227. Yin, K., & Agrawal, D. K. (2014). Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of Inflammation Research*, 7, 69–87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>
228. Yilmaz, K., & Şen, V. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatric Pulmonology*, 55(12), 3595–3601. <https://doi.org/10.1002/ppul.25106>
229. Zhang, J. Y., Lucey, A. J., Horgan, R., Kenny, L. C., & Kiely, M. (2014). Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *The British Journal of Nutrition*, 112(7), 1081–1087. <https://doi.org/10.1017/s0007114514001883>
230. Zheng, C., Li, H., Rong, S., Liu, L., Zhen, K., & Li, K. (2021). Vitamin D level and fractures in children and adolescents: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(5), 851–857. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01238-x>
231. Zhou, S.-S., Tao, Y.-H., Huang, K., Zhu, B.-B., & Tao, F.-B. (2017). Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies: Vitamin D and preterm birth. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(2), 247–256. <https://doi.org/10.1111/jog.13239>
232. Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Vitamin D 25-hydroxylase - Four decades of searching, are we there yet? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.01.013>
233. Ziegler, E. E. (2014). Human milk and human milk fortifiers. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 110, 215–227. <https://doi.org/10.1159/000358470>

234. Ziegler, E. E., Nelson, S. E., & Jeter, J. M. (2014). Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatric Research*, 76(2), 177–183. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.76>
235. Ziemińska, M., Sieklucka, B., & Pawlak, K. (2021). Vitamin K and D supplementation and bone health in chronic kidney disease—apart or together? *Nutrients*, 13(3), 809. <https://doi.org/10.3390/nu13030809>
236. Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). COVID-19 in children, pregnancy and neonates: A review of epidemiologic and clinical features: A review of epidemiologic and clinical features. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(6), 469–477. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002700>
237. Δημακόπουλος, Ι. (2021). Vitamin D intake and status in a representative sample of Greek adults: The hellenic national nutrition and health survey. Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Σχολή Τροφίμων Βιοτεχνολογίας και Ανάπτυξης. Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Ανθρώπου.