



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΖΕΥΓΟΣ ΕΓΚΥΟΥ - ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΚΙ ΑΛΛΟΥΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Συγχρονική Μελέτη

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ιατράκης Γεώργιος

Αντωνίου Ευαγγελία

Δάγλα Μαρία

ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ ΑΡΤΕΜΙΣΙΑ – ΜΑΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2024

Τριμελής Επιτροπή

1. Ιατράκης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
2. Αντωνίου Ευαγγελία, Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
3. Δάγλα Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.

Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό
στο docs.gov.gr/validate



Κωδικός εγγράφου: ZeGFmPYw_UzTQ_wB1T1a8g

Σελίδα: 1/1

Υπογραφή:
ΓΕΩΡΓ ΙΑΤΡΑΚΗΣ
Πατρώνυμο: ΜΙΧ
ΑΦΜ: 020750926
Ημ. Υπογραφής: 18/07/2024 13:43:31

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Εξεταστική Επιτροπή

1. Ιατράκης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
2. Αντωνίου Ευαγγελία, Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
3. Δάγλα Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
4. Ηλιάδου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
5. Κύρκου Γιαννούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
6. Τζητηρίδου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής Π.Δ.Μ.
7. Οροβού Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής Π.Δ.Μ.

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Copyright: © 2023 Κοκκινάρη Αρτεμισία.

Με επιφύλαξη παντός νόμιμου δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, η αποθήκευση και η διανομή της παρούσας διατριβής, εξ' ολοκλήρου ή τμήματός της για εμπορικούς σκοπούς. Επιτρέπεται η ανατύπωσή της, η αποθήκευσή της και η διανομή της για σκοπούς μη κερδοσκοπικούς, εκπαιδευτικούς ή ερευνητικούς, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που μπορεί να προκύψουν κι αφορούν τη χρήση της διατριβής για κερδοσκοπικούς λόγους θα πρέπει πάντα να απευθύνονται στον συγγραφέα.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Πανεπιστήμιο της Δυτικής Αττικής δεν δηλώνει την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κοκκινάρη Αρτεμισία του Ευαγγέλου, υποψήφια διδάκτορας του τμήματος Μαιευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

Είμαι συγγραφέας και δικαιούχος των πνευματικών δικαιωμάτων επί της διατριβής και δεν προσβάλλω τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων. Για τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής δεν χρησιμοποίησα ολόκληρο ή μέρος έργου άλλου δημιουργού χωρίς να γίνεται αναφορά στην πηγή προέλευσης (βιβλίο, άρθρο από εφημερίδα ή περιοδικό, ιστοσελίδα κ.λπ.). Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας δικής μου αλλά και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διδακτορικού διπλώματός μου.

Η δηλούσα

Αρτεμισία Κοκκινάρη

A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light-colored background. The signature reads 'Κοκκινάρι Αρτεμισία' followed by a stylized signature mark.

Στον σύζυγό μου, Δήμο.

Στα παιδιά μου, Βαγγέλη, Νεφέλη και Ίριδα.

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου, τον κύριο Ιατράκη Γεώργιο, Ομότιμο Καθηγητή του τμήματος της Μαιευτικής, του Πανεπιστημίου της Δυτικής Αττικής, ο οποίος υπήρξε εξέχων δάσκαλος, ήδη, από τα σπουδαστικά μου χρόνια και με εισήγαγε σε θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας. Η ευρεία του γνώση σε σχετικά θέματα, η επιστημονικά δομημένη σκέψη του και ο επαγγελματισμός του στη μεταφορά της γνώσης αποτέλεσαν για εμένα αξιοσημείωτη αξία, καθώς οι συμβουλές του, καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής μου, υπήρξαν πάντα πολύτιμες και διαφώτισαν και τον δικό μου τρόπο σκέψης. Οι υψηλές του απαιτήσεις και οι καίριες παρατηρήσεις του σε θέματα συγγραφής δεν βελτίωσαν μόνο τον τρόπο της γραφής των επιστημονικών κειμένων, αλλά αποτέλεσαν ταυτόχρονα, σημαντικό κίνητρο για την ενίσχυση της «ακαδημαϊκής μου απόδοσης». Εξίσου, τον ευχαριστώ θερμά για τη συνεργασία που είχαμε τόσο σε επιστημονικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο ανθρωπίνων σχέσεων. Αποτελεί για μένα υπόδειγμα Ανθρώπου και Επιστήμονα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κυρία Λυκερίδου Αικατερίνη, Ομότιμη πλέον Καθηγήτρια του τμήματος της Μαιευτικής, του Πανεπιστημίου της Δυτικής Αττικής. Η κυρία Λυκερίδου υπήρξε από τα σπουδαστικά μου χρόνια ο «φάρος» της γνώσης. Ο θαυμασμός μου για εκείνη ήταν το έναυσμα να ξεκινήσω το δικό μου ταξίδι στη γνώση και στα μονοπάτια της έρευνας. Επίσης, θέλω να την ευχαριστήσω γιατί υπήρξε πάντα η «σταθερά» μου, μια καθηγήτρια που ήταν πάντα εκεί όταν τη χρειαζόσουν ως άνθρωπος, ως «μαμά», ως «φίλη», ως συνάδελφος και τέλος ως καθηγήτρια, με τη βαρύγδουπη σημασία της λέξης. Είχε πάντα το χάρισμα να την αισθάνεσαι εξαιρετικά κοντά σου, τηρώντας ταυτόχρονα αυτή την αυστηρή λεπτή γραμμή μεταξύ του καθηγητή - φοιτητή, έργο δύσκολο και απαιτητικό. Μπορώ να μνημονεύσω τόσα πολλά για εκείνη, αλλά επειδή θα μακρυγορήσω, να ξέρει ότι τα θυμάμαι όλα και τα κρατώ μέσα στην καρδιά μου.

Επίσης, επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Δάγλα Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος της Μαιευτικής, του Πανεπιστημίου της Δυτικής Αττικής, αρχικά για την αμέριστη συμπαράστασή της. Δεν θα ξεχάσω ποτέ πόσο τα λόγια της στάθηκαν βάλαμο στην ψυχή μου, όταν κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής, απογοητεύτηκα τόσο που ήμουν έτοιμη να τα παρατήσω. Εκείνη με στήριξε, πίστεψε σε μένα και με εμπύχωσε να συνεχίσω, με αποτέλεσμα εγώ σήμερα, να έχω την τύχη και την τιμή να απολαμβάνω την περαίωση της διατριβής μου. Παρότι, η διατριβή αυτή αποτέλεσε τον καρπό ενός δύσκολου προσωπικού αγώνα, λόγω επαγγελματικών αλλά κυρίως, λόγω οικογενειακών υποχρεώσεων, υπήρξε ταυτόχρονα και μια εποικοδομητική εμπειρία.

Ευχαριστώ την πολυαγαπημένη μου, κυρία Αντωνίου Ευαγγελία, Καθηγήτρια του τμήματος της Μαιευτικής, του Πανεπιστημίου της Δυτικής Αττικής, η οποία άκουσε πολλές φορές τις ανησυχίες μου. Πάντα με το χαμόγελο και την αισιόδοξη αύρα της, με ενθάρρυνε και με εμπύχωνε. Υπήρξε εκεί, ακόμη κι όταν δεν επιβαλλόταν να είναι, συμπαραστάτης μου, έτοιμη πάντα να με ακούσει και να με συμβουλευτεί απλόχερα, κι αυτό δεν θα το ξεχάσω ποτέ. Είχα την τύχη, έπειτα από την αφυπηρέτηση της αγαπημένης μου καθηγήτριας κυρίας Λυκερίδου, να την έχω και επίσημα πλέον στο πλευρό μου, στην τριμελή μου συμβουλευτική επιτροπή. Με τη δική της υποστήριξη, τις πολύτιμες επισημάνσεις και τις υποδείξεις της αναβαθμίστηκε ποιοτικά η διατριβή μου και εν τέλει σήμερα, φτάνει στο τέλος της.

Τέλος, το πιο μεγάλο ευχαριστώ ανήκει δικαιωματικά στην οικογένειά μου στην οποία και αφιερώνω την παρούσα διατριβή. Στον σύζυγό μου Δημοσθένη, που με τη φροντίδα και την αγάπη του με στήριζε όποτε το χρειαζόμουν. Τον ευχαριστώ πολύ για τις θυσίες που υπόμεινε, την υπομονή και την κατανόησή του. Στα μεγάλα μου παιδιά, Βαγγέλη και Νεφέλη, που στάθηκαν στο πλευρό μου ως πραγματικοί συνοδοιπόροι και συμπαραστάτες, και ωσάν ενήλικες, καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής, με βοηθούσαν με αξιομνημόνευτο ζήλο, με την απασχόληση της μικρής τους αδελφής, προκειμένου η μαμά να διαβάσει, όπως τα ίδια έλεγαν. Πιθανόν, εγώ τους δίδαξα την αξία και την ομορφιά του «αγωνίζεσθε» και εκείνα την αξία της παρότρυνσης, διαμέσου ενός ζεστού βλέμματος, μιας αγκαλιάς, μια πράξης, να πείσουν τη μαμά τους να συνεχίσει, να μην τα παρατήσει και να παλεύει για τους στόχους της, όπως και η ίδια τους έχει διδάξει. Τέλος, στο μικρό μου Ιριδάκι, οφείλω ένα μεγάλο συγνώμη για τις βόλτες και τα παιχνίδια που κάποια στιγμή της στέρησα.

Σας οφείλω τα πάντα....

Με τιμή,

Κοκκινάρη Αρτεμισία

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΚΤ: Καισαρική Τομή

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΔΚ: Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

1α,25(OH)2D3: 1άλφα,25-διυδροξυβιταμίνη D3

7-DHEA: 7-δεϋδροχοληστερόλη

25(OH)D: 25-υδροξυβιταμίνη D

AAP (American Academy of Pediatrics): Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιάτρων

ADA (American Diabetes Association): Αμερικάνικη Εταιρεία Διαβήτη

AMH (Anti-Mullerian Hormone): Αντιμυλλέριος Ορμόνη

ARD (Autoimmune rheumatic diseases): Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα

ART (Assisted Reproductive Technology): Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

BMD (Bone Mineral Density): Οστική Πυκνότητα

BMI (Body Mass Index): Δείκτης Μάζας Σώματος

BMCs (Bone Mineral Contents): Περιεκτικότητα Οστών σε Μεταλλικά Στοιχεία

BV (Bacterial Vaginosis): Βακτηριακή Κολπίτιδα

CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay): Ανοσοπροσδιορισμός Μικροσωματιδίων Χημειοφωταύγειας

CRP(C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

C-section (Caesarean section): Καισαρική Τομή

D2: Εργοκαλσιφερόλη

D3: Χοληκαλσιφερόλη

DV (Daily Value): Ημερήσια αξία

EMCS (Emergency Cesarean Section): Επείγουσα Καισαρική Τομή

ER (Endoplasmic Reticulum): Ενδοπλασματικό Δίκτυο

FAI (Free Androgen Index): Ελεύθερος Δείκτης Ανδρογόνων

FBG (Fasting Blood Glucose): Γλυκόζη Αίματος Νηστείας

FDA (Food and Drug Administration): Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetric): Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής

FINS (Fasting Insulin): Ινσουλίνη Νηστείας

FPG (Fasting Plasma Glucose): Γλυκόζη Νηστείας

FSH (Follicle Stimulation Hormone): Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη

GA (Gestational Age): Ηλικία Κύησης

GDM (Gestational Diabetes Mellitus): Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

GCs (glucocorticoids): Γλυκοκορτικοειδή

GSH (plasma total glutathione): Συνολική Γλουταθειώνη του Πλάσματος

HbA1c (Glycosylated Hemoglobin): Γλυκοζηλιωμένη Αιμοσφαιρίνη

HC (Head Circumference): Περίμετρος Κεφαλής

HDL χοληστερόλη (high-density lipoprotein): Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας

HNMS (Hellenic National Meteorological Service): Εθνική Μετεωρολογική Υπηρεσία

HOMA-B (Homeostasis Model of Assessment for B-cell Function): Ομοιοστατικό Μοντέλο Λειτουργίας των Β-κυττάρων του Παγκρέατος

HOMA-IR (Homeostatic model of assessment for insulin resistance): Ομοιοστατικό Μοντέλο Αντίστασης στην Ινσουλίνη

hs-CRP (High Sensitivity C-reactive Protein): Υψηλής Ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

IOM (Institute of Medicine): Ινστιτούτο Ιατρικής

IVF (In Vitro Fertilization): Εξωσωματική Γονιμοποίηση

JHU (Johns Hopkins University): Πανεπιστήμιο Johns Hopkins

LBW (Low Birth Weight): Χαμηλού Βάρους Γέννησης

LGA (Large for Gestational Age): Μεγάλα για την Ηλικία Κύησης Νεογνά

LRTI (Lower Respiratory Tract Infection): Λοίμωξη του Κατώτερου Αναπνευστικού

MDA: Μηλονοδιαλδεύδη

MED (minimum erythematic dose): Ελάχιστη Ερυθηματική δόση

MS (Metabolic Syndrome): Μεταβολικό Σύνδρομο

nm (nanometers): Νανόμετρα

NNPT (Neonatal Phototherapy): Νεογνική Φωτοθεραπεία

OLS (Orlistat): Ορλιστάτη

PCOS (Polycystic Ovary Syndrome): Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

PROM (Prelabor Rapture of Membranes): Πρόωρη Ρήξη Υμένων

PTB (Preterm Birth): Πρόωρος Τοκετός

PTH (Parathyroid Hormone): Παραθυροειδής Ορμόνη

QUIKI (Quintative Insulin Sensitivity Check Index): Ποσοτικός Δείκτης Ευαισθησίας στην Ινσουλίνη

RCTs (Randomized Cotrolled Trial): Τυχαιοποιημένες Μελέτες

RDA (Recommended Dietary Allowance): Ημερήσια Συνιστώμενη Δόση

RF (Risk Factor): Παράγοντας Κινδύνου

SARI (Severe Acute Respiratory Infection): Σοβαρή Οξεία Λοίμωξη του Αναπνευστικού

SGA (Small for Gestational Age): Μικρά για την Ηλικία Κύησης Νεογνά

SPF (Sun Protection Factor): Παράγοντας Αντηλιακής Προστασίας

SR (Systematic Review): Συστηματική Ανασκόπηση

TBIL (Total Plasma Bilirubin): Ολική Χολερυθρίνη Πλάσματος

TC (Total Cholesterol): Ολική Χοληστερόλη

TCB (Transcutaneous Bilirubin): Διαδερμική Χολερυθρίνη

TSB (Total Serum Bilirubin): Ολική Χολερυθρίνη Ορού

URTI (Upper Respiratory Tract Infection): Λοίμωξη του Ανώτερου Αναπνευστικού Συστήματος

UVB (Ultraviolet B): Υπεριώδης Ακτινοβολία Β

UVR (Ultraviolet Radiation): Υπεριώδης Ακτινοβολία

VDBP(Vitamin D Binding Protein): Δεσμευτική Πρωτεΐνη της Βιταμίνης D

VDD (Vitamin D Deficiency): Ανεπάρκεια Βιταμίνης D

VDR (Vitamin D Receptors): Υποδοχείς βιταμίνης D

VDREs (Vitamin D Response Elements): Στοιχεία Απόκρισης της Βιταμίνης D

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Αυξητικός Αγγειακός Ενδοθηλιακός Παράγοντας

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1	Περιεκτικότητα τροφίμων σε βιταμίνη D (USDA, FoodData Central 2019)	Σελίδα 58
Πίνακας 2.1	Ενδείξεις για την ανάγκη μέτρησης της 25(OH)D του ορού (Holick et al 2011).	Σελίδα 60
Πίνακας 3.1	Ανώτερα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης (Institute of Medicine, FNB 2011)	Σελίδα 80
Πίνακας 5.1	Τύποι μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο για τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.	Σελίδα 86
Πίνακας 5.2	Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.	Σελίδα 87
Πίνακας 5.3	Δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.	Σελίδα 89
Πίνακας 5.4	Μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D - Ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης - Προεκλαμψία.	Σελίδα 89
Πίνακας 5.5	Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.	Σελίδα 93
Πίνακας 5.6	Τα χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.	Σελίδα 94

Πίνακας 5.7	Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.	Σελίδα 96
Πίνακας 5.8	Οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και ο κίνδυνος για PTB.	Σελίδα 96
Πίνακας 5.9	Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.	Σελίδα 104
Πίνακας 5.10	Τα χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.	Σελίδα 104
Πίνακας 5.11	Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.	Σελίδα 106
Πίνακας 5.12	Οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και ο κίνδυνος κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.	Σελίδα 106
Πίνακας 5.13	Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο εμφάνισης του	Σελίδα 112

	GDM.	
Πίνακας 5.14	Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης GDM.	Σελίδα 112
Πίνακας 5.15	Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης GDM.	Σελίδα 114
Πίνακας 5.16	Η συσχέτιση των μητρικών και νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον ο κίνδυνο εμφάνισης GDM.	Σελίδα 115
Πίνακας 5.17	Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη διενέργεια ΚΤ.	Σελίδα 118
Πίνακας 5.18	Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου για ΚΤ.	Σελίδα 119
Πίνακας 5.19	Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για ΚΤ.	Σελίδα 120
Πίνακας 5.20	Συσχέτιση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για ΚΤ.	Σελίδα 120
Πίνακας 6.1.	Αποτελέσματα. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πρόληψη του GDM και στη βελτίωση των	Σελίδα 138

	επιπτώσεων του GDM στην εγκυμοσύνη.	
Πίνακας 6.2.	Αποτελέσματα των SRs που περιλαμβάνουν RCTs.	Σελίδα 139
Πίνακας 8.1.1	Η συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τα δημογραφικά και τα μαιευτικά χαρακτηριστικά. Το (n) αναπαριστά τον αριθμό του δείγματός μας.	Σελίδα 162
Πίνακας 8.1.2	T Test ανεξαρτήτων δειγμάτων για την ύπαρξη ή όχι, στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, όταν οι έγκυες πήραν και όταν δεν πήραν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.	Σελίδα 163
Πίνακας 8.1.3	Η αξιολόγηση των μητρικών / νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Το n υποκαθιστά το μέγεθος του δείγματος.	Σελίδα 163
Πίνακας 8.1.4	Συσχέτιση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με Chi-square test.	Σελίδα 165
Πίνακας 8.1.5	Συντελεστής συσχέτισης Pearson, για τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.	Σελίδα 165
Πίνακας 8.1.6	Συσχέτιση μεταξύ των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, εγκύων που έλαβαν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D.	Σελίδα 166
Πίνακας 8.2.1	Συσχέτιση της μητρικής VDD με τη νεογνική περίμετρο κεφαλής (HC) σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων, που έλαβαν ή	Σελίδα 169

	δεν έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D στη εγκυμοσύνη.	
Πίνακας 8.2.2	Συσχέτιση της μητρικής VDD με το νεογνικό ύψος γέννησης σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων που πήραν ή δεν πήραν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση.	Σελίδα 170
Πίνακας 8.2.3	Συσχέτιση της μητρικής VDD με το νεογνικό βάρος γέννησης, σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων, που έλαβαν ή δεν έλαβαν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.	Σελίδα 171
Πίνακας 8.2.4	Η στατιστική συσχέτιση παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν την περιφέρεια κεφαλής (HC).	Σελίδα 172
Πίνακας 8.2.5	Η στατιστική συσχέτιση παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν το νεογνικό βάρος γέννησης.	Σελίδα 173
Πίνακας 8.2.6	Η στατιστική συσχέτιση κι άλλων παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν το νεογνικό ύψος γέννησης.	Σελίδα 174
Πίνακας 8.3.1	Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την πρώτη ομάδα. Νεογέννητα με χαμηλό κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (≥ 38 εβδομάδες, χωρίς RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία του τρίτου 24ώρου ζωής, που χρειάζεται NNPT.	Σελίδα 176
Πίνακας 8.3.2	Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την πρώτη ομάδα. Μητέρες που έχουν νεογνά με χαμηλό κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (≥ 38 εβδομάδες, χωρίς RFs)	Σελίδα 177

	(Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της μητρικής κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, του τρίτου 24ώρου ζωής τους και την ανάγκη έναρξης NNPT.	
Πίνακας 8.3.3	Πίνακες που αντιπροσωπεύουν τη δεύτερη ομάδα. Νεογνά με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (≥ 38 εβδομάδων, με RFs) or (35-37εβδομάδων, χωρίς RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, την τρίτη ημέρα ζωής τους και την ανάγκη έναρξης της NNPT.	Σελίδα 178
Πίνακας 8.3.4	Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την τρίτη ομάδα. Νεογνά με ψηλό κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδες με RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, την τρίτη ημέρα ζωής τους, που χρειάζονται έναρξη της NNPT.	Σελίδα 181
Πίνακας 8.4.1	Όλα τα στατιστικά που αφορούν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, για την περίοδο πριν από τον COVID-19 και την περίοδο αφού ξέσπασε και μετά η πανδημία COVID-19.	Σελίδα 184
Πίνακας 8.4.2.	Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) για τους μέσους όρους των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο πριν και στην περίοδο μετά την	Σελίδα 185

	COVID-19 πανδημία.	
Πίνακας 8.4.3	Τεστ Kolmogorov-Smirnov και Mann-Whitney U.	Σελίδα 186
Πίνακας 8.5.1	Εμφάνιση όλων των στατιστικών για τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, την περίοδο πριν από την πανδημία COVID-19 και την περίοδο COVID-19.	Σελίδα 188
Πίνακας 8.5.2	Mann-Whitney U Test	Σελίδα 189
Πίνακας 8.5.3	Πολλαπλή παλινδρόμηση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο πριν την πανδημία COVID-19 και την περίοδο από την έναρξη της πανδημίας COVID-19 και μετά.	Σελίδα 190
Πίνακας 8.5.4	Πολλαπλή παλινδρόμηση για τη διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν πάνω στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.	Σελίδα 191
Πίνακας 8.5.5	Πολλαπλή παλινδρόμηση για τη διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.	Σελίδα 192

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 6.1	Διάγραμμα ροής της στρατηγικής αναζήτησης άρθρων	Σελίδα 134
Σχήμα 8.1.1	Διάγραμμα διασποράς της συσχέτισης μεταξύ των μητρικών – νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.	Σελίδα 165

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη με πολυάριθμες δράσεις που δεν σχετίζονται μόνο με την υγεία των οστών και τον μεταβολισμό του ασβεστίου. Η βιταμίνη D μετατρέπεται ενζυματικά στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D), την κύρια μορφή κυκλοφορίας της βιταμίνης D. Υπάρχουν δύο (εμπορικά) διαθέσιμες μορφές, η D2 (εργοκαλσιφερόλη) και η D3 (χοληκαλσιφερόλη). Η βιταμίνη D έχει άμεση δράση στη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και των οστεοβλαστών προς σχηματισμό οστού αλλά και τον μεταβολισμό του ασβεστίου - φωσφόρου, με πιο συγκεκριμένη τη δράση της στην εντερική και τη νεφρική επαναρρόφησή τους. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο αίμα έχουν συσχετισθεί με την παθολόγηση ή και την εξέλιξη διαφόρων χρόνιων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ορισμένες μορφές καρκίνου αλλά και αυτοάνοσες παθήσεις όπως ΣΔ τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Crohn, ψωρίαση vulgaris κ.λπ. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει τη μητρική ανεπάρκεια της 25(OH)D [Vitamin D Deficiency / (VDD)] με ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη όπως προεκλαμψία, καισαρική τομή (ΚΤ), σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) και πρόωρος τοκετός ενώ στα νεογνά με αυξημένη πιθανότητα ΣΔ τύπου 1, χαμηλό βάρος γέννησης, κρίσεις υποκαλιαιμίας, μειωμένη σκελετική ανάπτυξη, χαμηλή ανοσοποίηση, μειωμένη πνευμονική ωρίμανση, βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και άλλες. Η προβιταμίνη D₃ συντίθεται μη ενζυματικά από την 7-δεϋδροχοληστερόλη του δέρματος, ύστερα από την έκθεσή του στις υπεριώδεις ακτίνες του ηλιακού φωτός. Η κατάσταση της βιταμίνης D εκτιμάται μετρώντας τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του αίματος. Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D αποτελούν έναν συνδυασμό της έκθεσης στο ηλιακό φως και της διατροφής. Η μειωμένη διαθεσιμότητα της βιταμίνης D προκύπτει από τη δευτερογενή ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D, από διαταραχές δυσαπορρόφησης του λίπους ή/και από έλλειψη του ηλιακού φωτός. Ο ήλιος διεγείρει την παραγωγή της βιταμίνης D₃ στο δέρμα, η οποία εξαρτάται άμεσα από την εποχή, την ηλικία του ατόμου, τη μελάγχρωση του δέρματος, το ποσοστό κάλυψης του σώματος του ατόμου μέσω της ένδυσης και τη χρήση προϊόντων αντηλιακής προστασίας. Η κατάσταση της βιταμίνης D στο αίμα βελτιώνεται με μια σωστή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D (βρώση λιπαρών ψαριών, εμπλουτισμένων τροφών με βιταμίνη D, όπως του γάλακτος, των χυμών πορτοκαλιού κ.λπ.). Επίσης, μια υψηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου έχει σημαντική επίδραση στη διατήρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, καθώς αυξάνει τον χρόνο ημιζωής της 25(OH)D.

Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για VDD συμπεριλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά, τα πρόωρα νεογνά, οι έγκυες, οι παντός είδους ιδρυματοποιημένοι, τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η σκουρόχρωμη φυλή, άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες (κορτικοστεροειδή, αντιεπιληπτικά, αντιφυματικά, αντιμυκητιασικά), άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, άτομα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης (νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα, κοιλιοκάκη, παγκρεατική ανεπάρκεια, ινοκυστική νόσος), άτομα που στερούνται άσκησης, με μικρότερη έκθεση στον ήλιο και οι αποκλειστικά χορτοφάγοι. Όλα αυτά τα άτομα χρειάζονται συστηματική λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνη D.

Παρόλο που η βιταμίνη D είναι εξαιρετικά σημαντική για την υγεία, η VDD είναι πολύ συχνή σε ολόκληρο τον Δυτικό κόσμο. Μάλιστα, σχετικά πρόσφατα, έγινε λόγος για ευρωπαϊκή πανδημία ανεπάρκειας της 25(OH)D. Σε αντίθεση με το αναμενόμενο για τις ανατολικές και τις νότιες μεσογειακές περιοχές και παρά τη φαινομενική ηλιοφάνεια, παρατηρείται υψηλός επιπολασμός χαμηλού status βιταμίνης D. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται «μεσογειακό παράδοξο» και όπως

διαπιστώνεται αφορά και τη χώρα μας. Η επιδημιολογική μελέτη της Ελληνικής Διατροφολογικής Εταιρείας με θέμα «Ο προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης D, σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού» αποδεικνύει πως το πρόβλημα της VDD αφορά και τη χώρα μας.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η VDD έχει θεωρηθεί από πολλούς παράγοντας εμφάνισης επιπλοκών τόσο στην ίδια τη μητέρα όσο και στο έμβρυο - νεογέννητό της. Επομένως, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D έχουν ιδιαίτερη σημασία περιγεννητικά. Η επάρκεια της 25(OH)D κατά τη διάρκεια της κύησης είναι απαραίτητη για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρυϊκού σκελετού και την εξασφάλιση των απαραίτητων αποθεμάτων στο έμβρυο. Μέχρι σήμερα, πολλές μελέτες αποκαλύπτουν μια υψηλή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D κι αυτών του νεογνού. Αυτό που μέχρι σήμερα παραμένει ασαφές είναι πώς ακριβώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ιδιαίτερα όταν υπάρχει σοβαρή έλλειψη των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αλλά και το πώς συμπεριφέρεται αυτή η συσχέτιση σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, στην οποία η ηλιοφάνεια ευνοεί τη σύνθεση της βιταμίνης D.

Σε αυτή τη διατριβή, θα προσπαθήσουμε να εκτιμήσουμε τον ρόλο της μητρικής VDD στην εμφάνιση πιθανών επιπλοκών περιγεννητικά. Επίσης, θα αξιολογηθεί ο ρόλος της μητρικής VDD, στο τέλος της εγκυμοσύνης, στη διαμόρφωση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών του νεογέννητου, υπό το πρίσμα της λήψης ή όχι προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Πιθανότατα, η μητρική VDD στην κύηση να σχετίζεται με τη μειωμένη εμβρυϊκή - νεογνική ανάπτυξη ή και τη διαφοροποίηση των νεογνικών σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Αυτό συμπεραίνεται με βάση το γεγονός πως οι εμβρυϊκές συγκεντρώσεις της 25(OH)D φαίνεται να εξαρτώνται άμεσα από τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Οι λίγες μελέτες που συσχετίζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D με τα ανθρωπομετρικά στοιχεία του νεογνού είναι αντιφατικές. Ωστόσο, στις υπάρχουσες μελέτες εντοπίζονται αρκετά σφάλματα που πολύ πιθανόν, οδηγούν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Οποσδήποτε, κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της προηγούμενης συσχέτισης σε διαφορετικές εβδομάδες κύησης, λαμβάνοντας υπόψιν τον δείκτη μάζας σώματος [Body Mass Index / (BMI)] της εγκύου (πριν και στο τέλος της κύησης) αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ανά χώρα στην οποία διεξάγεται η μελέτη, δεδομένης της διαφορετικότητας σε ηλιοφάνεια και των διαφορετικών εποχών που λαμβάνονται τα δείγματα. Επίσης, θα διερευνήσουμε την πιθανή επίδραση της μητρικής VDD στην τιμή της νεογνικής τριχοειδικής χολερυθρίνης, την τρίτη μέρα ζωής των νεογέννητων. Έως σήμερα, οι μελέτες που έχουν διερευνήσει την παραπάνω συσχέτιση είναι ελάχιστες και αφορούν κατά κύριο λόγο, ασιατικό και όχι μεσογειακό πληθυσμό. Οποσδήποτε, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες για την αποσαφήνιση του ρόλου των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην παθογένεση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Τέλος, θα αποτιμήσουμε τον επιπολασμό της μητρικής και της νεογνικής VDD στην Ελλάδα, αξιολογώντας τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο τέλος την κύησης, λαμβάνοντας υπόψιν την επίδραση των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D που χορηγήθηκαν στην εγκυμοσύνη. Σκοπός της μελέτης μας είναι να ερμηνευτεί αν τελικά, η συστηματική εισαγωγή των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D βοηθά στη μείωση των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά. Τα δείγματα αίματος που συγκεντρώθηκαν, αναλύθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου, με τη σύμφωνη γνώμη της διευθύντριας του βιοχημικού τμήματος, κυρίας Τσελέπη, του τομέα και της διοίκησης του νοσοκομείου. Το πρωτόκολλο της μελέτης αξιολογήθηκε και εγκρίθηκε από το

επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου. Η μελέτη μας αφορούσε μόνο Ελληνίδες έγκυες ή Ευρωπαϊκές έγκυες που γεννήθηκαν ή διαμένουν μόνιμα στην Ελλάδα για παραπάνω από μια δεκαετία, επωφελούμενες από τον μεσογειακό ήλιο της χώρας μας. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 248 ζεύγη υγιών Ελληνίδων μητέρων και των νεογνών τους. Επιλέξαμε να κάνουμε μια συγχρονική μελέτη συσχέτισης (cross-sectional study), καθώς προσδιορίσαμε τον ρόλο των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D πάνω στα μητρικά και στα νεογνικά αποτελέσματα της κύησης, μόνο τη συγκεκριμένη στιγμή του τοκετού και όχι σε όλο το διάστημα της κύησης. Οι έγκυες που προσήλθαν και γέννησαν στη Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του «Τζανείου», χωρίστηκαν σε αυτές που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D των 400-800 IU μαζί με ασβέστιο και σε αυτές που δεν λάμβαναν κανενός είδους συμπλήρωμα, για να εκτιμηθεί η δράση των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Τα δεδομένα που αφορούσαν τις μητέρες συλλέχθηκαν στην έναρξη του τοκετού (στο τέλος της κύησης) ενώ αυτά που αφορούσαν τα νεογνά συλλέχθηκαν αμέσως μετά τη γέννηση. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D προσδιορίστηκαν διαμέσου αιμοληψίας. Τα δείγματα αίματος των μητέρων λήφθηκαν από τις μάιες του τμήματος στην παραλαβή των επιτόκων. Τη μητέρα συνόδευε πάντα ιστορικό με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της, το BMI της στην αρχή της εγκυμοσύνης, τη μεταβολή του βάρους της στην κύηση, τυχόν προϋπάρχοντα της κύησης νοσήματα, τις διατροφικές της συνήθειες, τον τρόπο ζωής της, το μορφωτικό της επίπεδο, την κοινωνικό-οικονομική της κατάσταση, τυχόν χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων και την καταγραφή πιθανών επιπλοκών στην παρούσα κύηση. Τα ζεύγη μητέρας - νεογνού κατηγοριοποιήθηκαν ανά εποχή σε δύο ομάδες (άνοιξη – καλοκαίρι, χειμώνας – φθινόπωρο). Επίσης, προσδιορίστηκαν και αξιολογήθηκαν οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ομφάλιου λώρου, αμέσως μετά την απολίνωσή του και της τριχοειδικής χολερυθρίνης των νεογέννητων, την τρίτη μέρα ζωής τους. Κατά τη γέννηση, καταγράφηκαν το φύλο και τα βιομετρικά στοιχεία των νεογνών όπως το ύψος, το βάρος, η περίμετρος κεφαλής, η περίμετρος κοιλιάς, η περίμετρος θώρακα, το μήκος του μηριαίου και το μήκος του αντιβραχίου. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ενδοκρινολογική Εταιρεία (American Endocrinology Society), οι επίτοκες χωρίστηκαν σε εκείνες που είχαν: α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (21-29 ng/ml) γ) ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 20 ng/ml) και δ) σοβαρά ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (< 12 ng/ml). Σύμφωνα με τα κριτήρια επάρκειας της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (American Pediatric Endocrinology Society), τα νεογνά των μητέρων της κάθε κατηγορίας χωρίστηκαν κι αυτά, όπως και οι μητέρες τους, σε νεογνά με α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml), β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (16-29 ng/ml), γ) ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 15 ng/ml) και δ) σοβαρά ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D ($< 12,5$ ng/ml).

Εν τέλει, με τη διατριβή αυτή, έχουμε σκοπό να προσφέρουμε στην επιστημονική κοινότητα την υπάρχουσα γνώση για τη βιταμίνη D, την οποία οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να χρησιμοποιήσουν, για να προσφέρουν τα μέγιστα στην πρόληψη της VDD, στη θεραπεία της, και στην αποφυγή των ανεπιθύμητων επιπλοκών της.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with numerous actions that are not only related to bone health and calcium metabolism. Vitamin D is enzymatically converted in the liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), the major circulating form of vitamin D. There are two (commercially) available forms, D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). Vitamin D has a direct effect on the differentiation of chondrocytes and osteoblasts, for bone formation, but also on calcium-phosphorus metabolism, with a more specific effect on their intestinal and renal re-absorption. Low levels of 25(OH)D in the blood have been associated with the pathogenesis or progression of various chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) type 2, metabolic syndrome, obesity, cardiovascular diseases, some forms of cancer, but also autoimmune diseases such as type 1 DM, multiple sclerosis, Crohn's disease, psoriasis vulgaris, etc. Several studies have associated maternal 25(OH)D deficiency [Vitamin D Deficiency / (VDD)] with adverse pregnancy outcomes such as pre-eclampsia, Caesarean section, gestational diabetes mellitus (GDM) and premature delivery, while in newborns with increased possibility of type 1 DM, low birth weight, hypokalemia attacks, reduced skeletal growth, low immunity, reduced lung maturation, bronchial asthma, allergic rhinitis and others. Pro-vitamin D₃ is synthesized nonenzymatically from the 7-dehydrocholesterol of the skin, after its exposure to the ultraviolet rays of sunlight. Vitamin D status is assessed by measuring blood 25(OH)D concentrations. 25(OH)D concentrations are a combination of sunlight exposure and diet. Reduced availability of vitamin D results from secondary insufficient dietary intake of vitamin D, fat malabsorption disorders, and/or lack of sunlight. The sun stimulates the production of vitamin D₃ in the skin, which directly depends on the season, the person's age, skin pigmentation, the percentage of the person's body coverage through clothing and the use of sun protection products. The vitamin D status in the blood improves with a proper dietary intake of vitamin D (eating oily fish, vitamin D-fortified foods, milk, orange juices, etc.). Also, a high dietary calcium intake has a significant effect on the maintenance of 25(OH)D concentrations, as it increases the half-life of 25(OH)D.

High-risk groups for VDD include the elderly, children, premature infants, pregnant women, institutionalized people of all kinds, people with low educational levels, dark-skinned people, people taking medications (corticosteroids, anti-epileptics, anti-tuberculosis, anti-fungals), people with liver failure, people with malabsorption syndrome (Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease, pancreatic insufficiency, fibro-cystic disease), people who lack exercise, with less sun exposure and exclusively vegetarians. All these people need a systematic intake of food supplements with vitamin D.

Although vitamin D is extremely important for health, VDD is very common throughout the Western world. In fact, recently, there was talk of a European pandemic of 25(OH)D deficiency. Contrary to what was expected for the eastern and southern Mediterranean regions and despite the apparent sunshine, a high prevalence of low vitamin D status is observed. This phenomenon is called the "Mediterranean paradox" and as it turns out, it also concerns our country. Although Greece is characterized by prolonged sunshine, most Greeks seem to show a high percentage of VDD. The epidemiological study of the Hellenic Nutrition Society on the topic "The determination of vitamin D levels in a sample of the Greek population" proves that the problem of VDD concerns our country as well.

As mentioned above, VDD has been considered by many as a factor in the occurrence of complications both in the mother herself and in her fetus-newborn. Therefore, 25(OH)D concentrations are of particular importance perinatally. Adequacy of 25(OH)D during pregnancy is necessary for the normal development of the fetal skeleton and ensuring the necessary reserves in the fetus. To date, many studies reveal a high correlation of maternal 25(OH)D concentrations with those of the newborn. What remains unclear to date is how exactly they interact with each other, especially when there is a severe lack of maternal 25(OH)D concentrations, but also how this correlation behaves in a Mediterranean country like Greece, in which sunshine favors vitamin D synthesis.

In this study, we will try to assess the role of maternal VDD in the occurrence of possible perinatal complications. Also, the role of maternal VDD, at the end of pregnancy, in shaping the somatometric characteristics of the newborn will be assessed, in the light of receiving or not prenatal vitamin D supplementation. It is likely that maternal VDD in pregnancy is associated with reduced fetoneonatal development or the differentiation of neonatal somatometric characteristics. This is inferred based on the fact that fetal 25(OH)D concentrations appear to be directly dependent on maternal 25(OH)D concentrations. The few studies relating maternal 25(OH)D concentrations to neonatal anthropometrics are contradictory. However, several errors are found in the existing studies, which may lead to different conclusions. In any case, it is considered necessary to study the previous correlation in different weeks of pregnancy, taking into account the body mass index (BMI) of the pregnant woman (before and at the end of pregnancy) but also the interpretation of the results by country in which the study is conducted, given the difference in sunshine and the different times the samples are taken. Also, we will investigate the possible effect of maternal VDD on the value of neonatal capillary bilirubin, on the third day of life of the newborns. To date, the studies that have investigated the above association are few and mainly concern an Asian and not a Mediterranean population. Certainly, more prospective studies are needed to clarify the role of maternal 25(OH)D concentrations in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia. Finally, we will assess the prevalence of maternal and neonatal VDD in Greece, assessing maternal 25(OH)D concentrations at the end of pregnancy, taking into account the effect of prenatal vitamin D supplementation administered during pregnancy. The aim of our study is to interpret, if finally, the systematic introduction of prenatal vitamin D supplements helps to reduce unwanted pregnancy complications.

The present study was carried out at the "Tzaneio" General Hospital of Piraeus. The blood samples collected were analyzed in the biochemical laboratory of the hospital, with the consent of the director of the biochemical department, Mrs. Tselepi, the sector and the hospital administration. The study protocol was reviewed and approved by the hospital's scientific board. Our study only concerned Greek pregnant women or pregnant women who were born or have been living permanently in Greece, for more than a decade, benefiting from the Mediterranean sun of our country. Data were collected from 248 pairs of healthy Greek mothers and their newborns. We chose to do a cross-sectional study, as we determined the role of maternal 25(OH)D concentrations on maternal and neonatal pregnancy outcomes, only at the specific moment of delivery and not throughout pregnancy. The pregnant women who came and gave birth at the Obstetrics and Gynecology clinic of "Tzaneio", were divided into those who received a vitamin D supplement of 400-800 IU together with calcium and those who did not receive any type of supplement, in order to assess the effect of prenatal of vitamin D supplementation. Data on mothers were collected at the

onset of labor while those on neonates were collected immediately after birth. Maternal 25(OH)D concentrations were determined by blood sampling. The blood samples of the mothers were taken by the midwives. The mother was always accompanied by a history with her demographic characteristics, her phenotypic characteristics, her BMI at the beginning of the pregnancy, the change in her weight during pregnancy, any preexisting diseases of the pregnancy, her eating habits, her lifestyle, her educational level, her socioeconomic situation, any use of pharmaceutical preparations and the recording of possible choices in the present pregnancy. The mother-newborn pairs were categorized by season into two groups (Spring – Summer, Winter – Autumn). Also, neonatal 25(OH)D concentrations of the umbilical cord at birth, immediately after its ligation, and capillary bilirubin, on the third day of life of the newborns, were determined and evaluated. At birth, neonates' sex and biometrics such as height, weight, head circumference, abdominal circumference, chest circumference, femur length and forearm length were recorded. According to the American Endocrinology Society, patients were divided into those with: a) adequate 25(OH)D concentrations (>30 ng/ml) b) insufficient 25(OH)D concentrations (21-29 ng/ml) c) deficient 25(OH)D concentrations (<20 ng/ml) and d) severely deficient 25(OH)D concentrations (<12 ng/ml). According to the adequacy criteria of the American Pediatric Endocrinology Society, the newborns of the mothers of each category were divided, like their mothers, into newborns with a) adequate of 25(OH)D concentrations (>30 ng /ml), b) deficient of 25(OH)D concentrations (16-29 ng/ml), c) lack of 25(OH)D concentrations (\leq 15 ng/ml) and d) severely lack of (<12.5 ng/ml ml).

Finally, with this investigation, we aim to provide the scientific community with the existing knowledge about vitamin D, which health professionals can use, to offer the maximum in the prevention of VDD, its treatment, and the avoidance of its unwanted complications.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	11-14
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	15-21
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	22
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	23-25
ABSTRACT	26-28

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ D - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	___
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	37-39
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ - ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	39-42
1.3 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ D;	42-43
1.4 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	43-44
1.5 ΠΑΡΑΓΩΓΗ – ΠΗΓΕΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	44-50
1.6 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D2 – ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D3	51
1.7 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	52-54
1.8 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΣΩΜΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ	54-55
1.9 ΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	55-58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΙΜΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ 25(OH)D	59
2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ 25(OH)D	60-62
ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΤΙΣ ΕΓΚΥΕΣ	
2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D - ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	62-65
2.3.1 ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	65-68
2.3.2 ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	68-69
2.3.3 ΚΑΠΝΙΣΜΑ – ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΟΙ ΡΥΠΟΙ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	69-70
2.3.4 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	70

2.3.5 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	70-73
2.3.6 ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	73-74
2.3.7 ΒΡΕΦΗ ΠΟΥ ΘΗΛΑΖΟΥΝ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	74-75
2.3.8 ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	75
2.3.9 ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	76
2.4 ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΟ ΖΕΥΓΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ - ΝΕΟΓΝΟΥ	76-78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	79-80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	81
4.1 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ - ΩΦΕΛΕΙΑ	81
4.2 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	81-82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	
5.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	83-90
5.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ	91-98
5.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ - ΝΕΟΓΝΟΥ	99-108
5.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΣΔΚ)	109-116
5.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ	117-120
5.6 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΛΟΧΕΙΑΣ	121
5.7 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ	122
5.8 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ	123
5.9 ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	
5.9.1 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ DNA ΕΓΚΥΩΝ - ΕΜΒΡΥΩΝ - ΑΠΟΓΟΝΩΝ	123
5.9.2. ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ	124
5.9.3 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	124
5.9.4 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΟΞΕΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ - ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΣΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	125-126

5.9.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ	126-127
5.10 ΑΛΛΑ ΟΦΕΛΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	128-130
5.10.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ IVF	130
5.10.2 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΟΣΤΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	130
5.10.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	130-131
5.10.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΕΣ	131
5.10.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ COVID-19	131-132
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΟΥ GDM	
6.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	133
6.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	133
6.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	133
6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΑΡΘΡΩΝ	134
6.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	134-141
6.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	142
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	
7.1 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	145
7.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ	145-146
7.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	146
7.4 ΣΧΕΔΙΑΜΟΣ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ / ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ	146-149
7.5 ΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ	149-150
7.6 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	150-158
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
8.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ 25(OH)D - ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	159-166

8.2	Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΗΣ 25(OH)D ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ - ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	167-174
8.3	Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΜΕ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ, ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΜΕΡΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΩΝ	175-182
8.4	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΠΑΝΩ ΣΤΙΣ ΜΗΤΡΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D, ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ, ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	183-186
8.5	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΠΑΝΩ ΣΤΙΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D, ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ, ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	187-192
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ		
9.1	Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	193-198
9.2	Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ VDD ΜΕ ΤΑ ΜΙΚΡΟΤΕΡΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	198-200
9.3	Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ VDD ΜΕ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ	200-201
9.4	ΟΙ ΜΗΤΡΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΟΥ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ	201-202
9.5	ΟΙ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΟΥ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ	202-204
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ		205-207
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΣΤΙΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΓΙΝΕΙ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ		207
ΠΗΓΕΣ (REFERENCES)		209-235
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ		
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ / ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ - ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΓΟΝΕΩΝ		237-252
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΑΔΕΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		253-260
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ		261-264
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΑΪΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ		265-268

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5. ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΡΘΡΩΝ

ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ / ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ (CERTIFICATES) ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

ΑΠΟ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

269-282

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6. ΑΥΤΟΥΣΙΑ ΑΡΘΡΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΕ
ΜΟΡΦΗ PDF

283-362

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ D - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών για τη βιταμίνη D είναι ιδιαίτερα αυξημένο. Πλέον, γνωρίζουμε πως η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου και του μεταβολισμού των οστών (Sizar et al 2023) στα ανώτερα σπονδυλωτά. Η βιταμίνη D μετατρέπεται ενζυματικά στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D), την κύρια μορφή κυκλοφορίας της εν λόγω βιταμίνης. Έπειτα, η 25(OH)D μετατρέπεται στα νεφρά στη βιολογικά ενεργή μορφή της, την 1άλφα,25-διυδροξυβιταμίνη D3 [1α,25-dihydroxyvitamin D3] / (1α,25(OH)2D3)] (DeLuca 2004). Υπάρχουν δύο (εμπορικά) διαθέσιμες μορφές, η D2 (εργοκαλσιφερόλη) και η D3 (χοληκαλσιφερόλη). Η 1α,25(OH)2D3 δρα ως πυρηνική ορμόνη, ενεργοποιώντας τον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D [Vitamin D Receptor / (VDR)]. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη D έχει πολυάριθμες δράσεις που δεν σχετίζονται μόνο με την υγεία των οστών και τον μεταβολισμό του ασβεστίου. Η βιταμίνη D έχει άμεση δράση στη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και των οστεοβλαστών προς σχηματισμό οστού αλλά και τον μεταβολισμό του ασβεστίου – φωσφόρου, με πιο συγκεκριμένη τη δράση της στην εντερική και νεφρική επαναρρόφησή τους. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στο αίμα έχουν συσχετισθεί με την παθολόγηση ή και την εξέλιξη διαφόρων χρόνιων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 (Lo et al 2019), (Mousa et al 2015), το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία (Echida et al 2012), τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Mousa et al 2015), (Skaaby et al 2017), ορισμένες μορφές καρκίνου (Brown et al 2019) αλλά και αυτοάνοσες παθήσεις όπως ΣΔ τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Crohn, ψωρίαση vulgaris κ.λπ. (Murdaca et al 2019). Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χαμηλή βιταμίνη D της εγκύου μητέρας με ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη όπως προεκλαμψία, καισαρική τομή (ΚΤ), σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ) (Lo et al 2019) και πρόωρος τοκετός (Amegah et al 2017) ενώ στα νεογνά, με αυξημένη πιθανότητα ΣΔ τύπου 1, χαμηλό βάρος γέννησης, κρίσεις υποκαλιαιμίας, μειωμένη σκελετική ανάπτυξη, χαμηλή ανοσοποίηση, μειωμένη πνευμονική ωρίμανση (Lo et al 2019), βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και άλλες (Urrutia et al 2012).

Η βιταμίνη D, διαμέσου της ενεργοποίησης του VDR της, έχει άμεσες επιδράσεις στο επιγονιδίωμα και στην έκφραση περισσότερων από 1000 γονιδίων, στους περισσότερους ανθρώπινους ιστούς και κυτταρικούς τύπους (Carlberg 2019). Όταν η βιταμίνη D συνδεθεί με τον VDR της, επηρεάζει κατευθείαν, τη λειτουργία μεγάλου μέρους αυτών των γονιδίων. Αν λάβουμε υπ' όψιν ότι, παγκοσμίως, πάνω από 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι, όλων των εθνικοτήτων και των ηλικιακών ομάδων, παρουσιάζουν ανεπάρκεια της βιταμίνης D [Vitamin D Deficiency / (VDD)], λόγω της χαμηλής έκθεσής τους στον ήλιο ή και της ανεπαρκούς διατροφικής τους πρόσληψης, είναι εύκολο

να αντιληφθεί κανείς τη σημαντικότητα αυτής της βιταμίνης (Nair et al 2012). Οι Ramagopalan et al (2010) εντόπισαν 2776 γονιδιοματικές θέσεις που καταλαμβάνονταν από τον VDR. Από μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος, οι θέσεις δέσμωσης των VDR που ταυτοποιήθηκαν, ανευρίσκονταν κοντά σε γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο ή με κάποια αυτοάνοσα νοσήματα. Αξιοσημείωτα γονίδια που ανακαλύφθηκαν και περιλάμβαναν αρκετές θέσεις δέσμωσης VDR ήταν το IRF8 που σχετίζεται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας και το PTPN2 που σχετίζεται με τη νόσο του Crohn (Ramagopalan et al 2010).

Παρόλο που πλέον, γνωρίζουμε πόσο σημαντική είναι η βιταμίνη D για την υγεία του οργανισμού, η ανεπάρκειά της σε ολόκληρο τον Δυτικό κόσμο είναι πολύ συχνή. Μάλιστα πρόσφατα, έγινε λόγος για «ευρωπαϊκή πανδημία» (Cashman et al 2016). Σε αντίθεση με το αναμενόμενο για τις ανατολικές και τις νότιες μεσογειακές περιοχές και παρά τη φαινομενική ηλιοφάνεια, παρατηρείται υψηλός επιπολασμός χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D (Manios et al 2018). Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται «μεσογειακό παράδοξο» και όπως διαπιστώνεται αφορά και τη χώρα μας. Η επάρκεια ενός ατόμου σε βιταμίνη D μπορεί να εκτιμηθεί μετρώντας τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού του. Η βιταμίνη D είναι η βιταμίνη του ήλιου που παράγεται στη γη για πάνω από 500 εκατομμύρια χρόνια (Wacker & Holick 2013). Κατά την έκθεση στο ηλιακό φως, η 7-δεϋδροχοληστερόλη [7-dehydrocholesterol / (7-DHEA)] του δέρματος απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία B [ultraviolet B / (UVB)] και μετατρέπεται σε προβιταμίνη D3, η οποία με τη σειρά της ισομερίζεται σε βιταμίνη D3 (Wacker & Holick 2013). Η προβιταμίνη D3 και η βιταμίνη D3 απορροφούν επίσης, την UVB και μετατρέπονται σε μία ποικιλία φωτοπροϊόντων, μερικά από τα οποία έχουν μοναδικές βιολογικές ιδιότητες (Wacker & Holick 2013). Η παραγωγή της βιταμίνης D ποικίλει ανάλογα με την ηλικία (Webb 2006), τη μέλαγχρωση του δέρματος (Webb 2006), το στυλ της ένδυσης και τη χρήση του αντηλιακού (Springbett et al 2010), με το τελευταίο να μειώνει, αλλά να μην καταργεί τελικά, την παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα (Lips et al 2014). Η παραγωγή της βιταμίνης D δύναται να βελτιωθεί με την υψηλότερη διατροφική πρόσληψη του ασβεστίου, η οποία και ασκεί επίδραση στη διατήρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού του αίματος, αυξάνοντας τον χρόνο ημιζωής της 25(OH)D (Lips et al 2014). Στις περισσότερες χώρες, η σύσταση στον πληθυσμό για τη διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D είναι ένας επιθυμητός συνδυασμός της ηλιακής έκθεσης, της διατροφής, της κατανάλωσης εμπλουτισμένων τροφίμων με βιταμίνη D και της λήψης βιταμινούχων συμπληρωμάτων με βιταμίνη D, καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Η εποχική διακύμανση των 25(OH)D συγκεντρώσεων στον ορό των ενηλίκων είναι μεταξύ 10 - 20 nmol/l και σχεδόν απουσιάζει στον γηραιό πληθυσμό (Lips et al 2014). Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για VDD συμπεριλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι (Meehan & Pencskofer 2014), τα παιδιά (Haimi & Kremer 2017), τα πρόωρα νεογνά, οι έγκυες, οι παντός είδους ιδρυματοποιημένοι, τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (Parva et al 2018), η σκουρόχρωμη φυλή** (Ames et al 2021), άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες (κορτικοστεροειδή, αντιεπιληπτικά, αντιφυματικά, αντιμυκητιασικά), άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, άτομα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης (νόσος του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, κοιλιοκάκη, παγκρεατική ανεπάρκεια, ινοκυστική νόσος) (Dedeoglu et al 2014), άτομα που στερούνται άσκησης, με μικρότερη έκθεση στον ήλιο*** και οι αποκλειστικά χορτοφάγοι (Chan et al 2009). Όλα αυτά τα άτομα χρειάζονται συστηματική λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνη D (Holick et al 2011).

* Είναι η ασθένεια που ορίζεται από την ελαττωματική ασβεστοποίηση των οστών, πριν από το κλείσιμο της επιφύσεως, η οποία προκαλείται από την ανεπάρκεια ή τον μειωμένο μεταβολισμό της βιταμίνης D, του φωσφόρου ή και του ασβεστίου (Liberman 2008). Η διατροφική ραχίτιδα έχει

τόσο σκελετικές όσο και εξωσκελετικές εκδηλώσεις (Wheeler et al 2019). Παρόλο που οι σκελετικές εκδηλώσεις της ραχίτιδας είναι πιο αναγνωρισμένες και οι εξωσκελετικές της επιπλοκές είναι πολύ χαρακτηριστικές, οι οποίες αρκετά συχνά περιλαμβάνουν υπασβεστιαστικές κρίσεις αλλά και μυοκαρδιοπάθεια, με αρκετούς αναφερόμενους θανάτους (Wheeler et al 2019).

** Οι Αφροαμερικανοί έχουν 15-20 φορές υψηλότερο επιπολασμό για σοβαρή VDD (Ames et al 2021).

*** Σε όλο το Ηνωμένο Βασίλειο, οι λευκοί Καυκάσιοι χρειάζονται περίπου 9 λεπτά ημερήσιας έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, μεσημεριανές ώρες, από τον Μάρτη έως τον Σεπτέμβρη, για να διατηρήσουν συγκεντρώσεις της 25(OH)D >25 ng/mL στη διάρκεια του χειμώνα. Προϋπόθεση για τη διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αποτελεί η έκθεση των πρήχων και των ποδιών, την περίοδο από τον Ιούνιο έως και τον Αύγουστο, ενώ στους υπόλοιπους πιο δροσερούς μήνες, η προϋπόθεση καλύπτεται από την απλή έκθεση των χεριών και του προσώπου. Παρότι ήδη ειπώθηκε, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, η έκθεση μόνο των χεριών και του προσώπου δεν πληροί τις απαιτήσεις για τη διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Webb et al 2018).

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ - ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι πρώιμες περιγραφές της βιταμίνης D αναγνωρίστηκαν σε πρώιμα ρωμαϊκά και ελληνικά ιατρικά κείμενα του 1ου και του 2ου μετά Χριστόν (μ.Χ.) αιώνα (αι.) (Wheeler et al 2019). Ενδεικτικές σκελετικές διαταραχές της παιδικής ραχίτιδας και της οστεομαλακίας των ενηλίκων ανευρέθηκαν σε αρχαιολογικά αρχεία της Γαλλίας του 4ου αι. (Wheeler et al 2019), της Κίνας του 8ου αι. (Mays 2018), της Ιταλίας του 16ου αι., του Roman Dorst, του United Kindom (UK) και του Medieval North Yorkshire (UK) (Wheeler et al 2019). Οι πρώτες ουσιαστικές αναφορές για τη νόσο προέρχονται από τα μέσα του 17ου αι., όταν οι Daniel Whistler (1645), Arnold Boot (1649), John Mayow (1668) και Francis Glisson (1650) (με τη μεγαλύτερη επιρροή) παρείχαν σαφείς κλινικές περιγραφές της ραχίτιδας, οι οποίες βασιζόνταν σε περιπτώσεις Άγγλων ασθενών (Mays 2018). Οι Άγγλοι γιατροί Daniel Whistler (1645) και Francis Glisson (1650) περιέγραψαν τις χαρακτηριστικές σκελετικές διαταραχές της ραχίτιδας λόγω κοινωνικοοικονομικών συνθηκών (Wheeler et al 2019). Ο υπερπληθυσμός, η αύξηση των εξειδικευμένων επαγγελματιών σε εσωτερικούς χώρους, η κακή ποιότητα του αέρα (αιθαλομίχλη) και η μειωμένη διατροφική πρόσληψη του ασβεστίου (μέσω της αυξανόμενης κατανάλωσης του ψωμιού) συνέβαλαν στη VDD και την επακόλουθη ραχίτιδα (Wheeler et al 2019).

Παρά τις τότε λεπτομερείς, επιστημονικές περιγραφές της ραχίτιδας, η παθοφυσιολογία της παρέμενε ελάχιστα κατανοητή (Wheeler et al 2019). Όμως, από τον 17ο έως τον 19ο αι., οι περιπτώσεις της ραχίτιδας έδειχναν να αυξάνονται σημαντικά, κάτι που συνέπιπτε χρονικά με τη βιομηχανική επανάσταση («το πρώτο κύμα ραχίτιδας») (Wheeler et al 2019). Η σύγχρονη ιστορία της βιταμίνης D ξεκίνησε στα μέσα του 1800 (Mohr 2009), όταν παρατηρήθηκε πως τα παιδιά της πόλης συγκριτικά με τα παιδιά της υπαίθρου εμφάνιζαν πολύ συχνότερα ραχίτιδα* (Mohr 2009). Η βιταμίνη D έγινε γνωστή ως επακόλουθο των ερευνητικών προσπαθειών των Mellanby (1989), McCollum et al (1922), Steenbock (1924) και Windaus et al (1936). Σήμερα, είναι πλέον γνωστό πως η VDD προκαλεί τη ραχίτιδα (Rajakumar 2003). Ωστόσο, τη δεκαετία του 1920, η ακριβής αιτιολογία της ραχίτιδας παρέμενε άγνωστη (Rajakumar 2003). Τότε ήταν που ο Mellanby ανησύχησε εξαιτίας της εξαιρετικά υψηλής συχνότητας εμφάνισης της ραχίτιδας στο Ηνωμένο Βασίλειο και ειδικότερα στη Σκωτία (Carswell & Fraser 2022). Στην πραγματικότητα, η ασθένεια αποκαλούνταν ως «η

αγγλική ασθένεια» (Carswell & Fraser 2022), (Zhang et al 2016). Οι Mellanby και McCollum κατάφεραν να πετύχουν την πειραματική ραχίτιδα. Ήταν οι πρώτοι που υποστήριξαν την ιδέα πως ίσως αυτή να οφείλεται σε διατροφική έλλειψη (Carswell & Fraser 2022). Οι δυο τους χρησιμοποίησαν με έξυπνο τρόπο τη διατροφή που κατανάλωναν οι Σκωτσέζοι, οι οποίοι είχαν και την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ραχίτιδας. Πειραματικά, τάζαν σκυλιά με τη διατροφή των Σκωτσέζων, σε εσωτερικούς χώρους και μακριά από το φως του ήλιου (DeLuca 2014). Ως τροφή χρησιμοποιούσαν κυρίως πλιγούρι βρώμης (DeLuca 2014). Σύντομα, τα σκυλιά ανέπτυξαν ραχίτιδα, η οποία ήταν πανομοιότυπη με την ανθρώπινη ασθένεια (DeLuca 2014). Επίσης, ο Mellanby διαπίστωσε πως όταν χορηγούσε μουρουνέλαιο θεράπευε τη ραχίτιδα. Επομένως, υπέθεσε ότι η βιταμίνη Α που εμπεριείχε το μουρουνέλαιο, ίσως και να ήταν υπεύθυνη για την πρόληψη της ραχίτιδας (DeLuca 2014). Ο McCollum, που εκείνο τον καιρό είχε εγκαταλείψει προσωρινά το Ουισκόνσιν (State of Wisconsin) και είχε μετακομίσει στο Πανεπιστήμιο Τζον Χόπκινς [Johns Hopkins University / (JHU)], αποφάσισε να δοκιμάσει την υπόθεση η βιταμίνη Α να είναι υπεύθυνη για τη θεραπεία της ραχίτιδας. Ρίχνοντας φυσαλίδες οξυγόνου εντός του μουρουνέλαιου, κατέστρεψε τη βιταμίνη Α. Με δεδομένο πλέον ότι η βιταμίνη Α είχε καταστραφεί, διαπίστωσε πως το νέο παρασκεύασμα ενώ δεν ήταν πλέον σε θέση να αποτρέπει την ξηροφθαλμία και την ανεπάρκεια της βιταμίνης Α, παρ' όλα αυτά συνέχιζε να διατηρεί την ικανότητά του να θεραπεύει τη ραχίτιδα. Έτσι λοιπόν, κατέληξε στο συμπέρασμα πως είχε φτάσει στην ανακάλυψη μιας νέας, ξεχωριστής βιταμίνης, της τέταρτης κατά σειρά ανακάλυψης, η οποία γι' αυτόν τον λόγο, επονομάστηκε βιταμίνη D. Πλέον, φαινόταν σχεδόν ξεκάθαρα πως η βιταμίνη D ήταν αυτή που θεράπευε τη ραχίτιδα (Carswell & Fraser 2022). Ο McCollum απομόνωσε τη βιταμίνη D και ο Windaus τις πρόδρομες ουσίες της (Mohr 2009). Και οι δύο βραβεύτηκαν με το βραβείο Νόμπελ (Mohr 2009).

Λίγα χρόνια αργότερα, αναφέρθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της έκθεσης στον ήλιο και της συχνότητας εμφάνισης της ραχίτιδας (Carswell & Fraser 2022). Ο Steenbock (1924), του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν, πραγματοποίησε μια εργασία σε μικρά ζώα. Το 1916, αυτός έτυχε να εργάζεται σε κτήμα με κασίκες. Τότε ήταν που διαπίστωσε πως αυτές είχαν θετικό ισοζύγιο ασβεστίου, όταν λιάζονταν στον καλοκαιρινό ήλιο και περιφέρονταν σε εξωτερικούς χώρους. Αντίθετα, αν αυτές κρατούνταν σε εσωτερικούς χώρους, κατά τη διάρκεια του χειμώνα, απουσία ηλιακού φωτός, έφεραν αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Έτσι, ο Steenbock έκανε μια συνειρμική σύνδεση μεταξύ του ηλιακού φωτός και της κατακράτησης του ασβεστίου. Με αυτό το υπόβαθρο, άρχισε να ακτινοβολεί αρουραίους, την τροφή τους και τον αέρα των κλουβιών τους με UV ακτινοβολία. Με αυτόν τον τρόπο, διαπίστωσε πως η ακτινοβολία όχι μόνο των αρουραίων αλλά και της τροφής τους, δυνητικά, θα μπορούσε να αποτρέπει ή και να θεραπεύει τη ραχίτιδα. Ακόμη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα ανενεργό λιπίδιο της διατροφής και του δέρματος δύναται να μετατρέπεται από το υπεριώδες φως σε μια δραστική, αντιραχιτική ουσία (DeLuca 2014). Τελικά, οι Hess και Weinstock επιβεβαίωσαν πως πράγματι, η ακτινοβολία μπορούσε να αποτρέπει τη ραχίτιδα (DeLuca 2014).

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, με την ανακάλυψη της βιταμίνης D και την οριοθέτηση των αντιραχιτικών ιδιοτήτων του μουρουνέλαιου, κατέστη δυνατή όχι μόνο η θεραπεία αλλά και η εξάλειψη της ραχίτιδας στις Ηνωμένες Πολιτείες (Rajakumar 2003). Οι Askew et al (1931) απομόνωσαν τη βιταμίνη D2 διαμέσου της ακτινοβόλησης της εργοστερόλης. Οι Windaus et al (1935) απομόνωσαν την 7-DHEA και οι Windaus και Bock (1937) αναγνώρισαν τη βιταμίνη D3 (DeLuca 2014). Άλλοι επιστήμονες παρατήρησαν πως σε ηλιόλουστα μέρη εμφανίζονταν

χαμηλότερα ποσοστά συνολικής θνησιμότητας από όλους τους καρκίνους (Mohr 2009). Παρ' όλα αυτά, αυτές οι παρατηρήσεις πέρασαν σε μεγάλο βαθμό απαρατήρητες και η έρευνα παρέμεινε στάσιμη έως και το 1970, όταν και δημιουργήθηκαν χάρτες των ποσοστών της θνησιμότητας από καρκίνο (Mohr 2009). Το 1980, οι Cedric και Frank Garland, του Πανεπιστημίου JHU, μέσω της μελέτης αυτών των χαρτών, πιθανολόγησαν πως η βιταμίνη D ασκούσε προστατευτική δράση εναντίον του καρκίνου του παχέος εντέρου και ίσως, η πρόσληψη του ασβεστίου πιθανόν να μείωνε περαιτέρω τη συχνότητα εμφάνισής του (Mohr 2009). Στις δεκαετίες του 1930 και του 1940, η βιταμίνη D υπήρξε τόσο δημοφιλής που μια μεγάλη ποικιλία τροφίμων, ποτών αλλά και προϊόντων προσωπικής περιποίησης εμπλουτίστηκαν με βιταμίνη D (Wacker & Holick 2013). Σε αυτά τα προϊόντα περιλαμβάνονταν το γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η σόδα, η μύρα, το χοτ ντογκ, η κρέμα, ακόμη και το σαπούνι και ο αφρός ξυρίσματος (Wacker & Holick 2013). Όμως, στις αρχές της δεκαετίας του 1950 παρατηρήθηκε ένα ξέσπασμα υπερασβεστιαμίας στα βρέφη, τα οποία εμφάνιζαν όψη ξωτικών, καρδιακά προβλήματα και νοητική υστέρηση. Αυτό το ξέσπασμα υπερασβεστιαμίας οδήγησε το Βασιλικό Κολέγιο Ιατρών σε μια νέα έρευνα, σχετικά με την τοξικότητα της βιταμίνης D (Wacker & Holick 2013). Ωστόσο, τα βρέφη ήταν πολύ πιθανόν να είχαν υπερευαισθησία στη βιταμίνη D και εξαιτίας αυτού να εμφάνιζαν το σύνδρομο Williams, το οποίο σχετίζεται με όψεις ξωτικών, νοητική υστέρηση, καρδιακά προβλήματα και υπερασβεστιαμία (Wacker & Holick 2013). Τελικώς, οι ειδικοί αποφάνθηκαν πως αυτό πράγματι, οφειλόταν σε δηλητηρίαση από βιταμίνη D, καθώς διαπιστώθηκε πειραματικά ότι τα νεογνά τρωκτικών που οι μητέρες τους ταΐζονταν με υψηλές δόσεις βιταμίνης D είχαν παρόμοια εμφάνιση. Γι' αυτόν τον λόγο, η Μεγάλη Βρετανία απαγόρευσε την πώληση προϊόντων που περιείχαν βιταμίνη D. Αυτή η απαγόρευση εξαπλώθηκε γρήγορα σε ολόκληρη την Ευρώπη και ως επί το πλείστον, παραμένει σε ισχύ μέχρι και σήμερα, με εξαίρεση μερικά τρόφιμα όπως η μαργαρίνη και ορισμένα δημητριακά, τα οποία συστηματικά εμπλουτίζονται με βιταμίνη D (Wacker & Holick 2013). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα τελευταία ογδόντα χρόνια, το γάλα έχει ενισχυθεί με 100 IU βιταμίνης D, χωρίς αναφορές τοξικότητας στα βρέφη. Στο παρελθόν, στις Ηνωμένες Πολιτείες, προϊόντα χυμού, συμπεριλαμβανομένου του χυμού πορτοκαλιού, είχαν ενισχυθεί με 100 IU βιταμίνης D, χωρίς επίσης, καμία αναφορά τοξικότητας (Wacker & Holick 2013).

Έτσι λοιπόν, πριν από έναν αιώνα, στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ανατολική Ασία, η ραχίτιδα ήταν μια κοινή ασθένεια του μεταβολισμού των οστών. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, με τη χρήση του μωρουνέλαιου και την εισαγωγή του εμπλουτισμένου γάλακτος με βιταμίνη D, η παιδική ραχίτιδα σχεδόν εξαλείφθηκε. Παρ' όλα αυτά, μέχρι και σήμερα, η VDD παραμένει η πιο κοινή μορφή μεταβολικής νόσου των οστών που όμως, μπορεί να προληφθεί αλλά και να θεραπευτεί πλήρως. Κατά καιρούς, παρά την εισαγωγή πολυάριθμων προληπτικών στρατηγικών, η ραχίτιδα εμφανίστηκε σε σποραδικές επιδημίες. Έτσι, η VDD παρέμεινε ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αφορούσε κυρίως τα παιδιά. Ανεπτυγμένες χώρες όπως ο Καναδάς, η Αυστραλία, το Ηνωμένο Βασίλειο και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής συνεχίζουν να προβληματίζονται με αυτή την κατάσταση και σε καμία περίπτωση δεν εξαιρούνται από τα προβλήματα που επιφέρει η VDD (Walker et al 2017).

Κατά την εξέλιξη των ειδών, η βιταμίνη D εμφανίστηκε πρώτη φορά στα σπονδυλωτά. Ωστόσο, οι μονοκύτταροι οργανισμοί δύναται κι αυτοί να τη συνθέτουν, υπό την επίδραση της UV ακτινοβολίας, ασκώντας ταυτόχρονα προστατευτικό ρόλο στο DNA τους από τις δυσμενείς της επιδράσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι, το φυτοπλαγκτόν και το ζωοπλαγκτόν παράγουν βιταμίνη D για παραπάνω από 750 εκατομμύρια χρόνια (Holick 2003). Στη βάση της τροφικής αλυσίδας, σε πλαγκτονικά μικρο φύκη του γλυκού νερού, έχει ανευρεθεί υψηλή περιεκτικότητα προβιταμινών D,

τόσο της βιταμίνης D2 όσο και της βιταμίνης D3 (Sunita Rao et al 1996). Το πλαγκτόν είναι η κύρια πηγή τροφής των ψαριών (Sunita Rao et al 1996). Τα ψάρια έχουν την υψηλότερη φυσική ποσότητα βιταμίνης D3 (Sunita Rao et al 1996), (Japelt & Jakobsen 2013) που πιθανότατα προέρχεται από την υψηλή περιεκτικότητα D3 των πλαγκτονικών μικρο φυκιών, τα οποία και καταναλώνουν. Αυτό ίσως εξηγεί τελικά, την υψηλή διατροφική αξία των ψαριών σε βιταμίνη D (Sunita Rao et al 1996). Αν τελικά δεχτούμε πως η D3 εμπεριέχεται σε φύκη του γλυκού νερού, αυτόματα υποδηλώνεται ότι πιθανόν, μπορεί να υπάρχει και στο υπόλοιπο φυτικό βασίλειο. Πράγματι, κάτι που αποτέλεσε έκπληξη για πολλούς, είναι πως ανιχνεύθηκε βιταμίνη D3 και σε πολλά άλλα είδη φυτών (Japelt & Jakobsen 2013). Σύμφωνα με τον Boland et al (2003), ένας σημαντικός αριθμός δεκαπέντε ανθοφόρων φυτών έφεραν VDR τόσο για τη βιταμίνη D3 όσο και για την 1,25(OH)2D3. Έως και σήμερα, παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστο, αν οι VDR που ανευρέθηκαν στα φυτά, δρουν ως πραγματικοί υποδοχείς των στεροειδών ορμονών και ποιος είναι ο ρυθμιστικός τους ρόλος στα χαρακτηριστικά των φυτών που φιλοξενούνται (Boland et al 2003). Ο όρος βιταμίνη D περιλαμβάνει όχι μόνο τη βιταμίνη D3 μα και τη βιταμίνη D2, η οποία παράγεται σε μύκητες και ζυμομύκητες, υπό την έκθεση της προβιταμίνης D2 σε UVB ακτινοβολία, στα 290 - 315 νανόμετρα [nanometers / (nm)]. Μικρές ποσότητες βιταμίνης D2 έχουν ανευρεθεί σε φυτά μολυσμένα με μύκητες (Japelt & Jakobsen 2013). Παραδοσιακά, θεωρείται ότι στα φυτά υπάρχει μόνο βιταμίνη D2 (Japelt & Jakobsen 2013). Όμως μέχρι σήμερα, και παρά τις προσπάθειες αρκετών ερευνητών, ο ρόλος της βιταμίνης D στις κατώτερες μορφές ζωής, στα μη σπονδυλωτά, δεν είναι καλά κατανοητός. Αυτό που σίγουρα είναι εξαιρετικά σημαντικό και αξίζει να θυμόμαστε είναι πως τα περισσότερα σπονδυλωτά για να αναπτύξουν και να διατηρήσουν μια υγιή σκελετική ανάπτυξη, κρίνεται αναγκαία η λήψη επαρκούς ποσότητας βιταμίνης D είτε διαμέσου της έκθεσής τους στο ηλιακό φως ή μέσω της διατροφής τους (Holick 2003).

1.3 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D [25-υδροξυβιταμίνη D / (25(OH)D)] ή αλλιώς καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η 25(OH)D αποτελεί την κύρια μορφή κυκλοφορίας της βιταμίνης D. Τεχνικά, η «βιταμίνη D» αποτελεί μια εσφαλμένη ονομασία, καθώς δεν πρόκειται για μια αληθινή βιταμίνη, αφού μπορεί να συντεθεί ενδογενώς, έπειτα από την έκθεση του δέρματος σε UV ακτινοβολία (Demer et al 2018). Έτσι λοιπόν, η βιταμίνη D αποτελεί μια στεροειδή ορμόνη που απαντάται σε τρεις μορφές, οι οποίες και αποτελούν διαδοχικούς της μεταβολίτες και παράγονται με τη συμμετοχή υδροξυλασών (Demer et al 2018). Οι λιποδιαλυτές ορμόνες στις οποίες ανήκει η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της, για να μπορούν να υφίστανται στην κυκλοφορία του αίματος, πρέπει να διαθέτουν ειδικούς VDR. Οι ενδογενώς συντιθέμενες μορφές μιας ορμόνης μεταφέρονται πάντα, διαμέσου μιας πρωτεΐνης δέσμησης, ενώ οι διαιτητικές της μορφές (που προέρχονται από τη διατροφή ή τη λήψη συμπληρωμάτων) μεταφέρονται μέσω σωματιδίων λιποπρωτεΐνης. Το παραπάνω γεγονός οδηγεί σε διαφορετικές βιοκατανομές της βιταμίνης D, η οποία άλλοτε προέρχεται απ' το ηλιακό φως και άλλοτε από τα διατροφικά συμπληρώματα της βιταμίνης D (Demer et al 2018). Ο ενδογενής μεταβολίτης της 25(OH)D στον ορό του αίματος είναι η 1,25(OH)2D3, η οποία αποτελεί και τη δραστική της μορφή. Η 1,25(OH)2D3 θεωρείται πραγματική στεροειδική ορμόνη και γι' αυτόν τον λόγο, ακριβώς όπως τα υπόλοιπα γλυκοκορτικοειδή [glucocorticoids / (GCs)] και οι γοναδικές ορμόνες, έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Έτσι, μια πιθανή ανεπάρκεια της 1,25(OH)2D3 θεωρείται παράγοντας κινδύνου [risk factor / (RF)] για αρκετές χρόνιες, φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των μολυσματικών ασθενειών, του διαβήτη τύπου 1, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων [autoimmune rheumatic diseases / (ARD)] (Cutolo et al 2014).

Η βιταμίνη D διατίθεται διαμέσου διαφορετικών πηγών. Η βιταμίνη D₂ προέρχεται από τη φυτική στερόλη εργοστερόλη, υπό την επίδραση της UV ακτινοβολίας. Η εργοστερόλη αποτελεί στεροειδές που βρίσκεται σε ορισμένα φυτά, κυρίως σε αυτά που είναι μολυσμένα με μύκητες. Η βιταμίνη D₃ συντίθεται στο δέρμα, ύστερα από τη δράση της UV ακτινοβολίας πάνω στην 7-DHC του δέρματος, όπου αρχικά μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃ και τελικώς, με θερμικό ισομερισμό, σχηματίζεται η βιταμίνη D₃. Επομένως, οι άνθρωποι έχουν στη διάθεσή τους, ως μέρος ενός τυπικού τρόπου ζωής, έναν συνδυασμό D₂ και D₃ βιταμινών (Triplkovic et al 2012). Υπάρχουν δύο εμπορικά διαθέσιμες, ενεργές μορφές της βιταμίνης D, η βιταμίνη D₃ ζωικής προέλευσης και η βιταμίνη D₂ φυτικής προέλευσης (Triplkovic et al 2012). Τα ανώτερα σπονδυλωτά, με την έκθεσή τους στην UV ακτινοβολία του περιβάλλοντος, συνθέτουν βιταμίνη D₃. Πέραν της ηλιακής έκθεσης, που βοηθά στη σύνθεση της βιταμίνης D₃, η συνήθης διατροφική πρόσληψη τροφών πλούσιων σε D₃, όπως οι κρόκοι των αυγών και τα λιπαρά ψάρια, μπορεί να συνεισφέρει κι αυτή σε βιταμίνη D₃. Με την κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων όπως η μαργαρίνη και τα δημητριακά πρωινού λαμβάνεται βιταμίνη D₂, ενώ η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δίνει είτε βιταμίνη D₂ ή D₃, αναλόγως το σκεύασμα που χρησιμοποιείται (Triplkovic et al 2012). Οι βιταμίνες D₂ και D₃ λειτουργούν ως προορμόνες και επομένως δεν έχουν βιολογική επίδραση (Triplkovic et al 2012). Παρότι θεωρητικά, οι βιταμίνες D₂ και D₃ χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό με τον ίδιο τρόπο, φαίνεται να διαφέρουν τόσο στην ισχύ όσο και στην αποτελεσματικότητά τους (Triplkovic et al 2012). Σύμφωνα με τη μελέτη των Heaney et al (2011), η βιταμίνη D₃ είναι 87% πιο ισχυρή στην αύξηση και στη διατήρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού και προκαλεί 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη αποθήκευση της βιταμίνης D συγκριτικά με τη βιταμίνη D₂. Μάλιστα φαίνεται ότι, ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες, η βιταμίνη D₃ διατηρεί τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Logan et al 2013). Επίσης, οι μεταβολίτες της βιταμίνης D₃ έχουν ανώτερη χημική συγγένεια με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες της βιταμίνης D στο πλάσμα (Logan et al 2013). Γι' αυτόν τον λόγο, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνη D₃ είναι πιο αποτελεσματική από τη χορήγηση συμπληρωμάτων με βιταμίνη D₂ (Logan et al 2013).

1.4 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Δυστυχώς, οι διαδικασίες του μαγειρέματος μπορούν να προκαλέσουν επιζήμια απώλεια της βιταμίνης D, κάτι που φαίνεται να εξαρτάται από το είδος του τρόφιμου αλλά και τη διαδικασία θέρμανσής του στο μαγείρεμα. Η διατήρηση της βιταμίνης D₃ στα αυγά και τη μαργαρίνη αλλά και της βιταμίνης D₂ στο ψωμί φαίνεται να επηρεάζεται από το είδος του μαγειρέματος. Φαίνεται πως το βράσιμο, το τηγάνισμα, το μαγείρεμα στον φούρνο και το ψήσιμο επηρεάζουν τη σταθερότητα των ενώσεων της βιταμίνης D. Οι Jakobsen et al (2014) διερεύνησαν τη σταθερότητα της βιταμίνης D των τροφίμων κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος. Αποκάλυψαν πως οι διαδικασίες του μαγειρέματος κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της διατροφικής αξίας των τροφίμων. Στη μελέτη τους πραγματοποίησαν πειράματα στα οποία χρησιμοποιούσαν διαφορετικούς τύπους μαγειρέματος, τους οποίους επαναλάμβαναν τρεις φορές τον καθένα και ανεξάρτητα τον έναν από τον άλλον. Το ψήσιμο των αυγών και της μαργαρίνης στον φούρνο, για 40 λεπτά, σε κανονική θερμοκρασία ψησίματος, έδειξε να διατηρεί το 39-45% των ενώσεων της βιταμίνης D, ενώ το τηγάνισμα διατηρούσε τη σταθερότητα των ενώσεων της βιταμίνης D κατά πολύ περισσότερο, στο 82-84%. Παρόμοιο ποσοστό συγκράτησης με το τηγάνισμα είχαν τα βραστά αυγά (86-88%). Το ψημένο ψωμί σίκαλης διατηρούσε τις ενώσεις της βιταμίνης D₃ κατά 69%, ποσοστό χαμηλότερο από το ψωμί σίτου που διατηρούσε κατά 85% τη σταθερότητα της βιταμίνης D. Παρόμοιες

παρατηρήσεις έγιναν και για τη βιταμίνη D2 του ψωμιού, μόνο που σε αυτήν την περίπτωση, η διατήρησή της ήταν ελαφρώς υψηλότερη στο ψωμί σικάλεως έναντι του ψωμιού σίτου, 73% και 89% αντίστοιχα. Οι Loznjak et al (2018) πραγματοποίησαν μια αντίστοιχη μελέτη. Διερεύνησαν τη διατήρηση της βιταμίνης D3 και D2 στο ηλιέλαιο, της βιταμίνης D3 στην ιριδίζουσα πέστροφα και της βιταμίνης D2 στα μανιτάρια. Οι μέθοδοι μαγειρέματος που διερευνήθηκαν ήταν ο βρασμός σε διαφορετικά pH, το μαγείρεμα στον ατμό, στον φούρνο μικροκυμάτων, το τηγάνισμα και το ψήσιμο στον φούρνο. Η μελέτη τους υποστήριξε πως δεν υπήρξε διαφορά στη συγκράτηση της βιταμίνης D3 και D2 που είχε προστεθεί στο ηλιέλαιο, με τη σταθερότητά τους να κυμαίνεται μεταξύ 70-99%. Η συγκράτηση της βιταμίνης D3 στην ιριδίζουσα πέστροφα βρισκόταν στο 85-114% (δεν διέφερε σημαντικά από το 100%), με εξαίρεση το τηγάνισμα που μείωνε το ποσοστό συγκράτησής της στο 85%. Ωστόσο, η διατήρηση της βιταμίνης D2 των μανιταριών ήταν διαφορετική στο εκάστοτε είδος μαγειρέματος, με ποσοστό συγκράτησης που κυμαινόταν μεταξύ 62-88%. Οι Guan et al (2016) μελέτησαν τη διατήρηση της περιεκτικότητας της βιταμίνης D2 κατά την αποθήκευση των λευκών και των καφέ μανιταριών (*Agaricus bisporus*). Κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους στο ψυγείο, η περιεκτικότητα των καπακιών τους σε βιταμίνη D2 μειωνόταν από την πρώτη έως την έβδομη μέρα κι έπειτα διατηρούνταν σταθερή μέχρι και τη 14η ημέρα. Ωστόσο, η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D2 των μίσχων των καφέ μανιταριών συνέχιζε να αυξάνεται και τις 14 ημέρες της αποθήκευσής τους. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D2 των καπακιών και των μίσχων των μανιταριών (και των δύο τύπων), όταν αυτά επεξεργάστηκαν με υπεριώδη ακτινοβολία C (UV-C) των 0,5 KJ/m, 1,0 KJ/m και 2,0 KJ/m, αυξήθηκε στη δόση UV-C των 2,0 KJ/m. Οι Slawinska et al (2017) μελέτησαν τη σύνθεση αλλά και τη σταθερότητα της βιταμίνης D2, υπό την επίδραση της UVB, καλλιεργημένων, φρέσκων μανιταριών (*Agaricus bisporus*, *Pleurotus ostreatus* και *Lentinus edodes*), αμέσως μετά τη συγκομιδή τους, κατά την αποθήκευσή τους στο ψυγείο. Τα ακτινοβολημένα μανιτάρια αποθηκεύτηκαν στους 4 βαθμούς Κελσίου για έως και 10 ημέρες. Η έρευνα έδειξε ότι τα καλλιεργημένα μανιτάρια που δεν υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με UVB ακτινοβολία στερούσαν βιταμίνης D2, ενώ τα μανιτάρια που εκτέθηκαν σε UVB ακτινοβολία περιείχαν σημαντική ποσότητα βιταμίνης D2 και ως εκ τούτου, αποτελούσαν εξαιρετική πηγή βιταμίνης D.

Επομένως, μέχρι στιγμής, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των μεταβολιτών της 25(OH)D, D2 και D3, από τις εκάστοτε διαδικασίες μαγειρέματος. Ωστόσο, φαίνεται πως ο τύπος του φαγητού και η μέθοδος του μαγειρέματος αποτελούν βασικούς καθοριστικούς παράγοντες. Οι πληροφορίες σχετικά με τη διατήρηση της βιταμίνης D των τροφίμων στο μαγείρεμα είναι σπάνιες και οπωσδήποτε, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες (Loznjak et al 2018).

1.5 ΠΑΡΑΓΩΓΗ - ΠΗΓΕΣ - ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η παραγωγή της D3 πραγματοποιείται κυρίως, διαμέσου της δερματικής σύνθεσης (Dominguez et al 2021). Συνοπτικά, η προβιταμίνη D3 συντίθεται κυρίως στο δέρμα, με μια διαδικασία που περιλαμβάνει δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αυτής της διαδικασίας περιλαμβάνει την έκθεση της 7-DHC του δέρματος στο υπεριώδες φως του ήλιου, μήκους 290-315 nm (Wolprowitz & Gilchrist 2006). Κατά το δεύτερο στάδιο, υπό την επίδραση και πάλι του υπεριώδους φωτός, ο B δακτύλιος της 7-DHC σπάει και σχηματίζεται προβιταμίνη D3 (Christakos et al 2016). Πιο συγκεκριμένα, η δερματική σύνθεση της προβιταμίνης D3 συμβαίνει σ' ένα μικρό φάσμα της ηλιακής ακτινοβολίας (Zhang et al 2021). Η 7-DHC αρχίζει να απορροφά την UVB ακτινοβολία στα 260 nm, με μέγιστο όριο περίπου, τα 297 nm, χωρίς καμία ουσιαστική παραγωγή πάνω από τα 315 nm (Zhang et al 2021). Η μετατροπή της θερμικά ασταθούς προβιταμίνης D3 σε βιταμίνη D3 διεγείρεται με ισομερισμό,

ύστερα από αναδιάταξη της δομής του μορίου της (Dominguez et al 2021). Η προβιταμίνη D3 υφίσταται μια ευαίσθητη στη θερμοκρασία αναδιάταξη των τριών διπλών δεσμών της, για να σχηματιστεί τελικώς, το ισομερές της βιταμίνης D3 (Christakos et al 2016). Έπειτα, η βιταμίνη D απορροφάται από το έντερο, φέρεται στη λέμφο συνδεδεμένη με τα χυλομικρά και κατόπιν, αυτή συνδέεται με τη δεσμευτική πρωτεΐνη - φορέα της [Vitamin D Binding Protein / (VDBP)], εντός της συστηματικής κυκλοφορίας. Η απορρόφησή της από το έντερο γίνεται με απλή παθητική διάχυση και με μηχανισμό που περιλαμβάνει πρωτεΐνες φορείς της εντερικής μεμβράνης (Silva & Furlanetto 2018). Η παρουσία λίπους στο έντερο ενισχύει την απορρόφηση της βιταμίνης D ωστόσο, ένα μέρος της μπορεί να απορροφηθεί ακόμη και χωρίς διατροφικό λίπος (Silva & Furlanetto 2018). Δευτερευόντως, η παραγωγή της βιταμίνης D προέρχεται από συγκεκριμένες διατροφικές πηγές, πλούσιες σε βιταμίνες D2 ή D3, οι οποίες συνήθως, δεν αποτελούν καθημερινές διατροφικές επιλογές, με αποτέλεσμα αυτού του είδους η συνεισφορά να είναι λιγότερο σημαντική (Dominguez et al 2021).

Κατά καιρούς, έχουν γίνει πολλές συζητήσεις, αν τελικά η διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένων και των χορηγούμενων συμπληρωμάτων, είναι ισάξια με τη δερματική παραγωγή της D3 (Wacker & Holick 2013). Έπειτα από αρκετές παρατηρήσεις, οι επιστήμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η εκ του δέρματος παραγόμενη D3 διαρκεί στην κυκλοφορία του αίματος 2-3 φορές περισσότερο συγκριτικά με την από του στόματος κατάποσή της (Wacker & Holick 2013). Δύο πιθανές εξηγήσεις αυτής της παρατήρησης είναι πως η προβιταμίνη D3 του δέρματος απαιτεί περίπου 8 ώρες για να μετατραπεί σε βιταμίνη D3, όπως επίσης, ότι χρειάζεται επιπλέον χρόνος για την εισαγωγή της στο τριχοειδές στρώμα του δέρματος (Wacker & Holick 2013). Μια τρίτη πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός πως το 100% της δερματικής παραγωγής της D3 συνδέεται με δεσμευτικές πρωτεΐνες ενώ μόνο το 60% της διατροφικής παραγωγής της συνδέεται με τις αντίστοιχες δεσμευτικές πρωτεΐνες. Η διατροφικά παραγόμενη βιταμίνη D3 ενσωματώνεται σε χυλομικρά, τα οποία αρχικά μεταφέρονται στο λεμφικό σύστημα κι έπειτα στο φλεβικό, με αποτέλεσμα μεγάλο μέρος της D3 να αποβάλλεται τελικώς, διαμέσω του λιποπρωτεϊνικού κλάσματος (Wacker & Holick 2013). Η D2 όπως και η D3 παράγεται με ακτινοβολία UVB (Bikle 2014). Αφού οι διατροφικές πηγές της βιταμίνης D είναι περιορισμένες, η συνταγογράφηση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, ιδίως σε άτομα που αντιμετωπίζουν ανεπάρκειά της, είναι συχνά απαραίτητη (Dominguez et al 2021).

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι οι ασθενείς που έχουν VDD πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, προκειμένου να διατηρούν την οστική αλλά και τη γενικότερη υγεία του οργανισμού τους (Dominguez et al 2021). Ειδικότερα, οι ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης VDD, όπως οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (ιδιαίτερα εκείνοι που ζουν σε δομές) (Dominguez et al 2021), οι ασθενείς με διαβήτη, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αυτοί που πάσχουν από ασθένειες δυσαπορρόφησης (φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, παγκρεατική ανεπάρκεια, κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, χολοστατικές παθήσεις του ήπατος και σύνδρομο βραχέος εντέρου) χρήζουν συνταγογράφησης διατροφικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Dominguez et al 2021). Η έκθεση ενός ατόμου σε UV ακτινοβολία, στο ένα τέταρτο της επιφάνειας του σώματός του (πρόσωπο, χέρια, μπράτσα), ανέρχεται στο 25% της ελάχιστης ερυθματικής δόσης [minimum erythematic dose / (MED)], η οποία ισοδυναμεί με 1000 IU βιταμίνης D (Dominguez et al 2021). Το καλοκαίρι, η έκθεση ολόκληρου του σώματος για δεκαπέντε λεπτά στον μεσημεριανό ήλιο αποδίδει περίπου 1MED, που ισοδυναμεί με 10.000 IU (250 µg) D3 (Dominguez et al 2021). Η

έκθεση μόνο των χεριών ή του προσώπου στον ήλιο αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο ή ένα έκτο του MED και παράγει το ισοδύναμο της πρόσληψης των 200-600 IU D3 (Dominguez et al 2021).

Η αποτελεσματικότητα της σύνθεσης της βιταμίνης D διαφοροποιείται ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος (Hughes et al 2011), το υψόμετρο (Springbett et al 2010), την ατμοσφαιρική ρύπανση, την εποχή του έτους (Jaaskelainen et al 2013), την ώρα της ημέρας (Springbett et al 2010) και την ύπαρξη νέφους ή ηλιοφάνειας (Wacker & Holick 2013). Επίσης, οι συνήθειες και η διάρκεια έκθεσης στον ήλιο (ειδικότερα στις διακοπές) (Springbett et al 2010), η εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματος (Wacker and Holick 2013), τα ρούχα (Springbett et al 2010), η μελάγχρωση του δέρματος (η περιεκτικότητα σε μελανίνη) (Webb 2006), (Wacker & Holick 2013), η χρήση αντηλιακού (Wacker & Holick 2013), η διέλευση από γυαλί και πλαστικό (Wacker & Holick 2013), η ηλικία (Webb 2006) και η γήρανση του δέρματος (Wacker & Holick 2013) αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την ποσότητα παραγωγής της βιταμίνης D.

Το ανοιχτόχρωμο δέρμα έχει την ικανότητα να παράγει βιταμίνη D ακόμη και σε χαμηλότερη ένταση UV ακτινοβολίας. Η αρχική συγκέντρωση της βιταμίνης D στον οργανισμό, πριν την έκθεσή της σε UV ακτινοβολία, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την παραγωγή της βιταμίνης D. Τα άτομα με χαμηλές αρχικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D παράγουν γρηγορότερα βιταμίνη D, ύστερα από την έκθεσή τους σε UV ακτινοβολία (Bikle 2014). Το αντηλιακό και η αυξημένη μελάγχρωση του δέρματος μπορούν να μειώσουν έως και 90% τη σύνθεση της D3 (Dominguez et al 2021).

Ακόμη και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, η παραγωγή της βιταμίνης D δεν συμβαίνει ποτέ πριν τις 9 προ μεσημβρίας (π.μ.) και οπωσδήποτε σταματά μετά τις 4 μετά μεσημβρίας (μ.μ.) (Holick et al 2011). Τόσο η ένταση της UVB, που επηρεάζεται από την εποχή και το γεωγραφικό πλάτος όσο και το επίπεδο της μελάγχρωσης του δέρματος συμβάλλουν στον ρυθμό του σχηματισμού της D3 (Bikle 2014). Το γεωγραφικό πλάτος (Hughes et al 2011) και η εποχή (Jaaskelainen et al 2013) επηρεάζουν τόσο την ποσότητα όσο και την ποιότητα της ηλιακής ακτινοβολίας που φθάνει στην επιφάνεια της γης. Επομένως, αφού η ένταση της UVB ποικίλλει, όσο πιο μακριά ζει κανείς από τον ισημερινό τόσο λιγότερη ηλιακή έκθεση λαμβάνει, με συνεπακόλουθο τη μικρότερη παραγωγή της βιταμίνης D3 (Bikle 2014). Για παράδειγμα, καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, μεταξύ των ακόλουθων γεωγραφικών πλατών, 40ο Β (Βόρεια) με 40ο Ν (Νότια) (Mendes et al 2018), κατ' άλλους 35ο Β με 35ο Ν (Polzonetti et al 2020), υπάρχει σχετικά υψηλή και σίγουρα επαρκής UVB ακτινοβολία για τη δερματική παραγωγή της D3. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια του χειμώνα, σε γεωγραφικά πλάτη εκτός αυτού του εύρους δεν υπάρχει διαθέσιμη UVB ακτινοβολία για την παραγωγή της βιταμίνης D3. Έτσι, οι άνθρωποι που κατοικούν σε αυτές τις τοποθεσίες, για να διατηρήσουν επαρκείς συγκεντρώσεις βιταμίνης D πρέπει να βασίζονται είτε σε διατροφικές πηγές πλούσιες σε βιταμίνη D είτε σε συμπληρώματα βιταμίνης D ή σε συνδυασμό και των δύο (Mendes et al 2018). Τον χειμώνα, η βιολογικά αποτελεσματική ακτινοβολία μειώνεται σημαντικά, έως και 4 φορές, ενώ γενικότερα αυξάνεται κατά τις μεσημεριανές ώρες (Dominguez et al 2021). Η μελανίνη του δέρματος εμποδίζει την UVB να φτάσει την 7-DHC, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή της D3, ακριβώς όπως τα ρούχα και τα αντηλιακά (Bikle 2014). Αυτό εξηγεί γιατί τα άτομα της μαύρης φυλής και οι ισπανόφωνοι που ζουν σε εύκρατα γεωγραφικά πλάτη έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D από τους υπόλοιπους (Dominguez et al 2021).

Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D λόγω της μειωμένης δερματικής σύνθεσης (η γήρανση μειώνει την ικανότητα σύνθεσης της βιταμίνης D3 στο δέρμα) (Dominguez et al 2021), της πιθανότατα ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης D (Dominguez et al 2021) ή λόγω της επιλογής τους να περνούν περισσότερο χρόνο σε εσωτερικούς χώρους (Borecka et al 2021). Επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση όπως η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, η κατάθλιψη, η οστεοπόρωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση, ο διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος (Meehan & Penckofer 2014). Στους ηλικιωμένους, η δερματική σύνθεση της βιταμίνης D μπορεί να μειωθεί έως και 75%, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του χειμώνα και στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη (Dominguez et al 2021). Επιπλέον, στις μεγαλύτερες ηλικίες μειώνεται η νεφρική υδροξυλίωση (Dominguez et al 2021). Όμως από μόνη της, ούτε η γήρανση αλλά ούτε και η παχυσαρκία, που και αυτή φαίνεται να επηρεάζει την επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, φαίνεται να διαφοροποιούν την απορρόφηση της 25(OH)D από το έντερο (Silva & Furlanetto 2018). Συμπερασματικά, με την αύξηση της ηλικίας, η επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D εξαρτάται όλο και περισσότερο από τη διατροφική πρόσληψη. Ωστόσο, η διατροφική πρόσληψη μπορεί να αποδειχθεί ανεπαρκής, ιδίως εάν δεν περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D. Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που δεν δέχονται ότι οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Borecka et al 2021). Οι Borecka et al (2021) συνέκριναν τη συμπεριφορά έκθεσης στον ήλιο μιας ομάδας ηλικιωμένων (65-89 ετών) και ενός δείγματος νεαρών (18-40 ετών). Συνέκριναν τον χρόνο που περνούσαν σε εξωτερικούς χώρους, τη συμπεριφορά τους στις διακοπές, τη φωτοπροστατευτική τους συμπεριφορά (π.χ. κάλυμμα κεφαλιού / χρήση καπέλου, χρήση αντηλιακού / ρούχου στη διάρκεια των καλοκαιρινών διακοπών) και τη διατροφική τους πρόσληψη σε βιταμίνη D, με βάση τον σημερινό τρόπο ζωής στο Ηνωμένο Βασίλειο. Η μελέτη τους αποκάλυψε πως καμία εκ των δύο ηλικιακών ομάδων δεν διέτρεχε μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο πλάσμα. Γι' αυτό, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα διερευνούν την επίδραση της υπαίθριας δραστηριότητας και της πλούσιας διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης D ταυτόχρονα με την αύξηση της ηλικίας.

Ανακεφαλαιώνοντας, ο όρος βιταμίνη D είναι γενικός, καθώς αναφέρεται σε μια ομάδα λιποδιαλυτών ενώσεων με μια κύρια αλυσίδα δακτυλίων χοληστερόλης (Dominguez et al 2021). Η βιταμίνη D που προέρχεται από τη διατροφή ή από τη δερματική σύνθεση υφίσταται μια πρώτη υδροξυλίωση στο ήπαρ και από εκεί προκύπτει η κύρια μορφή κυκλοφορίας της, η 25(OH)D. Η 25(OH)D μετατρέπεται περαιτέρω στα νεφρά, στη δραστική, ορμονική μορφή της βιταμίνης D, την 1,25(OH)₂D (Bikle 2014). Μόλις η βιταμίνη D φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος, συνδέεται ασθενώς με τη δεσμευτική της VDBP κι έπειτα μεταφέρεται και αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό (Dominguez et al 2021). Στη συνέχεια, με τη συμμετοχή διαφόρων υδροξυλασών, συμπεριλαμβανομένου του κυτοχρώματος P450, του (CYP)2R1 (της πιο σημαντικής υδροξυλάσης) (Bikle 2014) και του CYP27A1, η βιταμίνη D μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ σε 25(OH)D (Dominguez et al 2021). Η παραπάνω διαδικασία διενεργείται σε διάφορους ιστούς, με αυτοκρινή ή παρακρινή δράση (Dominguez et al 2021). Η βιταμίνη D είναι στην πραγματικότητα ένα λιποδιαλυτό, προορμονικό στεροειδές, με ενδοκρινείς, παρακρινείς και αυτοκρινείς λειτουργίες (Mostafa & Hegazy 2015). Οι ενδοκρινικές επιδράσεις της βιταμίνης D εμπλέκονται κυρίως στην ομοιόσταση του ασβεστίου στον ορό (Mostafa & Hegazy 2015). Οι παρακρινείς και αυτοκρινείς επιδράσεις της βιταμίνης D εξαρτώνται από τη γενετική της μεταγραφή, η οποία είναι μοναδική στον εκάστοτε

τύπο του κυττάρου που φέρει VDR (Mostafa & Hegazy 2015). Οι πιθανές επιδράσεις της βιταμίνης D από την παρακρινή και την αυτοκρινή της λειτουργία περιλαμβάνουν την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την προώθηση της κυτταρικής διαφοροποίησης και την απόπτωση των κυττάρων, οι οποίες με τη σειρά τους δύνανται να κατέχουν ενεργό ρόλο στον καρκίνο, στην ανοσία άλλα και σε πολλά άλλα συστήματα των οργάνων (Mostafa & Hegazy 2015). Η 25(OH)D έχει χρόνο ημιζωής δύο έως τρεις εβδομάδες (Dominguez et al 2021). Ύστερα από την παραγωγή της 25(OH)D, έπεται η υδροξυλίωσή της, που λαμβάνει χώρα στα νεφρικά σωληνάκια και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του ενεργού μορίου της, της 1,25(OH)2D (Dominguez et al 2021). Τουλάχιστον δύο πρωτεΐνες, η καμπιλίνη και η μεγαλίνη διευκολύνουν την είσοδο του συμπλόκου DBP-25(OH)D, διαμέσου των κυτταρικών υποδοχέων του νεφρικού σωληναρίου. Η 1,25(OH)2D έχει χρόνο ημιζωής μόνο τέσσερις έως οκτώ ώρες και αποτελεί τη δραστική ένωση της βιταμίνης D η οποία αλληλεπιδρά με τον VDR (Dominguez et al 2021). Σε ζώα ανώτερης τάξης ανευρίσκονται VDR σχεδόν σε κάθε κύτταρό τους (Dominguez et al 2021). Η 1,25(OH)2D εκκινεί ή καταστέλλει τη γονιδιακή μεταγραφή δεσμεύοντας τον VDR, ο οποίος και πυροδοτεί τον ετεροδιμερισμό του VDR με τον υποδοχέα του ρετινοειδούς X. Στη συνέχεια, το ετεροδιμερές μετατοπίζεται στον πυρήνα, όπου το σύμπλεγμα συνδέεται με τα στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D [Vitamin D Response Elements / (VDREs)] και μεταβάλλει τη γονιδιακή μεταγραφή (Dominguez et al 2021). Έτσι, η 1,25(OH)2D αποτελεί τόσο τον μεταγραφικό παράγοντα όσο και τον συνδέτη του εκάστοτε VDR, ο οποίος συνδέεται σε ειδικές θέσεις του DNA, τα VDREs (Bikle 2014). Υπάρχουν χιλιάδες τέτοιες θέσεις δέσμευσης, οι οποίες ρυθμίζουν εκατοντάδες γονίδια, με ένα ειδικό τρόπο για το κάθε κύτταρο. Η ρυθμιζόμενη με τους VDR μεταγραφή εξαρτάται από τους επονομαζόμενους συνδιαμορφωτές, το προφίλ των οποίων είναι επίσης ειδικό για το εκάστοτε κύτταρο (Bikle 2014).

Σε γενικές γραμμές λοιπόν, το δέρμα έχει την ικανότητα να παράγει προορμόνη βιταμίνης D και με την παραπάνω διαδικασία να συνθέτει όλους τους υπόλοιπους ενεργούς μεταβολίτες της βιταμίνης D. Αρχικά, οι ενεργοί μεταβολίτες της μπορούν να ασκούν πολλές και διαφορετικές επιδράσεις στα κύρια κύτταρα του δέρματος (κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες) (Bocheva et al 2021). Η ρύθμιση του πολλαπλασιασμού ή της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων για τη δημιουργία του επιδερμικού φραγμού είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του δέρματος (Bocheva et al 2021). Επιπλέον, οι μεταβολίτες της βιταμίνης D επάγουν αντιοξειδωτικές αποκρίσεις, αναστέλλοντας τη βλάβη του DNA και επάγοντας τους μηχανισμούς επιδιόρθωσής του, προκειμένου να μετριάσουν την πρόωρη γήρανση του δέρματος και την καρκινογένεση (Bocheva et al 2021). Εξίσου ενεργός είναι ο ρόλος τους σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος διαμέσου της ενεργοποίησης των VDR. Εντέλει, η βιταμίνη D ρυθμίζει πολλά γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν πολλές πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων (Mostafa & Hegazy 2015). Πολλοί ιστοί φέρουν VDR και μερικοί απ' αυτούς μπορούν να μετατρέπουν οι ίδιοι την 25(OH)D σε 1,25(OH)2D (Dominguez et al 2021). Συνοψίζοντας, η βιταμίνη D ρυθμίζει τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων - στόχων, σε μια ποικιλία κυττάρων - στόχων της βιταμίνης D, που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του ασβεστίου αλλά και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (Jones et al 1998). Ο σκοπός της 1,25(OH)2D είναι να διατηρεί επαρκείς συγκεντρώσεις του ασβεστίου και των φωσφορικών αλάτων στον ορό (Bikle 2014). Η 1,25(OH)2D προάγει τόσο την απορρόφηση επαρκών επιπέδων ασβεστίου όσο και φωσφορικών αλάτων από τη διατροφή (Khundmiri et al 2016) διαμέσου της εντερικής απορρόφησης (Bikle 2014). Επίσης, ασκεί άμεση δράση στον χόνδρο και τα οστά, για την προώθηση της φυσιολογικής σκελετικής ανάπτυξης (Bikle 2014). Όλα τα κύτταρα που αποτελούν τον σκελετό όπως τα

χονδροκύτταρα, οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες περιέχουν VDR και το ένζυμο CYP27B1, τα οποία απαιτούνται για την παραγωγή της 1,25(OH)2D (Bikle 2013). Έτσι, όταν και εφόσον συντεθεί η 1,25(OH)2D, έχει άμεση επίδραση στη σκελετική ανάπτυξη, με τη δράση της απευθείας, πάνω στα χονδροκύτταρα, τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες (Bikle 2013). Απώτερος στόχος της παραγωγής της 1,25(OH)2D είναι να επιτραπεί η φυσιολογική μεταλλοποίηση των οστών (Khundmiri et al 2016) και να αποτραπεί η υπασβαστιαστική τετανία (ακούσια συστολή των μυών που οδηγεί σε κράμπες και σπασμούς) (Kasperk 2017). Η δράση της βιταμίνης D δεν σταματά στα οστά και τα κερατινοκύτταρα του δέρματος (Bikle 2014) αλλά φαίνεται να διαδραματίζει ενεργό ρόλο σε κάθε ιστό του ανθρώπινου σώματος συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, της καρδιάς, των μυών και του ανοσοποιητικού συστήματος (Mostafa & Hegazy 2015). Σοβαρή VDD μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη μυοπάθεια που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, απώλεια και αστάθεια του βαδίσματος (Khazai et al 2009). Γενικότερα, υπάρχει μια μοναδική σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του ασβεστίου (Khundmiri et al 2016). Η παραθορμόνη ή αλλιώς παραθυρεοειδής ορμόνη [Parathyroid Hormone / (PTH)] και η βιταμίνη D σχηματίζουν έναν αυστηρά ελεγχόμενο κύκλο ανάδρασης, με την PTH να αποτελεί τον κύριο διεγέρτη της σύνθεσης της βιταμίνης D στα νεφρά και τη βιταμίνη D να ασκεί αρνητική ανατροφοδότηση στην έκκριση της PTH (Khundmiri et al 2016). Και οι δύο ορμόνες δρουν σε συνεργασία με τις πιο πρόσφατα ανακαλυφθείσες ορμόνες, FGF23 και klotho, που κατά κύριο λόγο εμπλέκονται στον μεταβολισμό των φωσφορικών αλλά συμμετέχουν ταυτόχρονα, στο προαναφερθέν κύκλωμα ανάδρασης (Khundmiri et al 2016). Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η PTH εκκρίνεται με σκοπό την αύξηση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα (διαμέσου της απορρόφησής του από τα οστά) και της επιτάχυνσης της οστικής ανανέωσης (Kinoshita et al 2005). Απ' την άλλη, η 1,25(OH)2D καταστέλλει τη σύνθεση της PTH στα παραθυρεοειδικά κύτταρα (Kinoshita et al 2005). Υπό την παρουσία της 1,25(OH)2D3 αυξάνεται η νεφρική και εντερική απορρόφηση του ασβεστίου (Khazai et al 2009) και του φωσφόρου, οδηγώντας σε βελτιωμένες συγκεντρώσεις αυτών στον ορό του αίματος (Kinoshita et al 2005). Οι υψηλές συγκεντρώσεις της PTH του ορού και οι χαμηλές συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της βιταμίνης D (25(OH)D και 1,25(OH)2D) θεωρούνται νέοι δείκτες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχουν στοιχεία πως η 1,25(OH)2D αυξάνει τη λιπογένεση και μειώνει τη λιπόλυση (Zittermann et al 2009). Ωστόσο, οι Zittermann et al (2009) θεώρησαν πως ένα συμπλήρωμα βιταμίνης D των 83 μg / ημέρα, δεν δύναται να επηρεάζει αρνητικά την απώλεια βάρους. Μάλιστα, φάνηκε πως υπέρβαρα άτομα με VDD που συμμετείχαν σε πρόγραμμα μείωσης βάρους, όχι μόνο δεν απέκτησαν επιπλέον βάρος αλλά βελτίωσαν σημαντικά και αρκετούς δείκτες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου (Zittermann et al 2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι το μαγνήσιο παρεμβαίνει σε διάφορα στάδια του μεταβολισμού της βιταμίνης D και αποτελεί συμπαραγοντα στη διαδικασία της παραγωγής τόσο της 25(OH)D όσο και της 1,25(OH)2D. Η συμμετοχή του μαγνησίου στην παραγωγή της βιταμίνης D αφορά τη δέσμευση της D3 και της D2, τη σύνδεση της 25(OH)D με την DBP και τη λειτουργία των ενζύμων υδροξυλίωσης του ήπατος και των νεφρών (Dominguez et al 2021). Ως εκ τούτου, η απουσία του μαγνησίου δυσχεραίνει τόσο τη μεταφορά όσο και την ενεργοποίηση της βιταμίνης D (Dominguez et al 2021). Επίσης, το μαγνήσιο παίζει κρίσιμο ρόλο στη σύνθεση και την απελευθέρωση της PTH, οι οποίες αναστέλλονται σε έλλειψή του (Dominguez et al 2021). Η χαμηλή διατροφική πρόσληψη του μαγνησίου μπορεί να αλλάξει την απόκριση της PTH στην 25(OH)D. Έτσι, το έλλειμμα καθεμιάς εκ των δύο ενώσεων, είτε του μαγνησίου είτε της βιταμίνης D, τροφοδοτεί το έλλειμμα της άλλης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε έναν περαιτέρω στρεβλό κύκλο επιδείνωσης των δύο ελλειμμάτων (Dominguez et al 2021). Οι συνδυασμένες επιδράσεις της ανεπάρκειας του μαγνησίου και της VDD, ιδιαίτερα στις γυναίκες,

μπορεί να οδηγήσουν σε κλινικά σχετικά αποτελέσματα όπως τον υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, λόγω της ευθραυστότητας των οστών (Dominguez et al 2021).

Οι D3 συγκεντρώσεις του ορού κορυφώνονται 24-48 ώρες από την έκθεση του δέρματος στην UVB κι έπειτα μειώνονται εκθετικά, με χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 36-78 ώρες (Mostafa & Hegazy 2015). Η D3, ως λιποδιαλυτό μόριο, μπορεί να προσλαμβάνεται από τα λιποκύτταρα και να αποθηκεύεται στο υποδόριο λίπος για μελλοντική χρήση (Mostafa & Hegazy 2015). Για πρώτη φορά, σε μελέτες προσωπικού υποβρυχίων, εντοπίστηκε ότι η συνολική ημιζωή της D3 μπορεί να παραταθεί για περίπου δύο μήνες, λόγω της κατανομής της στον λιπώδη ιστό (Mostafa & Hegazy 2015). Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της 25(OH)D χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό του αίματος, καθώς αντανακλά το άθροισμα της δερματικά παραγόμενης βιταμίνης D και αυτής που λαμβάνεται από τη διατροφή και τα συμπληρώματά της (Mostafa & Hegazy 2015). Η 25(OH)D έχει χρόνο ημιζωής 15 ημερών (Mostafa & Hegazy 2015), (Vanchinathan et al 2012) και κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις των 25-200 nmol/L (Jones 2008), ενώ η 1,25(OH)2D έχει χρόνο ημιζωής περίπου 15 ωρών (Jones 2008). Η 25(OH)D είναι δύσκολο να μετρηθεί, καθώς έχει μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων στα εκάστοτε εργαστήρια. Η 25(OH)D παραμένει δύσκολο να προσδιοριστεί, ακόμη κι αν χρησιμοποιηθούν ίδιες μέθοδοι μέτρησής της, κάτι που πιθανόν εξηγείται από τις διαφορές στην προ-επεξεργασία του δείγματος ή στο σύστημα εκχύλισης του χρησιμοποιούμενου διαλύτη (Lankes et al 2015).

Αρχικά, οι υψηλές φαρμακολογικές συγκεντρώσεις της 1,25(OH)2D θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την πρόκληση υπερασβεστιαϊμίας και τοξικότητας. Οι θεωρίες αυτές αντικαταστάθηκαν με την άποψη πως οι υψηλές, εξωγενώς χορηγούμενες, δόσεις της 25(OH)D μπορούν να ξεπεράσουν το μειονέκτημα της αποκλειστικής συγγένειας της 1,25(OH)2D με τους VDR και επομένως, σε υψηλές δόσεις μπορούν κι αυτές να διεγείρουν τη μεταγραφή όπως η 1,25(OH)2D. Πειράματα σε ζώα που είχαν πάθει δηλητηρίαση από τη D3 και παρουσίαζαν είτε συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας είτε άλλα συνοδά παθολογικά ευρήματα, απέδειξαν ότι η αύξηση της 25(OH)D μπορεί να συνοδεύεται από την αύξηση της προβιταμίνης D3 και των άλλων ενδιάμεσων διυδροξυ-μεταβολιτών της (24,25(OH)2D3, 25,26(OH)2D3, 25(OH)D-26,23-lactone), χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της 1,25(OH)2D (Jones 2008). Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός πως όταν οι συνολικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξηθούν, εκτοπίζουν την 1,25(OH)2D από τη δέσμευσή της με τον αντίστοιχο VDR της, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η γονιδιακή μεταγραφή (Jones 2008). Τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν πως οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του πλάσματος μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα μόνο στην περίπτωση που ανέλθουν στα 750 nmol/L (300 ng/ml). Το πιο συνετό, ανώτατο ασφαλές όριο των συγκεντρώσεων της 25(OH)D αφορά τιμές που ανέρχονται έως τα 250 nmol/L (100 ng/ml) (Jones 2008). Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η μετατροπή της προβιταμίνης D3 στα ανενεργά φωτοπροϊόντα της, λουμιστερόλη και ταχυστερόλη, εξισορροπεί τη δερματική βιοσύνθεση της D3 και αποτελεί βρόχο ανάδρασης. Αυτός ο μηχανισμός διασφαλίζει πως η D3, διαμέσου της φωτοέκθεσης, δεν μπορεί να «υπερδοσολογήσει» και να δημιουργήσει τοξικότητα. Οι συγκεντρώσεις της προβιταμίνης D3 φτάνουν τα μέγιστα επίπεδα 24 ώρες μετά την έκθεση στην ελάχιστη ερυθρηματική δόση [(λιγότερο από ένα MED) / (η ποσότητα της φωτοέκθεσης που απαιτείται για να προκληθεί αμυδρό ροζ χρώμα στο δέρμα)], ενώ η περαιτέρω έκθεση στη UVB ακτινοβολία οδηγεί στην παραγωγή ανενεργών μεταβολιτών της (Mostafa & Hegazy 2015).

1.6 ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ D2 – D3

D2: Παραδοσιακά, η βιταμίνη D2 θεωρείται ότι υπάρχει στα φυτά (Japelt & Jakobsen 2013). Παράγεται από μύκητες και ζυμομύκητες (Japelt & Jakobsen 2013). Δημιουργείται από την έκθεση της εργοστερόλης (στεροειδές που βρίσκεται σε ορισμένα φυτά, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό στους μύκητες) (Trirkovic et al 2012) σε UVB ακτινοβολία (Bikle 2014). Οι άνθρωποι δε συνθέτουν βιταμίνη D2, όπως και τα περισσότερα ψάρια όπως ο σολομός, το σκουμπρί και η ρέγκα (Holick 2006) που περιέχουν μόνο βιταμίνη D3 (Lu et al 2007), (Bikle et al 2014). Ωστόσο, αρκετά ψάρια περιέχουν D2 και D3, πιθανότατα, εξαιτίας της διατροφής τους με πλαγκτονικά μικροφύκη (Japelt & Jakobsen 2013), (Soto-Davila et al 2020), τα οποία είναι πλούσια πηγή βιταμίνης D2.

D3: Αποδεδειγμένα, η βιταμίνη D3 είναι η πιο ισχυρή μορφή βιταμίνης D και ανευρίσκεται σε όλα τα είδη των πρωτευόντων θηλαστικών, επομένως και στον άνθρωπο (Houghton et al 2006). Ειδικότερα, οι άνθρωποι έχουν στη διάθεσή τους έναν συνδυασμό βιταμινών D2 και D3 που προέρχονται από τη δερματική σύνθεση της D3, από τη συνήθη διατροφική πρόσληψη τροφών πλούσιων σε D3 όπως οι κρόκοι των αυγών, τα λιπαρά ψάρια κ.ά., από την κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων όπως η μαργαρίνη και τα δημητριακά πρωινού, τα οποία συνήθως εμπλουτίζονται με βιταμίνη D2 και από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D που περιέχουν είτε βιταμίνη D2 ή D3 (Trirkovic et al 2012). Οι βιταμίνες D2 και D3 είναι και οι δύο βιολογικά ανενεργές καθώς λειτουργούν ως προορμόνες (Trirkovic et al 2012). Θεωρητικά, η μόνη διαφορά τους είναι η δομή των πλευρικών τους αλυσίδων. Γ' αυτόν τον λόγο, θεωρείται πως χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό με τον ίδιο ακριβώς τρόπο (Trirkovic et al 2012). Ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσής τους, η μετατροπή των βιταμινών D2 και D3 σε δραστικές ενώσεις απαιτεί μια διαδικασία υδροξυλίωσης δύο σταδίων (Trirkovic et al 2012). Στο πρώτο στάδιο, οι βιταμίνες D2 και D3 μετατρέπονται στο ήπαρ σε 25(OH)D, μέσω της 25-υδροξυλάσης (CYP2R1). Μελέτες έχουν δείξει ότι το μικροσωμικό ηπατικό ένζυμο CYP2R1 είναι ικανό να 25-υδροξυλιώνει τόσο τη βιταμίνη D2 όσο και τη D3, ενώ το μιτοχονδριακό ένζυμο (CYP27A1), 25-υδροξυλιώνει μόνο τη D3 (Houghton et al 2006). Στο δεύτερο στάδιο, η 25(OH)D μετατρέπεται στα νεφρά σε 1,25(OH)2D2 ή 1,25(OH)2D3, μέσω της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) (Trirkovic et al 2012). Παρόλο που οι βιταμίνες D2 και D3 έχουν πανομοιότυπες διεργασίες υδροξυλίωσης και παράγουν τον ίδιο ενεργό μεταβολίτη (1,25(OH)2D), υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητά τους, που αφορά την τελική αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού (Trirkovic et al 2012). Έχει παρατηρηθεί μειωμένη δέσμευση των μεταβολιτών της βιταμίνης D2 συγκριτικά με τους μεταβολίτες της βιταμίνης D3 αλλά και μικρότερη διάρκεια ζωής της δεσμευτικής πρωτεΐνης της D2 (Houghton et al 2006). Η 25(OH)D3 είναι η κύρια μορφή κυκλοφορίας της βιταμίνης D. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού χρησιμεύει ως ένας από τους πιο αξιόπιστους βιοδείκτες της κατάστασης της βιταμίνης D (Christakos et al 2016).

Παρότι λοιπόν και οι δυο μορφές απορροφούνται εξίσου καλά από το πεπτικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα από το λεπτό έντερο, διαφέρουν ως προς τη φαρμακοκινητική τους, με τη βιταμίνη D2 να απομακρύνεται ταχύτερα από την κυκλοφορία, λόγω μικρότερης σύνδεσής της με τη VDBP και ως εκ τούτου, να περιορίζεται η δυνατότητά της να σχηματίζει την 25(OH)D (Houghton et al 2006). Κατά συνέπεια, η βιταμίνη D2, σε ισόποσες διαλείπουσες δόσεις, έχει μόλις το 30-40% της βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης D3. Αντίθετα, η βιοδιαθεσιμότητά τους είναι παρόμοια κατά την καθημερινή χορήγηση ισόποσων δόσεων (Houghton et al 2006).

1.7 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Τα βασικά βήματα του μεταβολισμού της βιταμίνης D είναι τρία και συνίστανται σε 25-υδροξυλίωση, 1α-υδροξυλίωση και 24-υδροξυλίωση. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D απαιτεί τη συμμετοχή ηπατικών ενζύμων, τα οποία είτε βρίσκονται εντός του ενδοπλασματικού δικτύου [Endoplasmic Reticulum / (ER)] όπως το CYP2R1 ή είναι μιτοχονδριακά ένζυμα όπως τα CYP27A1, CYP27B1 και CYP24A1 (Bikle et al 2014). Μελέτες έχουν εντοπίσει ότι το μικροσωμικό ηπατικό ένζυμο CYP2R1 είναι ικανό να 25-υδροξυλιώνει τόσο τη βιταμίνη D2 όσο και τη D3 ενώ το μιτοχονδριακό ένζυμο CYP27A1 25-υδροξυλιώνει μόνο τη D3 (Houghton et al 2006). Δεδομένου ότι, παρατηρήθηκε μια ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου CYP2R1 σε ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό και κλασσικά κλινικά συμπτώματα της VDD, θα μπορούσε γενικώς να θεωρηθεί πως το CYP2R1 είναι το βασικό ένζυμο που απαιτείται για την 25-υδροξυλίωση της βιταμίνης D (Cheng et al 2004). Αφού οι D2 και D3 είναι φυσιολογικά αδρανείς, για να καταστούν βιολογικά δραστικές, χρήζουν δύο διαδοχικών υδροξυλιώσεων (Christakos et al 2010). Το CYP2R1 εκφράζεται στο ήπαρ και στον όρχι και ανήκει στην ομάδα των οξειδασών του κυττοχρώματος P450, ενώ εκτός από τη βιταμίνη D υδροξυλιώνει επίσης, τη χοληστερόλη και τα χολικά οξέα. Η δραστηριότητά του εκπίπτει σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Το CYP2R1 είναι η πιο σημαντική 25-υδροξυλάση (Bikle et al 2014). Όταν πλέον το ένζυμο CYP2R1 έχει ολοκληρώσει την υδροξυλίωση, σχηματίζεται η 25(OH)D. Έπειτα, η 25(OH)D φέρεται στο νεφρό, όπου υπό την επίδραση της 1-α υδροξυλάσης (CYP27B1) μετατρέπεται στη δραστική της μορφή, την 1,25(OH)2D. Το υπεύθυνο γονίδιο του μιτοχονδριακού ενζύμου CYP27B1 εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 12. Εναλλακτικά, η 25(OH)D μετατρέπεται σε 24,25(OH)2D από την 24-υδροξυλάση κι έπειτα σε καλσιτροϊκό οξύ το οποίο αποβάλλεται στη χολή. Το CYP24A1 καταβολίζει τόσο την 25(OH)D όσο και την 1,25(OH)2D (Bikle et al 2014). Αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου της 1-α υδροξυλάσης προκαλεί την ανθεκτική στη βιταμίνη D, ραχίτιδα τύπου 1, ενώ της 24-υδροξυλάσης, την ιδιοπαθή υπερασβεστιαμία της βρεφικής ηλικίας αλλά και την PTH - ανεξάρτητη υπερασβεστιαμία στους ενήλικες.

Πέραν του νεφρικού σωληναρίου, η 1-α υδροξυλάση εκφράζεται και σε πολλούς άλλους ιστούς, όπως στους οστεοβλάστες, το έντερο, τα μονοκύτταρα, το πάγκρεας, τον προστάτη, τον μαστό κ.λπ., όπου και συμμετέχει στην τοπική παραγωγή της ενεργού βιταμίνης D. Οι κυριότεροι παράγοντες που αυξάνουν τη δραστηριότητα της 1-α υδροξυλάσης στο νεφρό είναι η PTH, η υπασβαιστιαμία και η υποφωσφοραιμία, ενώ μείωση της δραστηριότητάς της παρατηρείται στον υποπαραθυρεοειδισμό, στην υπερασβεστιαμία, στην υπερφωσφοραιμία και στη δράση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 (FGF23), μιας πρωτεΐνης μέλους της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, η οποία συμμετέχει στον μεταβολισμό και τη ρύθμιση των φωσφορικών και της βιταμίνης D (Bikle et al 2014). Η 1,25(OH)2D δρα κυρίως μέσω της σύνδεσής της με τον πυρηνικό VDR. Έπειτα, αυτός ρυθμίζει θετικά τα γονίδια που προκαλούν την ενεργοποίηση της οστεοποίησης. Δεδομένου ότι, ο εξελικτικός ρόλος των πυρηνικών VDR είναι η ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού, ο έλεγχος του μεταβολισμού του ασβεστίου αποτελεί την κύρια λειτουργία της βιταμίνης D και του υποδοχέα της (Nurminen et al 2019). Η βιταμίνη D φαίνεται να συμμετέχει ενεργά σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, καθώς VDR υποδοχείς της συναντώνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, σε λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, στα β-κύτταρα του παγκρέατος, σε κερατινοκύτταρα και σε νευρώνες (Dawodu et al 2007), (Haussler et al 2011). Μεγαλύτερες ποσότητες VDR βρίσκονται στο έντερο, στα νεφρά, στο

δέρμα, στον παραθυροειδή αδένα και στην υπόφυση αλλά και σε περισσότερους από 400 ιστούς και κυτταρικούς τύπους του ανθρώπινου σώματος, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του ανοσοποιητικού συστήματος (Nurminen 2019). Ειδικότερα, όταν η 1,25(OH)₂D εισέλθει στο κυτταρόπλασμα ή παραχθεί τοπικά, συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος σχηματίζει ετεροδιμερές με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος (Nurminen 2019). Αυτό το σύμπλεγμα συνδέεται σε ειδική περιοχή του DNA, την VDRE, η οποία βρίσκεται κοντά στον εκκινητή του αντίστοιχου γονιδίου που ρυθμίζεται από τη βιταμίνη D. Κατόπιν, με την ενεργοποίηση συνενεργοποιητών ή συνκατασταλτών (co-activators / corepressors) προκαλείται ενεργοποίηση ή καταστολή του γονιδίου, με συνέπεια την τροποποίηση των επιπέδων της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Οι μη κλασικές δράσεις της βιταμίνης D αφορούν όργανα-στόχους όπως το ανοσοποιητικό σύστημα, τα β-κύτταρα του παγκρέατος, την καρδιά, το καρδιαγγειακό σύστημα και τον εγκέφαλο (Shin et al 2010). Η απόκριση των ιστών διαμέσου της σύνδεσης της βιταμίνης D με τον αντίστοιχο VDR περιλαμβάνει τη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων, την έκκριση συγκεκριμένων ορμονών, τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής διαφοροποίησης (Shin et al 2010).

Υποστηρίχθηκε ότι τα ανάλογα της βιταμίνης D μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα για την πρόληψη ορισμένων ασθενειών, τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων αλλά και την αντιμετώπιση του καρκίνου (Shin et al 2010). Η ανασκόπηση των Fletcher et al (2022) είχε ως στόχο να ξεκαθαρίσει τη συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D και των αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτή η ανασκόπηση έδειξε πως πράγματι, υπήρχε μια συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των αυτοάνοσων νοσημάτων. Μέχρι σήμερα, το κρίσιμο κομμάτι ήταν η απουσία ισχυρών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών [randomized controlled trials / (RCTs)] σε ανθρώπους, στους οποίους θα εξεταζόταν η δράση των χορηγούμενων συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Γι' αυτόν τον λόγο, είναι σημαντικό να επισημανθούν πρόσφατα δεδομένα άλλων RCTs, όπως αυτών που συμπεριέλαβε η μελέτη των Fletcher et al (2022), τα οποία εξέταζαν τη συνεργική δράση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D και των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. Σε αυτές τις μελέτες φάνηκε πως η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, μόνα τους ή μαζί με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, έδειχνε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των αυτοάνοσων νοσημάτων κατά 22%, μετά από παρακολούθηση πέντε ετών, με μείωση 39% όταν λήφθηκαν υπόψη μόνο τα τελευταία τρία χρόνια της μελέτης (Fletcher et al 2022). Επομένως, είναι σαφές, ότι η χορήγηση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D μπορεί πράγματι, να συνεισφέρει στην πρόληψη των αυτοάνοσων νοσημάτων, με τη διαφορά ότι πιθανόν να χρειάζεται μεγάλη περίοδος χρήσης τους (Fletcher et al 2022). Συλλογικά, προηγούμενα ευρήματα αρκετών μελετών έχουν παράσχει μια πειραματική συσχέτιση μεταξύ της VDD και της εξέλιξης του καρκίνου των οστών, ίσως, εξαιτίας της επιταχυνόμενης οστικής ανανέωσης που συμβαίνει από τη VDD (Horas et al 2020). Η μελέτη των Horas et al (2020) αποκάλυψε ένα εκτεταμένο και ανησυχητικό ποσοστό VDD σε ασθενείς με όγκους των οστών. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός, ότι η VDD σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα συμβάντων που αφορούν τον σκελετό αλλά και τη χειρότερη πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού και του προστάτη, όπου και οι δύο καρκίνοι τείνουν να δίνουν μεταστάσεις στα οστά (Horas et al 2020). Ωστόσο, ειδικά για τους ασθενείς με όγκους στα οστά, η επίτευξη επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία. Συλλογικά, οι γιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι, ούτως ώστε στους συγκεκριμένους ασθενείς, να αξιολογούν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D κι εάν το κρίνουν αναγκαίο, να τις διορθώνουν. Οπωσδήποτε, σε

όλα εκείνα τα άτομα που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης όγκων στα οστά, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Horas et al 2020).

1.8 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΣΩΜΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, οι δύο κύριες μορφές της βιταμίνης D, D3 και D2, υδροξυλιώνονται στο ήπαρ σε 25(OH)D. Η 25(OH)D υδροξυλιώνεται περαιτέρω, στα νεφρά, σε 1,25(OH)2D. Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D μετριούνται στο περιφερικό αίμα και αποτελούν δείκτη της κατάστασης της βιταμίνης D, ενώ η 1,25(OH)2D αποτελεί τη δραστική της μορφή. Για την εκτίμηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D του αίματος προτιμάται η μέτρηση της 25(OH)D, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της αλλά και των μεγαλύτερων συγκεντρώσεών της στον ορό. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D είναι απαραίτητη τόσο για την υγεία της μητέρας όσο και για την υγεία του εμβρύου (Shin et al 2010). Ωστόσο, ο μεταβολισμός της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη παρουσιάζει εντυπωσιακές διαφορές συγκριτικά με την περίοδο εκτός εγκυμοσύνης (Karras et al 2018). Τις πρώτες εβδομάδες της κύησης, η μητρική 1,25(OH)2D3 αυξάνεται 2-3 φορές περισσότερο από το κανονικό, όμως δεν δύναται να διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό, κάτι το οποίο αναλαμβάνει η μητρική 25(OH)D (Karras et al 2018). Έτσι, η μητρική 25(OH)D αντιπροσωπεύει την κύρια πηγή βιταμίνης D του εμβρύου. Ο πλακούντας μετατρέπει την 25(OH)D σε 1,25(OH)2D, η οποία απορροφά ασβέστιο από το έντερο της μητέρας, με σκοπό να καλύψει τις ανάγκες του εμβρύου (Shin et al 2010). Κατά τη διάρκεια της κύησης, τα επίπεδα της VDBP στον ορό αυξάνονται κατά 46% έως 103%. Πιθανότατα, η αύξηση των επιπέδων της VDBP οφείλεται στην αύξηση των συγκεντρώσεων της 1,25(OH)2D3 (Liu et al 2012).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο ανθρώπινος πλακούντας εκφράζει όλα εκείνα τα συστατικά που απαιτούνται, για την έναρξη της δράσης της βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένων των VDR, του CYP27B1 και του CYP24A1 (Shin et al 2010), υποδεικνύοντας ένα πιθανό κρίσιμο σημείο στην ανοσορρύθμιση της διεπαφής του ζεύγους μητέρας - εμβρύου (Karras et al 2018). Ο πλακούντας από μόνος του, δύναται να μετατρέπει την 25(OH)D σε 1,25(OH)2D, αφού περιέχει το ένζυμο CYP27B1 που απαιτείται για τη σύνθεσή της αλλά και τα κατάλληλα ένζυμα για την απενεργοποίησή της και τη μετατροπή της σε 24,25(OH)2D. Ο πλακούντας συμμετέχει από μόνος του στον έλεγχο της παρακρινικής λειτουργίας του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Παρόλο που ο πλακούντας έχει τη δυνατότητα να συνθέτει μόνος του την 1,25(OH)2D, αυτό συμβαίνει κυρίως στα νεφρά της μητέρας (Liu et al 2012). Τα εμβρυϊκά νεφρά μπορούν κι αυτά να συνθέτουν 1,25(OH)2D, με έναν πιθανότατα συμπληρωματικό ρόλο, διαμέσου της μητρικής 25(OH)D που μπορεί να περνά στον πλακούντα (Liu et al 2012). Οι Gray et al (1979) εξέτασαν in vivo τη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)2D σε εγκύους και μη εγκύους αρουραίους με VDD. Όπως αναμενόταν, η νεφρεκτομή μη εγκύων αρουραίων εμπόδιζε τη μετατροπή της 25(OH)D3 σε 1,25(OH)2D. Αντίθετα, η νεφρεκτομή εγκύων αρουραίων μείωνε, αλλά δεν καταργούσε τον σχηματισμό της 1,25(OH)2D από την 25(OH)D, υποδηλώνοντας τον συμπληρωματικό ρόλο των εμβρυϊκών νεφρών. Η τροφοβλάστη του πλακούντα όχι μόνο παράγει 1,25(OH)2D αλλά και ανταποκρίνεται σε αυτή (Shin et al 2010). Η 1,25(OH)2D ρυθμίζει τη σύνθεση συγκεκριμένων ορμονών που εμπλέκονται στην εγκυμοσύνη και επηρεάζει τις αντιφλεγμονώδεις και τις αντιμικροβιακές αποκρίσεις της τροφοβλάστης (Shin et al 2010). Στην αρχή της εγκυμοσύνης, η 1,25(OH)2D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση. Επιπλέον, στην πρώιμη κύηση, το CYP27B1 ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Shin et al 2010). Η VDD συνδέεται με τη βακτηριακή κολπίτιδα, τον μειωμένο μεταβολισμό του ασβεστίου, την ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου, την προεκλαμψία, την αντίσταση στην ινσουλίνη,

τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης [Gestational diabetes mellitus / (GDM)] και την καισαρική τομή [Caesarean section / (C-section)] (Shin et al 2010). Η βιταμίνη D μπορεί να διαδραματίσει θεμελιώδη ρόλο στη διαδικασία της σύλληψης, της εμφύτευσης και της ανάπτυξης του ίδιου του πλακούντα. Το ένζυμο CYP27B1 ανιχνεύθηκε τόσο στα αποβληθέντα υπολείμματα των εμβρύων όσο και στην εμβρυϊκή τροφοβλάστη (Gray et al 1979), (Shin et al 2010). Μέχρι σήμερα, παραμένει ασαφής ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης D στη διαδικασία της εμφύτευσης. Ωστόσο, αποδεδειγμένα, η βιταμίνη D έχει έναν βιολογικά ενεργό ρόλο στη διαδικασία της εμφύτευσης και της αναπαραγωγής των γυναικών, αφού η 1,25(OH)2D ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου homeobox HOXA10 στα ανθρώπινα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου (Shin et al 2010). Το HOXA10 επηρεάζει τη δεκτικότητα της μήτρας στην εμφύτευση αλλά και τη δημιουργία και ανάπτυξη της μήτρας του θήλεος εμβρύου (Shin et al 2010).

Απ' ότι φαίνεται, η περίοδος της εγκυμοσύνης επιφέρει σημαντικές αλλαγές που αφορούν τόσο τις μεταβολές των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D όσο και τον συνεπακόλουθο μεταβολισμό του ασβεστίου (Shin et al 2010). Συλλογικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν πως η 1,25(OH)2D βοηθά την εμφύτευση, διατηρεί την ανθρώπινη εγκυμοσύνη, υποστηρίζει την ανάπτυξη του εμβρύου μέσω της παροχής του απαραίτητου ασβεστίου, ελέγχει την έκκριση πολλαπλών ορμονών του πλακούντα και περιορίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.

1.9 ΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η συνεισφορά των τροφίμων σε βιταμίνη D είναι περιορισμένη. Όμως, η περιεκτικότητα των τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη D είναι αρκετά σταθερή (κεφάλαιο 1.4). Οι διατροφικές πηγές της βιταμίνης D είναι κυρίως ζωικής (D3) (Dominguez et al 2021) αλλά και φυτικής προέλευσης όπως τα μανιτάρια (D2) (Dominguez et al 2021), τα οποία όταν ακτινοβοληθούν μπορούν να προσφέρουν έως και 10 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D του πλάσματος συγκριτικά με τα ωμά μανιτάρια (Dominguez et al 2021). Η κατανάλωση λιπαρών ψαριών όπως ο σολομός και η ρέγκα (Holden et al 2008), τα ιχθυέλαια, οι κρόκοι των αυγών (Polzonetti et al 2020), τα εκτεθειμένα στον ήλιο μανιτάρια, το συκώτι και άλλα παραπροϊόντα (Dominguez et al 2021), τα οποία είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, συμβάλλουν στην πρόσληψη της βιταμίνης D του ατόμου (Harika et al 2017). Ωστόσο, αυτές οι τροφές συχνά «απορρίπτονται» ή καταναλώνονται λιγότερο από τους καταναλωτές (Polzonetti et al 2020). Θα πρέπει να γνωρίζουμε, ότι η συγκέντρωση της βιταμίνης D του κρέατος ή του συκωτιού συσχετίζεται αυστηρά με την περιεκτικότητα της βιταμίνης D των ζωοτροφών που καταλάωναν όσο αυτά βρίσκονταν εν ζωή (Polzonetti et al 2020). Σε ορισμένες χώρες, οι κύριες πηγές διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης D είναι τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (εμπλουτισμένα είτε με D2 ή με D3), από τα οποία χρησιμοποιείται κυρίως το γάλα (αγελαδινό ή φυτικής προέλευσης), το βούτυρο, η μαργαρίνη και τα δημητριακά πρωινού (Dominguez et al 2021). Συνήθως, οι ζωικής προέλευσης τροφές περιέχουν εκτός της βιταμίνης D3 και 25(OH)D (Taylor et al 2014). Οι Taylor et al (2014) διαπίστωσαν πως όταν λαμβάνονταν υπόψιν οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του βόειου κρέατος, του χοιρινού, του κοτόπουλου, της γαλοπούλας και των αυγών, η συνολική περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιταμίνη D αυξανόταν, 2 έως 18 φορές, ανάλογα με το εκάστοτε τρόφιμο. Η ίδια μελέτη αποκάλυψε πως οι μαγειρεμένες τροφές συγκριτικά με τις ωμές έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα και των δύο μορφών βιταμίνης D, με την επιφύλαξη αυτό να μην ισχύει, καθώς η σύγκριση έγινε με βάση το βάρος και επομένως, η αύξηση της περιεκτικότητάς τους ίσως και να οφειλόταν στην απώλεια

υγρασίας κατά το μαγείρεμα (Taylor et al 2014). Επίσης, η μείωση του λίπους των μαγειρεμένων τροφών θα μπορούσε δυνητικά να μειώνει τη συνολική ποσότητα της βιταμίνης D (Taylor et al 2014). Τέλος, παρόλο που συνήθως, το λίπος και το δέρμα δεν θεωρούνται διακριτά τρόφιμα, φαίνεται πως αποτελούν αξιοσημείωτες πηγές τόσο της βιταμίνης D3 όσο και της 25(OH)D (Taylor et al 2014). Η μελέτη των Cashman et al (2012) έδειξε πως η 25(OH)D, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του χειμώνα, είναι περίπου 5 φορές πιο αποτελεσματική στην αύξηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D του ορού, από μια ισοδύναμη αρχική ποσότητα D3. Μέχρι σήμερα, τα κυρίως χορηγούμενα συμπληρώματα βιταμίνης D ήταν με τη μορφή της βιταμίνης D2 και όχι της D3. Παρ' όλα αυτά, οι πολυβιταμίνες μπορεί να περιέχουν είτε D2 ή D3 (Mostafa & Hegazy 2015). Σήμερα, οι περισσότερες εταιρείες αναδιαμορφώνουν τα προϊόντα τους, ώστε να περιέχουν βιταμίνη D3 (Mostafa & Hegazy 2015). Η βιταμίνη D των ψαριών είναι η D3 ενώ η συνήθης βιταμίνη που χρησιμοποιείται για τον εμπλουτισμό των τροφίμων είναι η D2. Όταν αφαιρέθηκε το δέρμα του κρέατος ή του ψαριού, πριν από την κατανάλωσή τους, παρατηρήθηκε διαφορά των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D του ορού, με μικρότερες συγκεντρώσεις (Pierens et al 2015). Η βιταμίνη D2 παράγεται με την ακτινοβολία της φυτικής στερόλης εργοστερόλης, σε φυτά και μύκητες (π.χ. μανιτάρια) (Bikle 2014). Τα τρόφιμα που περιέχουν φυσική βιταμίνη D είναι λίγα. Ο αριθμός των τροφών που περιέχουν φυσική βιταμίνη D και συνήθως προτιμούν οι καταναλωτές είναι περιορισμένος. Ως εκ τούτου, οι βασικές διατροφικές πηγές δεν είναι επαρκείς, ιδιαίτερα για ευάλωτες ομάδες, με σχετικά υψηλές απαιτήσεις σε βιταμίνη D, όπως τα παιδιά (<4 ετών), οι έγκυες, οι θηλάζουσες και οι ηλικιωμένοι (Harika et al 2017). Σε αυτές τις ομάδες συνίσταται η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Harika et al 2017). Ωστόσο, στην Ευρώπη, ο ενήλικος πληθυσμός κάνει πολύ μικρή χρήση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D (Harika et al 2017).

Στη λίστα με τις καλύτερες φυσικές πηγές βιταμίνης D είναι η σάρκα των λιπαρών ψαριών όπως η πέστροφα, η ρέγκα, ο σολομός (Holden et al 2008), ο τόνος, το σκουμπρί και τα έλαια από συκώτι ψαριών (NIH 2022). Μια πρόσφατη μετανάλυση των Lehmann et al (2015), σχετικά με τη δυνατότητα της κατανάλωσης των ψαριών να βελτιώνει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού, κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι η κατανάλωση 42 g / ημέρα, για διάστημα 4 εβδομάδων, παρότι φάνηκε να αυξάνει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, δεν πετύχαινε τις βέλτιστες συγκεντρώσεις της. Συμπερασματικά, για να επιτευχθούν υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D, είναι αναγκαία η κατανάλωση λιπαρών ψαριών για περισσότερες από μία φορές την εβδομάδα. Μικρές ποσότητες βιταμίνης D, κυρίως με τη μορφή της 25(OH)D, περιέχονται στα προϊόντα ζωικής προέλευσης, ειδικά το κρέας, τα πουλερικά και τα αυγά (Harika et al 2017). Πιθανότατα, η συμβολή του κρέατος στην πρόσληψη και τη διατήρηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στον οργανισμό να είναι υψηλότερη από αυτή που εκτιμάται σήμερα (Harika et al 2017). Ωστόσο, λόγω του αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών από την υπερκατανάλωση κρέατος, η σύσταση της Food-Based Dietary Guidelines (FBDG) είναι να λαμβάνεται ποσότητα κρέατος <500 g / εβδομάδα, που θα έχει ως αποτέλεσμα η όποια συνεισφορά του σε βιταμίνη D να μην υπερβαίνει το 5-10% της συνιστώμενης πρόσληψης της βιταμίνης D (Harika et al 2017). Άλλες διατροφικές πηγές που περιέχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της βιταμίνης D όπως τα μανιτάρια και οι κρόκοι των αυγών, μπορούν δύσκολα να πετύχουν τη σύσταση χορήγησης, των 10 μg / ημέρα βιταμίνης D, αποκλειστικά και μόνο από τις ίδιες τις διατροφικές πηγές (Harika et al 2017). Γενικότερα, αυτό υποδηλώνει την ανάγκη χρήσης κοινών εμπλουτισμένων τροφών με βιταμίνη D όπως η μαργαρίνη, το γάλα, το γιαούρτι, το τυρί και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα, που θα μπορούσαν να συμβάλουν

έως και κατά 35% στην ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D. Ο εμπλουτισμός άλλων τροφίμων που καταναλώνονται πιο συχνά όπως τα έλαια, το αλεύρι και ο βιολογικός εμπλουτισμός με βιταμίνη D φυσικών πηγών βιταμίνης D όπως τα ψάρια, το κρέας και τα αυγά, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως κάποιες επιλογές για την αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης της βιταμίνης D (Harika et al 2017). Στην αμερικάνικη διατροφή, τα εμπλουτισμένα τρόφιμα και τα συμπληρώματα διατροφής παρέχουν το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης D (Calvo et al 2004). Οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) εμπλουτίζουν το γάλα με περίπου 3 mcg / φλιτζάνι (120 IU) βιταμίνης D3 (Yetley 2008). Ωστόσο, συνήθως, τόσο οι ΗΠΑ όσο και ο Καναδάς δεν εμπλουτίζουν άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το τυρί και το παγωτό. Συχνά, τα εναλλακτικά προϊόντα φυτικού γάλακτος όπως τα ποτά από σόγια, το αμύγδαλο και η βρώμη εμπλουτίζονται με παρόμοιες ποσότητες βιταμίνης D, περίπου ίδιες με εκείνες που εμπλουτίζεται το αγελαδινό γάλα (3 mcg / φλιτζάνι (120 IU) (U.S. Food and Drug Administration 2018). Στον Καναδά, το γάλα εμπλουτίζεται με 0,88-1,0 mcg / 100 ml (35-40 IU) βιταμίνης D και η μαργαρίνη με 13,25 mcg / 100 g (530 IU) (U.S. Food and Drug Administration 2018). Συνήθως, τα έτοιμα δημητριακά πρωινού, αρκετοί χυμοί και γιαούρτια περιέχουν πρόσθετη ποσότητα βιταμίνης D (Yetley 2008). Οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) επιβάλλουν τον εμπλουτισμό του βρεφικού γάλακτος με 40-100 IU / 100 kcal βιταμίνης D (Ross et al 2011). Το ανθρώπινο μητρικό γάλα ή το βρεφικό γάλα του εμπορίου αποτελεί τη μοναδική πηγή διατροφής τους πρώτους μήνες ζωής (Yetley 2008). Το μητρικό γάλα περιέχει κατά μέσο όρο 0,14 µg (5,7 IU) / 100 kcal βιταμίνης D3 (Yetley 2008). Ωστόσο, η βιολογική δράση του μητρικού γάλακτος είναι υψηλότερη, επειδή το ανθρώπινο γάλα περιέχει επιπλέον 25(OH)D, πέραν της D3 (Yetley 2008), κάτι εξαιρετικά σημαντικό, αν σκεφτούμε πως η βιολογική δραστηριότητα της 25(OH)D είναι υψηλότερη από εκείνη της D3. Τα βρεφικά παρασκευάσματα γάλακτος του εμπορίου περιέχουν περίπου 1,5 µg (60 IU) / 100 kcal στο National Nutrient Database / NNDB (USDA / United States Department of Agriculture 2007). Ο Food and Drug Administration (FDA) καθόρισε πως τα βρεφικά παρασκευάσματα γάλακτος θα πρέπει να εμπλουτίζονται με 1 µg (40 IU) έως και 2,5 µg (100 IU) βιταμίνης D ανά 100 kcal.

Ο FDA συμπεριέλαβε σε πίνακα την ημερήσια αξία [Daily Value / (DV)] των τροφίμων σε βιταμίνη D (Πίνακας 1.1), για να βοηθήσει τους καταναλωτές να συγκρίνουν τα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής, στο πλαίσιο μιας συνολικής δίαιτας. Το DV ενηλίκων και παιδιών ηλικίας έως 4 ετών σε βιταμίνη D είναι 20 mcg (800 IU) (USDA 2016). Το FoodData Central του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA), απαριθμεί στον (Πίνακα 1) την περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιταμίνη D, ανά συγκεκριμένο τρόφιμο.

Οι ετικέτες των τροφίμων θα πρέπει να αναφέρουν την περιεκτικότητα της βιταμίνης D σε mcg ανά μερίδα, καθώς επίσης την αναγραφή της ποσότητας σε IU, εντός παρένθεσης.

Πίνακας 1. 1 Περικτικότητα τροφίμων σε βιταμίνη D (USDA, FoodData Central 2019)

Φαγητό	Μικρογραμμάρια (mcg) ανά μερίδα	Διεθνείς μονάδες (IU) ανά μερίδα	DV (Daily Value)
Μουρουνέλαιο, 1 κουταλιά της σούπας	34,0	1.360	170
Πέστοφα (ουράνιο τόξο), εκτρεφόμενη, μαγειρεμένη, 3 ουγγιές***	16,2	645	81
Σολομός (κάλτσα), μαγειρεμένο, 3 ουγγιές	14,2	570	71
Μανιτάρια, λευκά, ωμά, κομμένα σε φέτες, εκτεθειμένα σε UV, ½ φλιτζάνι	9,2	366	46
Γάλα, 2% λιπαρά γάλακτος, ενισχυμένο με βιταμίνη D, 1 φλιτζάνι	2,9	120	15
Γάλα σόγιας, αμυγδάλου και βρώμης, εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, διάφορες μάρκες, 1 φλιτζάνι	2,5-3,6	100-144	13-18
Δημητριακά έτοιμα προς κατανάλωση, εμπλουτισμένα με 10% του DV για βιταμίνη D, 1 μερίδα	2,0	80	10
Σαρδέλες (Atlantic), κονσέρβα σε λάδι, στραγγισμένες, 2 σαρδέλες	1,2	46	6
Αυγό, 1 μεγάλο, ομελέτα**	1,1	44	6
Συκώτι, μοσχάρισιο, κοκκινιστό, 3 ουγγιές	1,0	42	5
Τόνος (ελαφρύ), κονσερβοποιημένος σε νερό, στραγγισμένος, 3 ουγγιές	1,0	40	5
Τυρί, τσένταρ, 1,5 ουγγιά	0,4	17	2
Μανιτάρια πορταμπέλα, ωμά, κομμένα σε κύβους, ½ φλιτζάνι	0,1	4	1
Στήθος κοτόπουλου, ψητό, 3 ουγγιές	0,1	4	1
Μοσχάρι, κιμά, 90% άπαχο, ψητό, 3 ουγγιές	0	1,7	0
Μπρόκολο, ωμό, ψιλοκομμένο, ½ φλιτζάνι	0	0	0
Καρότα, ωμά, ψιλοκομμένα, ½ φλιτζάνι	0	0	0
Αμύγδαλα, ξερά καβουρδισμένα, 1 ουγγιά	0	0	0
Μήλο, μεγάλο	0	0	0
Μπανάνα, μεγάλη	0	0	0
Ρύζι, καστανό, μακρόκοκκο, μαγειρεμένο, 1 φλιτζάνι	0	0	0
Ψωμί ολικής αλέσεως, 1 φέτα	0	0	0
Φακές βραστές ½ φλιτζάνι	0	0	0
Ηλιόσποροι, καβουρδισμένοι, ½ φλιτζάνι	0	0	0
Edamame, με κέλυφος, μαγειρεμένο, ½ φλιτζάνι	0	0	0

*DV (Daily Value)= Ημερήσια αξία

**Στην ομελέτα, μόνο οι κρόκοι αυγών περιέχουν βιταμίνη D

***1 ουγγιά= 28,35 γραμμάρια

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#3>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ -ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ενδοκρινολογική Εταιρεία (American Endocrine Society), οι ενήλικες χωρίζονται σε εκείνους που έχουν: α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) (Holick et al 2011), β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (21-29 ng/ml) (Holick et al 2011) και γ) ελλείψεις συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 20 ng/ml) (Holick et al 2011). Εδώ, ίσως θα μπορούσε να προστεθεί μία ακόμη κατηγορία, αυτή της δ) σοβαρής έλλειψης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D (< 12 ng/ml), δεδομένης μιας ανασκόπησης των Amrein et al (2020), που αναφερόταν τόσο στην τρέχουσα κατάσταση της VDD παγκοσμίως, όσο και στον ενδεχόμενο κίνδυνο που προέκυπτε από αυτή, στην αύξηση του κινδύνου της θνησιμότητας, των λοιμώξεων αλλά και πολλών άλλων ασθενειών (Amrein et al 2020).

Σύμφωνα με τα κριτήρια επάρκειας της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (American Pediatric Endocrinology Society) τα νεογνά χωρίζονται σε εκείνα με: α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) (Surve et al 2017), β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (16-29 ng/ml) και γ) ελλείψεις συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 15 ng/ml) (Surve et al 2017). Όπως και στους ενήλικες, με τον ίδιο τρόπο, θα μπορούσε να προστεθεί μία ακόμη κατηγορία, αυτή της: δ) σοβαρής έλλειψης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D ($\leq 12,5$ ng/ml) (Misra et al 2008) ή 25(OH)D (< 10 ng/ml), δεδομένης της πιο πρόσφατης ανασκόπησης του Braegger et al (2013). Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής, Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής έχει επισημάνει τη δυσκολία στον καθορισμό μιας ακριβούς τιμής που θα ορίζει την έλλειψη της βιταμίνης D. Οι Braegger et al (2013) συνιστούν συγκεντρώσεις της 25(OH)D > 50 nmol/l (20 ng/ml) ως επαρκείς συγκεντρώσεις και συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 25 nmol/l (10 ng/ml) ως σοβαρή έλλειψη. Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά ως ανεπάρκεια βιταμίνης D, συγκεντρώσεις της 25(OH)D $< 37,5$ nmol/l (< 15 ng/ml) ενώ ως επάρκεια βιταμίνης D, συγκεντρώσεις της 25(OH)D των 50-250 nmol/l (20-100 ng/ml) (Misra et al 2008). Αξίζει να σημειωθεί, ότι συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 25 nmol/l ή 30nmol/l (< 10 ng/ml) χαρακτηρίζονται ως κλινική υποβιταμίνωση. Η κλινική υποβιταμίνωση εκδηλώνεται με οστικά άλγη, κατάγματα και μυϊκή αδυναμία, πριν ακόμη παρατηρηθούν σοβαρότερες διαταραχές στην υγεία των οστών. Στα παιδιά, η κλινική υποβιταμίνωση προκαλεί οιδήματα στις αρθρώσεις. Όταν η έλλειψη της βιταμίνης D είναι ακόμη σοβαρότερη, σχεδόν παντελής, με συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 20 nmol/l (8 ng/ml), μπορεί να εμφανιστεί στα παιδιά παιδική ραχίτιδα και οστεομαλακία που θα τα συνοδεύει στην ενήλικη ζωή τους (Prentice et al 2008).

Όπως διαπιστώνεται, επικρατεί διαφωνία για τις τιμές αναφοράς των συγκεντρώσεων της 25(OH)D που ορίζουν την επάρκεια και την ανεπάρκεια της 25(OH)D. Επίσης, υπάρχει διαφωνία για το αν αυτές οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D θα πρέπει να είναι ίδιες σε όλους τους πληθυσμούς. Οι κάτοικοι των Νοτιότερων χωρών, ειδικότερα αυτοί με πιο σκουρόχρωμο δέρμα (Ames et al 2021), (Mogire et al 2020), αναλόγως του ποσοστού κάλυψης του σώματός τους, με τα εκάστοτε παραδοσιακά ρούχα (Al-Yatama et al 2019), (Mishal 2001) είναι πολύ πιο πιθανόν να έχουν VDD, ειδικότερα την περίοδο της εγκυμοσύνης (McCullough 2007), (Van der Meer et al 2006).

2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΕΓΚΥΕΣ

Πίνακας 2.1 Ενδείξεις για την ανάγκη μέτρησης της 25(OH)D του ορού (Holick et al 2011).

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν τον υψηλό επιπολασμό της VDD στις γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλαζουσών μητέρων (Mithal & Kalra 2014). Στην πραγματικότητα, ο επιπολασμός της VDD επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό, αναλόγως των τιμών που καθορίζουν τις επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού. Στην Αγγλία, ο επιπολασμός των εγκύων με VDD που χρήζουν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, μπορεί να διαφέρει και είτε να αποτελεί το 31%, αν το σημείο της αποκοπής της κυκλοφορούντος 25(OH)D είναι τα 20 ng/ml ή ακόμη και να αγγίζει το 67%, αν το σημείο της αποκοπής των συγκεντρώσεων της 25(OH)D είναι τα 30 ng/ml. Ομοίως, στην Ισπανία, ο επιπολασμός της VDD μεταξύ των εγκύων μπορεί να διαφέρει από 20 έως 52%. Μάλιστα, το ίδιο πρόβλημα φαίνεται να ισχύει και σε πολλές άλλες χώρες (Larque et al 2018). Ο ορισμός των βέλτιστων συγκεντρώσεων της βιταμίνης D, σε μη εγκύους ενήλικες, είναι οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D που απαιτούνται για τη διατήρηση των επιπέδων της PTH και την πρόληψη του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Mithal & Kalra 2014). Ακολουθώντας αυτή τη γραμμή σκέψης, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να είναι ίδιες με αυτές των μη εγκύων ενηλίκων (Mithal & Kalra 2014). Ωστόσο, αν επηρεαστεί η υγεία των εμβρύων ή και των νεογέννητων το ζήτημα περιπλέκεται (Mithal & Kalra 2014). Υπάρχει μια μικρή συναίνεση σχετικά με τον ορισμό του τι συνίστανται ως φυσιολογικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη. Οι συστάσεις του Ινστιτούτου Ιατρικής [Institute of Medicine / (IOM)] για την εγκυμοσύνη προτείνουν ως φυσιολογικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D τα 20 ng/ml ενώ η Ενδοκρινική Εταιρεία (Endocrine Society) συνιστά τα 30 ng/ml ή και περισσότερο (Mithal & Kalra 2014). Ωστόσο, χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα, οι Holles et al πρότειναν πως οι έγκυες πρέπει να έχουν κυκλοφορούντα επίπεδα της 25(OH)D >40 ng/ml, ανεξαρτήτως του τρόπου που αυτά επιτυγχάνονται (Mithal & Kalra 2014). Έτσι λοιπόν, δεδομένης της έλλειψης σταθερών και συνεπών δεδομένων έκβασης για υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D, θεωρούμε πως οι επιθυμητές, κατ' ελάχιστον, συγκεντρώσεις της 25(OH)D, θα πρέπει να είναι τα 20 ng/ml (Mithal & Kalra 2014).

Όπως αποδεικνύεται από τα παρατηρούμενα υψηλότερα επίπεδα της 1,25(OH)₂D του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, πιθανότατα, οι απαιτήσεις της εγκυμοσύνης σε βιταμίνη D να είναι μεγαλύτερες (Mithal & Kalra 2014). Το ερώτημα που πρέπει οπωσδήποτε να απαντηθεί, είναι να καθοριστεί ποιο επίπεδο της 25(OH)D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι επαρκές για τη βελτίωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και την πρόληψη των μητρικών επιπλοκών (Larque et al 2018).

Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D που θεωρούνται επαρκείς για να καλύπτουν τις φυσιολογικές ανάγκες των ανθρώπων είναι ένα συνεχιζόμενο θέμα συζήτησης. Οι τρέχουσες συστάσεις της βιβλιογραφίας δεν δείχνουν συναίνεση, σχετικά με τις βέλτιστες συγκεντρώσεις της 25(OH)D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με το Ινστιτούτο Ιατρικής [Institute of Medicine / (IOM)] να ορίζει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού, ≥ 20 ng/mL, ως επαρκείς και την Αμερικάνικη Ενδοκρινική Εταιρεία (American Endocrine Society) να υποστηρίζει πως η επάρκεια ορίζεται από τιμές ≥ 30 ng/mL (Larque et al 2018). Ο IOM συνιστά για τις έγκυες την ημερήσια πρόσληψη των 600 IU βιταμίνης D, με στόχο να επιτευχθούν επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥ 20 ng/mL (Larque et al 2018). Ωστόσο, η American Endocrine Society προτείνει πως για να διατηρηθούν επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥ 30 ng/mL, μπορεί να χρειαστούν 1500-2000 IU / ημερησίως βιταμίνης D. Παρ' όλα αυτά, και ο IOM αλλά και η American Endocrine Society συμφωνούν πως το ανώτατο ημερήσιο όριο πρόσληψης βιταμίνης D είναι οι 4000 IU (Larque et al 2018).

Συνήθως, η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D φτάνει τις 200 IU / ημερησίως, η οποία ως επί το πλείστον, είναι χαμηλότερη από τις τρέχουσες οδηγίες της Ημερήσιας Συνιστώμενης Διατροφικής Δόσης [Recommended Dietary Allowance / (RDA)] που προτείνει ο IOM και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority) και είναι οι 600 IU / ημερησίως. Απ' την άλλη, η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D των 200 IU φαίνεται πως καλύπτει τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που συνιστά Ημερήσια Διατροφική πρόσληψη 200 IU / ημερησίως (Larque et al 2018).

Συνήθως, τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα με βιταμίνη D, για την εγκυμοσύνη, περιλαμβάνουν 200-400 IU. Αυτή η δόση ενώ είναι επαρκής για τον γενικό πληθυσμό που εκτίθεται επαρκώς στον ήλιο, είναι πολύ χαμηλή για να αντιμετωπιστούν καταστάσεις ανεπάρκειας της βιταμίνης D, ειδικά σε μητέρες και νεογνά με γενετική διαφοροποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της βιταμίνης D ή σε καταστάσεις που υπάρχει στόχος να επιτευχθούν συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥ 30 ng/mL (Larque et al 2018). Πάντως, οι συστάσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής [International Federation of Gynecology and Obstetrics / (FIGO)] προτείνει για τις έγκυες, τη λήψη τουλάχιστον, ενός συμπληρώματος βιταμίνης D των 400 IU / ημερησίως (Hanson et al 2015), με τη συνολική όμως πρόσληψη να κυμαίνεται μεταξύ των 1000-2000 IU / ημερησίως, προερχόμενη είτε από διαιτητικές πηγές (π.χ. λιπαρά ψάρια) ή και από συμπληρώματα (Larque et al 2018). Η FIGO θεωρεί πως ένα συμπλήρωμα με τουλάχιστον 400 IU / ημερησίως, μπορεί να είναι σημαντικό για την υγεία της μητέρας και την ανάπτυξη του εμβρύου και πιθανόν, είναι απαραίτητο πριν από τη σύλληψη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το συμπλήρωμα της βιταμίνης D των 400 IU δεν είναι τόσο αποτελεσματικό στην επίτευξη επαρκών συγκεντρώσεων της βιταμίνης D όσο η έκθεση στο ηλιακό φως. Πολύ πιθανόν, σε άτομα που είναι χορτοφάγα, σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα ή σε άτομα που ζουν σε περιβάλλοντα με ελάχιστη έκθεση στον ήλιο ή που καλύπτουν εκτενώς το δέρμα τους με ρούχα ή αντηλιακό να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Larque et al 2018).

Σήμερα, υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες RCTs για να υποστηρίξουν την ανάγκη χορήγησης αλλά και τα οφέλη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη (Mithal & Kalra 2014). Ενώ οι παλαιότερες μελέτες ήταν σχετικά μικρότερες και περιορίζονταν σε τρεις με τέσσερις μήνες διάρκεια, νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ακόμη και των 4000 IU βιταμίνης D / ημερησίως για διάστημα 6 μηνών, στην κύηση. Μάλιστα, με τη

συγκεκριμένη δόση είχε φανεί σημαντική μείωση των επιπλοκών της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της ΚΤ, των υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και των συννοσηροτήτων (Mithal & Kalra 2014).

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ 25(OH)D

Παρόλο που διατροφικά, και οι δύο τύποι των βιταμινών D3 και D2, συμμετέχουν εξίσου στην παραγωγή της κυκλοφορούσας 25(OH)D, η κύρια διατροφική πηγή της βιταμίνης D λαμβάνεται από την πρόσληψη της D3. Η παραγωγή της βιταμίνης D3 στο δέρμα αποτελεί το 80% τουλάχιστον, της συνολικής ημερήσιας παραγωγής (Maurya & Aggarwal 2017), η οποία ποικίλλει ανάλογα με την έκθεση του ατόμου στον ήλιο. Από τη μια πλευρά παρατηρείται σχετική έλλειψη τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνη D ενώ από την άλλη πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου διαπραγματεύονται και μεσολαμβάνουν στην αποτελεσματικότητα της απορρόφησής της από τον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτοί οι παράγοντες έχουν να κάνουν τόσο με τη μεταφορά όσο και με τον μεταβολισμό της βιταμίνης D, έτσι που τελικά, το σώμα να οδηγείται σε ανεπάρκεια βιταμίνης D (Maurya & Aggarwal 2017). Οι παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D είναι:

- Πολυμορφισμοί των ενζύμων και των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη μετατροπή της 7-DHEA σε προβιταμίνη D3, ιδίως πολυμορφισμοί της VDBP (Maurya & Aggarwal 2017).
- Διακυμάνσεις στη φυσικοχημική κατάσταση της βιταμίνης D. Οι μοριακοί τύποι, η δραστηριότητα - ισχύς τους και οι φυσιολογικές τους συνδέσεις (Maurya & Aggarwal 2017).
- Διαφορές στην ποικιλομορφία των τροφών, την ποσότητα, τον τύπο των λιπαρών οξέων, τις φυτικές ίνες και την παρουσία / απουσία ενισχυτών ή αναστολέων της βιταμίνης D (Maurya & Aggarwal 2017).
- Την αλληλεπίδραση με άλλες λιποδιαλυτές ενώσεις (Maurya & Aggarwal 2017), καθώς και με πλήθος σχετιζόμενων παραγόντων με τον ξενιστή, όπως:
- Την ηλικία. Με την πάροδο της ηλικίας συμβαίνει προοδευτική μείωση της ικανότητας παραγωγής της βιταμίνης D. Ειδικότερα, σε διάφορα υποσύνολα του πληθυσμού όπως τα νεογνά και οι ηλικιωμένοι που συνήθως, εκτίθενται λιγότερο στο ηλιακό φως (Maurya & Aggarwal 2017), (Macdonald et al 2008).
- Χειρουργικές επεμβάσεις (Maurya & Aggarwal 2017).
- Γενετικές παραλλαγές (Maurya & Aggarwal 2017).
- Υπερβολικό βάρος / Παχυσαρκία. Μειωμένη κινητοποίηση της βιταμίνης D από τον λιπώδη ιστό (Maurya & Aggarwal 2017), (Macdonald et al 2008).
- Εθνικότητα. Όταν η ποσότητα της μελανίνης αυξάνεται εμφανίζονται χαμηλότερες συγκεντρώσεις της βιταμίνης D (Maurya & Aggarwal 2017), (Willis et al 2007).
- Εκτεταμένη κάλυψη δέρματος - ένδυση (Maurya & Aggarwal 2017).
- Περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως - χρήση αντηλιακών. Αντηλιακό με δείκτη προστασίας >8 περιορίζει έως και 90% τη σύνθεση της βιταμίνης D.

Αν σε αυτά συνδυαστεί:

- Η εποχή του έτους. Κατά τους χειμερινούς μήνες, παρατηρείται σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D (Macdonald et al 2008).

- Το γεωγραφικό πλάτος. Η αύξηση του γεωγραφικού πλάτους συνοδεύεται από σημαντικό περιορισμό της ικανότητας σύνθεσης της βιταμίνης D. Εκτός από τους καλοκαιρινούς μήνες, οι άνθρωποι που ζουν σε γεωγραφικό πλάτος άνω των 37° βόρεια ή κάτω από 37° νότια του ισημερινού, δεν λαμβάνουν αρκετή UVB ακτινοβολία, προκειμένου να συνθέτουν τη βιταμίνη D που χρειάζονται.

Το γεωγραφικό πλάτος της Ελλάδας κυμαίνεται μεταξύ των 34° έως 41° και δεν επιτρέπει την πρόσληψη επαρκούς UVB, ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η έλλειψη βιταμίνης D είναι τρεις φορές πιο συχνή τον χειμώνα και την άνοιξη συγκριτικά με το καλοκαίρι και το φθινόπωρο (Hyrronen & Power 2007).

- Η χαμηλή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D
- Το κάπνισμα.

Έτσι λοιπόν, διάφοροι παράγοντες όπως η εποχή (Macdonald et al 2008), η ισχύς των ακτίνων UV (Costanzo et al 2011), η ηλικία (Macdonald et al 2008), το βάρος (Macdonald et al 2008), ο τόπος διαμονής (Macdonald et al 2008), η διάρκεια της έκθεσης στη UV ακτινοβολία (Costanzo et al 2011), η πρόσληψη της βιταμίνης D και του Ca (ασβεστίου) (Macdonald et al 2008), η σωματική δραστηριότητα (Bird et al 2012) και η ποσότητα της χρωστικής του δέρματος (Willis et al 2007) συμβάλλουν εξίσου, στην παραγωγή της βιταμίνης D3 στο δέρμα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες που επηρεάζουν την έκθεση στη UV ακτινοβολία, την ατομική ανταπόκριση και την αβεβαιότητα της ποσότητας της έκθεσης στον ήλιο που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της βιταμίνης D, καθιστούν δύσκολη την παροχή κατευθυντήριων γραμμών τόσο για την ιδανική ποσότητα έκθεσης στον ήλιο όσο και για την επαρκή σύνθεση της βιταμίνης D (U.S. Department of Health and Human Services 2014), (Bouillon 2017). Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν πως για την επαρκή σύνθεση της βιταμίνης D απαιτούνται 5-30 λεπτά έκθεσης στον ήλιο, χωρίς αντηλιακό, μεταξύ 10 π.μ με 4 μ.μ, καθημερινά ή τουλάχιστον δυο φορές την εβδομάδα, στο πρόσωπο, τα χέρια ή τα χέρια και τα πόδια (Holick 2007), (Bouillon 2017), (U.S. Department of Health and Human Services 2014). Η μελέτη των Webb et al (2018) έδειξε πως στο Ηνωμένο Βασίλειο, για να καλυφθούν οι απαιτήσεις σε βιταμίνη D των ατόμων με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα, απαιτείται έκθεση στο ηλιακό φως για 25 λεπτά ημερησίως, μεσημεριανές ώρες, από τον Μάρτη έως τον Σεπτέμβρη. Όλα τα παραπάνω, με την προϋπόθεση ότι οι πηγές των χεριών και τα πόδια είναι εκτεθειμένα από τον Ιούνιο έως τον Αύγουστο, αφού μόνο η έκθεση του προσώπου και των χεριών φαίνεται ανεπαρκής.

Ο ορισμός της βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης D είναι η αναλογία της διατροφικά ή δερματικά προσλαμβανόμενης ποσότητάς της προς την τελική ποσότητα που καταλήγει στη συστηματική κυκλοφορία (Maurya & Aggarwal 2017). Ένας από τους κύριους παράγοντες που περιορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητά της, αφορά τη βιοδιαθεσιμότητα των λιπόφιλων παραγόντων. Αρχικά, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι οι λιπόφιλες βιταμίνες όπως η βιταμίνη D, μεταφέρονται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, προκειμένου να μεταβολιστούν κι έπειτα να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία. Ο τελικός σκοπός είναι η βιταμίνη D που βρίσκεται φυσικά ή χημικά συνδεδεμένη με το αρχικό διατροφικό προϊόν, να αποκτήσει πρόσβαση στα εντεροκύτταρα και στη συνέχεια να απορροφηθεί στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D φαίνεται να αποτελεί μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων, που περιλαμβάνει τόσο φυσικοχημική όσο και ενζυματική συμμετοχή (Maurya & Aggarwal 2017). Μάλιστα, φαίνεται πως εξαρτάται

στενά, από εκείνους τους παράγοντες που εμπλέκονται με τα κύρια λιπίδια (φωσφολιπίδια και τριγλυκερίδια), τα οποία περιλαμβάνουν γαλακτοποίηση, διάλυση σε μικκύλια, διάχυση διαμέσου της στιβάδας στάσιμου νερού και τέλος, διείσδυση στις μεμβράνες των εντεροκυττάρων. Πιο αναλυτικά, σε πρώτη φάση, τα λιπίδια διευκολύνουν την απορρόφηση των λιπόφιλων συστατικών της τροφής. Έπειτα, τα λιπίδια μεσολαβούν στη διάχυση των λιποδιαλυτών συστατικών των τροφίμων, με αποτέλεσμα τη διάλυση όλων των λιποδιαλυτών θρεπτικών συστατικών. Στη συνέχεια, τα λιπίδια διεγείρουν την έκκριση χολικού χυμού για τον σχηματισμό των επονομαζόμενων μικκυλίων. Τέλος, τα πεπτικά ένζυμα καταλύουν τα λιπίδια και απελευθερώνουν τα λιπαρά οξέα (μονογλυκερίδια και φωσφολιπίδια), τα οποία και πάλι δημιουργούν επιπλέον μικκύλια, διαθέσιμα απ' την αρχή, για τη διάλυση κι άλλων λιπόφιλων θρεπτικών συστατικών, έτσι που η βιταμίνη D να είναι βιοδιαθέσιμη στα εντεροκύτταρα αλλά και άμεσα προσβάσιμη οποιαδήποτε στιγμή για την απορρόφησή της (Borel et al 2015). Μάλιστα, το όξινο pH του γαστρικού υγρού δύναται κι αυτό να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητά της (Maugya & Aggarwal 2017). Επίσης, υπάρχει η υπόθεση ότι τα πεπτικά ένζυμα πρωτεΐνης (πεψίνη και θρυψίνη) εμπλέκονται στενά στην απορρόφηση της βιταμίνης D, καθώς διασπούν τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τη βιταμίνη D των τροφίμων, διευκολύνοντας έτσι, την απελευθέρωσή της (Maugya & Aggarwal 2017).

Πιστεύεται ότι η ποσότητα των λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) του οργανισμού παίζει σημαντικό ρόλο στη διευκόλυνση της απορρόφησης της βιταμίνης D (Maugya & Aggarwal 2017). Απ' την άλλη, η μελέτη των Korkor & Bretzmann (2009) υποστήριξε πως η απορρόφηση της βιταμίνης D δεν φαίνεται να αυξάνεται υπό την παρουσία λιπιδίων. Η μελέτη τους υποστήριξε πως δεν υπήρχε καμία διαφορά στην απορρόφηση της βιταμίνης D, όταν συγχρηγόσαν εβδομαδιαίως, 2g ιχθυέλαιου μαζί με τη βιταμίνη D. Η μελέτη των Tangricha et al (2003) απέδωσε παρόμοια συμπεράσματα. Χορήγησαν βιταμίνη D σε μια ομάδα που έπινε γάλα, το οποίο περιείχε λιπίδια, και σε μια άλλη που έπινε χυμό πορτοκαλιού, ο οποίος προφανώς, δεν είχε λιπίδια. Έπειτα, σύγκριναν την απορρόφηση της βιταμίνης D στην καθεμία ομάδα. Η μελέτη τους έδειξε πως η περιεκτικότητα των λιπιδίων του γάλακτος δεν επηρέαζε σημαντικά, τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D. Γενικότερα, οι μέχρι σήμερα έρευνες, καταρρίπτουν την υπόθεση ότι η υψηλή ποσότητα λίπους στα γεύματα βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D. Κι ενώ η ποσότητα των λιπαρών οξέων δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D, ο τύπος των λιπαρών οξέων και πιο συγκεκριμένα, η πλούσια διατροφή σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D συγκριτικά με αυτή των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Nirarnitmaharany et al 2011).

Οι βιταμίνες E και K έχουν κοινή οδό απορρόφησης με τη βιταμίνη D, ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια της πρόσληψής τους από το έντερο, φαίνεται πως δημιουργούνται μεταξύ τους σημαντικές ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις (Goncalves et al 2015). Η βιταμίνη E μειώνει την απορρόφηση της βιταμίνης D στο έντερο. Μέτριες συγκεντρώσεις της βιταμίνης E οδηγούν σε μείωση κατά 15% των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D ενώ υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης E οδηγούν σε 17% μείωση της βιταμίνης D. Δεν έχει εξακριβωθεί ποια είναι η τιμή της βιταμίνης E που διακόπτει εντελώς, την απορρόφηση της βιταμίνης D (Goncalves et al 2015).

Από πολύ παλιά, οι Anderson et al (1981) διαπίστωσαν ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη των φυτικών ινών θεωρούνταν ο λόγος της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης D. Οι διαιτητικές ίνες φαίνεται πως εξουδετερώνουν τον σχηματισμό των μικκυλίων, επηρεάζουν τη

γαλακτοματοποίηση του λιποδιαλυτού συστατικού των τροφίμων, περιορίζουν την απελευθέρωση των λιπόφιλων θρεπτικών συστατικών των τροφών από τα σταγονίδια λίπους, αυξάνουν το ιξώδες του χολικού χυμού και με αυτόν τον τρόπο, περιορίζουν τη διάχυση των λιπόφιλων θρεπτικών συστατικών των τροφίμων που περιέχονται στα μικύλια, εντός των εντεροκυττάρων (Maurga & Aggarwal 2017).

Ένας άλλος λόγος της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης D είναι οι κοινές γενετικές παραλλαγές της VDBP που αφορούν τη ρύθμιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού (Fu et al 2009). Αυτές οι γενετικές παραλλαγές μπορεί να αφορούν την ίδια την πυρηνική πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D, τον μεταφορέα αυτής της πρωτεΐνης, το ένζυμο που εμπλέκεται στην πέψη του λίπους, την έκκριση της χολής ή και το ηπατικό ένζυμο που καταλύει τη βιταμίνη D. Οποιαδήποτε γενετική παραλλαγή, η οποία δυνητικά μπορεί να αλλοιώσει την έκφραση και τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών που μεσολαβούν στη μεταφορά της βιταμίνης D στα εντερικά κύτταρα ή οποιαδήποτε παραλλαγή του γενετικού κώδικα του γονιδίου που εμπλέκεται στη δέσμευση του μεταγραφικού παράγοντα και οδηγεί στη δημιουργία των μεταφορέων πρωτεΐνης, αποτελεί ταυτόχρονα και αιτία μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας (Maurga & Aggarwal 2017).

Επίσης, η VDD είναι συχνή σε ασθενείς με εντερικές διαταραχές, στους οποίους περιορίζεται η απορρόφηση του λίπους αλλά και σε εκείνους τους ασθενείς με νεφρικές ή ηπατικές παθήσεις που εμποδίζεται η μετατροπή της βιταμίνης D στην ενεργό μορφή της, την 1,25(OH)2D. Τέλος, τα άτομα που λαμβάνουν συγκεκριμένα φάρμακα (κεφάλαιο 2.3.5), δύναται να μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη δραστηριότητα της βιταμίνης D. Η ύπαρξη όλων των παραπάνω παραγόντων θέτει σε κίνδυνο τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D (Maurga & Aggarwal 2017).

Πιο αναλυτικά:

2.3.1 ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Οι περισσότεροι άνθρωποι καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος των αναγκών τους σε βιταμίνη D από την ηλιακή έκθεση (Holick 2006), (Institute of Medicine 2011). Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV)-B, με μήκος κύματος 290-315 nm (Holick 2006), διεισδύει στο ακάλυπτο δέρμα και μετατρέπει την 7-DHEA σε προβιταμίνη D3, η οποία με τη σειρά της γίνεται βιταμίνη D3 (Holick 2006). Όμως, παρά τη σημαντικότητα της UVB ακτινοβολίας στη σύνθεση της βιταμίνης D, είναι συνετός ο περιορισμός της έκθεσης του δέρματος στο ηλιακό φως, για την αποφυγή των κινδύνων που απορρέουν από αυτό (U.S. Department of Health and Human Services 2014). Η έκθεση στη UV ακτινοβολία είναι πιθανή αιτία καρκίνου του δέρματος (U.S. Department of Health and Human Services 2014). Οι εθνικοί οργανισμοί συμβουλεύουν να λαμβάνονται τα απαραίτητα φωτοπροστατευτικά μέτρα σε κάθε έκθεση του ατόμου στον ήλιο, συμπεριλαμβανομένου της χρήσης αντηλιακού με παράγοντα αντηλιακής προστασίας [Sun Protection Factor / (SPF) ≥ 15], με στόχο τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του δέρματος (Bonilla et al 2014), (U.S. Department of Health and Human Services 2014), (Weisberg et al 2004). Οι Bonilla et al (2014) υποστήριξαν πως η λήψη προστατευτικών μέτρων κατά του ηλιακού εγκαύματος και του καρκίνου του δέρματος δεν φαίνεται να αφαιρεί τη θετική επίδραση του ανοιχτόχρωμου δέρματος στην παραγωγή της βιταμίνης D.

Σε γεωγραφικά πλάτη πάνω ή κάτω των 33° από τον Ισημερινό, η UVB ακτινοβολία (280-315nm) επιτρέπει στο δέρμα την παραγωγή λίγης ή καθόλου βιταμίνης D3 (Wacker et al 2013). Κατά τους χειμερινούς μήνες, η έντασή της UVB μειώνεται, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η δερματική

σύνθεση της βιταμίνης D. Συχνά, οι άνθρωποι που ζουν στο μακρινό βόρειο και νότιο ημισφαίριο δεν μπορούν να παράγουν βιταμίνη D₃ στο δέρμα τους για έως και 6 μήνες τον χρόνο (Wacker & Holick 2013). Παρ' όλα αυτά, το γεωγραφικό πλάτος δεν προβλέπει σταθερά, τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D ενός πληθυσμού. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας ελληνικής μελέτης, των Paradaakis et al (2015), δείχνουν μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της εποχής και των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, σε ένα δεδομένο γεωγραφικό πλάτος [υψηλότερα των τροπικών, Αθήνα, Ελλάδα: 37,9° βόρεια του Ισημερινού]. Δεδομένης αυτής της συνθήκης, κατά τη διάρκεια του χειμώνα και τους πρώτους μήνες της άνοιξης, παρατηρήθηκαν οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού. Είναι πολύ πιθανόν, ένας ασθενής με επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού στο τέλος του καλοκαιριού, να 'ναι ανεπαρκής στο τέλος του χειμώνα. Κατά τη διάρκεια των ανοιξιάτικων, των καλοκαιρινών και των φθινοπωρινών μηνών, υπάρχουν αρκετές ευκαιρίες για να σχηματιστεί βιταμίνη D αλλά και για να αποθηκευτεί στο ήπαρ και το λίπος (Institute of Medicine 2011), ακόμη και στα πολύ βόρεια γεωγραφικά πλάτη, διαμέσου της ηλιακής έκθεσης. Η γεωγραφική περιοχή και το γεωγραφικό πλάτος επηρεάζουν την ποσότητα και την ποιότητα της UVB ακτινοβολίας που φτάνει στην επιφάνεια της γης. Συνοπτικά, σε περιοχές με μέγιστο γεωγραφικό πλάτος, το φθινόπωρο και τον χειμώνα, η UVB δεν έχει επαρκή ένταση για να συνθέσει επαρκείς συγκεντρώσεις της βιταμίνης D (Hughes et al 2011). Επιπλέον, η χρήση περισσότερων ρούχων και η μικρότερη διάρκεια έκθεσης στο εξωτερικό ηλιακό φως τον χειμώνα, μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού (Jaaskelainen et al 2013). Οι εποχιακές αλλαγές σε γεωγραφικές περιοχές με μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη οδηγούν σε ακόμα υψηλότερη VDD, λόγω της πολύ χαμηλής έντασης του ηλιακού φωτός, ακόμη κι όταν υπάρχει υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D (Hughes et al 2011). Από κλιματικής άποψης, η Ελλάδα εκτείνεται μεταξύ των γεωγραφικών περιθωρίων 34° έως 42°, με χαρακτηριστικό μεσογειακό κλίμα, με ήπιους και βροχερούς χειμώνες, σχετικά ζεστά και ξερά καλοκαίρια αλλά και άφθονη ηλιοφάνεια στο μεγαλύτερο μέρος του έτους [Hellenic National Meteorological Service / (HNMS), 2015]. Γι' αυτό, το έτος μπορεί να χωριστεί σε δύο κυρίως περιόδους, την κρύα και βροχερή περίοδο που διαρκεί από τα μέσα του Οκτώβρη ως τα τέλη του Μάρτη και τη ζεστή και ξερή περίοδο που διαρκεί απ' τον Απρίλη έως και τις αρχές του Οκτώβρη (HNMS 2015). Η βροχόπτωση, ακόμη και κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου, δεν διαρκεί πολλές μέρες και ο ουρανός δεν παραμένει πολύ καιρό θολός. Οι χειμωνιάτικες καταιγίδες συχνά παύουν τον Γενάρη ή το αργότερο, τις πρώτες μέρες του Φλεβάρη και διαδέχονται από ηλιόλουστες μέρες, γνωστές από την αρχαιότητα ως Αλκυονίδες μέρες (HNMS 2015). Συνεπώς, η ασθενής επίδραση του ηλιακού φωτός για το δεδομένο γεωγραφικό πλάτος της Αθήνας, θα μπορούσε να είναι μια πιθανή εξήγηση των υψηλότερων συγκεντρώσεων της 25(OH)D τον Φλεβάρη, συγκριτικά με τον Γενάρη και τον Μάρτη. Η πλήρης κάλυψη σύννεφων μειώνει την ενέργεια της UV ακτινοβολίας κατά 50%. Η σκιά, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης που προέρχεται από τη σοβαρή ρύπανση, μειώνει κατά 60% την ενέργεια της UV ακτινοβολίας (HNMS 2015). Η εποχή, η ώρα της ημέρας, η κάλυψη των σύννεφων, το νέφος, η περιεκτικότητα του δέρματος σε μελανίνη και τα αντηλιακά είναι μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την έκθεση στην ακτινοβολία UV και τη σύνθεση της βιταμίνης D (Heidari et al 2012). Η έκθεση στο ηλιακό φως οδηγεί σε παρατεταμένα επίπεδα διαθέσιμων συγκεντρώσεων της 25(OH)D συγκριτικά με τα από του στόματος, χορηγούμενα συμπληρώματα βιταμίνης D (Haddad et al 1993). Οποιαδήποτε περίσσεια παραγωγής βιταμίνης D μπορεί να αποθηκευτεί στο σωματικό λίπος και να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του χειμώνα, όπου η παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα είναι μικρότερη (Holick 2004). Προφανώς, αυτός είναι και ο λόγος που οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού είναι υψηλότερες τον Οκτώβρη, όπου

εξακολουθεί να υπάρχει ηλιακό φως και τα αποθέματα του λίπους είναι γεμάτα από τους καλοκαιρινούς μήνες. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D είναι ελάχιστες τον Μάρτιο, μετά τον χειμώνα.

Έτσι λοιπόν, οι εποχιακές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά, τη δερματική παραγωγή της βιταμίνης D (Shoben et al 2011). Τα προηγούμενα χρόνια, αρκετές μελέτες εξέτασαν τον αντίκτυπο των εποχιακών αλλαγών στην παραγωγή της βιταμίνης D. Οι Heidari & Mirghassemi (2012) μελέτησαν τον αντίκτυπο των παραπάνω παραγόντων στη σύνθεση της βιταμίνης D, ανεξαρτήτως της ηλικίας και του φύλου. Τα ευρήματά τους έδειξαν διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού σε διαφορετικές εποχές, ανεξαρτήτως της ηλικίας και του φύλου. Παρατήρησαν πως κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών, οι μικρότερες ηλικίες, ιδιαίτερα στον γυναικείο πληθυσμό, συσχετιζόνταν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τους καλοκαιρινούς μήνες και ως εκ τούτου, ο χειμώνας θα πρέπει να θεωρείται ένας εκ των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για VDD. Στην ίδια μελέτη, οι ηλικιωμένοι, παρότι είχαν αισθητά, χαμηλότερη ικανότητα σύνθεσης της βιταμίνης D στο δέρμα τους, φαίνονταν να διατηρούν αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, ίσως εξαιτίας της μειωμένης σύνθεσης της 1,25(OH)2D από τη γήρανση του δέρματος. Αυτές οι μελέτες βρίσκονταν σε απόλυτη συμφωνία με άλλες παρόμοιες μελέτες. Οι μελέτες αφορούσαν παιδιά, νεαρούς ενήλικες, ενήλικες και ηλικιωμένους. Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν τις εποχιακές διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και τη συσχέτισή τους με τη δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας (Costanzo et al 2011) και της σωματικής δραστηριότητας (Bird et al 2012). Η μελέτη των Bird et al (2012) παρατήρησε εποχιακή διακύμανση στην ισχύ της ραχιαίας κάμψης του αστραγάλου, σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Πιθανότατα, η αυξημένη ισχύς του αστραγάλου επηρεάστηκε από την αυξημένη δραστηριότητά τους σε εξωτερικούς χώρους, λόγω καλοκαιριού. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια του χειμώνα, παρατηρήθηκε μειωμένη ισχύς της ραχιαίας κάμψης του αστραγάλου που ίσως, θέτει τα ηλικιωμένα άτομα σε αυξημένο κίνδυνο πτώσεων που σχετίζονται με το παραπάτημα. Τους χειμερινούς μήνες, ο αυξημένος κίνδυνος των πτώσεων των ηλικιωμένων ατόμων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, με σκοπό τη δημιουργία προληπτικών προγραμμάτων πτώσεων σε αυτή την περίοδο (Bird et al 2012). Απ' την άλλη, δεν είναι λίγες οι μελέτες που ισχυρίζονται ότι η εποχιακή διακύμανση δεν επηρεάζει τον επιπολασμό της VDD, ακόμη και σε ηλιόλουστο κλίμα (Costanzo et al 2011), (Gonzalez-Parra et al 2012), (Kashi et al 2011), (Rajakumar et al 2011). Η μελέτη των Kashi et al (2011) έδειξε ότι παρόλο που συνήθως, τον χειμώνα εμφανίζεται υψηλή VDD, εξαιτίας της μικρότερης έκθεσης στον ήλιο, η κατάσταση δεν φαίνεται να διαφοροποιείται την καλοκαιρινή περίοδο, με την εμφάνιση υψηλής VDD και σε αυτή, σε μέρη που υπάρχει υψηλή υγρασία και αποπνικτικό κλίμα. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη D μπορεί να συνεχίζει να παραμένει χαμηλή, ακόμη και το καλοκαίρι που τα άτομα εκτίθενται στο ηλιακό φως. Συμπερασματικά, οι εποχιακές αλλαγές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, ταυτόχρονα με πλήθος άλλων παραγόντων που δύναται να συμβάλλουν στις αλλαγές των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D του ορού (Macdonald et al 2008), (Farrar MD et al 2011), (Shea et al 2011). Για παράδειγμα, η μελάγχρωση του δέρματος αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της σύνθεσης της βιταμίνης D που σχετίζεται με τη χαμηλότερη παραγωγή της, ακόμη και κατά τους καλοκαιρινούς μήνες (Farrar et al 2011), (Harris & Dawson-Hughes 1998). Η ημερήσια πρόσληψη της βιταμίνης D αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού. Δυστυχώς, μια ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, ακόμη και κατά τους καλοκαιρινούς και φθινοπωρινούς μήνες και

παρά την φαινομενικά επαρκή ηλιακή έκθεση αυτής της περιόδου (Burgaz et al 2009), (Moreiras et al 1992), (Rodriguez Sangrador et al 2008).

2.3.2 ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η σκούρα μελάγχρωση του δέρματος αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της σύνθεσης της βιταμίνης D που σχετίζεται με τη χαμηλότερη παραγωγή της, ακόμη και κατά τους καλοκαιρινούς μήνες (Farrar et al 2011), (Harris & Dawson-Hughes 1998). Οι μεγαλύτερες ποσότητες της μελανίνης στο επιδερμικό στρώμα του δέρματος μειώνουν την ικανότητά του να συνθέτει βιταμίνη D, υπό τη δράση του ηλιακού φωτός (Institute of Medicine 2011). Η χρωστική ουσία από την οποία συνίσταται το δέρμα καθορίζει και τον τύπο του δέρματος, το οποίο χαρακτηρίζεται ως λευκό, καφέ ή μαύρο (Webb et al 2018). Η χρωστική ουσία της μελανίνης είναι αυτή που απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία [Ultraviolet radiation / (UVR)] και προστατεύει το υποκείμενο δέρμα από βλάβες που προκαλούνται από αυτή. Επίσης, η μελανίνη μειώνει τη διαθέσιμη UVR που φτάνει στο δέρμα και απαιτείται για τη σύνθεση της βιταμίνης D (Webb et al 2018). Το χρώμα του δέρματος είναι ο βασικός ρυθμιστής της απορρόφησης της UV ακτινοβολίας. Οι ανοιχτόχρωμες επιδερμίδες φαίνεται πως απορροφούν περισσότερη UVB ακτινοβολία συγκριτικά με τις πιο σκουρόχρωμες (Jablonski and Charlin 2010). Τα άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα έχουν φυσική αντηλιακή προστασία και χρειάζονται τρεις έως έξι φορές μεγαλύτερη ηλιακή έκθεση για να παράξουν την ίδια ποσότητα βιταμίνης D που παράγουν τα άτομα με λευκή επιδερμίδα (Clemens et al 1982). Είναι πολύ πιο πιθανόν, οι μη δυτικοί μετανάστες να έχουν έλλειψη της βιταμίνης D (Van Schoor and Lips 2017). Επιπλέον, σε άτομα με σκουρόχρωμες επιδερμίδες (κυρίως μουσουλμάνες γυναίκες), η χρήση προστατευτικών συντηρητικών ρούχων όπως το νικάμπ και το χιτζάμπ, σε περιόδους με ηλιοφάνεια, αποτελεί έναν επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα που μπορεί να επηρεάζει τις μεταβολικές τους παραμέτρους, οι οποίες αφορούν τη μείωση της σύνθεσης της βιταμίνης D στο σώμα τους (Odhaib et al 2021). Ωστόσο, ενώ κάποιες μελέτες συσχετίζουν τη συντηρητική ενδυμασία για θρησκευτικούς λόγους με τις διαφορές στις μεταβολικές παραμέτρους της βιταμίνης D, κάποιες άλλες δεν φαίνεται να τις συσχετίζουν. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τις γυναίκες που φορούν νικάμπ ή χιτζάμπ να αυξάνουν τη λήψη βιταμίνης D3, μέσω πολιτισμικά κατάλληλων εναλλακτικών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα μιας πλούσιας διατροφής σε βιταμίνη D, η οποία να συνάδει με τις θρησκευτικές τους πεποιθήσεις (Odhaib et al 2021).

Μελέτες που διεξήχθησαν σε ολόκληρο τον κόσμο, με σκοπό να διευκρινιστεί το ποσοστό της ανεπάρκειας / έλλειψης βιταμίνης D σε διαφορετικές εθνικότητες, απέδειξαν ότι η VDD είναι πολύ συχνότερη στις χώρες της Μέσης Ανατολής, την Ινδία, την Κίνα, τη Μογγολία αλλά και τους πληθυσμούς της Νότιας Ευρώπης που έχουν πιο σκουρόχρωμες επιδερμίδες (Van der Meer et al 2011). Αντιθέτως, στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι Webb et al (2018) απέδειξαν πως τα άτομα με λευκή επιδερμίδα είναι σε θέση να καλύπτουν τις ανάγκες τους σε βιταμίνη D ακολουθώντας μια σύντομη, καθημερινή, μεσημεριανή έκθεση στον ήλιο (Webb et al 2018). Παρατηρήθηκε το εξής παράδοξο, παρότι οι μαύροι Αμερικανοί συγκριτικά με τους λευκούς έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D εξαιτίας της σκουρόχρωμης επιδερμίδας τους, δεν έχουν επίσης μεσαφήνεια, σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, λόγω αυτής της έλλειψης. Προς έκπληξή μας, μιας και περιμέναμε το αντίθετο, μελέτες σε άτομα αφροαμερικανικής καταγωγής, τα οποία εξ' ορισμού έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH), δεν είχαν ταυτόχρονα, υψηλότερα ποσοστά καταγμάτων των οστών και περισσότερα συμβάντα οστεοπόρωσης συγκριτικά με τους λευκούς

(Brown et al 2018). Μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο επιπολασμός της VDD στα βρέφη (<30 nmol/l) ήταν 86% στο Ιράν, 61% στην Ινδία και 51% στην Τουρκία (Roth et al 2018).

2.3.3 ΚΑΠΝΙΣΜΑ - ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΟΙ ΡΥΠΟΙ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Δυστυχώς, η έκθεση στο κάπνισμα, την ατμοσφαιρική ρύπανση και τα περιβαλλοντικά χημικά μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την παραγόμενη ποσότητα της βιταμίνης D και στις περισσότερες περιπτώσεις, να οδηγήσουν σε έλλειψή της. Δεδομένου ότι, το 90% των συνολικών αναγκών του σώματος καλύπτεται από τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D, υπό την επίδραση της UVB του ήλιου, η ανεπαρκής ακτινοβολία ή η ανεπαρκής δερματική απορρόφηση της UVB θεωρούνται οι κύριες αιτίες της VDD (Kurylowicz 2010). Το 2016, το 95% του παγκόσμιου πληθυσμού της γης ζούσε σε περιοχές που ο μέσος όρος των ετήσιων σωματιδίων του περιβάλλοντος (<2,5 nm) ξεπερνούσαν την κατευθυντήρια τιμή της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) (Shaddick et al 2018). Από την άλλη πλευρά, οι βιομηχανίες διασκορπίζουν και διασκορπίζουν χιλιάδες χημικές ουσίες στο περιβάλλον. Επιπλέον, σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού εκτίθεται στον καπνό του τσιγάρου (Mousavi et al 2019). Όλα αυτά μπορούν να διαταράξουν τις βιοχημικές οδούς σύνθεσης της βιταμίνης D αλλά και να προκαλέσουν επιζήμιες συνέπειες όπως η VDD (Mousavi et al 2019).

Παρά τον αξιοσημείωτο αριθμό μελετών που διεξάχθηκαν, για να διερευνηθούν τον ρόλο των προαναφερθέντων εκθέσεων (καπνός – ατμοσφαιρική ρύπανση – βαρέα μέταλλα) στην εμφάνιση της VDD, η βιβλιογραφία «πάσχει» από δύο κυρίως ελλείψεις: 1) Την επισκόπηση των περιβαλλοντικών εκθέσεων στους κύριους μεταβολίτες της βιταμίνης D και 2) Την ανεύρεση και αξιολόγηση όλων των αξιόπιστων, δεσμευτικών μηχανισμών αυτών των εκθέσεων που μεσολαβούν και προκαλούν τη VDD (Mousavi et al 2019). Βάσει της ανασκόπησης των Mousavi et al (2019) αλλά και της μελέτης των Rahman & Elmi (2021), τα επίπεδα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D είτε άμεσα, μπλοκάροντας τα φωτόνια της υπεριώδους UVB ακτινοβολίας είτε έμμεσα, μειώνοντας την υπαίθρια έκθεση. Τα βαρέα μέταλλα μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D του ορού, αυξάνοντας τη νεφρική, σωληναριακή δυσλειτουργία αλλά και μειώνοντας τη ρύθμιση της μεταγραφής της οξειδάσης του κυτοχρώματος P450. Γενικότερα, οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές, ενδέχεται να αναστέλλουν τη δραστηριότητα και την έκφραση των CYP και εμμέσως, να προκαλούν VDD είτε από την αύξηση του σωματικού βάρους ή από τη δυσλειτουργία των ορμονών του θυρεοειδούς, του παραθυρεοειδούς και της ομοιόστασης του ασβεστίου (Mousavi et al 2019). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδεικνύουν πως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης στο ενεργητικό αλλά και στο παθητικό κάπνισμα, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο VDD, ιδιαίτερα στις γυναίκες (Yuan et al 2022). Έτσι λοιπόν, πιθανότατα, παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για VDD (Yuan et al 2022). Το κάπνισμα φαίνεται να μειώνει τόσο τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D όσο και τις συγκεντρώσεις της 1,25(OH)2D. Απ' την άλλη, οι βιομηχανίες διασκορπίζουν χιλιάδες χημικές ουσίες στο περιβάλλον, με αποτέλεσμα κι αυτές με τη σειρά τους, να αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου.

Η ανασκόπηση των Mousavi et al (2019) θεώρησε πως οι πιθανότεροι μηχανισμοί που μπορούν να διαταράξουν τις βιοχημικές οδούς της σύνθεσης της βιταμίνης D και κατ' επέκταση να προκαλέσουν VDD είναι ο καπνός, η ατμοσφαιρική ρύπανση και τα βαρέα μέταλλα, αφού αυτά μπορούν να

διαταράξουν τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D, να μειώνουν την εντερική πρόσληψή της, να διαφοροποιήσουν τα γονίδια που εμπλέκονται στην ομοίωση της βιταμίνης D και να ελαττώσουν την τοπική παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃ στους ιστούς – στόχους. Από τα παραπάνω, κρίνεται σκόπιμο να διεξαχθούν περισσότερες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες που να ερευνούν αυτού του είδους τους περιβαλλοντικούς, μολυσματικούς παράγοντες, οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα να οδηγούν σε VDD. Με αυτόν τον τρόπο, θα αποσαφηνιστούν και θα οριοθετηθούν οι περισσότεροι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί που οδηγούν σε VDD.

2.3.4 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού συσχετίζονται αρνητικά με το βάρος του σώματος (Kull et al 2009), τον δείκτη μάζας σώματος [(ΔΜΣ) / Body Mass Index (BMI)], την περίμετρο της μέσης και το ποσοστό της μάζας του λίπους. Ο λιπώδης ιστός φαίνεται να αποτελεί αποθηκευτικό χώρο της βιταμίνης D. Η έρευνα των Drincic et al (2012) έδειξε πως τα παχύσαρκα άτομα φέρουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D, πιθανότατα, εξαιτίας της απλής αραιώσης της διαιτητικά προσλαμβανόμενης ή δερματικά συντιθέμενης βιταμίνης D στη μεγαλύτερη μάζα του λίπους και των ιστών τους. Τα παχύσαρκα άτομα με BMI ≥ 30 ή οι υπέρβαροι που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης φέρουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό τους συγκριτικά με τα μη παχύσαρκα άτομα. Πάντως, η ίδια η παχυσαρκία από μόνη της δεν φαίνεται να επηρεάζει την ικανότητα του δέρματος να συνθέτει βιταμίνη D, παρόλο που οι μεγαλύτερες ποσότητες του υποδόριου λίπους φαίνεται να δεσμεύουν μεγαλύτερη ποσότητα βιταμίνης D (Institute of Medicine 2011). Έτσι, πιθανότατα, τα παχύσαρκα άτομα να χρειάζονται υψηλότερη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις της 25(OH)D με αυτές των ατόμων φυσιολογικού βάρους. Οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν πως οι παχύσαρκοι ενήλικες χρειάζονται 2 έως 3 φορές περισσότερη βιταμίνη D από τους αδύνατους ενήλικες για τη θεραπεία της VDD (Drincic et al 2013). Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την απόκριση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στα παχύσαρκα άτομα, ύστερα από τη χορηγούμενη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D. Η μελέτη των Drincic et al (2013) έδειξε ότι η απόκριση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, των παχύσαρκων ατόμων, στα χορηγούμενα συμπληρώματα βιταμίνης D₃, σχετίζεται άμεσα με τη δόση και το μέγεθος του σώματός τους. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης της 25(OH)D σε ng/ml απαιτούνται 2,5 IU βιταμίνης D₃ ανά κιλό βάρους σώματος. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα κανονικού βάρους, με σκοπό την πρόβλεψη της απόκρισης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D σε μια συγκεκριμένη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D₃, υπολόγισαν έναν αναμενόμενο ρυθμό αύξησης της 25(OH)D, της τάξης των 0,28 ng/ml ανά μg χορηγούμενης βιταμίνης D (Heaney et al 2003). Στην πράξη, αυτό μεταφράζεται πως για κάθε 1000 IU βιταμίνης D₃, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού αυξάνονται κατά 7 ng/ml. Άλλες μελέτες πρότειναν ακόμη πιο ισχυρή απόκριση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, που αφορούσαν αύξηση κατά 0,4-0,78 ng/ml ανά χορηγούμενο μg βιταμίνης D (Holick et al 2008), (Autier et al 2012).

2.3.5 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Τα συμπληρώματα της βιταμίνης D αλληλεπιδρούν με διαφορετικούς τύπους φαρμάκων. Η συστηματική ανασκόπηση [Systematic Review / (SR)] των Robien et al (2013) αξιολόγησε τον βαθμό που ορισμένα φάρμακα επηρεάζουν την κατάσταση της βιταμίνης D αλλά και τον βαθμό που τα συμπληρώματα της βιταμίνης D αλλάζουν την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα κάποιων

άλλων φαρμάκων στους ανθρώπους. Παρακάτω, παρατίθενται αυτά τα φάρμακα και κρίνεται αναγκαίο, τα άτομα που τα λαμβάνουν σε τακτική βάση, να συζητούν με τους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης, για την ανάγκη παρακολούθησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στον ορό τους αλλά και την πιθανή ταυτόχρονη λήψη ενός συμπληρώματος βιταμίνης D, μαζί με τη θεραπεία τους, αν αυτό κριθεί αναγκαίο.

Orlistat

Η ορλιστάτη [orlistat / (OLS)] χρησιμοποιείται ως βοήθημα για την απώλεια του βάρους (Robien et al 2013). Συνήθως, χορηγείται ως επικουρικό φάρμακο για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας και της απώλειας βάρους, ταυτόχρονα με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Είναι γνωστό με τις εμπορικές ονομασίες (Xenical, Alli). Η θεραπεία ενός έτους με OLS προκαλεί δυσαπορρόφηση των λιπιδίων, η οποία ενισχύει τη διατροφική απώλεια του βάρους, χωρίς σημαντικές, επιβλαβείς επιπτώσεις στη σύσταση του σώματος (Gotfredsen et al 2001). Δρα δεσμεύοντας τις ενεργές θέσεις των γαστρικών και των παγκρεατικών λιπασών εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, προκειμένου να εμποδίσει την απορρόφηση των διαιτητικών λιπών και συνεπώς, των συνεπακόλουθων θερμίδων (Robien et al 2013). Είναι αναστολέας της λιπάσης του παγκρέατος, η οποία επιδρά στον μεταβολισμό του ασβεστίου, την ανάπτυξη των οστών, την οστική μάζα, την οστική πυκνότητα και την ολική σύσταση του σώματος. Δεδομένου ότι η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή, η OLS αναστέλλει τη διατροφική απορρόφηση της βιταμίνης D αλλά και αυτής που προέρχεται από τη λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D (Robien et al 2013). Η μελέτη των Robien et al (2013) εξέτασε τον ρόλο της OLS σε άτομα που προσπαθούσαν να χάσουν βάρος. Η ερευνά τους έδειξε πως η ομάδα των ασθενών που προσπαθούσαν να χάσουν βάρος και έπαιρναν OLS, μείωσαν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό τους. Ωστόσο, επειδή στη μελέτη τους, ακόμη και η ομάδα ελέγχου που δεν έπαιρνε OLS για να χάσει βάρος, μείωσε τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, θεώρησαν πολύ πιθανή αιτία τη μείωση της διατροφικής πρόσληψης του λίπους και όχι την ίδια τη θεραπεία με OLS για τη μείωση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Robien et al 2013). Η OLS προκαλεί μια σχετική αύξηση του οστικού κύκλου προς όφελος της απορρόφησης, πιθανόν, λόγω της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης D ή / και του ασβεστίου. Γενικότερα, οι αναστολείς της λιπάσης όπως η OLS μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση της βιταμίνης D που λαμβάνεται από τα τρόφιμα ή από τα συμπληρώματα της βιταμίνης D, οδηγώντας σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Robien et al 2013). Ωστόσο, ύστερα από 1 έτος θεραπείας με OLS, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές ούτε στην οστική μάζα αλλά ούτε και στην οστική πυκνότητα, πέραν αυτών που εξηγούνται ούτως ή άλλως από την ίδια την απώλεια βάρους. Παρότι η θεραπεία με OLS φαίνεται ασφαλής, κατά τη διάρκειά της, πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου, προκειμένου να διατηρηθούν τα οστά υγιή (Gotfredsen et al 2001).

Οι McDuffie et al (2002) μελέτησαν την επίδραση της OLS σε παχύσαρκους εφήβους, με σκοπό να προσδιοριστεί εάν τους προκαλεί ανεπάρκεια των λιποδιαλυτών βιταμινών. Κατά τη θεραπεία τους, που κράτησε 3 έως 6 μήνες, οι έφηβοι έλαβαν 120 mg OLS, 3 φορές / ημέρα, ταυτόχρονα με ένα καθημερινό συμπλήρωμα βιταμινών το οποίο περιείχε 5000 IU βιταμίνης A, 400 IU βιταμίνης D, 300 IU βιταμίνης E και 25 μικρογραμμάρια βιταμίνης K για όσο διάστημα κράτησε κι η θεραπεία με OLS. Κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας, η οξεία απορρόφηση της ρετινόλης (βιταμίνη A) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, αλλά μειώθηκε σημαντικά, συγκριτικά με τα αρχικά επίπεδα, η απορρόφηση της άλφα-τοκοφερόλης (βιταμίνης E). Συνολικά, τα επίπεδα των βιταμινών A και E του ορού δεν φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά, από τις αρχικές τους συγκεντρώσεις. Τέλος, μετά από 1

μήνα χρήσης της OLS και παρά την ταυτόχρονη λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, παρατηρήθηκε μια μη σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης K αλλά και μια σημαντική μείωση των μέσων συγκεντρώσεων της βιταμίνης D συγκριτικά με τις αρχικές τους τιμές. Γι' αυτόν τον λόγο, είναι συνετό, οι έφηβοι που λαμβάνουν OLS, να παρακολουθούν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού τους, ακόμη κι αν ταυτόχρονα, αυτοί λαμβάνουν ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα.

Γενικότερα, τα άτομα που λαμβάνουν OLS θα πρέπει να παρακολουθούν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό τους και στην περίπτωση που αντιλαμβάνονται ανεπάρκεια ή έλλειψη, να λαμβάνουν προκαταβολικά συμπλήρωμα βιταμίνης D, αρκετές ώρες πριν από την OLS, προκειμένου να μεγιστοποιήσουν την απορρόφηση της 25(OH)D (Robien et al 2013).

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης. Η χοληστερόλη και η βιταμίνη D μοιράζονται το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι της 7-DHEA (Perez-Castrillon et al 2007). Έτσι, ενώ η θεραπεία με στατίνες προκαλεί στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D. Επομένως, όταν λαμβάνεται ατορβοστατίνη δύναται να μειωθεί η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, εντός ενός έτους, αφού το μεταβολικό μονοπάτι χρησιμοποιείται πλέον, κατ' αποκλειστικότητα, από τη βιταμίνη D. Συμπερασματικά, η ατορβοστατίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D. Αυτή η αύξηση θα μπορούσε να εξηγήσει ορισμένες από τις ευεργετικές επιδράσεις των ατορβοστατινών σε καρδιαγγειακό επίπεδο, οι οποίες δεν σχετίζονται με τα επίπεδα της χοληστερόλης (Perez-Castrillon et al 2007). Αλλά και αντίστροφα, η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D, δια μέσω των διατροφικών συμπληρωμάτων, μπορεί αντίστοιχα να μειώσει την ισχύ της ατορβοστατίνης (Lipitor) (Schwartz 2009), της λοβαστατίνης (Atorprev, Mevacor) και της σιμβαστατίνης (FloLipid, Zocor), καθώς οι στατίνες και η βιταμίνη D ανταγωνίζονται για το ίδιο ένζυμο μεταβολισμού (Schwartz 2009).

Αν και απαιτείται περαιτέρω μελέτη, φαίνεται πως μόνο οι στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με τα συμπληρώματα βιταμίνης D. Οι κλινικοί γιατροί, εάν το κρίνουν σκόπιμο, θα πρέπει να ζητούν από τους ασθενείς που λαμβάνουν ατορβοστατίνη, λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη, να διακόπτουν τη λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D ή εάν και εφόσον κρίνεται αναγκαία η λήψη τους, να χορηγείται μια διαφορετικού τύπου στατίνη (Robien et al 2013).

ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοστεροειδή φάρμακα όπως η πρεδνιζόνη (Deltasone, Rayos, Sterapred) συνταγογραφούνται συχνά, για τη μείωση της φλεγμονής, τη θεραπεία των αλλεργικών και των αυτοάνοσων νοσημάτων (Buckley et al 1996). Τα γλυκοκορτικοειδή όπως η πρεδνιζόνη, η υδροκορτιζόνη και η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιούνται φαρμακολογικά για μια ποικιλία κλινικών εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκαταστολής και της χημειοθεραπείας (Robien et al 2013). Σε πολλές διαταραχές που απαιτείται θεραπεία με στεροειδή, υπάρχει σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας (Skversky et al 2011). Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση του ασβεστίου και να επιδράσουν αρνητικά στον μεταβολισμό της βιταμίνης D. Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των στεροειδών και της VDD δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και επί του παρόντος, δεν υπάρχουν συστάσεις για τη συστηματική λήψη

συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα άτομα που κάνουν χρήση στεροειδών (Skversky et al 2011). Ωστόσο, φαίνεται πως οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών και ταυτόχρονα έπαιρναν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D3 απέτρεψαν την απώλεια της οστικής πυκνότητας, τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στον τροχαντήρα του μηριαίου οστού (Buckley et al 1996).

Η έρευνα των Skversky et al (2011), NHANES 2001-2006, έδειξε πως τα παιδιά και οι ενήλικες που έπαιρναν από του στόματος στεροειδή, εμφάνιζαν υπερδιπλάσια συχνότητα VDD [<25 nmol/l (<10 ng/ml)] συγκριτικά με τα άτομα που δεν έπαιρναν. Επομένως, πολύ πιθανόν, η χρήση των στεροειδών να σχετίζεται ανεξάρτητα, με την ανεπάρκεια της 25(OH)D. Γι' αυτόν τον λόγο, υποδηλώνεται η ανάγκη προσυμπτωματικού ελέγχου στους ασθενείς που λαμβάνουν για χρόνια στεροειδή, με σκοπό την αναπλήρωση της βιταμίνης D (Skversky et al 2011).

ΘΕΙΑΖΙΔΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Τα θειαζιδικά διουρητικά (Hygroton, Lozol, Microzide) μειώνουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα. Ο συνδυασμός αυτών των διουρητικών με συμπληρώματα βιταμίνης D, τα οποία αυξάνουν την εντερική απορρόφηση ασβεστίου, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερασβεστιαϊμία, ειδικά μεταξύ των ηλικιωμένων και των ατόμων που πάσχουν από μειωμένη νεφρική λειτουργία ή υπερπαραθυρεοειδισμό (Robien et al 2013).

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

Αντιβιοτικά όπως η ριφαμπίνη και η ισονιαζίδη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού, καθώς το CYP3A4 επάγεται από τη ριφαμπίνη και αναστέλλεται από την ισονιαζίδη (Robien et al 2013).

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οστεοπενίας και οστεοπόρωσης, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός που τις προκαλεί. Μελέτες κυτταροκαλλιέργειας έδειξαν πως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η πριμιδόνη, η καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη και η φελμπαμάτη επάγουν την έκφραση του CYP3A4, ενώ το αιθοσουξιμίδιο, το βαλπροϊκό οξύ και η λαμοτριγίνη δεν έχουν καμία επίδραση επάνω σε αυτό. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη αυξάνουν την έκφραση του CYP24A, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση των μεταβολιτών της βιταμίνης D, το οποίο οδηγεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού (Robien et al 2013).

Συνολικά, η βιβλιογραφία προτείνει πως η επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού γίνεται εμφανής μόνο στα άτομα που εκτίθενται ανεπαρκώς στον ήλιο, που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D ή που οι διατροφικές τους επιλογές δεν περιλαμβάνουν τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη D (Robien et al 2013).

2.3.6 ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Συχνά, οι ηλικιωμένοι αναφέρονται ως πληθυσμός που βρίσκεται σε κίνδυνο για VDD (Charlcraft et al 2020). Αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπάρκεια της 25(OH)D, καθώς η

γήρανση του δέρματός τους μπορεί να μειώσει την ικανότητα της δερματικής σύνθεσης της βιταμίνης D3. Επομένως, η βιταμίνη D3 μειώνεται όσο προχωρά η ηλικία του ατόμου (Charlcraft et al 2020). Επιπλέον, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν, ότι οι ηλικιωμένοι είναι πολύ πιο πιθανόν, να περνούν περισσότερο χρόνο κλεισμένοι σε εσωτερικούς χώρους συγκριτικά τους νεότερους και ως εκ τούτου, να έχουν ανεπαρκή δερματική σύνθεση της βιταμίνης D (Institute of Medicine 2011).

Η μελέτη των O' Sullivan et al (2017) σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό, είχε σκοπό να εξετάσει τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την ακριβή μέτρηση της UVB δόσης του περιβάλλοντος, της έκθεσης στον ήλιο και των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D. Η μελέτη τους έδειξε πως τα προαναφερθέντα αποτελούν σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στους ηλικιωμένους. Μάλιστα, όσοι ηλικιωμένοι απέφευγαν την ηλιοφάνεια, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για VDD <40 nmol/l (<16 ng/ml) συγκριτικά με τους άλλους που απολάμβαναν την ηλιοφάνεια και έφεραν υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥50 nmol/l (≥20 ng/ml). Επίσης, φάνηκε ότι η δόση της ληφθείσας UVB ακτινοβολίας και της έκθεσης στον ήλιο βελτίωνε την πρόβλεψη της VDD, σε άτομα που δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D.

2.3.7 ΒΡΕΦΗ ΠΟΥ ΘΗΛΑΖΟΥΝ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Παγκοσμίως, γίνεται προσπάθεια προώθησης του μητρικού θηλασμού ως τη βέλτιστη διατροφή της πρώιμης βρεφικής ηλικίας. Ωστόσο, σε όλο τον κόσμο, υπάρχουν αυξανόμενες αναφορές για VDD (Dawodu et al 2005), (Weisberg et al 2004) αλλά και περιστατικών ραχίτιδας, σε θηλάζοντα βρέφη που δεν εκτίθενται επαρκώς στο ηλιακό φως και που δε λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D. Συνήθως από μόνη της, η κατανάλωση του μητρικού γάλακτος δεν επιτρέπει στα βρέφη να καλύψουν τις απαιτήσεις τους σε βιταμίνη D. Η περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε βιταμίνες D και K μπορεί να μην είναι επαρκής για τα βρέφη που θηλάζουν, ακόμη κι αν οι μητέρες τους τρέφονται με μια φαινομενικά ισορροπημένη διατροφή, πλούσια σε βιταμίνη D. Το μητρικό γάλα παρέχει 0,6 έως 2,0 mcg/l (25 έως 78 IU/L) βιταμίνης D (Picciano 2001), (Wagner et al 2008). Η περιεκτικότητα του ανθρώπινου γάλακτος σε βιταμίνη D σχετίζεται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Dawodu et al 2012). Μελέτες υποδεικνύουν ότι το μητρικό γάλα των μητέρων που λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα βιταμίνης D περιέχει τουλάχιστον 50 mcg (2000 IU) βιταμίνης D3 και έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης D (Wagner et al 2008), (Dawodu et al 2012). Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής [American Academy of Pediatrics / (AAP)] συνιστά τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D των 10 mcg (400 IU) / ημέρα, σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη ή σε βρέφη που κάνουν μεικτή σίτιση, ξεκινώντας λίγο μετά τη γέννηση και μέχρι να απογαλακτιστούν και να αρχίσουν να καταναλώνουν τουλάχιστον 1000 ml / ημέρα ενισχυμένη φόρμουλα με βιταμίνη D ή πλήρες γάλα (Wagner et al 2008). Η AAP συστήνει το ίδιο για βρέφη που δε θηλάζουν καθόλου και καταναλώνουν λιγότερο από 1000 ml / ημέρα φόρμουλα γάλακτος ή οποιοδήποτε άλλο γάλα ενισχυμένο με βιταμίνη D (Casey et al 2010), (Wagner et al 2008). Η τρέχουσα σύσταση αντικαθιστά την προηγούμενη σύσταση για την ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη συμπληρώματος βιταμίνης D των 200 IU / ημέρα, που ξεκινούσε δύο μήνες μετά τη γέννηση και συνέχιζε μέχρι την εφηβεία (Wagner et al 2008). Ωστόσο, μια ανάλυση δεδομένων της National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009 - 2016, που αφορούσε τη διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D, σε βρέφη 0 έως 11 μηνών, βρήκε ότι μόνο το 20,5% των βρεφών που θήλασαν και το 31,1% αυτών που δεν θήλασαν έλαβαν τις συνιστώμενες ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Simon & Ahrens 2020).

Παρότι τα βρέφη μπορούν να παράγουν βιταμίνη D, ύστερα από την έκθεσή τους σε UVB ακτινοβολία, η AAP συμβουλεύει τους γονείς να κρατούν τα βρέφη κάτω των 6 μηνών μακριά από το άμεσο ηλιακό φως, να τους φορούν προστατευτικά ρούχα και καπέλα αλλά και να τα αλείφουν με αντηλιακό σε μικρές περιοχές του εκτεθειμένου δέρματός τους, όταν η ηλιακή έκθεση είναι αναπόφευκτη (Davis & Dwyer 2007). Οι περισσότερες έρευνες παρέχουν στοιχεία, ότι το μητρικό γάλα διαθέτει πολλά μοναδικά χαρακτηριστικά, με πολλές και ισχυρές μητρικές αλλά και περιβαλλοντικές επιρροές. Όμως, απ' ότι φαίνεται, ούτε η υπερβολική μητρική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβανομένου της βιταμίνης D αλλά ούτε και μια μέτρια ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη είναι ικανή να επηρεάσει αισθητά, τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στα βρέφη, εκτός κι αν αυτή επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα (Picciano 2001). Με δεδομένο ότι, δεν υπάρχει το σύνολο των γνώσεων, όλων αυτών των μοναδικών χαρακτηριστικών του μητρικού γάλακτος, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βάση για να προσφερθούν διατροφικές συστάσεις, γι' αυτό και είναι αδύνατον να δοθούν κατευθυντήριες γραμμές για τη διατροφική βελτιστοποίηση των μητέρων που θηλάζουν και των βρεφών τους (Picciano 2001). Κι ενώ η σίτιση με ανθρώπινο μητρικό γάλα συνίσταται για ολόκληρο το πρώτο έτος ζωής, λίγες μελέτες επικεντρώνονται στο ζεύγος θηλάζουσας μητέρας - θηλάζοντος βρέφους για διάρκεια μεγαλύτερη των τριών μηνών. Επομένως, κρίνονται απαραίτητες περισσότερες μελέτες, με πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, που θα αξιολογούν τα συστατικά του μητρικού γάλακτος αλλά και το πως αυτά επηρεάζονται από το περιβάλλον, με σκοπό οι γνώσεις αυτές να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία παρασκευασμάτων γάλακτος.

2.3.8 ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Οι εργαζόμενοι σε βάρδιες, οι εργαζόμενοι σε εσωτερικούς χώρους, οι εργάτες μεταλλουργιών / μολύβδου, οι ανθρακωρύχοι, οι επαγγελματίες υγείας συμπεριλαμβανομένων των φοιτητών υγειονομικής περίθαλψης και των ασκούμενων ιατρών - νοσηλευτών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν VDD συγκριτικά με εκείνους που δουλεύουν σε εξωτερικούς χώρους. Η μελέτη των Sowah et al (2017) έδειξε ότι οι εργαζόμενοι που απασχολούνταν σε βάρδιες (80%) αλλά και οι εργαζόμενοι που απασχολούνταν σε εσωτερικούς χώρους (78%), παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά VDD (25(OH)D <50 nmol/l) συγκριτικά με τους εργαζόμενους εξωτερικών χώρων (48%). Τα άτομα που μένουν στο σπίτι, που φορούν μακριά ενδύματα (ρόμπες, φορέματα ή καλύμματα κεφαλιού για θρησκευτικούς λόγους) αλλά και τα άτομα που το επάγγελμά τους περιορίζει την έκθεσή τους στον ήλιο, ανήκουν σε εκείνο τον πληθυσμό που πάσχει από περιορισμένη πρόσληψη της βιταμίνης D (Sowah et al 2017). Η χρήση του αντηλιακού περιορίζει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Ωστόσο, επειδή η έκταση και η συχνότητα της χρήσης του αντηλιακού είναι συνήθως άγνωστη, ο ρόλος του στη σύνθεση της βιταμίνης D είναι ασαφής (Institute of Medicine 2011).

Οι παραπάνω γνώσεις μπορούν να βοηθήσουν στην προαγωγή της υγείας των ομάδων που βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο για VDD, διαμέσου των προληπτικών προσπαθειών των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι θα ενημερώνουν αυτές τις ομάδες, θα παρακολουθούν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού τους με τακτικό προγραμματισμένο έλεγχο κι αν κρίνεται απαραίτητο, θα τους συστήνουν τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D.

2.3.9 ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή. Η απορρόφησή της εξαρτάται από την ικανότητα του εντέρου να απορροφά το διατροφικό λίπος (Silva & Furlanetto 2018). Η δυσαπορρόφηση του λίπους, με τη συνεπακόλουθη υποβιταμίνωση D, σχετίζεται με ιατρικές καταστάσεις που περιλαμβάνουν ορισμένες μορφές ηπατικής και γαστρεντερικής νόσου όπως η κυστική ίνωση, η κοιλιοκάκη, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα (Pappa et al 2008). Είναι πολύ πιθανόν, τα άτομα που πάσχουν από αυτές τις καταστάσεις, πέραν του αυξημένου κινδύνου για VDD που προκύπτει από την ίδια την ασθένειά τους, να τους απαγορεύεται εξίσου και η κατανάλωση ορισμένων τροφίμων, πολλά απ' τα οποία είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D ή ακόμη και να τους επιτρέπεται μικρή κατανάλωση απ' αυτά, τέτοια που να μην καλύπτει τις ανάγκες τους σε βιταμίνη D. Επομένως, τα άτομα που πάσχουν από δυσαπορρόφηση του διατροφικού λίπους, ίσως και να χρειάζονται συμπληρώματα βιταμίνης D (Pappa et al 2008). Άτομα που πάσχουν από ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος και του ήπατος, χρειάζονται συμπληρώματα βιταμίνης D, σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις από τις επί του παρόντος συνιστώμενες, για τη διατήρηση των βέλτιστων αποθεμάτων της βιταμίνης D (Silva & Furlanetto 2018). Αν και οι οδηγίες υποκατάστασης με συμπληρώματα βιταμίνης D δεν έχουν επακριβώς καθοριστεί και ενδέχεται να διαφέρουν στις εκάστοτε διαφορετικές ασθένειες του ήπατος και του γαστρεντερικού, οι ιατροί θα πρέπει να «στοχεύουν» στην επίτευξη συγκεντρώσεων της 25(OH)D που φτάνουν τουλάχιστον, τα 25-32 ng/ml στον ορό των ασθενών τους (Silva & Furlanetto 2018), (Pappa et al 2008).

Επίσης, παχύσαρκα άτομα που προχωρούν σε χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης, με σκοπό την απώλεια βάρους, μπορεί να οδηγηθούν σε υποβιταμίνωση D (Chakhtoura et al 2017). Στα χειρουργεία αυτά, μέρος του άνω λεπτού εντέρου, όπου και απορροφάται η βιταμίνη D, παρακάμπτεται. Έτσι, η κυκλοφορούσα στο αίμα βιταμίνη D που κινητοποιείται από τα αποθέματα του λίπους, ενδέχεται να μην μπορεί πλέον, με την πάροδο του χρόνου, να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D σε επίπεδα επάρκειας. Κι ενώ λοιπόν η βαριατρική χειρουργική είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη μείωση του βάρους των παχύσαρκων ατόμων, μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες, οδηγώντας σε μια σειρά ελλείψεων των μετάλλων και των βιταμινών (Chakhtoura et al 2016). Διάφορες ομάδες εμπειρογνομόνων, συμπεριλαμβανομένης της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταβολικής και Βαριατρικής Χειρουργικής, της Εταιρείας Παχυσαρκίας και της Βρετανικής Εταιρείας Παχυσαρκίας και Μεταβολικής Χειρουργικής έχουν αναπτύξει κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της βιταμίνης D, την παρακολούθηση των συγκεντρώσεών της και την υποκατάσταση της, πριν και μετά το χειρουργείο (Chakhtoura et al 2017), (Chakhtoura et al 2016). Σε άτομα με VDD, πριν τη βαριατρική επέμβαση, συνίσταται δόση υποκατάστασης βιταμίνης D των 3000 IU / ημέρα, ωστόσο, αν κρίνεται αναγκαίο, η δόση αυτή μπορεί να φτάσει τις 50.000 IU, από 1 έως 3 φορές την εβδομάδα, με συχνή περιοδική παρακολούθηση (Chakhtoura et al 2017). Παρ' όλα αυτά, απαιτούνται αρκετές κλινικές μελέτες που θα αξιολογούν την ανταπόκριση των ατόμων στη δόση της βιταμίνης D, ανά τύπο βαριατρικής χειρουργικής.

2.4 ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΟ ΖΕΥΓΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ - ΝΕΟΓΝΟΥ

Έως σήμερα, γνωρίζουμε ελάχιστα για τους μητρικούς προβλεπτικούς παράγοντες που καθορίζουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο ζεύγος μητέρας - νεογνού. Σχετικά πρόσφατα, οι Dror et al

(2011) αναζήτησαν την ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ συγκεκριμένων μητρικών χαρακτηριστικών με τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η μελέτη τους αφορούσε έγκυες γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας, πρωτότοκες, που γέννησαν ένα ζωντανό τέκνο. Η έρευνά τους αφορούσε 275 ζευγάρια εγκύων - νεογνών που λάμβαναν στην κύηση 400 IU βιταμίνης D και 210 ζευγάρια εγκύων - νεογνών που δεν λάμβαναν. Στα ζευγάρια αξιολογήθηκε η μητρική πρόσληψη των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην κύηση, ο τρόπος ζωής τους, το BMI τους, η μελάγχρωση του δέρματός τους και η εποχή του τοκετού. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D συσχετίστηκαν σημαντικά με την εποχή του τοκετού ($P = 0,0002$), τη μέση ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D ($P = 0,0008$), τη μελάγχρωση του δεξιού, άνω εσωτερικού βραχίονα ($P = 0,0035$) και το BMI της μητέρας, πριν και στο τέλος της κύησης ($P = 0,0207$). Αυτή η μελέτη έδειξε πως οι ίδιοι μητρικοί παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, συσχετίζονται και με τις ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D των νεογνών. Σε αυτό βέβαια, ίσως να έπαιξε ρόλο η ισχυρή συσχέτιση των μητρικών με τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ($r = 0,79$), ($P < 0,0001$), που βρήκε αυτή η μελέτη. Παρ' όλα αυτά, η έρευνά τους έδειξε πως ακόμη κι ύστερα από την προγεννητική λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, των 400 IU / ημερησίως, στην κύηση, τόσο αυτές που έπαιρναν όσο κι αυτές που δεν έπαιρναν, είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 30 ng/ml (< 75 nmol/L). Η έρευνά τους θεώρησε ότι η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, δεν φαινόταν να συνεισφέρει θετικά στην επάρκεια των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, τουλάχιστον όσον αφορά τη δόση των 400 IU βιταμίνης D που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη.

Μια αντίστοιχη μελέτη με την προηγούμενη, των Song et al (2013), σε δείγμα 125 υγιών εγκύων γυναικών, έδειξε πως η περιορισμένη έκθεση της μητέρας στον ήλιο αποτελούσε έναν σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για VDD. Μάλιστα, οι γυναίκες που εκτίθονταν στον ήλιο λιγότερο από μισή ώρα / ημέρα, έφεραν κατά πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D ($25,3 \pm 8,9$ nmol/L) συγκριτικά με εκείνες που εκτίθονταν για παραπάνω από μισή ώρα / ημέρα ($30,3 \pm 9,5$ nmol/L), ($P = 0,003$). Όμως, ακόμη κι αν οι γυναίκες εκτίθονταν στον ήλιο για $> 1,5$ ώρες / ημέρα (28,8% των εγκύων), είχαν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και σε καμία περίπτωση δεν έφταναν σε επίπεδα επάρκειας της 25(OH)D ($31,5 \pm 9,4$ nmol/L). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες που έπαιρναν πολυβιταμινούχα συμπληρώματα, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D, είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D ($32,3 \pm 9,5$ nmol/L) συγκριτικά με αυτές που δεν είχαν λάβει πολυβιταμινούχα συμπληρώματα ($24,9 \pm 8,2$ nmol/L), ($P < 0,001$). Συμπερασματικά, η μελέτη τους υποδεικνυε ότι, η έκθεση των εγκύων στον ήλιο ταυτόχρονα με τη λήψη ενός πολυβιταμινούχου συμπληρώματος, αποτελούσε καθοριστικό παράγοντα για τη διαμόρφωση επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού. Ωστόσο, ούτε η παράταση του χρόνου έκθεσης στον ήλιο ούτε τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα από μόνα τους, μπορούσαν να αποτρέψουν αποτελεσματικά τη VDD, ιδιαίτερα τον χειμώνα (Song et al 2013).

Οι Yu et al (2014) πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική κλινική μελέτη, σε 1030 έγκυες γυναίκες, από δύο νοσοκομεία της Σαγκάης. Το 84,1% των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 30 ng/ml, εκ των οποίων, το 36,3% είχε ακόμη πιο χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 20 ng/ml. Η μελέτη αυτή όριζε την εποχή γέννησης ως έναν ακόμη, εξίσου σημαντικό, προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της VDD (RR: 1,7, $P < 0,05$). Η εποχή γέννησης φάνηκε να επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, ιδιαίτερα το φθινόπωρο (95% CI: 1,1-2,6) και ο χειμώνας (95% CI: 1,1-2,5). Οι Choi et al (2015) προσδιόρισαν μερικούς ακόμη, μητρικούς προβλεπτικούς παράγοντες της VDD. Περίπου, το 80% του δείγματος 220 υγιών εγκύων γυναικών και 250 υγιών μη εγκύων κορεατισσών (77,3% και 79,2% αντίστοιχα) είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D (< 20 ng/ml). Μάλιστα, το 28,6% των εγκύων και το 7,2% των μη εγκύων γυναικών έφεραν ακόμη χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D (< 10 ng/ml) ($P < 0,05$). Η μελέτη

τους έδειξε ότι, οι έγκυες έχουν σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για VDD συγκριτικά με τις μη έγκυες. Μάλιστα, στο συγκεκριμένο δείγμα αυτής της μελέτης, η VDD των εγκύων γυναικών ήταν πολύ μεγαλύτερη τον χειμώνα (100%) απ' ό,τι το καλοκαίρι (45,5%). Μάλιστα, απ' ότι φάνηκε στη συγκεκριμένη μελέτη, οι έγκυες διέτρεχαν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D (<10 ng/ml), καθώς επίσης και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης VDD στο πρώτο έναντι του τρίτου τριμήνου της κύησης (προσαρμοσμένο OR: 4,3, P <0,05).

Η κλινική μελέτη των Wang et al (2019) εκτίμησε τους μητρικούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νεογνική VDD, σε ένα δείγμα 125 εγκύων και των νεογνών τους. Οι μητρικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν σημαντικά με τη νεογνική VDD (25(OH)D <15 ng/ml) ήταν το μητρικό BMI κατά τον τοκετό, η εκπαίδευση της μητέρας, η ασφαλιστική ικανότητα του γονέα, η εποχή της γέννησης, ο χρόνος έκθεσης στον ήλιο και η λήψη ή μη συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση. Οι δύο πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για νεογνική VDD ήταν η ασφαλιστική ικανότητα της μητέρας (OR: 7,5, 95% CI: 2-37,6) και η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη (OR: 7, 95% CI: 2,7-20,7). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας ήταν αρκετά αναξιόπιστα, μιας και η μελέτη έφερε μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Μια παρατηρητική μελέτη κοόρτης, των Naseh et al (2018), σε 149 υγιείς έγκυες γυναίκες, προσδιόρισε το βάρος της μητέρας πριν τον τοκετό (P =0,04) και το φύλο του νεογνού ως ανεξάρτητους, προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεογνικής VDD. Η γέννηση ενός άρρενος νεογνού συσχετίστηκε θετικά με τη νεογνική VDD (P =0,03) (Naseh et al 2018).

Τέλος, μια εκτεταμένη ανασκόπηση των Sotunde et al (2019) παρείχε μια ενημέρωση όλων των τελευταίων στοιχείων που αφορούσαν την επίδραση των μητρικών παραγόντων κινδύνου πάνω στις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Εδώ και δεκαετίες, δίνοντας έμφαση σε μελέτες του Καναδά και των Η.Π.Α, αρκετοί μητρικοί παράγοντες κινδύνου φάνηκε να συμβάλλουν στις χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ζεύγους μητέρας - εμβρύου. Για παράδειγμα, η πιο σκούρα μελάγχρωση του δέρματος της μητέρας και η εθνικότητά της αποτελούσαν συνήθεις παράγοντες κινδύνου, που οδηγούσαν τόσο σε χαμηλές μητρικές όσο και σε μειωμένες νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Μελέτες σε λευκές, κατά κύριο λόγο, γυναίκες έδειξαν ότι, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση προκαλεί σημαντική αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, γεγονός που βελτιώνει και τις ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D των νεογνών. Αντίθετα, η χειμερινή περίοδος, η παχυσαρκία, η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση συμπεριλαμβανομένου του τρόπου ζωής, το κάπνισμα και η χρήση φαρμάκων δημιουργούν κίνδυνο για μικρότερη μεταφορά βιταμίνης D από τη μητέρα στο έμβryo, με αποτέλεσμα χαμηλότερες μητρικές αλλά και νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Στο μέλλον, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναζητήσουν κι άλλους μητρικούς, καθοριστικούς παράγοντες διαμόρφωσης των μητρικών και των ομφαλικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, προκειμένου να βρουν αποτελεσματικούς τρόπους μείωσης των υψηλών ποσοστών της μητρικής και της νεογνικής VDD, ιδιαίτερα τους χειμερινούς μήνες που απ' ότι φαίνεται, η VDD επιδεινώνεται. Παρ' όλες τις προσπάθειες των ερευνητών τα τελευταία χρόνια, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη δεδομένων αλλά και ασάφεια, όλων εκείνων των μητρικών παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε χαμηλές μητρικές και νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Για παράδειγμα, μελετάται ακόμη η σχέση μεταξύ του διαβήτη της κύησης και των νεογνικών συγκεντρώσεων της βιταμίνης D. Ενδεικτικά, αναφέρεται η σχετική έλλειψη δεδομένων - κλινικών μελετών στην αναζήτηση αυτής της σχέσης στο PubMed.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η υπερβολική ποσότητα βιταμίνης D είναι τοξική. Η τοξικότητα της βιταμίνης D μπορεί να προκληθεί από την κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν υπερβολικές ποσότητες βιταμίνης D λόγω κατασκευαστικών σφαλμάτων, υπερβολικής λήψης ποσότητας ή εσφαλμένης συνταγογράφησης (Galior et al 2018), (Vogiatzi et al 2014). Ύστερα από μια εκτενή βιβλιογραφική έρευνα στο PubMed, αξίζει να αναφέρουμε την ανασκόπηση των Galior et al (2018), η οποία συμπεριλάμβανε 13 άρθρα που αφορούσαν τη δηλητηρίαση από βιταμίνη D εξαιτίας υπερβολικής δόσης. Αρχικά, φάνηκε πως η πλεονάζουσα βιταμίνη D αύξησε την απορρόφηση του ασβεστίου στον γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτό έκανε τους ασθενείς να παρουσιάζουν έντονη υπερασβεστιαμία, με συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό μεταξύ 11,1 mg/dl και 23,1 mg/dl, όταν οι φυσιολογικές τιμές (ΦΤ) του κυμαίνονταν μεταξύ 8,4 με 10,2 mg/dl (Galior et al 2018), υπερασβεστιουρία και υψηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού, που κυμαίνονταν μεταξύ των 150 και των 1220 ng/ml (Galior et al 2018). Πολύ πιθανόν, η υπερασβεστιαμία να οδηγούσε σε ναυτία, εμετό, μυϊκή αδυναμία, νευροψυχιατρικές διαταραχές, πόνο, απώλεια όρεξης, αφυδάτωση, πολυουρία, πολυδιψία και πέτρες στα νεφρά.

Ένας μικρός αριθμός παιδιατρικών μελετών εξέτασε δόσεις βιταμίνης D υψηλότερες της τρέχουσας συνιστώμενης, ανεκτής δόσης. Παρατηρήθηκε ότι η περίσσεια της δόσης της βιταμίνης D στα παιδιά και στους εφήβους υπήρξε σπάνια και συνήθως ήταν ασυμπτωματική. Οι περιπτώσεις τοξικότητας φάνηκε να σχετίζονται με λάθη στη σύνθεση, στην παραγωγή ή τη συνταγογράφηση. Οι περιπτώσεις αυτές περιλάμβαναν συνολική πρόσληψη 240.000 έως 4.500.000 IU βιταμίνης D και παρουσίαζαν σοβαρή υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία ή νεφρασβέστωση. Ωστόσο, σε βρέφη που έπασχαν από ραχίτιδα, έχουν αναφερθεί περιστατικά με ήπια υπερασβεστιαμία και υπερβιταμίνωση D, με τη χρήση απλά και μόνο των συνιστώμενων θεραπευτικών δόσεων της βιταμίνης D (Vogiatzi et al 2014). Οι ειδικοί δεν πιστεύουν ότι η υπερβολική έκθεση στον ήλιο οδηγεί σε τοξικότητα βιταμίνης D, επειδή η θερμική ενεργοποίηση της προβιταμίνης D3 στο δέρμα χρησιμοποιείται και για άλλες μη ενεργές μορφές της βιταμίνης D που περιορίζουν τον σχηματισμό της βιταμίνης D3 (Institute of Medicine, FNB 2011). Ωστόσο, η συχνή χρήση του σολάριουμ, που παρέχει τεχνητή UVB ακτινοβολία, μπορεί να οδηγήσει σε συγκεντρώσεις της 25(OH)D πολύ πάνω από 375-500 nmol/l (150-200 ng/ml) (Singh et al 2014), (Perez-Castrillon et al 2007). Το 2010, η Food and Nutrition Board (FNB) καθιέρωσε τα ανώτερα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης της βιταμίνης D (Institute of Medicine, FNB 2010). Παρόλο που η FNB αναγνωρίζει την πιθανότητα να εκδηλωθούν συμπτώματα τοξικότητας, ακόμη και σε ημερήσια πρόσληψη κάτω των 250 mcg (10.000 IU), θεωρεί πως με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να εμφανιστούν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία και σε ακόμη χαμηλότερες δόσεις από τα ανώτερα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης της βιταμίνης D. Η FNB συνέστησε την αποφυγή συγκεντρώσεων της 25(OH)D >125-150 nmol/l (50-60 ng/ml) (Institute of Medicine, FNB 2011).

Επομένως, όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις που αγγίζουν τα ανώτερα όρια ή βρίσκονται πάνω από το συνιστώμενο εύρος των τιμών της χορήγησης της βιταμίνης D, καθίσταται αναγκαία η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, .

Πίνακας 3.1 Ανώτερα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης (Institute of Medicine, FNB 2011)

Ηλικία	Άρρεν	Θήλυ	Εγκυμοσύνη	Γαλουχία
0-6 μηνών	25 mcg (1000 IU)	25 mcg (1000 IU)		
7-12 μηνών	38 mcg (1500 IU)	38 mcg (1500 IU)		
1-3 έτη	63 mcg (2500 IU)	63 mcg (2500 IU)		
4-8 έτη	75 mcg (3000 IU)	75 mcg (3000 IU)		
9-18 έτη	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)
19+ έτη	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)	100 mcg (4000 IU)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Ύστερα από μία έρευνα στο Pub Med και το Google Scholar, είναι σχεδόν αδιαμφισβήτητο, ότι η χορήγηση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό του αίματος των εγκύων (De Regil et al 2012). Η SR και μετανάλυση των Perez-Lopez et al (2015) συγκέντρωσε τα αποτελέσματα δεκατριών RCTs που ασχολήθηκαν με την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, πάνω στα μητρικά και τα νεογνικά αποτελέσματα. Μεταξύ άλλων, μελέτησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στις συγκεντρώσεις της 25(OH)D των εγκύων. Τελικά, κι αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D2 ή D3, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνα τους ή σε συνδυασμό με πολυβιταμίνες, με ασβέστιο ή με σίδηρο, συσχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην κυκλοφορία του αίματος.

4.1 ΤΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ - Η ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΟΥΣ

Παρά τις ενδείξεις ότι η μητρική VDD σχετίζεται άμεσα με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη, δεν υπάρχουν ακόμη, ακράδαντα στοιχεία που να δικαιολογούν ένα καθολικό πρόγραμμα διαλογής των εγκύων που θα ανιχνεύει εγκαίρως, τη μητρική VDD, ως ρουτίνα στην προγεννητική φροντίδα. Οι Rostami et al (2018) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου προγεννητικού προγράμματος διαλογής, με σκοπό την επίτευξη των βέλτιστων μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην κύηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Το δείγμα τους αφορούσε 800 Ιρανές εγκύους, ηλικίας 18-40 ετών. Εκ των προτέρων, επιλέχθηκαν γυναίκες με μέτρια (10-20 ng/ml) και σοβαρή έλλειψη (<10 ng/ml) της 25(OH)D. Οι έγκυες που συμμετείχαν στην έρευνα λάμβαναν 400 IU βιταμίνης D μέχρι τον τοκετό και συγκρίνονταν με μία ομάδα ελέγχου. Αμέσως μετά τον τοκετό, μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στις έγκυες οδήγησε σε επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σε ποσοστό 53% έναντι του 2% των εγκύων που δεν είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D και είχαν επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η έρευνά τους έδειξε πως ένα τέτοιο προγεννητικό πρόγραμμα διαλογής και θεραπείας, με χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D χαμηλής δόσης, θα μπορούσε όχι μόνο να βελτιώνει τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αλλά και να αποτρέπει τις ανεπιθύμητες επιπλοκές της εγκυμοσύνης συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, του GDM και του πρόωρου τοκετού, τα οποία μειώθηκαν κατά 60%, 50% και 40% αντίστοιχα.

4.2 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Παρότι θεωρητικά, η βιταμίνη D που συντίθεται στο δέρμα, με τη βοήθεια της UVB ακτινοβολίας, καλύπτει τις ανθρώπινες ημερήσιες ανάγκες, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις πως η έκθεση στον ήλιο δεν ικανοποιεί τη συνιστώμενη ημερήσια δόση [Recommended Dietary Allowance / (RDA)]. Πιθανότατα, αυτό οφείλεται στη διακύμανση της έκθεσης των ατόμων στην ηλιακή ακτινοβολία λόγω των ρούχων, του γεωγραφικού πλάτους, της εποχής, της ώρας της ημέρας, της μελάγχρωσης του δέρματος, της ηλικίας, της παχυσαρκίας και της ποσότητας των ατμοσφαιρικών συστατικών που επηρεάζουν τη διαθέσιμη UVB (Maurya & Aggarwal 2017). Εξαιτίας αυτού, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την κάλυψη της ημερήσιας RDA. Ωστόσο, τόσο η διατροφική λήψη όσο και η δερματική σύνθεση της βιταμίνης D πρέπει να παρακολουθούνται και να ρυθμίζονται, προκειμένου να αποφευχθεί η υπέρβαση των συνιστώμενων συγκεντρώσεων της στον οργανισμό (Maurya & Aggarwal 2017). Το 1997, για να αποφευχθεί η υπερδοσολόγηση της βιταμίνης D, η επιτροπή RDA του υπουργείου γεωργίας των ΗΠΑ συνέστησε τη χορήγηση

διαφορετικών δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D ανάλογα με την ηλικία. Για τα παιδιά συνέστησε τη δόση των 200 IU / ημέρα, για τους ενήλικες τα 400 IU / ημέρα και για τους ηλικιωμένους (>70 ετών) τα 600-800 IU / ημέρα. Επίσης, το εν λόγω συμβούλιο συνέστησε πως το ανώτατο ασφαλές όριο κατανάλωσης βιταμίνης D αποτελούν οι 2000 IU / ημερησίως (Maurya & Aggarwal 2017). Είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η ημερήσια διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D λόγω έλλειψης αντιπροσωπευτικών δεδομένων, καθώς το πρότυπο της κατανάλωσης των τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη D ποικίλει, ανάλογα με την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση των ατόμων (Maurya & Aggarwal 2017). Αρκετές εξαιρετικές μελέτες υποδηλώνουν ξεκάθαρα ότι η ημερήσια πρόσληψη της βιταμίνης D, διαμέσου μόνο, της διατροφικής πρόσληψης ή μέσω του συνδυασμού διατροφικής πρόσληψης και συμπληρωμάτων βιταμίνης D, διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό-στόχο και το διατροφικό πρότυπο κατανάλωσής του (Maurya & Aggarwal 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

5.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία είναι μία πολυσυστηματική, προοδευτική διαταραχή της εγκυμοσύνης που συνήθως εμφανίζεται μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης ή μετά τον τοκετό (August et al 2023). Η παθογένεση της προεκλαμψίας περιλαμβάνει μη φυσιολογική πλακουντοποίηση αλλά και μητρική συστηματική αγγειακή δυσλειτουργία (August et al 2023). Το 90% των περιπτώσεων της προεκλαμψίας εμφανίζεται είτε στην όψιμη περίοδο της προωρότητας (≥ 34 έως < 37 εβδομάδων κύησης) είτε την περίοδο μετά τον τοκετό, με συνήθως καλή έκβαση για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό (August et al 2023). Το υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων εμφανίζεται πρώιμα, σε ηλικία κύησης [gestational age / (GA)] < 34 εβδομάδων και συνήθως σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής περιγεννητικής νοσηρότητας ή θνησιμότητας λόγω των κινδύνων που απορρέουν από τον μέτριο πρόωρο, πολύ πρόωρο ή εξαιρετικά πρόωρο τοκετό (August et al 2023). Είναι μια πολύ-παραγοντική νόσος με ποικίλες φαινοτυπικές εκφάνσεις και γι' αυτόν τον λόγο, η πρώιμη διάγνωση και η πρόληψή της δεν είναι πάντα εύκολη. Έχει αυξημένη μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα και συνήθως προσβάλλει το 2-8% των κυήσεων (ACOG Practice Guideline, 2020). Η προεκλαμψία ορίζεται από την έναρξη υψηλής αρτηριακής πίεσης στην κύηση (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg και/ή διαστολική ≥ 90 mmHg), σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία (> 300 mg πρωτεΐνης ανά 24ωρη συλλογή ούρων ή με δείκτη ούρων $> 1+$) ή χωρίς, αλλά με τη συνύπαρξη πάντα, της παρουσίας είτε αυξημένων ηπατικών ενζύμων ή χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων ή κεφαλαλγίας ή/και διαταραχών της όρασης (ACOG Practice Guideline 2020, Ιατράκης 2021). Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας για τις οποίες ευθύνονται τόσο ανοσολογικοί όσο και ενδοκρινικοί παράγοντες (ACOG Practice Guideline, 2020).

Η μελέτη των Schulz et al (2017) έδειξε μια πιθανή αιτιολογική σχέση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εμφάνιση της προεκλαμψίας, μέσω μιας εστιασμένης ανάλυσης της έκφρασης του mRNA του πλακούντα που έδειχνε πως οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D εμπλέκονται στην αγγειογένεση και κατ' επέκταση στη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Η επάρκεια των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D εξασφάλιζε τη μείωση των αντιαγγειογόνων παραγόντων που δυνητικά, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην προεκλαμψία. Επίσης, η έρευνά τους κατέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της έκφρασης της διαλυτής τυροσίνης κινάσης 1, τύπου FMS [soluble fms-like tyrosine kinase-1 / (sFLT-1)] αλλά και του γονιδιακού αγγειακού αυξητικού ενδοθηλιακού παράγοντα [Vascular Endothelial Growth Factor / (VEGF)], σε επίπεδο mRNA. Όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν > 100 nmoles/dl (> 40 ng/ml), η επίδραση της βιταμίνης D στον πλακούντα τόσο στη γονιδιακή μεταγραφή όσο και στην έκφραση των γονιδίων - στόχων που σχετίζονταν με την αγγειογένεση ήταν αισθητή. Άλλη πιθανή αιτιολογική σχέση της βιταμίνης D με την προεκλαμψία μπορεί να είναι η παρέμβαση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην ίδια τη λειτουργία του πλακούντα, δεδομένου ότι η 1,25(OH)2D3 μπορεί να μειώνει το οξειδωτικό στρες (Tian et al 2016), το οποίο εμπλέκεται στους μηχανισμούς που προκαλούν την προεκλαμψία. Σύμφωνα με τους Arora et al (2018), η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες και επειδή και η προεκλαμψία έχει αλλοιωμένες ανοσολογικές και ενδοκρινικές αποκρίσεις (ελαττωματική εισβολή τροφοβλαστικού πλακούντα - δυσλειτουργία

του μητρικού αγγειακού ενδοθηλίου), δύναται να ενισχύεται από την ελάττωση της ενδογενούς βιταμίνης D. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην έναρξη της κύησης φαίνονται από μόνες τους να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Σύμφωνα με τους Arora et al (2018), η συσχέτιση της μητρικής VDD με την προεκλαμψία φαίνεται να 'ναι αμφίδρομη, καθώς όχι μόνο οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μπορούν να οδηγήσουν σε προεκλαμψία αλλά και οι γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία στην κύηση έχουν στατιστικά σημαντική VDD ($P = 0,04$) συγκριτικά με τις έγκυες με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι Mirzakhani et al (2016) αξιολόγησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D των 4400 IU / ημερησίως έναντι των 400 IU / ημερησίως, τα οποία χορηγούνταν από νωρίς στην εγκυμοσύνη (10 - 18 εβδομάδες κύησης), πάνω στον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Επίσης, μελέτησαν την επίδραση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού του αίματος στη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας, κατά την έναρξη της μελέτης και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (32 - 38 εβδομάδες). Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D που ξεκινούσε νωρίς στην κύηση, στις 10-18 εβδομάδες, δεν φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας. Ωστόσο, συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, νωρίς στην εγκυμοσύνη και στο τέλος της κύησης, συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας. Οι Barebring et al (2016) διερεύνησαν κι αυτοί τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της προεκλαμψίας ή της υπέρτασης. Η μελέτη τους έδειξε να μην υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της υπέρτασης της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, μια αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη, κατά τουλάχιστον 30 nmol/l (12 ng/ml), ανεξαρτήτως των αρχικών συγκεντρώσεων του πρώτου τριμήνου, συσχετίστηκε με χαμηλότερη αναλογία πιθανοτήτων για προεκλαμψία (OR: 0,22, $P = 0,002$). Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D συσχετίστηκαν θετικά με την αρτηριακή πίεση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης αλλά και τη συστολική αρτηριακή πίεση στην υπόλοιπη κύηση, χωρίς όμως να σχετίζονται με την υπέρταση της κύησης. Η μελέτη των Zhao et al (2017) αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και του κινδύνου σοβαρής προεκλαμψίας. Η έρευνά τους αξιολόγησε τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D εγκύων από την Κίνα και τη συσχέτισή τους με τις πιθανότητες εμφάνισης σοβαρής προεκλαμψίας. Παρατήρησαν ότι οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις έγκυες που ανέπτυξαν σοβαρή προεκλαμψία συγκριτικά με τις έγκυες που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία. Η μητρική VDD στις 23-28 εβδομάδες κύησης συσχετίστηκε έντονα με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης σοβαρής προεκλαμψίας (OR: 3,16, 95% CI: 1,77-5,65). Ωστόσο, μια εξίσου πρόσφατη μελέτη των Lee et al (2017) που προσδιόριζε τον επιπολασμό της VDD, τους προγνωστικούς παράγοντες και τη συσχέτισή της με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, δεν έδειχνε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της εμφάνισης της προεκλαμψίας. Έτσι, τα δεδομένα παραμένουν ασαφή, καθώς υπάρχουν κάποιες κλινικές μελέτες που συσχετίζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας και κάποιες άλλες όχι.

Η ανασκόπηση των De Regil et al (2012) σημείωσε πως η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μια εφάπαξ χορήγηση ή με συνεχιζόμενες δόσεις, παρότι αύξησε τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, δεν έδειχνε να σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Παρ' όλα αυτά, μια αναθεωρημένη ανασκόπηση τους, De Regil et al (2016), στην οποία συμπεριλαμβάνονταν νέες μελέτες, σχετικές με τις επιπτώσεις της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D (μόνα τους ή σε συνδυασμό με ασβέστιο) στις έγκυες και την επίπτωσή τους στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης, ανείρεσε το συμπέρασμα της

προηγούμενης μελέτης τους. Με τη νέα τους ανασκόπηση, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από τις έγκυες, με εφάπαξ ή συνεχιζόμενη δόση, δύναται όχι μόνο να αυξάνει τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (ίδιο αποτέλεσμα με την προηγούμενη ανασκόπηση του) αλλά και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας (διαφορετικό αποτέλεσμα από την προηγούμενη ανασκόπηση του). Οι Fogacci et al (2020), με μια SR και μια μετανάλυση των διαθέσιμων RCTs, μελέτησαν τον αντίκτυπο της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην κύηση για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Κι αυτοί συμπέραναν πως πιθανότατα, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D είναι χρήσιμη στην πρόληψη της εμφάνισης της προεκλαμψίας. Η αύξηση της δόσης του συμπληρώματος της βιταμίνης D συσχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας (95% CI: -1,73 έως -0,46), (P <0,001). Μάλιστα, το συμπέρασμά τους φαινόταν ανεξάρτητο από τη διακοπή των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D (μέχρι τον τοκετό ή όχι), τον τύπο της παρέμβασης (βιταμίνη D μόνη της ή σε συνδυασμό με ασβέστιο) και τον σχεδιασμό της μελέτης. Επίσης, μια ακόμη μελέτη των Ali et al (2019) διερεύνησε την επίδραση της λήψης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως υπάρχει μια πιθανή δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των δύο, με σαφή υπεροχή της δόσης των 4000 IU έναντι της δόσης των 400 IU βιταμίνης D, όμως το εξαχθέν συμπέρασμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Η μελέτη των Mirzakhani et al (2016) έδειξε πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δόσης του χορηγηθέντος συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση και της συχνότητας εμφάνισης της προεκλαμψίας. Στην έρευνά τους, η ομάδα ελέγχου (έγκυες που λάμβαναν 400 IU βιταμίνης D / ημερησίως) και η ομάδα παρέμβασης (έγκυες που λάμβαναν 4.400 IU βιταμίνης D / ημερησίως) δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας (RR: 0,97, 95% CI: 0,61-1,53) τόσο κατά την έναρξη της μελέτης όσο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (32 - 38 εβδομάδες), (8,08% έναντι 8,33%) αντίστοιχα. Οι Sasan et al (2017) διερεύνησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην επανεμφάνιση της προεκλαμψίας, σε έγκυες με προϋπάρχων ιστορικό. Αυτοί υποστήριξαν πως η χορήγηση στις έγκυες 50.000 IU βιταμίνης D3, μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, από την αρχή έως την 36η εβδομάδα της κύησης, μείωνε τη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας συγκριτικά με τις έγκυες στις οποίες χορηγούνταν εικονικό φάρμακο (P =0,036). Η μελέτη τους έδειξε πως ο κίνδυνος επανεμφάνισης της προεκλαμψίας ήταν 1,94 φορές υψηλότερος στις έγκυες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συγκριτικά με την ομάδα παρέμβασης (95% CI: 1,02-3,71). Γι' αυτόν τον λόγο, θεώρησαν πως το συμπλήρωμα της βιταμίνης D ασκεί προστατευτική επίδραση στην επανεμφάνιση της προεκλαμψίας. Οι Palacios et al (2019) θεώρησαν πως η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση έναντι της μη λήψης ή της λήψης κάποιου εικονικού φαρμάκου, όχι μόνο φαινόταν να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας (OR: 0,48, 95% CI: 0,30-0,79) αλλά ο κίνδυνος μειωνόταν περαιτέρω, όταν συγχωρηγούνταν με ασβέστιο (Ca) (OR: 0,50, 95% CI: 0,32-0,78). Σε γενικές γραμμές, λόγω των διφορούμενων αποτελεσμάτων, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί αν τελικά, η λήψη του συμπληρώματος της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας και βελτιώνει τα περιγεννητικά αποτελέσματα. Η μελέτη των Samimi et al (2016) αξιολόγησε γενικότερα, τα αποτελέσματα της λήψης του συμπληρώματος της βιταμίνης D ταυτόχρονα με τη λήψη του Ca, από τις 20 έως τις 32 εβδομάδες της κύησης, σε έγκυες με ιστορικό προεκλαμψίας. Στην ομάδα παρέμβασης χορήγησαν 50.000 IU βιταμίνης D3, κάθε 2 εβδομάδες, ταυτόχρονα με μια ημερήσια δόση των 1.000 mg ασβεστίου και στην ομάδα ελέγχου χορήγησαν εικονικό φάρμακο. Απέδειξαν πως η ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου μαζί στις έγκυες, για 12 συνολικά εβδομάδες, δημιουργούσε ευεργετικά αποτελέσματα στη γλυκαιμική κατάσταση, την HDL χοληστερόλη [high-density lipoprotein / (HDL)-cholesterol], τη

συνολική γλουταθειώνη του πλάσματος [plasma total glutathione / (GSH)] και την αρτηριακή πίεση των εγκύων γυναικών με ιστορικό προεκλαμψίας.

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να εστιάσουμε στη σημασία ενός προγεννητικού προγράμματος ελέγχου, για τη βελτιστοποίηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού στην αρχή της εγκυμοσύνης, με σκοπό την πρόληψη των επιπλοκών που μπορεί να προκύπτουν αργότερα, από τη μητρική VDD. Οι Rostami et al (2018) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου προγράμματος ανίχνευσης της VDD σε συνδυασμό με τη θεραπεία της. Απέδειξαν πως ένα τέτοιο προγεννητικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου και θεραπείας με βιταμίνη D, είναι πιθανότατα, μια αποτελεσματική προσέγγιση τόσο για τον εντοπισμό των εγκύων με VDD όσο και για τη θεραπεία τους, τη βελτίωση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και τη μείωση των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Στην έρευνά τους, αφού εντόπιζαν τις έγκυες με έλλειψη (10 έως 20 ng/ml) και σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D (< 10 ng/ml), τις χώριζαν τυχαία, σε 4 υποομάδες και τους χορηγούσαν βιταμίνη D3 έως τον τοκετό. Έπειτα από τη λήψη του συμπληρώματος της βιταμίνης D3, μόνο το 2% των εγκύων που δεν εντάσσονταν σε πρόγραμμα διαλογής, πληρούσαν το επίπεδο επάρκειας των συγκεντρώσεων της 25(OH)D έναντι του 53% των εγκύων που ήταν ενταγμένες στο πρόγραμμα. Μάλιστα, όταν υπήρχε ένα τέτοιο πρόγραμμα διαλογής, οι ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, του ΣΔΚ και του πρόωρου τοκετού μειώνονταν κατά 60%, 50% και 40% αντίστοιχα. Αρκούσε μία και μόνο ένεση των 50.000 IU βιταμίνης D3, μηνιαίως, ως θεραπεία συντήρησης, που φαινόταν πως συνέβαλε περισσότερο στην επίτευξη επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στον τοκετό. Πάντως, μέχρι σήμερα, τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες για την πρόληψη της προεκλαμψίας είναι αμφιλεγόμενα και κρίνονται απαραίτητες περισσότερες μελέτες, προκειμένου να διαλευκανθεί η δράση τους.

Πίνακας 5.1 Τύποι μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο για τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Τύπος	Είδος	Χώρα	Φυλή	Εποχή Κύησης
1	Lee et al	2017	Προοπτική	Παρατήρησης	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας-καλοκαίρι
2	Arora et al	2018	Προοπτική	Παρατήρησης	Ινδία	Ασιατική	-
3	Schulz et al	2017	Παρέμβασης	RCT	Ευρώπη	Λευκή	-
4	Mirzakhani et al	2016	Προοπτική - Κόρτης	Παρατήρησης	ΗΠΑ	-	-
5	Ali et al	2019	Παρέμβασης	RCT	Ινδία	Κίτρινη	χειμώνας-καλοκαίρι
6	Samimi et al	2016	Προοπτική - κόρτης	Παρατήρησης	Ινδία	Κίτρινη	-
7	Barebring et al	2016	Παρατήρησης	κόρτης	Σουηδία	Λευκή	χειμώνας-καλοκαίρι
8	Sasan et al	2017	Παρέμβασης	RCT	Ιράν	Ασιατική - σκουρόχρωμη επιδερμίδα	-
9	Zhao et al	2017	Κόρτης	Παρατήρησης	Κίνα	Κίτρινη	χειμώνας-καλοκαίρι
10	Rostami et al	2018	Παρέμβασης	RCT	Ιράν	Ασιατική - σκουρόχρωμη επιδερμίδα	-

Πίνακας 5.2 Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Ομάδα μελέτης	Εβδομαδες (W) Κύησης - Μέτρηση της 25(OH)D	W κύησης - παρέμβαση	Μεταβολίτης βιταμίνης D / (βιταμίνη D)	Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν	Σκεύασμα βιταμίνης D	Λήψη άλλων σκευασμάτων	Exclusion criteria	Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν (συγχυτές)	Δείγμα
1	Lee et al	2017	Δείγμα (N) N =575 εκ των 680	>37 W - έως τον τοκετό	-	25 (OH)D	προεκλαμψία	-	-	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου
2	Arora et al	2018	N =172 εκ των 200	Τοκετός	-	25 (OH)D	προεκλαμψία	-	-	Υπερθυρεοειδισμός, παθήσεις του παραθυρεοειδούς ή των επινεφριδίων, παθήσεις του ήπατος ή των νεφρών, μεταβολικές ασθένειες των οστών, ΣΔ τύπου I, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, προθρομβία συμμετοχής	Διαφορετική ηλικία, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, ΔΜΣ, διαταλγιο, έκθεση στον ήλιο, λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή και ασβεστίου	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου
3	Schulz et al	2017	N =43	Τοκετός - έως 1 ώρα μετά	-	25 (OH)D	S-flt1, VEGF, mRNA έκφραση	400 IU ή 4.400 IU / ημέρα	-	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου, πλακούντας
4	Mirzakhani et al	2016	N =816 εκ των 881 N1 =408 χορήγηση βιταμίνη D και N2 =408 μάρτυρες	Στις 10 - 18 w, στις 30 - 38 w και στον τοκετό	Αρχή της εγκυμοσύνης έως τον τοκετό	25 (OH)D	προεκλαμψία	N1= 400 IU ή N2= 4.400 IU / ημέρα	-	Τιμές βιταμίνης D >25 nmol/l, ηλικία κύησης <18 ετών, Υπερθυρεοειδισμός, παθήσεις του παραθυρεοειδούς ή των επινεφριδίων, παθήσεις του ήπατος ή των νεφρών, μεταβολικές ασθένειες των οστών, σαρκοείδωση, υπέρταση (με φάρμακα), ΣΔ τύπου I, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, καπνίζοντες, μη προθρομβία συμμετοχής	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
5	Alietal	2019	N =179 Με βιταμίνη D <25 nmol/l (N =90) 400 IU βιταμίνη D3 (N =89) 4000 IU D3	Αναλύθηκε ο ορός Α τρίμηνο στις 6 - 12 W κύησης	-	25 (OH)D	προεκλαμψία	400 IU ή 4.000 IU /ημέρα	-	<20 ετών, >40 ετών, εγκυμοσύνες με εμβρυϊκές ανωμαλίες, ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό προεκλαμψίας, επαναλαμβανόμενες αποβολές, χρόνια νεφρική ή ηπατική νόσος και κακοήθειες	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
6	Sami	2016	N =60 (N1 =30) - με κίνδυνο προεκλαμψίας	Στην έναρξη και 2 W μετά	20 - 32 W κύησης	25 (OH)D	προεκλαμψία	50.000 IU βιταμίνη D3 / 2W	100 mg / ημε	-	Ηλικία μητέρας, βασικός ΔΜΣ	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας

	et al		ας 50.000 IU / 2 W συν 1000 mg Ca ημερησίως (N2=30) εικονικό φάρμακο		σης και για 12W σύνολο				ρησίως			
7	Ba re br in g et al	20 16	N =2000	A και Γ τρίμηνο (11 – 33 w κύησης). Στη 10η, 25η, 32η και 37η W κύησης	-	25 (OH)D	προεκλαμψία	-	-	Οι γυναίκες που διέκοψαν την εγκυμοσύνη τους, οι γυναίκες που απέβαλλαν πριν τις 20 W κύησης ή δεν επανήλθαν για εξέταση	Καρδιολογικά προβλήματα, ανωμαλίες πήξης του αίματος, αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΔ, σκλήρυνση κατά πλάκας, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθήσεις των νεφρών, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
8	Sa sa n et al	20 17	N =142 Κυήσεις με ιστορικό προεκλαμψίας. (N =70) Ομάδα παρέμβασης - βιταμίνη D (N =72) Ομάδα ελέγχου - εικονικό φάρμακο	Τοκετός	Αρχή έως την 36W εγκυμοσύνης	25 (OH)D	προεκλαμψία	50.000 IU βιταμίνη D3 / 2W	-	Χρόνια Υπέρταση πριν την εγκυμοσύνη, προβλήματα των νεφρών, προβλήματα των πνευμόνων, καρδιολογικά προβλήματα, αυτοάνοσα νοσήματα, μη προθυμία συμμετοχής	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
9	Zh ao et al	20 17		Στις 23 - 28 w κύησης και στον τοκετό		25 (OH)D	προεκλαμψία	-	-			
10	R os ta mi et al		N =800 Έγκυες με Ανεπάρκεια: 10 - 20 ng/ml Και Έλλειψη: <10 ng/ml, χωρίστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες. <u>A1 ομάδα:</u> 50.000 IU / W για 12 W <u>A2 ομάδα:</u> 50.000 IU / W για 12 W συν 50.000 IU / μήνα ως τον τοκετό. <u>A3 ομάδα:</u> 300.000 IU / 6W για 2 δόσεις. <u>A4 ομάδα:</u> 300.000 IU / 6W για 2 δόσεις συν 50.000 IU / μήνα ως τον τοκετό.	Τοκετός	Αρχή εγκυμοσύνης (<14 W) ως τον τοκετό	25 (OH)D	Μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνη D στον τοκετό και ποσοστό επιπλοκών κύησης			Χωρίς ιστορικό ασθενειών	Ηλικία μητέρας, ηλικία κύησης <14 W, απλή εγκυμοσύνη, μη κατανάλωση βιταμινών με >400 IU βιταμίνη D	Αίμα περιφερικού αίματος μητέρας

Πίνακας 5.3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την προεκλαμψία.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Διατροφή	Κάπνισμα	Ηλικία	Βάρος	Υψος	Εκπαίδευση	Ένδυση	Τόκος
1	Lee et al	2017	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Arora et al	2018	-	-	-	-	-	-	κεκαλυμμένη	Ιος
3	Schulz et al	2017	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Mirzakhani et al	2016	-	-	18-40 ετών	-	-	-	-	-
5	Ali et al	2019	-	ναι	>20 <40	-	-	-	κεκαλυμμένη	-
6	Samimi et al	2016	-	-	-	--	-	-	κεκαλυμμένη	-
7	Barebring et al	2016	-	ναι	-	ναι	ναι	ναι	-	-
8	Sasan et al	2017	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Zhao et al	2017	-	-	ναι	ναι	-	-	-	-
10	Rostami et al	2018	-	-	18-40 ετών	-	-	-	-	-

Πίνακας 5.4 Μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D - Ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης - Προεκλαμψία.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D - Αποτελέσματα	Σκοπός μελέτης	Αποτελέσματα
1	Lee et al	2017	ΕΛΕΙΨΗ: 71,7% ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: 21% ΕΠΑΡΚΕΙΑ (>30 ng/ml): 7,3%	Να προσδιορίσει τους προγνωστικούς παράγοντες της VDD και τη σχέση της με τα δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης.	Καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της συχνότητας εμφάνισης της προεκλαμψίας.
2	Arora et al	2018	ΕΛΕΙΨΗ: 86% (<20 ng/ml) ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (20-30 ng/ml): 9,5% ΕΠΑΡΚΕΙΑ (>32 ng/ml): 4,5%	Προσδιορισμός των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης	Φαίνεται πως από μόνες τους, οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην έναρξη της εγκυμοσύνης αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της προεκλαμψίας.
3	Schulz et al	2017	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: (<100 nmoles/L) ΕΠΑΡΚΕΙΑ (>100 nmoles/L)	Να αποφανθούν, μέσω μιας εστιασμένης ανάλυσης της έκφρασης του mRNA του πλακούντα, αν η μητρική ανεπάρκεια της 25(OH)D σχετίζεται με συνοσηρότητες της εγκυμοσύνης.	Αποκαλύφθηκε μια πιθανή αιτιολογική σχέση της βιταμίνης D με την προεκλαμψία, μέσω μιας εστιασμένης ανάλυσης της έκφρασης του mRNA του πλακούντα.
4	Mirzakhani et al	2016	ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ βιταμίνη D: 39±15 ng/ml ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ βιταμίνη D: 11 ng/ml	Μελετήθηκε η επίδραση των χαμηλών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, της πρώιμης εγκυμοσύνης, στον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας.	Συγκεντρώσεις βιταμίνης D ≥30 ng/ml στην έναρξη της μελέτης και στα τέλη της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας. Επίσης, φάνηκε μια μη-δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της χορηγηθείσας δόσης του συμπληρώματος βιταμίνης D, που λάμβαναν οι έγκυες στην κύηση, και της εμφάνισης της προεκλαμψίας.
5	Ali et al	2019	Ομάδα 1 (400 IU βιταμίνη D) : Από 17,5±6,7 nmol/ml σε 35,3±20,7 nmol/ml Ομάδα 2 (4000 IU): Από 16,3±5 nmol/ml σε 72,3±30,9 nmol/ml	Ο επιτολασμός της προεκλαμψίας και των IUGR νεογνών σε κάθε ομάδα και η επίδραση της δόσης του συμπληρώματος της βιταμίνης D. Ομάδα 1: 8,6% προεκλαμψία 22,2% IUGR Ομάδα 2: 1,2% προεκλαμψία 9,6% IUGR	Προσδιορίστηκε μια πιθανή δοσοεξαρτώμενη σχέση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D με τη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας, με σαφή υπεροχή των 4000 IU έναντι των 400 IU συμπληρώματος βιταμίνης D, αν και κανένα αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.
6	Samimi et al	2016		Μελετήθηκε η επίδραση της λήψης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στο μεταβολικό προφίλ (γλυκαιμική κατάσταση, HDL - χοληστερόλη, ολική γλουταθειόνη πλάσματος (GSH), αρτηριακή πίεση) των εγκύων και στη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις των νεογνών.	Μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν ταυτόχρονα συμπλήρωμα βιταμίνης D με ασβέστιο υπήρχε ακόμη μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης της προεκλαμψίας. Η χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου μαζί, για 12 εβδομάδες, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη γλυκαιμική κατάσταση, την HDL χοληστερόλη και την αρτηριακή πίεση των εγκύων με ιστορικό εμφάνισης προεκλαμψίας.
7	Barebring et al	2016		Αξιολόγηση της σχέσης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την εμφάνιση της προεκλαμψίας στην κύηση.	Οι γυναίκες που στο τρίτο τρίμηνο της κύησης βελτίωσαν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D >30 nmol/L, ανεξαρτήτως των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στο Α τρίμηνο, συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας (OR: 0,22, P: 0,002).
8	Sasan et al	2018		Η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της προεκλαμψίας.	Ο κίνδυνος εμφάνισης της προεκλαμψίας για την ομάδα ελέγχου ήταν 1,94 φορές υψηλότερος από αυτόν της ομάδας παρέμβασης.
9	Zhao et al	2017		Η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της προεκλαμψίας.	Η μητρική VDD, στις 23 - 28 εβδομάδες της κύησης συσχετίστηκε έντονα με αυξημένες πιθανότητες σοβαρής προεκλαμψίας. Παρατηρήθηκε υψηλός επιτολασμός μητρικής VDD <50 nmol/l.
10	Rostami et al	2018		Προσδιορίστηκαν οι μητρικές	Η προεκλαμψία, ο ΣΔΚ και ο πρόωρος

				συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού στον τοκετό και το ποσοστό των επιπλοκών της κύησης.	τοκετός φάνηκε να μειώνονται κατά 60%, 50% και 40% αντίστοιχα.
--	--	--	--	---	--

5.2 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

Ο πρόωρος τοκετός [Preterm birth / (PTB)] είναι ο τοκετός που πραγματοποιείται πριν τις 37 εβδομάδες της κύησης και αποτελεί έναν σημαντικό, καθοριστικό παράγοντα της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, με μακροπρόθεσμες δυσμενείς συνέπειες για την υγεία των πρόωρων νεογνών (Beck et al 2010), ιδιαίτερα των εξαιρετικά πρόωρων, με ηλικία κύησης [Gestational Age / (GA)] <28 εβδομάδων [Week / (W)] (Mandy et al 2022). Οι Beck et al (2010) υπολόγισαν πως το 2005, παγκοσμίως, το 9,6% όλων των γεννήσεων ήταν πρόωρες. Το 85% αυτών των πρόωρων τοκετών αφορούσαν την Αφρική και την Ασία ενώ οι υπόλοιποι πρόωροι τοκετοί σημειώθηκαν στην Ευρώπη, στη Βόρεια Αμερική (εξαιρουμένου του Μεξικού), στη Λατινική Αμερική και στην Καραϊβική. Τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρων τοκετών ήταν στην Αφρική και τη Βόρεια Αμερική (11,9% και 10,6% όλων των γεννήσεων, αντίστοιχα) ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά στην Ευρώπη (6,2%) (Beck et al 2010). Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να είναι αυτόματος με την έναρξη ωδίνων ή με την πρόωρη ρήξη υμένων [prelabor rupture of membranes / (PROM)] ή ακόμη πιο σπάνια, λόγω ανεπάρκειας του τραχήλου. Preterm PROM (PPROM) αναφέρεται σε PROM πριν από τις 37⁰ εβδομάδες κύησης. Ο PPRM είναι υπεύθυνος ή σχετίζεται με το ένα τρίτο περίπου, των πρόωρων τοκετών και είναι ο μοναδικός, πιο κοινός, αναγνωρίσιμος παράγοντας που σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό (Carrese et al 2014). Ο PTB είναι ένα εξαιρετικά περίπλοκο και ατελώς κατανοητό σύνδρομο (Kemp 2014). Από παθοφυσιολογικής άποψης, υπάρχουν στοιχεία που εμπλέκουν ένα πλήθος παραγόντων στην έναρξη του PTB όπως τη μητροπλακουντιακή ισχαιμία, τις παθήσεις του τραχήλου της μήτρας, την αιμορραγία, το στρες, τη μόλυνση και τη φλεγμονή (Kemp 2014). Η λίστα δεν είναι πλήρης και διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην έναρξη του PTB όπως η χρήση ουσιών, το ιστορικό PTB και αποβολών, η ανεπαρκής προγεννητική φροντίδα, το κάπνισμα, η ηλικία της μητέρας (<18 ετών ή >40 ετών), η κακή διατροφή, το χαμηλό BMI, οι εμβρυϊκές ανωμαλίες, ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης, το ολιγοϋδράμνιο, το πολυϋδράμνιο, η κολπική αιμορραγία, η PPRM και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (Suman and Luther 2023). Παρ' όλα αυτά, μέχρι σήμερα, δεν γνωρίζουμε τα ακριβή αιτία έναρξης του PTB.

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν διάφορες μελέτες που αφορούν τη συσχέτιση της μητρικής VDD με τον PTB, οι οποίες έχουν αποδώσει διαφορετικά αποτελέσματα. Ύστερα από μια διεξοδική βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που αφορούσαν αυτή τη συσχέτιση, παρατηρήθηκε πως πράγματι, υπήρχε μια αλληλεπίδραση μεταξύ της μητρικής VDD και του PTB, ιδιαίτερα όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν <30 ng/ml. Η μελέτη των Bodnar et al (2015) εκτίμησε τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου για PTB. Τα δεδομένα τους υποστήριξαν μια προστατευτική συσχέτιση της μητρικής επάρκειας της 25(OH)D και του PTB. Η συχνότητα εμφάνισης του PTB (GA <37 εβδομάδων) ήταν 8,6 % συνολικά. Όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις μειώνονταν υπήρξε αύξηση της εμφάνισης του PTB. Πιο συγκεκριμένα, όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν <50 nmol/l (<20 ng/ml), 50-74,9 nmol/l (20-29,96 ng/ml) και ≥75 nmol/l (≥30 ng/ml), ο PTB εμφανιζόταν στο 11,3%, 8,6% και 7,3% αντίστοιχα (P <0,01). Οι Wagner et al (2016) επισήμαναν πως η επίτευξη μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ≥40 ng/ml είχε 57% χαμηλότερο κίνδυνο για PTB συγκριτικά με εκείνες τις έγκυες που είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≤20 ng/ml (RR =0,43, 95% CI: 0,22-0,83). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν τη σημασία της αύξησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, πάνω από τα 20 ng/ml. Αν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D φτάσουν τα 40 ng/ml, μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος του PTB. Οι Miliku et al (2016) επιβεβαίωσαν κι αυτοί, πως οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για PTB. Στη δική

τους μελέτη, στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (μετρήσεις που αφορούσαν την 20η εβδομάδα της κύησης), όταν οι έγκυες είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D <50 nmol/l (<20 ng/ml) είχαν ταυτόχρονα και αυξημένο κίνδυνο για PTB (OR: 1,72, 95% CI: 1,14-2,60). Μάλιστα, οι Qin et al (2016), με μια πρόσφατη μετανάλυση 24 μελετών παρατήρησης, συμπέραναν πως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι έγκυες με VDD έχουν αυξημένο κίνδυνο για PTB. Έγκυες με μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D <20 ng/ml εμφάνιζαν αυξανόμενο κίνδυνο για PTB (OR =1,29, 95% CI: 1,16-1,45). Η μελέτη των Amegah et al (2017) έδειξε πως η VDD σχετίζεται με τον κίνδυνο για PTB. Όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν <75 nmol/l (<30 ng/ml) συσχετιζόνταν με 83% αυξημένο κίνδυνο για PTB, σε ηλικία κύησης <32-34 W (95% CI: 1,23-2,74). Ωστόσο, τα πειραματικά στοιχεία της μελέτης τους ήταν αδύναμα να αποκαλύψουν αν πράγματι, υπήρχε κάποιο όφελος από τη λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη και οπωσδήποτε, έρχονταν περαιτέρω αυστηρών μελετών παρέμβασης για να αποδεχθούμε ή να απορρίψουμε αυτή την υπόθεση. Η μελέτη των Kassai et al (2018) έδειξε πως οι μητέρες που γεννούν πρόωρα νεογνά έχουν 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν VDD συγκριτικά με αυτές που γεννούν τελειόμηνα νεογνά (OR =2,993, 95% CI: 1,02-8,74). Μάλιστα, το ίδιο φαινόταν να ισχύει και για τα νεογνά των γυναικών που είχαν πρόωρο τοκετό, τα οποία είχαν κι αυτά χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τα νεογνά των γυναικών που είχαν γεννηθεί τελειόμηνα (25,9±13,9 ng/ml έναντι 31,9±12,3 ng/ml, P =0,009). Ωστόσο, η συνιστώμενη, καθολική χορήγηση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στις έγκυες, για τον περιορισμό του PTB, βρίσκεται σε αρχικά στάδια, μιας κι αρκετές μελέτες παρατήρησης δε δείχνουν καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D ή των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον PTB (Choi et al 2015), (Ong et al 2016), (Lee et al 2017). Οπωσδήποτε, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες, προκειμένου να διευκρινιστούν περαιτέρω, οι ιδιαιτερότητες του μεταβολισμού της βιταμίνης D και να καθοριστούν οι τιμές που ορίζουν τις επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D για την περίοδο της εγκυμοσύνης. Σε γενικές γραμμές, απ' ότι φαίνεται, ο ρόλος των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην πρόληψη του PTB φαίνεται να κερδίζει έδαφος.

Νέες μελέτες έχουν παράσχει περισσότερα στοιχεία, σχετικά με τις επιπτώσεις της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, μόνα τους ή σε συνδυασμό με συμπληρώματα ασβεστίου, στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Οι De Regil et al (2016) σημείωσαν πως όταν οι έγκυες λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, σε μια εφάπαξ χορήγηση ή σε συνεχιζόμενες δόσεις, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού και ίσως, με αυτόν τον τρόπο, να μειώνεται ο κίνδυνος του PTB. Ωστόσο, όταν η βιταμίνη D και το ασβέστιο συνδυαστούν, ο κίνδυνος του PTB αυξάνεται. Στη μελέτη τους, οι έγκυες που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D ως μοναδικό συμπλήρωμα, ιδιαίτερα δε, όταν το έπαιρναν σε καθημερινή βάση, είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D από εκείνες τις έγκυες που δεν λάμβαναν κανενός είδους συμπλήρωμα ή λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επίσης, η λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη φαινόταν να μειώνει τον κίνδυνο του PTB συγκριτικά με τη μη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή τη λήψη κάποιου εικονικού φαρμάκου (8,9% έναντι 15%), (RR: 0,36 και 95 %CI: 0,14-0,93). Ωστόσο, οι έγκυες που έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D με ασβέστιο είχαν αυξημένο κίνδυνο για PTB (RR: 1,57 και 95% CI: 1,02-2,43). Μία άλλη μελέτη, των McDonnell et al (2017), παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι έγκυες που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D για να πετύχουν συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥40 ng/ml, εμφάνιζαν 58% χαμηλότερο κίνδυνο για sPTB (P =0,02), ενώ ειδικότερα, οι έγκυες με προηγούμενο ιστορικό PTB εμφάνιζαν κατά 80% χαμηλότερο κίνδυνο για PTB (P =0,02). Αυτοί είδαν πως όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν ≥40 ng/ml υπήρχε μειωμένος κίνδυνος για PTB. Οι έγκυες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D ≥40 ng/ml είχαν 62% χαμηλότερο κίνδυνο για PTB συγκριτικά με εκείνες που είχαν συγκεντρώσεις της

25(OH)D <20 ng/ml (P <0,0001). Συμπερασματικά, η μελέτη τους έδειξε ότι τα ποσοστά του PTB μειώνονταν ολοένα πιο πολύ, όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξάνονταν, εξαιτίας της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D. Η ίδια μελέτη παρατήρησε πως σε κυήσεις υψηλού κινδύνου, όσο αυξάνονταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D τόσο αυξανόταν και η ηλικία κύησης. Η ανασκόπηση των Palacios et al (2019) έδειξε πως η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και άλλων θρεπτικών συστατικών στις έγκυες δημιουργεί μικρή ή καθόλου διαφορά στον κίνδυνο του PTB (GA <37 W) συγκριτικά με καμία παρέμβαση ή εικονικό φάρμακο και στοιχεία χαμηλής βεβαιότητας (RR: 0,66, 95% CI: 0,34-1,30). Αντίθετα, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με ασβέστιο σε GA <37 W αυξάνει τον κίνδυνο του PTB συγκριτικά με τη λήψη ενός εικονικού φαρμάκου ή τη μη λήψη κάποιου συμπληρώματος. Η συνιστώμενη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ως μέρος της συνήθους προγεννητικής φροντίδας, για τη μείωση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και του PTB, εξακολουθεί να είναι η αρχική. Απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να διευκρινιστούν οι ιδιαιτερότητες του μεταβολισμού της βιταμίνης D και να προσδιοριστούν οι κατάλληλες συγκεντρώσεις της 25(OH)D, καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για τη μείωση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και του PTB. Θα πρέπει να παρακάμψουμε τυχόν ασυνέπειες που προκύπτουν από συγχυτικούς παράγοντες όπως είναι η τοποθεσία, η εθνικότητα, η ηλικία κύησης κατά τη δειγματοληψία του ορού και η μέθοδος ανάλυσης, οι οποίες διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη (κυρίως στις αναδρομικές μελέτες). Άλλωστε, οι αναδρομικές μελέτες είναι ούτως ή άλλως λιγότερο αποτελεσματικές στην ανάδειξη μιας κάποιας αιτιολογικής σχέσης συγκριτικά με τις προοπτικές μελέτες. Έτσι, τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την καθολική, προληπτική χορήγηση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, ως μέρος της προγεννητικής φροντίδας για τη βελτίωση των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης και τον κίνδυνο του PTB παραμένει ασαφής. Η επιτυχής πρόληψη του PTB απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που συνδυάζει τη δημόσια υγεία, τα εκπαιδευτικά προγράμματα, την τροποποίηση του τρόπου ζωής, τη βελτιστοποίηση της μαιευτικής περίθαλψης, την αποτελεσματική πρόβλεψη, τις διαγνωστικές μεθόδους και την εφαρμογή αποτελεσματικών, στοχευμένων παρεμβάσεων. Οι παρεμβάσεις πριν από τη σύλληψη, με τη μορφή της μείωσης του βάρους των γυναικών, της διακοπής του καπνίσματος, της υπό όρους χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D κ.λπ., πιθανόν να προσφέρουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν σημαντικό αντίκτυπο στη μείωση των ποσοστών του PTB.

Πίνακας 5.5 Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Τύπος	Είδος	Χώρα	Φυλή	Εποχή Κύησης
1	Bodnar et al	2015	Κοόρτης	Περίπτωσης	Πενσυλβανία	Διαφορετικές Εθνικότητες	χειμώνας - καλοκαίρι
2	Choi et al	2015	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Κορέα	Κορεάτισσες	χειμώνας - καλοκαίρι
3	Ont et al	2016	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Σιγκαπούρη	Ινδές	χειμώνας - καλοκαίρι
4	Wagner et al	2016	Κοόρτης	Συγκριτική	Νότια Καρολίνα	Πολύ-φυλετική Πολύ-εθνική	-
5	Miliku et al	2016	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Ολλανδία (Ρότερνταμ)	Πολύ-εθνική	χειμώνας - καλοκαίρι (Απρίλιος - Γενάρης)
6	Kassai et al	2018	Cross sectional	Παρατήρησης	Βραζιλία	Βραζιλιάνες	χειμώνας - καλοκαίρι
7	McDonnel et al	2017	Παρέμβασης	RCT	Νότια Καρολίνα (ΗΠΑ)	Πολύ-εθνική	χειμώνας - καλοκαίρι
8	Lee et al	2017	Παρατήρησης	Παρατήρησης			χειμώνας - καλοκαίρι

Πίνακας 5.6 Τα χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Ομάδα μελέτης	W Κύησης - μέτρηση	W κύησης - παρέμβαση	Μεταβολίτης βιταμίνης D	Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν	Σκεύασμα βιταμίνης D	Λήψη άλλων σκευασμάτων	Exclusion criteria	Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν (συγχευτές)	Δείγμα
1	Bodnar et al	2015	N=1126 Πρώωροι τοκετοί	Δείγμα ορού πριν τις 20W κύησης	-	25(OH)D	PTB	-	-	Εξαιρέθηκαν οι κυήσεις με GA >20 W, οι μη ανευλοϊδικές και οι χωρίς ζώντα τέκνα.	Η φυλή, η εθνικότητα, ο ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης, η εποχή, το κάπνισμα	Αίμα περιφερικό αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου
2	Choi et al	2015	N=220 Έγκυες Α, Β, Γ, τρίμηνου Ομάδα ελέγχου: N=500 υγιείς μη έγκυες	Δείγμα ορού της μητέρας μετά την πρώτη επίσκεψη, στο Α, Β και Γ τρίμηνο της κύησης	-	25(OH)D	PTB, χεμερινή	-	-	Έγκυες που υπήρχε έλλειψη πληροφοριών σχετικές με: τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, το ιστορικό ταυτόχρονης σοβαρής ιατρικής πάθησης που θα μπορούσε να επηρεάσει το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης, το ιστορικό ενδοκοιλιακού χειρουργείου, το ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στον τράχηλο, η ελλιπής παρακολούθηση	Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών: ο ΔΜΣ, το ύψος, τα φάρμακα, η εποχή, ο αριθμός των τοκετών, τα μαιευτικά χαρακτηριστικά	Αίμα περιφερικό αίματος της μητέρας - αίμα του ομφάλιου λώρου
3	Ont et al	2016	N=910 έγκυες	Δείγμα μητρικού ορού μεταξύ 26 – 28 W κύησης	-	25(OH)D	PTB, SGA	-	-	Έγκυες που έκαναν χημειοθεραπεία ή με προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ τύπου 1, της κατάθλιψης ή άλλων ψυχικών διαταραχών, επιθυμία διακοπής της μελέτης, γέννηση διδύμων, γονιμοποίηση in vitro (IVF)	Μητρική ηλικία, εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα, δεδομένα μαιευτικού και ιατρικού ιστορικού	Αίμα περιφερικό αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου
4	Wagner et al	2016	N=509, Μελετήθηκαν τα ποσοστά του PTB στο σύνολο του πληθυσμού αλλά και στον υποπληθυσμό των εγκύων που επιτυγχάνουν 25(OH)D συγκεντρώσεις <20 ng/ml, >20	Κατά τον τοκετό	-	25(OH)D	PTB	Οι έγκυες με 25(OH)D συγκεντρώσεις <40 ng/ml τυχαιοποιήθηκαν σε μία εκ των τριών θεραπειών: Στις 400 IU βιταμίνη	-	Βάσει των δύο κλινικών μελετών, NICHD (n=346) και Thrasher Research Fund (n=163)	Η εθνικότητα - η φυλή	Αίμα περιφερικό αίματος της μητέρας - του ομφάλιου λώρου

			ng/ml - <40 ng/ml και >40 ng/ml					D / ημέρα, στις 2000 IU / ημέρα ή στις 4.000 IU / ημέρα. Οι έγκυες με 25(OH)D συγκεντρώ σεις >40 - 60 ng/ml (n=22) τυχαιοποιή θηκαν να λαμβάνουν 400 - 2000 IU / ημέρα ή 2000 IU / ημέρα. Οι έγκυες με συγκεντρώ σεις της 25(OH)D >60 ng/ml (n=1) έλαβαν 400 IU βιταμίνη D / ημέρα.				
5	Miliku et al	20 16	N =7.098 μητέρων και απογόνων	Μέτρηση των συγκεντ ρώσεων 25(OH)D σε μια μέση ηλικία κύησης 20,3 W (18,5 - 23,3 W κύησης)	-	25(OH)D	PTB, SGA, περιφέρ εια εμβρυϊκ ού κέφαλο ύ, μήκος νεογνού , βάρος σώματος νεογνού	-	-	-	H μητρική ηλικία, η εθνικότητα, το επίπεδο εκπαίδευσης, η παρουσία ανορεξίας,, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η λήψη βιταμινών σιδήρου, μαγνησίου, ασβεστίου και φυλλικού οξέος, η άσκηση, η διατροφή, η ύπαρξη ή μη υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και ΣΔΚ, η εποχή.	Αίμα περιφερικ ού αίματος της μητέρας - αίμα ομφάλιου λώρου
6	Kassai et al	20 18	N =158, A ομάδα: 66 έγκυες με ιστορικό PTB και B ομάδα: 92 έγκυες με GA >37 W.	Κατά τον τοκετό	-	25(OH)D	PTB, Ca, Φώσφορ ος, Αλκαλική Φωσφατ άση, PTH	-	-	Έγκυες με ασθένειες των νεφρών, με ρευματοπάθει ες, με ΣΔ τύπου 1, με σύνδρομο επείκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και έγκυες που κάνουν χρήση ανοσοκαταστα λτικών φαρμάκων. Τα νεογνά που φέρουν σημαντικές δυσπλασίες, γενετικές ανωμαλίες και νεογνική υποξία.	H παρουσία ασθενειών, η κοινωνικοοικ ονομική κατάσταση, η μόρφωση, οι συνήθειες (όπως το αλκοόλ και το κάπνισμα), τυχόν προηγούμενα γυναικολογικ ά προβλήματα, η λήψη επιπλέον συμπληρωμά των βιταμινών (όπως σιδήρου, φυλλικού οξέος, βιταμίνη D, πολυβιταμιν ών, του χρώματος του δέρματος, του ΔΜΣ προ της εγκυμοσύνης , της εβδομαδιαία ς απόκτησης βάρους στην κύηση, του ύψους, της έκθεσης στον ήλιο και της	Αίμα περιφερικ ού αίματος της μητέρας - του ομφάλιου λώρου

											χρήσης αντιηλιακού. Επίσης, μελετήθηκαν οι εργαστηριακές εξετάσεις στην κύηση, οι υπέρηχοι και οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις του εμβρύου.	
7	McDonnel	2017	N =1.064	Τουλάχιστον μία μέτρηση της 25(OH)D στην πρώτη προγεννητική επίσκεψη. Follow-up στις 24 - 28 W κύησης	Μία προγεννητική επίσκεψη.	25(OH)D	PTB, Ca	Χορήγηση δωρεάν συμπληρωμάτων βιταμίνη D, με σκοπό την επίτευξη μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D >40 ng/ml	-	Οι δευτερότοκες, οι τριτότοκες, οι πολύτοκες, οι <18 ετών, οι >45 ετών, οι γυναίκες με θνησιγενή έμβρυα και οι έγκυες που δεν είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της 25(OH)D, στο αίμα, κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη	Το προηγούμενο ιστορικό PTB, η μητρική υπέρταση, ο προϋπάρχων ΣΔ, τα συμπληρώματα βιταμινών, η έκθεση στον ήλιο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και οι διατροφικές συνήθειες.	Αίμα περιφερικό ού αιμάτος της μητέρας
8	Lee	2017	N =575 εκ των 680	Κατά τον τοκετό	-	25(OH)D	PTB, ΣΔΚ, υπέρταση, προεκλαμψία, IUGR, SGA, προγεννητική λοίμωξη, βακτηριακή κολίτιδα, αναμιά	-	-	-	-	Αίμα περιφερικό ού αιμάτος της μητέρας

Πίνακας 5.7 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για PTB.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Διατροφή	Κάπνισμα	Ηλικία	Βάρος	Ύψος	Εκπαίδευση	Ένδυση	Τόκος
1	Bodnar et al	2015	-	Ναι	-	Ναι	Ναι	Ναι	-	Ναι
2	Choi et al	2015	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	-	Ναι
3	Ont et al	2016	Ναι	Ναι	Ναι	-	-	Ναι	Ναι	Ναι
4	Wagner et al	2016	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Miliku et al	2016	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	-	Ναι
6	Kassai et al	2018	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	-	Ναι
7	McDonnel et al	2017	Ναι	-	Ναι	-	-	-	-	Ναι
8	Lee et al	2017	-	-	-	-	--	-	-	-

Πίνακας 5.8 Οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και ο κίνδυνος για PTB.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Νεογνικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Σκοπός μελέτης
1	Bodnar et al	2015		PTB (<37 W): 8,6% συνολικά, εκ των οποίων Μητέρες με 25(OH)D <50 nmol/l: 11,3% Μητέρες με 25(OH)D 50-74,9 nmol/l: 8,6%	Εκτίμηση της συσχέτισης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου για PTB.

				Μητέρες με 25(OH)D >75 nmol/l: 7,3% <u>Υστερα από προσαρμογή συγγενών</u> PTB (<37W) Σημαντική μείωση του κινδύνου για PTB όταν 25(OH)D >90 nmol/l. Προστατευτική συσχέτιση της μητρικής επάρκειας των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του PTB	
2	Choi et al	2015		Συνολικός επιπολασμός της VDD σε έγκυες και υγιείς μη έγκυες (<20 ng/ml): 77,3% και 79,2% αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της σοβαρής ανεπάρκειας της 25(OH)D σε έγκυες και υγιείς μη έγκυες (<10 ng/ml): 28,6% και 7,2% αντίστοιχα. Η ανεπάρκεια της 25(OH)D ήταν πιο διαδεδομένη τον χειμώνα (100%) απ' ότι το καλοκαίρι (45,5%). Υψηλότερος κίνδυνος VDD παρατηρήθηκε στο Α απ' ότι στο Γ τρίμηνο της κύησης. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της VDD και οποιουδήποτε ανεπιθύμητου αποτελέσματος της εγκυμοσύνης.	Εκτίμηση της VDD σε έγκυες γυναίκες. Το Α τρίμηνο της κύησης και η χειμερινή περίοδος ως παράγοντες κινδύνου για VDD.
3	Ont et al	2016	Ανθρωπομετρικές μετρήσεις των απογόνων, κατά τα 2 πρώτα χρόνια ζωής τους.	Επιπολασμός της VDD των εγκύων: 13,2% (<50 nmol/l) και το 26,5% (50-75 nmol) Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχέτισεις μεταξύ της μητρικής 25(OH)D και οποιουδήποτε εκ των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης - SGA (OR: 1, 95% CI: 0,56-1,79), PTB (OR: 1,16, 95% CI: 0,64-2,11).	Εκτίμηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης (SGA, PTB).
4	Wagner et al	2016		Οι αυξημένες δόσεις χορήγησης στη μητέρα συμπληρώματος βιταμίνης D συσχετίστηκαν με βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας τόσο της μητέρας όσο και του νεογέννητου, συμπεριλαμβανομένου του PTB. Επίσης, οι γυναίκες με 25(OH)D >40 ng/ml (n =233) είχαν 57% χαμηλότερο κίνδυνο για PTB συγκριτικά με αυτές που είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D <20 ng/ml (n=82) (RR: 0,43, 95% CI: 0,22-0,83). Επομένως η επίτευξη μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D >40 ng/ml μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για PTB συγκριτικά με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D που ήταν <20 ng/ml. Οι διαφορές ανά φυλή, εθνικότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.	Να ελεγχθεί η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού και του PTB, προσαρμοσμένη ανά φυλή και εθνικότητα.
5	Miliku et al	2016	Περιφέρεια του εμβρυϊκού κεφαλιού, μήκος - βάρος σώματος νεογνών. Οι χαμηλές 25(OH) συγκεντρώσεις σχετίζονταν με μικρότερη περιφέρεια κεφαλής των νεογνών, με μικρότερο μήκος σώματος των νεογνών και με χαμηλότερο σωματικό βάρος στη γέννηση (P <0,05). Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D της μητέρας σχετίζονταν με αναλογικό περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης.	Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, του δευτέρου τριμήνου της κύησης, που βρίσκονταν στα χαμηλότερα τεταρτημόρια, είχαν αυξημένο κίνδυνο για PTB (OR: 1,72, 95% CI: 1,14-2,60) και SGA νεογνά: (OR: 2,07, 95% CI: 1,33-3,22). Ο εκτιμώμενος πληθυσμός που λόγω των χαμηλών μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D (<50 nmol/l) έχει αυξημένο κίνδυνο για PTB ή SGA νεογνών ήταν 17,3% και 22,6%, αντίστοιχα. Οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο για PTB και SGA νεογνών.	Να εξεταστεί αν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη επηρεάζουν τα πρότυπα ανάπτυξης του εμβρύου και τις ανεπιθύμητες εκβάσεις της κύησης.
6	Kassai et al	2018	Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις των απογόνων. Τα πρόωρα νεογνώνια είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με αυτά που γεννήθηκαν μετά τις 37 εβδομάδες της κύησης (25,9±13,9 ng/dl vs 31,9±12,3 ng/dl, P =0,009). Υπήρχε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην ομάδα των νεογνών που γεννήθηκαν με PTB (r =0,596, P <0,001) συγκριτικά με την ομάδα των νεογνών που γεννήθηκαν τελειώμενα (r =0,765, P <0,001).	Οι μητέρες που είχαν PTB είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με αυτές που γέννησαν μετά τις 37W της κύησης (21,7±10,8 ng/ml vs 26,2±9,8 ng/ml, P =0,011) και ήταν 3 φορές πιο πιθανόν να έχουν VDD (OR: 2,993, 95% CI: 1,72-8,74).	Να περιγράψει τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D των γυναικών που είχαν PTB συγκριτικά με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D των γυναικών που γέννησαν μετά τις 37W της κύησης. Επίσης, να συσχετίσει τις μητρικές με τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.
7	McDonnel et al	2017		Έγκυες με μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D >40 ng/ml είχαν 62% χαμηλότερο κίνδυνο για PTB συγκριτικά με τις έγκυες με συγκεντρώσεις 25(OH)D <20 ng/ml. Πιο συγκεκριμένα, για την αυθόρμητη προωρότητα υπήρξε 58% χαμηλότερος κίνδυνος (P =0,02) ενώ για τις έγκυες με προηγούμενο ιστορικό PTB υπήρξε 80% χαμηλότερος κίνδυνος (P =0,02). Σε κυήσεις υψηλού κινδύνου, η αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D συμβάδιζε με την αύξηση της ηλικίας κύησης. Τα ποσοστά του PTB σε έγκυες που ανήκαν στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου ήταν 20% (n =248) σε γυναίκες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D <20 ng/ml, 12%	Να προσδιοριστεί εάν ισχύει η αντίστροφη σχέση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του PTB.

				(n=267) σε γυναίκες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D των 20-30 ng/ml, 13% (n =255) σε γυναίκες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D των 30-40 ng/ml και 9% (n =294) σε γυναίκες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D >40 ng/ml. Όσο οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξάνονταν με την εξωγενή χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D τόσο τα ποσοστά του PTB μειώνονταν.	
8	Lee et al	2017	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των νεογνικών αποτελεσμάτων (SGA, IUGR, είσοδος σε μονάδα εντατικής θεραπείας των νεογνών)	71,7% των ασθενών είχαν έλλειψη της 25(OH)D, 21% είχε ανεπάρκεια της 25(OH)D και μόνο το 7,3% είχε επαρκή επίπεδα της 25(OH)D (>30 ng/ml). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης (ΣΔΚ, υπέρταση, προεκλαμψία, περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης, PTB, προγεννητική λοίμωξη, βακτηριακή κολίτιδα, αναμμία)	Να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της VDD, οι προγνωστικοί παράγοντες και η σχέση της με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης.

5.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ - ΝΕΟΓΝΟΥ

Πιθανότατα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι απαιτήσεις σε βιταμίνη D να είναι μεγαλύτερες, όπως αποδεικνύεται από τις φυσιολογικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της 1,25(OH)2D, του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (Mithal & Kalra 2014). Η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την εμβρυϊκή και τη μεταγεννητική ανάπτυξη διαμέσου της επίδρασής της στην απορρόφηση του ασβεστίου, στην έκφραση της PTH, στον μεταβολισμό των φωσφορικών, στην ανάπτυξη και στην πιθανή ρύθμιση του άξονα του αυξητικού παράγοντα. Μεταanalύσεις μελετών παρατήρησης και κλινικών μελετών έχουν προτείνει την πιθανή ευεργετική επίδραση της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες είχαν μεθοδολογικούς περιορισμούς (Roth et al 2018).

Η μελέτη των Roth et al (2018) έγινε σε ένα περιβάλλον εκσεσημασμένης VDD και περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου - βρέφους. Υπό αυτές τις συνθήκες, οι ερευνητές θεώρησαν πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, από τα μέσα της εγκυμοσύνης έως τον τοκετό ή έξι μήνες μετά απ' αυτόν, είναι ασφαλής. Ωστόσο, πιθανολόγησαν πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν επηρέαζε ούτε τα πρότυπα ανάπτυξης των απογόνων (μέγεθος του νεογνού) ούτε είχε επιπτώσεις στην ίδια την εγκυμοσύνη ή στα βρεφικά αποτελέσματα.

Οι Kilicaslan et al (2018) αξιολόγησαν τη συσχέτιση των μητρικών και των ομφαλικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τις νεογνικές παραμέτρους στη γέννηση. Η μελέτη τους έδειξε ότι οι μητέρες που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση είχαν νεογνά με σημαντικά μεγαλύτερο ύψος ($P = 0,004$), περιφέρεια κεφαλιού ($P = 0,003$) και περιφέρεια στήθους ($P = 0,005$) συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει στην κύηση συμπλήρωμα βιταμίνης D. Αυτό φαίνεται να εξηγείται από το γεγονός πως οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν κι αυτές σημαντικά υψηλότερες, στις εγκύους που είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση ($P < 0,001$). Η κλινική μελέτη των Motamed et al (2019) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D3, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, στις ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, στους βιοδείκτες της φλεγμονής και στις μητρικές και νεογνικές εκβάσεις. Οι έγκυες που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D είτε των 1000 ή των 2000 IU / ημερησίως. Τα στοιχεία αξιολογήθηκαν στην αρχή της εγκυμοσύνης και στις 32 εβδομάδες της κύησης. Οι έγκυες που είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D των 2000 IU γεννούσαν νεογνά με σημαντικά υψηλότερο βάρος, μήκος και περιφέρεια κεφαλής συγκριτικά με τα νεογέννητα των μητέρων που είχαν λάβει το συμπλήρωμα βιταμίνης D των 1000 IU.

Αντίθετα, οι Vaziri et al (2016) που αξιολόγησαν κι αυτοί, την επίδραση του συμπληρώματος βιταμίνης D των 2000 IU, από τις 26-28 εβδομάδες της κύησης έως τον τοκετό, πάνω στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις του νεογέννητου και στις παραμέτρους της οστικής μάζας του ζεύγους μητέρας - βρέφους, θεώρησαν πως αυτή η δόση δεν ήταν δυνατό να βελτιώνει τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις των νεογνών (από τη γέννηση ως την όγδοη βδομάδα μετά τον τοκετό) αλλά ούτε και τις μετρήσεις της οστικής μάζας της μητέρας και του βρέφους. Οι Vafaei et al (2019) αξιολόγησαν την επίδραση μιας χαμηλότερης δόσης των 1.000 IU συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, πάνω στις οστικές ανθρωπομετρικές πτυχές του εμβρύου. Έτσι, σύγκριναν το συμπλήρωμα βιταμίνης D των 1000 IU με ένα εικονικό φάρμακο / ημερησίως, το οποίο λάμβαναν οι έγκυες προγεννητικά. Δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο

εξεταζόμενων δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D, πάνω στο κεφαλουριαίο μήκος (CRL) ($P = 0,93$) και στο μήκος του μηρού του εμβρύου (FL) ($P = 0,54$) στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όμως, όταν χορηγήθηκε υψηλότερη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, τα έμβρυα και τα νεογέννητα εμφάνισαν υψηλότερες μετρήσεις των εν λόγω χαρακτηριστικών στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης ($P < 0,001$).

Οι Hajhashemi et al (2019) αξιολόγησαν την επίδραση της έκθεσης στον ήλιο έναντι της λήψης ενός συμπληρώματος βιταμίνης D υψηλής δόσης, των 4000 IU, πάνω στην αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, σε εγκύους που έπασχαν από VDD. Υποστήριξαν πως παρότι, η χορήγηση ενός συμπληρώματος βιταμίνης D υψηλότερης δόσης ήταν σαφέστατα πιο ωφέλιμη από την ηλιακή έκθεση (30 λεπτά ημερησίως στο 30% της επιφάνειας του σώματος, σε άμεσο ηλιακό φως, καλοκαίρι, από τις 10 π.μ - 4 μ.μ) στην αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ($P < 0,001$), δεν φάνηκε να σχετίζεται με διαφορά στο ύψος ($P = 0,118$), το βάρος ($P = 0,245$) και την περιφέρεια της κεφαλής των νεογνών ($P = 0,681$). Η διατήρηση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στην εγκυμοσύνη είναι ζωτικής σημασίας, καθώς φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμβρυϊκή όσο και στην οστική ανάπτυξη. Τελικά, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην ανάπτυξη των οστών του εμβρύου είναι ασαφής (Vafaei et al 2019). Η χορήγηση στις έγκυες ενός συμπληρώματος βιταμίνης D, από τα μισά της εγκυμοσύνης ή έως και έξι μήνες μετά τον τοκετό, όπως και κατά την περίοδο της γαλουχίας, δεν φάνηκε να βελτιώνει την ανάπτυξη του εμβρύου ή του νεογνού. Ωστόσο, οι περισσότερες παρατηρητικές μελέτες αναγνωρίζουν τον σημαντικό ρόλο της βιταμίνης D στην κύηση αλλά και την αυξημένη πιθανότητα η ανεπάρκειά της να ευθύνεται για δυσοίωνες εκβάσεις στη μητέρα, στο νεογνό της αλλά και στον ίδιο τον τοκετό (Motamed et al 2019). Απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες, οι οποίες θα μας υποδείξουν τον ρόλο των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στα ανθρωπομετρικά στοιχεία του νεογέννητου.

Η ανασκόπηση των Harvey et al (2014) παρουσίασε μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του νεογνικού βάρους γέννησης, βασισμένη σε τρεις παρατηρητικές μελέτες. Αν και υπήρχαν μέτρια στοιχεία που υποστήριζαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του βάρους γέννησης των απογόνων, την οστική μάζα και τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό, αυτά τα ευρήματα περιορίστηκαν από την παρατηρητική τους φύση (βάρος γέννησης, οστική μάζα), τον κίνδυνο μεροληψίας και της χαμηλής ποιότητας των μελετών.

Η μελέτη των Arora et al (2018) έδειχνε κι αυτή, την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της μητρικής VDD και των νεογνών χαμηλού βάρους γέννησης ($P = 0,01$). Η μελέτη των Miliku et al (2016) εξέτασε αν η μητρική VDD στην εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάζει τα πρότυπα της ανάπτυξης των εμβρύων και τα αποτελέσματα της γέννησης. Αυτοί έδειξαν πως οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται με αναλογικό περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης, με αυξημένο κίνδυνο PTB και μικρού μεγέθους για την ηλικία κύησης νεογνά στη γέννηση [small for gestational age / (SGA)]. Όταν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού ήταν χαμηλές, τα έμβρυα είχαν μικρότερη περιφέρεια κεφαλής, μικρότερο μήκος και βάρος γέννησης ($P < 0,05$) στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης, υποστήριξαν πως όταν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν < 50 nmol/l (< 20 ng/ml), υπήρχε αυξημένος κίνδυνος γέννησης SGA νεογνών (OR: 2,07, 95% CI: 1,33-3,22).

Η μελέτη των Dalgard et al (2016) εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ των ομφαλικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του μεγέθους του εμβρύου. Επίσης, εξέτασε αν οι ανεπαρκείς ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μπορούσαν δυνητικά, να επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη των

απογόνων. Τα δεδομένα τους έδειξαν ότι οι ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται θετικά με το μήκος, αλλά όχι με το βάρος γέννησης και την περιφέρεια κεφαλής των νεογνών. Τα νεογνήνητα που είχαν ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D <12 nmol/l (4,8 ng/ml) ήταν κατά 0,49 cm μικρότερα σε μήκος συγκριτικά με τα νεογνήνητα με ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D >50 nmol/l (20 ng/ml) (95% CI: -0,85--0,12).

Αντίθετα με όλα τα παραπάνω, υπήρξαν αρκετές μελέτες που δεν φάνηκε να βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Μια διαχρονική, πολυεθνική, κλινική μελέτη των Eggemoen et al (2017) διερεύνησε κι αυτή, τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη με το βάρος γέννησης και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μετρήθηκαν στις 15W και στις 28W της κύησης. Έγκυες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D <37 nmol/l συμβουλευόνταν να λαμβάνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D3. Ενώ αρχικά διαφαινόταν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (P <0,05) μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των νεογνικών ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών όπως το βάρος γέννησης, το μήκος γέννησης, την περίμετρο κεφαλής, την κοιλιακή περιφέρεια, το άθροισμα των πτυχών του δέρματος και τη μέτρηση της περιφέρειας της μέσης του άνω βραχίονα των νεογνήνητων, έπειτα από τη μελέτη κι άλλων παραγόντων όπως της εθνικότητας, δεν φαινόταν να υφίσταται πλέον, κανενός είδους συσχέτιση. Μάλιστα, η σχέση μεταξύ της εθνικότητας και των νεογνικών ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών ήταν τόσο ισχυρή, που δεν φαινόταν να επηρεάζεται από τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Οι Naseh et al (2018) δεν βρήκαν καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του βάρους γέννησης των νεογνήνητων. Αντίθετα, θεώρησαν πως η ηλικία κύησης, το μητρικό βάρος πριν τον τοκετό και η γλυκόζη του ορού της μητέρας είναι αυτά που προβλέπουν το βάρος γέννησης του νεογνήνητου. Οι Thompson et al (2019) εκτίμησαν τις αιτιολογικές επιδράσεις των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της λήψης των συμπληρωμάτων του ασβεστίου, στην εγκυμοσύνη, πάνω στο βάρος γέννησης των απογόνων. Αυτοί φάνηκε να μη βλέπουν καμία επίδραση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των συμπληρωμάτων βιταμίνης D πάνω στο βάρος γέννησης υγιών κατά τ' άλλα νεογνήνητων. Ωστόσο, για εκείνους, η επίδραση του μητρικού ασβεστίου στο βάρος γέννησης ήταν ασαφής και απαιτούσε περαιτέρω διερεύνηση. Γενικότερα, η VDD είναι συχνή στις έγκυες. Στην πλειοψηφία των μελετών φαίνεται να υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του βάρους γέννησης των απογόνων.

Οι Chen et al (2015) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD στην εγκυμοσύνη και του κινδύνου γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης [small for gestational age / (SGA)] και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών [Low Birth Weight / (LBW)], σε έναν κινέζικο πληθυσμό. Η μελέτη τους έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του βάρους γέννησης των απογόνων (r =0,477, P <0,001). Η ερευνά τους στον κινεζικό πληθυσμό έδειξε πως η μητρική VDD, όχι μόνο στα πρώιμα αλλά και στα μέσα και στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης LBW και SGA νεογνών. Επίσης, περαιτέρω ανάλυσή τους έδειξε πως όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν <40 ng/ml, αυτές αποτελούσαν έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του βάρους γέννησης των απογόνων.

Οι Esmeraldo et al (2019) αξιολόγησαν τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D τελειόμηνων νεογνήνητων και προσδιόρισαν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με το βάρος γέννησης των νεογνών. Στη μελέτη τους, τα τελειόμηνα SGA νεογνά είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Τα SGA νεογνά είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τα κανονικού μεγέθους και τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνήνητα (P <0,001). Αυτοί υπέθεσαν πως τα ευρήματά τους θα μπορούσαν να έχουν επηρεαστεί από τη σύνθεση του σώματος των SGA νεογνήνητων. Οι Wang et al (2018) εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών

συγκεντρώσεων της 25(OH)D, της πρώτης προγεννητικής επίσκεψης, με το βάρος γέννησης του νεογέννητου και του πλακούντα. Σε γενικές γραμμές, παρατήρησαν πως υπήρχε σχετικά χαμηλότερος κίνδυνος μητρικής VDD στο τρίτο τρίμηνο της κύησης συγκριτικά με το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (OR: 0,80, P =0,04). Στην έρευνά τους όρισαν πως η μητρική VDD ορίζεται από συγκεντρώσεις της 25(OH)D <20 ng/dl. Για κάθε μία μονάδα μείωσης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, ο μη προσαρμοσμένος και ο προσαρμοσμένος κίνδυνος γέννησης των SGA νεογνών αυξανόταν κατά 19% (OR: 1,19, 95% CI: 1,13-1,25, P <0,001) και 9% (OR: 1,08, 95% CI: 1,03-1,16, P =0,009) αντίστοιχα. Όταν μάλιστα λαμβάνονταν υπόψιν, όλες οι κλινικές μεταβλητές που συνεισφέρουν στη μητρική VDD όπως ο προγεννητικός ΔΜΣ, η ηλικία, η εκπαίδευση, η ύπαρξη ή μη ΣΔΚ της μητέρας, το GA, το φύλο του νεογνού και η εποχή γέννησης, ο προσαρμοσμένος κίνδυνος γέννησης των SGA νεογνών αυξανόταν κατά 305% (RR: 3,05, 95% CI: 2,24-4,40, P =0,001). Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η μητρική VDD είναι συχνή στην εγκυμοσύνη και φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με το χαμηλό βάρος γέννησης και τον υψηλότερο κίνδυνο γέννησης SGA τελειόμηνων νεογνών.

Μάλιστα, η μελέτη των Wang et al (2018) έδειξε πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, φαίνεται να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο γέννησης LBW νεογνών (OR: 0,47, 95% CI: 0,33-0,68, P <0,01). Επίσης, οι Tao et al (2018) εκτίμησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην κύηση, που συνιστούσε το Ινστιτούτο Ιατρικής, πάνω στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και τον κίνδυνο γέννησης SGA νεογνών. Η μελέτη τους έδειξε πως η χορήγηση της συνιστώμενης δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D, των 600 IU, στην κύηση, για διάστημα >2 μηνών, φαίνεται να τροποποιεί τον κίνδυνο γέννησης SGA νεογνών. Όταν οι έγκυες έλαβαν το συνιστώμενο συμπλήρωμα βιταμίνης D, για διάστημα >2 μηνών, ο κίνδυνος γέννησης SGA νεογνών ήταν σημαντικά μειωμένος συγκριτικά με τον κίνδυνο που εμφάνιζαν οι έγκυες που δεν λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D (11,8% έναντι 6,9%, OR: 0,53, 95% CI: 0,32-0,87). Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τα συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση οδηγούν σε μια μικρή, αλλά σημαντική αύξηση των εμβρυϊκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, οι οποίες βελτιώνουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, η επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της κύησης, πάνω στην ανάπτυξη του εμβρύου, δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί.

Ωστόσο, δεδομένης της ύπαρξης κι άλλων μελετών όπως των Lee et al (2017), οι οποίες δεν έβρισκαν κανενός είδους συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των μητρικών - νεογνικών αποτελεσμάτων στην κύηση, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου γέννησης LBW και SGA νεογνών, εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα. Παρ' όλα αυτά, η VDD φαίνεται να σχετίζεται με το βάρος των νεογνών, όπως αποκαλύπτεται από την πλειοψηφία των μελετών.

Η μελέτη των Aji et al (2020) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ανθρωπομετρικών μετρήσεων του νεογνού, χρησιμοποιώντας μια γενετική προσέγγιση. Εξέτασαν τη συσχέτιση των γενετικών παραλλαγών που εμπλέκονται στη σύνθεση και τον μεταβολισμό της βιταμίνης D (τα οποία διαμορφώνουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D), με τα νεογνικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Τα ευρήματά τους έδειξαν πως υπάρχει επίδραση των GRS που σχετίζονται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D πάνω στην ανθρωπομετρία των νεογνών. Αυτή η μελέτη ενώ αρχικά δεν έβρισκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του νεογέννητου (P >0,05), όταν υπολογίσθηκε και μελετήθηκε ταυτόχρονα, η βαθμολογία του γενετικού κινδύνου των GRSs, τότε φάνηκε η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (P =0,004). Η συσχέτιση των GRSs και των ανθρωπομετρικών μετρήσεων δεν υφίστατο μόνη της, αλλά υπήρχε μια αλληλεπίδραση των GRSs και των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, πάνω στην περιφέρεια της κεφαλής των νεογνών (P =0,030). Οι μητέρες που είχαν >4 αλληλόμορφα γονίδια και τα νεογνά τους είχαν περιφέρεια κεφαλής <35 cm, είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με εκείνες τις μητέρες που

είχαν <3 αλληλόμορφα γονίδια. Η κλινική μελέτη των Moradi et al (2020) συμφωνούσε κι αυτή, πως οι μητέρες των νεογνών με περιφέρεια κεφαλής <33 cm είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τις μητέρες νεογνών με φυσιολογική περιφέρεια κεφαλής (P =0,007).

Απ' ότι γίνεται εύκολα αντιληπτό, επικρατεί μεγάλη ασάφεια για τον ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στην ανάπτυξη του εμβρύου - νεογέννητου.

Πίνακας 5.9 Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Τύπος	Είδος	Χώρα	Φυλή	Εποχή Κύησης
1	Wang et al	2018	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
2	Lee et al	2017	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
3	Naseh et al	2018	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Τεχεράνη	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
4	Chen et al	2015	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
5	Arora et al	2018	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Βόρεια Ινδία	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
6	Miliku et al	2016	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Ολλανδία (Ρότερνταμ)	Πολύ-εθνική	χειμώνας - καλοκαίρι
7	Esmeraldo et al	2019	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Βραζιλία	Σκουρόχρωμη	χειμώνας - καλοκαίρι
8	Eggemoen et al	2017	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Νορβηγία (Οσλο)	Πολύ-εθνική	χειμώνας - καλοκαίρι
9	Tao et al	2018	Παρέμβασης	RCT	Κορέα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι

Πίνακας 5.10 Τα χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Ομάδα μελέτης	W Κύησης - μέτρηση	W κύησης - παρέμβαση	Μεταβολίτη της βιταμίνης D	Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν	Σκεύασμα βιταμίνης D	Λήψη άλλων σκευασμάτων	Exclusion criteria	Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν (συγχυτές)	Δείγμα
1	Wang et al	2018	N =747 Έγκυες	Πρώτη προγεννητική επίσκεψη		25(OH)D	SGA, LBW, Βάρος γέννησης, Βάρος πλακούντα, Λόγος βάρους πλακούντα προς έμβρυο	-	-	-	-	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας
2	Lee et al	2017	N =575 εκ των 680 εγκύων (84,6%)	>37 W κύησης - τοκετός		25(OH)D	Νεογνικά αποτελέσματα: SGA, IUGR, Ανεπιθύμητα αποτελέσματα κύησης : GDM, Υπέρταση, Προεκλαμψία, ΡΤΒ, Προγεννητική λοίμωξη, Νεογνό που χρήζει εντατικής νοσηλείας Μητρικά αποτελέσματα: βακτηριακή κολπίτιδα, αναμμία	-	-	-	-	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας
3	Naseh et al	2018	N =149 Ζευγάρια υγιών εγκύων	Πρώτη προγεννητική επίσκεψη - τοκετός		25(OH)D	Στις μητέρες και στα νεογνά: Επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης στο αίμα, αμέσως	-	-	-	-	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας και του νεογνού

							μετά τον τοκετό. Βάρος γέννησης των νεογνών					
4	Chen et al	2015	N = 3.658 Ζευγάρια μητέρας - νεογνού με μονήρη κύηση	Πρώτη προγεννητική επίσκεψη - τοκετός		25(OH)D		Από τη μελέτη εξαιρούνται: Έγκυες με διδυμη κύηση, με ιστορικό θανάτου εμβρύων, με αμβλώσεις. Επίσης, εξαιρούνται τα άτομα που δεν ήθελαν να συνεχίσουν, που δεν έπιναν αλκοόλ ή που δεν κάπνιζαν καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	-		Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας και του νεογνίου	
5	Arora et al	2018	N = 172 εκ των 200	Τοκετός		25(OH)D	Νεογέννητα χαμηλού βάρους γέννησης, Προεκλαμψία, ΚΤ			Υπερθυρεοειδισμό, Παθήσεις του παραθυρεοειδούς ή των επινεφριδίων, Παθήσεις του ήπατος ή των νεφρών, Μεταβολικές ασθένειες των οστών, ΣΔ τύπου 1, Σύνδρομα δυσαπορρόφησης, Μη προθυμία συμμετοχής	Διαφορετική ηλικία, Κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ΔΜΣ, Διαιτολόγιο, Έκθεση στον ήλιο, Λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή ασβεστίου	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας και του νεογνίου
6	Miliku et al	2016	N = 7.098 μητέρων και απογόνων	Μέτρηση των 25(OH)D συγκεντρώσεων στις GA: 20,3 W (18,5 W - 23,3 W)	-	25(OH)D	ΡΤΒ, SGA, Περιφέρεια εμβρυϊκού κεφαλιού, Μήκος νεογνού, Βάρος σώματος νεογνού	-	-	-	Μητρική ηλικία, Εθνικότητα, Επίπεδο εκπαίδευσης, Παρουσία ανορεξίας, Κάπνισμα, Αλκοόλ, Λήψη βιταμινών σιδήρου, μαγνησίου, ασβεστίου ή/και φυλλικού οξέος, Άσκηση, Διατροφή, Υπαρξη ή μη υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης, GDM, εποχή.	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας - αίμα του ομφάλιου λώρου
7	Esmeraldo et al	2019	N = 225 έγκυες και τα νεογνά τους	Πρώτη προγεννητική επίσκεψη - Τοκετός	-	25(OH)D	SGA, Μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά, Ασβέστιο, Φώσφορος, Μαγνήσιο, Αλκαλική φωσφατάση, Μητρική υγεία, Πορεία της κύησης, Προγεννητική φροντίδα	-	-	-	-	Αίμα του περιφερικού αίματος της μητέρας - του ομφάλιου λώρου
8	Eggemøen	2017	N = 719 έγκυες	Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε	-	25(OH)D	Βάρος γέννησης	Στις Έγκυες	-	-	Ο δεύτερος τόκος - Η	Αίμα του περιφερικού

	etal		γυναίκες, εκ των οποίων 59% εθνοτικώς μειονοτήτων	ήθηκε τη 15η και την 28η W της κύησης			νεογέννητο υ, Ανθρωπομετρικά στοιχεία του νεογνού (βάρους γέννησης, μήκος, περιφέρεια κεφαλής, κοιλιακή περιφέρεια, άβροισμα των πτυχών του δέρματος, περιφέρεια μέσου άνω βραχίονα	με 25(OH)D <37 nmol/l συστήθηκε λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D		πολυτοκία		κού αίματος της μητέρας
9	Tao et al	2018	N =1.491 Τα νεογνά χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τον χρόνο που έλαβαν οι μητέρες τους συμπλήρωμα βιταμίνη D	Στον τοκετό	600 IU βιταμίνης D	25(OH)D	SGA					Αίμα του ομφάλιου λώρου

Πίνακας 5.11 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Διατροφή	Κάπνισμα	Ηλικία	Βάρος	Ύψος	Εκπαίδευση	Ένδυση	Τόκος
1	Wang et al	2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Lee et al	2017	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Naseh et al	2018	-	-	-	Ναι	-	-	Ναι	Ναι
4	Chen et al	2015	-	Ναι	Ναι	Ναι	-	-	-	Ναι
5	Arora et al	2018	-	-	-	-	-	-	Ναι	Ναι
6	Miliku et al	2016	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	-	Ναι
7	Esmeraldo et al	2019	-	-	Ναι	Ναι	Ναι	-	-	-
8	Eggemoen et al	2017	-	-	Ναι	Ναι	-	Ναι	-	Ναι
9	Tao et al	2018	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	-	-

Πίνακας 5.12 Οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και ο κίνδυνος κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Νεογνικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Σκοπός μελέτης
1	Wang et al	2018	-	<p>H VDD ορίστηκε ως 25(OH)D <20 ng/ml. Το 76,9% (95% CI: 74%-78%) είχε VDD. Η επίπτωση του κινδύνου γέννησης SGA νεογνών ήταν επίσης υψηλή (13,3%, 95% CI: 10,8%-15,7%). Υπήρχε μια μη γραμμική σχέση μεταξύ των μητρικών επιπέδων 25(OH)D και του βάρους της γέννησης, καθώς και της περιφέρειας της κεφαλής. (P <0,01).</p> <p>Το βάρος της γέννησης και η περιφέρεια της κεφαλής αυξήθηκαν κατά 69 g (95% CI: 38-122) και 0,31 cm (0,22-0,40) αντίστοιχα, ανά 1 ng/ml αύξησης των μητρικών επιπέδων 25(OH)D έως τα 20ng/ml και μετά ισοπεδώθηκαν.</p> <p>Η κατανομή των SGA νεογνών στα τεταρτημόρια που καταμετρήθηκαν τα επίπεδα της 25(OH)D κυμάνθηκε μεταξύ του 3,7% (τέταρτο τεταρτημόριο) έως του 24,1% (πρώτο τεταρτημόριο). Για κάθε μία μονάδα μείωσης των επιπέδων της 25(OH)D του πλάσματος, ο μη προσαρμοσμένος και προσαρμοσμένος κίνδυνος γέννησης των SGA νεογνών αυξήθηκε κατά 19% (1,19, 95% CI: 1,13-1,25, P <0,001) και 9% (1,08, 95% CI: 1,03-1,16, P =0,009), αντίστοιχα.</p> <p>Έτσι, η μητρική VDD, όχι μόνο είναι συχνή στην εγκυμοσύνη αλλά σχετίζεται και ανεξάρτητα με τα LBW και SGA νεογνά.</p>	Η σχέση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D και του κινδύνου γέννησης SGA νεογνών.

2	Lee et al	2017	-	<p>H VDD ορίστηκε ως 25(OH)D <30 ng/ml. 71,7% των εγκύων εμφάνισαν VDD, 21% έλλειψη και 7,3% επαρκή επίπεδα 25(OH)D. Παρατηρήθηκε υψηλός επιπολασμός χαμηλής βιταμίνης D. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής βιταμίνης D και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της κύησης στη μητέρα ή στο νεογνό της.</p>	<p>Να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της VDD, οι προγνωστικοί της παράγοντες και η σχέση της με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης.</p>
3	Naseh et al	2018	<p>Τα επίπεδα των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της γλυκόζης ή της ινσουλίνης των νεογνών αλλά ούτε και με το βάρος γέννησης των νεογνών. Αντίθετα, το GA, το βάρος της μητέρας πριν τον τοκετό, ο τόκος και η γλυκόζη του ορού της μητέρας προβλέπουν το βάρος γέννησης του νεογνού.</p>	<p>Το 27% του δείγματος του πληθυσμού είχε έλλειψη βιταμίνης D, ενώ το 73% ανεπάρκεια βιταμίνης D. Καμία μητέρα δεν είχε επαρκή επίπεδα 25(OH)D. Το βάρος της μητέρας πριν τον τοκετό συσχετίστηκε αρνητικά με το επίπεδο της βιταμίνης D στον ορό της (P =0,04). Η VDD είναι πιο συχνή στις μητέρες που γεννούν άρρεν νεογνά (P =0,03). Τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της γλυκόζης ή της ινσουλίνης του ορού της μητέρας.</p>	<p>Προσδιορισμός του επιπολασμού της VDD στις έγκυες. Εντοπισμός τυχόν συσχετισμών μεταξύ των μητρικών επιπέδων 25(OH)D και των τιμών της γλυκόζης και της ινσουλίνης της μητέρας και του νεογνού.</p>
4	Chen et al	2015		<p>Υπήρχε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D και του βάρους γέννησης των απογόνων (r: 0,477, P <0,001). Το 4,98% των νεογνών που προέρχονταν από μητέρες με VDD ήταν LBW νεογνά (95% CI: 1,07 -9,48). Το 16,01% των νεογνών που προέρχονταν από μητέρες με VDD ήταν SGA νεογνά (RR: 5,72, 95% CI: 3,80 -8,59). Η μητρική VDD αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης SGA και LBW νεογνών, όχι μόνο στο πρώτο τρίμηνο αλλά και σε όλα τα στάδια της κύησης.</p>	<p>Να διερευνηθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD σε διαφορετικά στάδια της κύησης και του κινδύνου γέννησης SGA και LBW νεογνών.</p>
5	Arora et al	2018	<p>Φάνηκε εξαιρετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των εμβρυικών επιπέδων 25(OH)D.</p>	<p>Από τη μελέτη ανεβρέθηκε υψηλός επιπολασμός υποβιταμίνωσης D στις έγκυες. Από αυτές το 86% είχαν ανεπάρκεια, το 9,5% είχαν έλλειψη και το 4,5% επαρκή επίπεδα 25(OH)D. Η υποβιταμίνωση D συσχετίστηκε έντονα με νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης, με προεκλαμψία και με αυξημένο κίνδυνο ΚΤ.</p>	<p>Προσδιορισμός των μητρικών - νεογνικών επιπέδων 25(OH)D και των δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης.</p>
6	Miliku et al	2016	<p>Περιφέρεια του εμβρυϊκού κεφαλιού, μήκος - βάρος του σώματος των νεογνών. Τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D του δευτέρου τριμήνου της κύησης, βρισκόταν στα υψηλότερα τεταρτημόρια, συγκριτικά με εκείνα των χαμηλότερων τεταρτημορίων που απέφεραν απογόνους με ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, με μικρότερη περιφέρεια κεφαλής, μικρότερο μήκος σώματος και χαμηλότερο σωματικό βάρος γέννησης (P <0,05). Τα χαμηλότερα μητρικά επίπεδα 25(OH)D σχετίζονται με αναλογικό περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου.</p>	<p>Τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D, του δεύτερου τριμήνου της κύησης, που βρισκόταν στα χαμηλότερα τεταρτημόρια, είχαν αυξημένο κίνδυνο PTB (OR: 1,72, 95% CI: 1,14-2,60) και γέννησης SGA νεογνών: (OR: 2,07, 95% CI: 1,33-3,22). Ο εκτιμώμενος πληθυσμός για PTB ή SGA νεογνά, που αποδίδεται στον κίνδυνο από τα επίπεδα της 25(OH)D που ήταν <50 nmol/L ήταν 17,3% και 22,6% αντίστοιχα. Τα χαμηλά μητρικά επίπεδα 25(OH)D σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο PTB και SGA νεογνών.</p>	<p>Να εξεταστεί αν τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D της εγκυμοσύνης επηρεάζουν τα πρότυπα ανάπτυξης του εμβρύου και τα αποτελέσματα των γεννήσεων.</p>
7	Esmeraldo et al	2019	<p>Τα SGA νεογνά είχαν υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D συγκριτικά με τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά (P <0,001). Το βάρος των νεογνών συσχετιζόταν αντίστροφα με τα μέσα μητρικά επίπεδα 25(OH)D (r = -0,249, P <0,001).</p>	<p>Ανεβρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών επιπέδων 25(OH)D. Τα μέσα μητρικά επίπεδα 25(OH)D ήταν 48,7±15,2 ng/ml έναντι των νεογνικών επιπέδων 25(OH)D που ήταν 26±6,7 ng/ml (P <0,001). Τα νεογνά έφεραν υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D.</p>	<p>Αξιολόγηση της συσχέτισης των μητρικών επιπέδων 25(OH)D με τα νεογνικά επίπεδα 25(OH)D και το βάρος των νεογνών.</p>
8	Eggemoen et al	2017		<p>Στις αρχές της εγκυμοσύνης το 51% των εγκύων είχαν VDD (25(OH)D <50 nmol/l). Σε μία πολυεθνική ομάδα εγκύων γυναικών με υψηλό επιπολασμό της VDD, δεν βρέθηκε καμία ανεξάρτητη σχέση της, με οποιδήποτε από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Μάλιστα, η ισχυρή σχέση μεταξύ της εθνικότητας και των νεογνικών ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών δεν επηρεαζόταν καθόλου από τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D. Γι αυτό και η ύπαρξη συσχετίσεων που ανευρέθηκαν αρχικά, μεταξύ της VDD και του φύλου, της κοιλιακής περιφέρειας και του αθροίσματος των πτυχών του δέρματος (P <0,05) εξαφανίστηκαν μετά την προσαρμογή της εθνικότητας.</p>	<p>Διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών επιπέδων 25(OH)D της εγκυμοσύνης με το βάρος γέννησης και τη σύνθεση του σώματος του νεογνών.</p>
9	Tao et al	2018	<p>Τα μέσα επίπεδα 25(OH)D</p>	<p>Η επίδραση των μητρικών</p>	

			<p>του αίματος του ομφάλιου λώρου ήταν 3,5 nmol/l υψηλότερη (95% CI: 0,8 – 6,2), σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D, για >2 μήνες (37,9 nmol/l), συγκριτικά με τα νεογνά των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν καθόλου συμπλήρωμα (34,3 nmol/l). Αυτές οι σημαντικές διαφορές των νεογνικών επιπέδων 25(OH)D εμφανίζονταν ανεξάρτητα από την εποχή της γέννησης. Ο προσαρμοσμένος κίνδυνος γέννησης SGA νεογνών, εγκύων που λάμβαναν βιταμίνη D, για >2 μήνες συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων που δεν λάμβαναν, μειώθηκε σημαντικά κατά 11,8% έναντι 6,9%. (OR: 0,53, 95% CI: 0,32 -0,87).</p>	<p>συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, τα οποία συνέστησε το Ινστιτούτο Ιατρικής, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πάνω στα νεογνικά επίπεδα 25(OH)D και τον κίνδυνο γέννησης SGA νεογνών.</p>
--	--	--	---	--

5.4 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης [Gestational Diabetes Mellitus / (GDM)] είναι μια κοινή ιατρική κατάσταση της εγκυμοσύνης. Οι επιπλοκές του GDM επηρεάζουν τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο. Οποιοσδήποτε βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη, ο οποίος αναπτύσσεται ή ανιχνεύεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό ονομάζεται GDM (Sirimarco et al 2017). Η Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη [American Diabetes Association / (ADA)] υιοθέτησε έναν πιο σύγχρονο ορισμό του GDM, ορίζοντάς τον ως τον διαβήτη που διαγιγνώσκεται στο 2ο ή στο 3ο τρίμηνο της κύησης και που σαφώς, δεν ήταν παρών πριν από αυτή (American Diabetes Association 2021, American Diabetes Association 2015). Γενικότερα, ο GDM αφορά μια δυσανεξία στη γλυκόζη, η οποία ξεκινά ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από την πορεία της μετά τον τοκετό. Ωστόσο, το 2010, η International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) πρότεινε μια αλλαγή της ορολογίας. Έτσι, σύμφωνα με την IADPSG, η διάγνωση του GDM μπορεί να τεθεί σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας κύησης που έχουν γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 92 mg/dL, αλλά < 126 mg/dL (Iatrakis 2021) ή επίπεδα γλυκόζης 153-199 mg/dL, μετρημένα 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 g γλυκόζης (Sirimarco et al 2017). Τον Ιανουάριο του 2011, το διαγνωστικό πρωτόκολλο της ADA / IADPSG, συνέστησε τα ακόλουθα: (1) Τη διερεύνηση των επιπέδων της γλυκόζης σε όλες τις έγκυες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, για τον εντοπισμό αυτών των εγκύων που παρουσιάζουν εμφανή, αδιάγνωστο ΣΔ, με γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dL, με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ή με τυχαία μέτρηση της γλυκόζης του αίματος ≥ 200 mg/dL (Sirimarco et al 2017). Αρκεί ένα και μόνο επιβεβαιωμένο θετικό αποτέλεσμα, ενός εκ των παραπάνω, για τη διάγνωση εμφανούς ΣΔ. (2) Επίσης, συνέστησε καθολικό έλεγχο όλων των εγκύων γυναικών, χωρίς προϋπάρχουσα διάγνωση ΣΔ μεταξύ 24ης με 28ης W κύησης.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος αποτελείται από μια προγραμματισμένη, από του στόματος δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης των 75 g (OGTT) και τη μετέπειτα συλλογή τριών δειγμάτων αίματος, της γλυκόζης νηστείας και της γλυκόζης 1 και 2 ώρες μετά τη φόρτιση με τα 75 g γλυκόζης, με φυσιολογικές τιμές που ορίζονται από τα 92, 180 και 153 mg/dL αντίστοιχα. Αρκεί μία και μόνη θετική τιμή, υψηλότερη των προαναφερθέντων φυσιολογικών τιμών, για να διαγνωστεί ο GDM (Sirimarco et al 2017). Μετά από μια κριτική ανασκόπηση, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) πρότεινε αλλαγές στο διαγνωστικό πρωτόκολλο της μητρικής υπεργλυκαιμίας, διαφοροποιώντας τον GDM από τον ΣΔ γενικά. Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες οδηγίες του ΠΟΥ, ανεξαρτήτως της GA, η διάγνωση του προϋπάρχοντος ΣΔ στην κύηση γίνεται βάσει της γλυκόζης νηστείας (αν είναι ≥ 126 mg/dL), της μέτρησης της γλυκόζης του αίματος, 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 g γλυκόζης (αν είναι ≥ 200 mg/dL) ή μιας οποιασδήποτε τυχαίας μέτρησης της γλυκόζης του αίματος (με τιμές ≥ 200 mg/dL) που σχετίζεται με κλινικά συμπτώματα (Sirimarco et al 2017). Από την άλλη πλευρά, η διάγνωση του GDM επιβεβαιώνεται με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας μεταξύ 92-125 mg/dL ή των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος 153-199 mg/dL, μετρημένα 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 g γλυκόζης (Iatrakis 2021), (Durnwald et al 2020).

Μεταξύ των κυριότερων συνεπειών του GDM είναι ο αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας, τα νεογνά μεγάλου μεγέθους για την ηλικία της κύησης [large for gestational age / (LGA)], ο τοκετός με καισαρική τομή και οι σχετικές νοσηρότητες (Durnwald et al 2020). Ο GDM σχετίζεται στενά με τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος. Στην πραγματικότητα, ο GDM μπορεί να προηγείται της διάγνωσης του καρκίνου του παγκρέατος, για πολλά χρόνια (Perrin et al 2007). Εκτός των προαναφερθέντων, άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του GDM περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο για τραύμα στη γέννηση, τη μακροσωμία, τα επεισόδια νεογνικής υπογλυκαιμίας, τον PTB και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο του περιγεννητικού θανάτου των νεογνών. Τα παιδιά των μητέρων με GDM έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν

παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο [Metabolic Syndrome / (MS)] που μπορεί να τα απασχολεί έως και την ενήλικη ζωή τους. Επίσης, οι μητέρες με GDM διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ τύπου 2, MS και προεκλαμψία στη μετέπειτα ζωή τους (Sirimarco et al 2017). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπεργλυκαιμία είναι αποτέλεσμα της μειωμένης ανοχής της γλυκόζης, λόγω της δυσλειτουργίας των βήτα κυττάρων του παγκρέατος, στο πλαίσιο της χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη (Plows et al 2018). Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι το 16,5% των κυήσεων είναι επεπλεγμένες με GDM, ποσοστό που επιβαρύνεται από την κλιμακούμενη αύξηση της παχυσαρκίας (Plows et al 2018). Το υπερβολικό βάρος / η παχυσαρκία της μητέρας, η προχωρημένη ηλικία κύησης, το προηγούμενο ιστορικό GDM, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2 και η εθνικότητα αποτελούν τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης του GDM (McIntyre et al 2019).

Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο μέσο της εγκυμοσύνης έχουν συσχετιστεί θετικά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη αλλά και τις προγευματικές και τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις της γλυκόζης (Clifton-Bligh et al 2008). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση των Wang et al (2020) που πραγματοποιήθηκε για να επιβεβαιώσει τη σχέση του GDM με τη βιταμίνη D, φάνηκε πως πράγματι, η βιταμίνη D συνδέεται στενά με την εμφάνιση του GDM. Η μητρική VDD στην εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης GDM (OR= 1,15, 95% CI: 1,07-1,23). Ήδη, πολύ νωρίτερα, η μελέτη των Maghbooli et al (2008) είχε δείξει κι αυτή, μια θετική συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD των εγκύων γυναικών με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Πολλές μελέτες επικεντρώθηκαν στον θεραπευτικό ρόλο των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στον GDM. Οι Jamilian et al (2019) αξιολόγησαν την επίδραση της συνδυασμένης χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D και των προβιοτικών στη μεταβολική κατάσταση και στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, σε έγκυες με GDM. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι έγκυες με GDM που λαμβάνουν συνδυαστικά, συμπληρώματα βιταμίνης D με προβιοτικά, μειώνουν σημαντικά τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος [Fasting plasma glucose / (FPG)] ($P < 0,001$), τα επίπεδα ινσουλίνης του ορού ($P = 0,001$) και τα τριγλυκερίδια ($P < 0,001$) ενώ επίσης αυξάνουν τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας [high-dense lipoprotein levels / (HDL)] και τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ($P < 0,001$) συγκριτικά με τη λήψη κάποιου εικονικού φαρμάκου. Μια ακόμη μελέτη, των Jamilian et al (2019), προσπάθησε να προσδιορίσει τις πιθανές επιπτώσεις, στις έγκυες με GDM, των χορηγούμενων συμπληρωμάτων μαγνησίου, ψευδαργύρου, ασβεστίου ή / και βιταμίνης D πάνω στις παραμέτρους της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες αλλά και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Συνολικά, τα ευρήματά τους έδειξαν πως η χορήγηση στις έγκυες με GDM, συμπληρωμάτων μαγνησίου, ψευδαργύρου, ασβεστίου ή / και βιταμίνης D, για συνολικά έξι εβδομάδες, μπορεί να μειώσει τους βιοδείκτες της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Jamilian et al 2019). Στη μελέτη τους παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της αντιοξειδωτικής ικανότητας ($P = 0,01$) αλλά και μείωση των βιοδεικτών της φλεγμονής, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [C-reactive protein / (CRP)] ($P = 0,01$) και των συγκεντρώσεων της μηλονδιαλδεΐδης του πλάσματος ($P = 0,003$) συγκριτικά με τη χορήγηση ενός εικονικού φαρμάκου. Επίσης, η μελέτη τους έδειξε μια μειωτική τάση του βάρους των νεογέννητων ($P = 0,05$) και του ποσοστού της μακροσωμίας των νεογνών (3,3% έναντι 16,7%, $P = 0,08$) που γεννήθηκαν από μητέρες με GDM, που λάμβαναν τα εν λόγω συμπληρώματα, συγκριτικά με τα νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Jamilian et al 2019). Μάλιστα, τα αποτελέσματά τους φαίνονταν να συμφωνούν απόλυτα με μια παρόμοια μελέτη των Karamali et al (2018), που διερευνούσε τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων μαγνησίου, ψευδαργύρου, ασβεστίου και βιταμίνης D στον γλυκαιμικό έλεγχο και τους δείκτες του καρδιομεταβολικού κινδύνου των γυναικών με GDM, για συνολικά έξι εβδομάδες. Η μελέτη τους έδειξε πως η χορήγηση των προαναφερθέντων συμπληρωμάτων είχε άμεση δράση στον γλυκαιμικό έλεγχο και τη μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, με σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της

FPG ($P = 0,003$), των επιπέδων της ινσουλίνης του ορού ($P < 0,001$), της αντίστασης στην ινσουλίνη ($P < 0,001$), των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης του ορού ($P = 0,001$) συγκριτικά με τη χορήγηση κάποιου εικονικού φαρμάκου.

Μια ακόμη μελέτη των Jamilian et al (2017) εξέτασε την επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ή μόνο βιταμίνης D ή μόνο λιπαρών οξέων ή μόνο εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με GDM. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως η συνεργική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, για συνολικά έξι εβδομάδες, έφερε ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση των επιπέδων της FPG ($P < 0,001$), των επιπέδων της ινσουλίνης του ορού ($P = 0,005$), του ομοιοστατικού μοντέλου αντίστασης στην ινσουλίνη [homeostatic model of assessment for insulin resistance / (HOMA-IR)] ($P < 0,001$) και της αύξησης του ποσοτικού δείκτη ελέγχου της ευαισθησίας της ινσουλίνης (quantitative insulin sensitivity check index) ($P = 0,001$) συγκριτικά με μόνη τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, ω-3 λιπαρών οξέων ή εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, όταν χορηγούνταν μαζί, συμπληρώματα βιταμίνης D και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, παρατηρούνταν αλλαγές στη μείωση των τριγλυκεριδίων ($P = 0,006$) και των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας [low-dense lipoprotein levels / (LDL)]. Ο επιπολασμός της VDD στις έγκυες με GDM είναι υψηλός, παρ' όλα αυτά τα χορηγούμενα συμπληρώματα βιταμίνης D φαίνεται να έχουν δράση στον γλυκαιμικό έλεγχο των εγκύων.

Η μελέτη των Asemi et al (2015) αξιολόγησε την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, σε έγκυες με GDM. Η μελέτη τους έδειξε πως η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, για συνολικά έξι εβδομάδες, στις έγκυες με GDM, έφερε βελτιωμένα αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη όπως τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης πολυδράμιου ($P = 0,04$) και της νεογνικής υπερχοληρυθριναιμίας ($P = 0,02$) συγκριτικά με τη χορήγηση ενός εικονικού φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, όλα τα παραπάνω αποτελέσματα χρήζουν την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Υπάρχουν ακόμη αρκετές μελέτες όπως η παρακάτω, που δεν υποστηρίζουν τη συσχέτιση της βιταμίνης D με τον GDM.

Η μελέτη των Zhao et al (2019), σε έγκυες με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του GDM, διερεύνησε την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην αρχή της εγκυμοσύνης, πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και στον κίνδυνο εμφάνισης του GDM. Αυτοί δε βρήκαν καμία σημαντική επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στη συχνότητα εμφάνισης του GDM, παρότι αυτά φαίνονταν να βελτιώνουν τόσο τις μητρικές όσο και τις ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Αλλά και οι Naseh et al (2018) υποστήριξαν πως δεν υπάρχει καμία συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον GDM. Αυτοί προσδιόρισαν τον επιπολασμό της VDD των εγκύων αλλά και την ύπαρξη τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της γλυκόζης του πλάσματος της μητέρας, της γλυκόζης του πλάσματος του νεογνού, της ινσουλίνης της μητέρας και της ινσουλίνης του νεογνού. Η μελέτη τους υποστήριξε πως οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D δεν συσχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκόζης ή της ινσουλίνης του ορού των εγκύων γυναικών ή των νεογνών τους. Πάντως, τα αποτελέσματα μοιάζουν να είναι ασαφή. Γι' αυτόν τον λόγο, κατά τη διεξαγωγή αυτής της διατριβής, δεδομένου της ασάφειας της συσχέτισης μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης του GDM, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση (systematic review / (SR)), η οποία θα αναλυθεί παρακάτω και αφορούσε την εν λόγω συσχέτιση.

Πίνακας 5.13 Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο εμφάνισης του GDM.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Τύπος	Είδος	Χώρα	Φυλή	Εποχή Κύησης
1	Naseh et al	2018	Προοπτική, Κοόρτης	Παρατήρησης	Τεχεράνη	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
2	Jamilian et al	2019	Παρέμβασης	RCT, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Ιράν	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
3	Jamilian et al	2019	Παρέμβασης	RCT, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Ιράν	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
4	Karamali et al	2018	Παρέμβασης	RCT, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Ιράν	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
5	Jamilian et al	2017	Παρέμβασης	RCT, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Ιράν	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
6	Zhao et al	2019	Παρέμβασης	RCT Case – control study	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
7	Asemi et al	2015	Παρέμβασης	RCT Case – control study	Ιράν	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι

Πίνακας 5.14 Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης GDM.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Ομάδα μελέτης	W Κύησης - μέτρηση	W κύησης - παρέμβαση	Μεταβολίτη της βιταμίνη D	Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν	Σκεύασμα βιταμίνη D	Λήψη άλλων σκευασμάτων	Exclusion criteria	Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν (συγχυτές)	Δείγμα
1	Naseh et al	2018	N =149 Ζευγάρια υγιών εγκύων	Στην πρώτη προγεννητική επίσκεψη - τοκετός		25(OH)D	Τα μητρικά και νεογνικά επίπεδα της FBG και της ινσουλίνης, αμέσως μετά τον τοκετό. Το βάρος γέννησης των νεογνώντων.	-	-	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας και του νεογέννητου.
2	Jamilian et al	2019	N =87 Έγκυες με GDM. Οι έγκυες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. N =30: Λάμβαναν βιταμίνη D των 50.000IU / 2 W με προβιοτικά των 8x10 ⁹ CFU / ημέρα, N =30: Λάμβαναν προβιοτικά, N =27: Λάμβαναν εικονικό φάρμακο για 6 W.		βιταμίνη D + προβιοτικά	25(OH)D	Η FPG, τα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού, τα τριγλυκερίδια, η HDL, τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας	Βιταμίνη D των 50.000 IU / 2 W	Προβιοτικά ή εικονικό φάρμακο	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας.
3	Jamilian et al	2019	N =60 γυναίκες με GDM. Τους ανατέθηκε τυχαία να λαμβάνουν συμπλήρωμα τα μαγνησίου (Mg) - ψευδαργύρου (zinc) - ασβεστίου (Ca) - βιταμίνης D ή	Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις συμμετέχουσες κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση των 6 W, για τη μέτρηση των	Βιταμίνη D + Mg+ Zinc + Ca	25(OH)D	Παράμετροι φλεγμονής, οξειδωτικό stress.		Mg, zinc, Ca	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας.

			εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες.	σχετικών βιοδεικτών.								
4	Karamali et al	2018	N =60 έγκυες με GDM, ηλικίας 18-40 ετών. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. N =30: Λάμβαναν συμπλήρωμα μαγνησίου, ψευδαργύρου, ασβεστίου ή βιταμίνης D, για 6 W. N =30: Λάμβαναν εικονικό φάρμακο, για 6 W.	Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις συμμετέχουσες κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση των 6 W.	Βιταμίνη D + Mg+ Zinc + Ca	25(OH)D	Γλυκαμικός έλεγχος και δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου, σε έγκυες με GDM.	Mg, zinc, Ca	<18 ετών, >40 ετών	-		Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας.
5	Jamilian et al	2017	N =140 έγκυες με GDM. Λάμβαναν είτε βιταμίνη D με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ή μόνο βιταμίνη D ή μόνο λιπαρά οξέα ή μόνο εικονικό φάρμακο. Χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. <u>Πρώτη ομάδα</u> N =35 Λάμβαναν 1000 mg ω3 (2 φορές / ημέρα) + εικονικό φάρμακο βιταμίνης D, για 6 W. <u>Δεύτερη ομάδα</u> N =35 Λάμβαναν 50.000 IU βιταμίνης D / 2 W + εικονικό φάρμακο ω3-λιπαρών οξέων, για 6 W. <u>Τρίτη ομάδα</u> Λάμβαναν 50.000 IU βιταμίνης D / 2 W + 1000 mg ω3-λιπαρά οξέα (2 φορές / ημέρα), για 6 W. <u>Τέταρτη ομάδα</u> N =35 Λάμβαναν εικονικό φάρμακο βιταμίνης D + εικονικό φάρμακο ω3-λιπαρών οξέων, για 6 W.	Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις συμμετέχουσες κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση των 6 W.	Βιταμίνη D και ω-3 λιπαρά οξέα.	25(OH)D	-	Βιταμίνη D των 50.000 IU / 2 W	ω3-λιπαρά οξέα (DHA)	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας.
6	Zhao et al	2019	N =101 έγκυες με παράγοντες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση του GDM. Η ομάδα της παρέμβασης: Λάμβανε 700	Από την αρχή της εγκυμοσύνης έως και τον τοκετό	βιταμίνη D + Ca	25(OH)D	-	<u>Ομάδα παρέμβασης</u> 700 IU βιταμίνης D <u>Ομάδα ελέγχου</u> 100 IU βιταμίνης		-	-	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας

			IU βιταμίνης D + 100 mg Ca στην αρχή της εγκυμοσύνης CH ομάδα ελέγχου λάμβανε ταυτόχρονα 100 IU βιταμίνης D και 100 mg Ca					D				
7	Asemi et al	2015	N =45 έγκυες με GDM, στις 24-28 W της κύησης. N =22 Έλαβαν 50000 IU βιταμίνης D3 (2 φορές, κατά τη διάρκεια της μελέτης, την πρώτη και την εικοστή πρώτη ημέρα της παρέμβασης της εικοστής ημέρας της παρέμβασης.) N =23 Έλαβαν εικονικό φάρμακο την πρώτη και την εικοστή πρώτη ημέρα της παρέμβασης.	Την πρώτη και την εικοστή πρώτη ημέρα της παρέμβασης.	Την πρώτη και την εικοστή πρώτη ημέρα της παρέμβασης.	25(OH)D		Βιταμίνη D των 50.000 IU				Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας

Πίνακας 5.15 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου, που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης GDM.

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Διατροφή	Κάπνισμα	Ηλικία	Βάρος	Ύψος	Εκπαίδευση	Ένδυση	Τόκος
1	Naseh et al	2018	-	-	-	Ναι	-	-	Ναι	Ναι
2	Jamilian et al	2019	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
3	Jamilian et al	2019	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
4	Karamali et al	2018	-	-	Ναι	-	-	-	Ναι	-
5	Jamilian et al	2017	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
6	Zhao et al	2019	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Asemi et al	2015								

Πίνακας 5.16 Η συσχέτιση των μητρικών και νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον ο κίνδυνο εμφάνισης GDM.

α/α	συγγραφέας	Έτος	Νεογνικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Σκοπός μελέτης
1	Naseh et al	2018	Τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης στον ορό των νεογνών ή το βάρος γέννησης των νεογνών. Αντίθετα, η ηλικία κύησης, το βάρος της μητέρας πριν τον τοκετό, ο, ο τόκος και η γλυκόζη του ορού της μητέρας προβλέπουν το βάρος γέννησης του νεογνού.	Το 27% του δείγματος πληθυσμού είχε έλλειψη βιταμίνης D, ενώ το 73% ανεπάρκεια. Καμία μητέρα δεν είχε επαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Το βάρος της μητέρας πριν από τον τοκετό συσχετίστηκε αρνητικά με το επίπεδο της βιταμίνης D στον ορό της μητέρας (P=0,04). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πιο συχνή στις μητέρες που γεννούν άρρεν νεογνό (P=0,03). Τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης στον ορό της μητέρας.	Προσδιορισμός του επιτολασμού της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε έγκυες. Εντοπισμός τυχόν συσχετισμών μεταξύ των επιπέδων της μητρικής βιταμίνης D και των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης, τόσο στη μητέρα όσο και στα νεογνά.
2	Jamilian et al	2019		Η βιταμίνη D και το προβιοτικό συμπλήρωμα σε γυναίκες με GDM, μείωσαν σημαντικά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (P <0,001) και τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό (P =0,001), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε επίσης, σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων, , αύξηση της HDL χοληστερόλης και των επιπέδων ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (P <0,001), σε σύγκριση πάντα με το εικονικό φάρμακο	Για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της συνδυασμένης χορήγησης βιταμίνης D και των προβιοτικών συμπληρωμάτων, στη μεταβολική κατάσταση και στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με GDM
3	Jamilian et al	2019	Διαφαίνεται όμως και μια μειωμένη τάση στο βάρος των νεογέννητων (P =0,05) και το ποσοστό μακροσωμίας (3,3% έναντι 16,7%, P =0,08)	Η λήψη συμπληρώματος μαγνησίου - ψευδαργύρου - ασβεστίου - βιταμίνης D, για 6 W σε γυναίκες με GDM, μπορεί να μειώσει τους βιοδείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες (Jamilian et al 2019). Παρατηρήθηκε, σημαντική αύξηση των επιπέδων αντιοξειδωτικής ικανότητας (όμως με P =0,01) σε σύγκριση με το χορηγούμενο εικονικό φάρμακο, όπως και μείωση των βιοδεικτών φλεγμονής, μείωση στον ορό της CRP (P =0,01) και των συγκεντρώσεων της μηλονδιαλυμένης στο πλάσμα (P =0,003)	Να προσδιοριστούν οι επιπτώσεις της λήψης μαγνησίου - ψευδαργύρου - ασβεστίου - βιταμίνης D στις παραμέτρους φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες αλλά και στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μεταξύ γυναικών με GDM.
4	Karamali et al	2018		Σημαντικές μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας (P =0,003), τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό (P <0,001), τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (P <0,001), όπως επίσης και σε σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης του ορού (P =0,001), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.	Αναζήτηση των επιδράσεων της λήψης συμπληρώματος μαγνησίου - ψευδαργύρου - ασβεστίου - βιταμίνης D για 6 εβδομάδες, στον γλυκαιμικό έλεγχο και δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου σε γυναίκες με GDM.
5	Jamilian et al	2017		Η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων για 6 εβδομάδες, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος (P <0,001), τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό (P <0,005), την αντίσταση στην ινσουλίνη (P <0,001), την ευαισθησία στην ινσουλίνη (P =0,001), τα τριγλυκερίδια ορού (P =0,006) και τη μείωση περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνης στη χοληστερόλη (P =0,006).	Πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της λήψης βιταμίνης D και ω-3 λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στις συγκεντρώσεις των λιπιδίων σε ασθενείς με GDM.
6	Zhao et al	2019		Η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D να μην μπορεί να βελτιώσει το επίπεδο διατροφής των εγκύων γυναικών, αλλά δεν μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης GDM. Πιο αναλυτικά, μετά την παρέμβαση, το μέσο επίπεδο 25(OH)D στον ορό στην ομάδα παρέμβασης ήταν 92,08±29,69 nmol/l και αυτό στην ομάδα ελέγχου ήταν 69,99±25,10 nmol/l. Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό των εγκύων γυναικών, την ηλικία κύησης και το αίμα του ομφάλιου λώρου ήταν υψηλότερα απ' αυτά της ομάδας ελέγχου (P <0,05). Η συχνότητα εμφάνισης GDM στην ομάδα παρέμβασης ήταν 18,37% και το ποσοστό επίπτωσης στην ομάδα ελέγχου ήταν 28,85% (P <0,05). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η τιμή OR του κινδύνου GDM στην ομάδα παρέμβασης ήταν 0,56 (95% CI: 0,22-1,42), (P <0,05)	Διερευνήθηκε η επίδραση της λήψης συμπληρώματος βιταμίνης D στην αρχή της εγκυμοσύνης μέχρι τον τοκετό και του κινδύνου GDM
7	Asemi et al	2015		Η χορήγηση στις έγκυες που έπασχαν από GDM συμπληρωμάτων βιταμίνης D φάνηκε να επιδρά θετικά στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Όσες έγκυες έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης πολυδράμνιου (P =0,04), συγκριτικά με αυτές που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και εμφάνισα πολυδράμνιο στο 17,4%. Επιπλέον, η υπερχοληρυθραιμία των νεογνών εμφανιζόταν λιγότερο συχνά όταν οι μητέρες τους λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D συγκριτικά και πάλι, με το εικονικό φάρμακο (27,3% έναντι 60,9%), (P =0,02).	Διερευνήθηκε η επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, των εγκύων που έπασχαν από GDM και δεν έπαιρναν από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης .

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

5.5 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει ορίσει ένα διεθνές προτεινόμενο ποσοστό για τις καισαρικές τομές (ΚΤ) της τάξης του 10-15% επί του συνολικού ποσοστού των γεννήσεων (World Health Organization 2015). Το 2009, στις ΗΠΑ, το ποσοστό των γεννήσεων με ΚΤ κυμαινόταν στα υψηλότερα ποσοστά όλων των εποχών. Το ποσοστό των γεννήσεων με ΚΤ αυξήθηκε στο συγκεκριμένο έθνος, από το 5% που βρισκόταν το 1970 στο 30,2% (Merewood et al 2009). Παγκοσμίως, σύμφωνα με μια νέα έρευνα του ΠΟΥ, οι ΚΤ συνεχίζουν να παραμένουν σε υψηλά επίπεδα, αντιπροσωπεύοντας το 21% όλων των τοκετών. Την επόμενη δεκαετία έως το 2030, αυτό το ποσοστό αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται, με σχεδόν το ένα τρίτο του συνολικού ποσοστού των γεννήσεων (29%) να πραγματοποιούνται με ΚΤ (World Health Organization 2021). Στις αρχές του 20ου αιώνα, αρκετές γυναίκες πέθαιναν κατά τον τοκετό λόγω της ραχιτικής λεκάνης (Merewood et al 2009).

Παρόλο που μετά την ανακάλυψη της βιταμίνης D, η ραχίτιδα εξαφανίστηκε, πρόσφατες αναφορές έδειξαν πως η VDD είναι ακόμη ευρέως διαδεδομένη στα βιομηχανικά έθνη (Merewood et al 2009). Πιθανότατα, αυτή μπορεί να ευθύνεται για την κακή μυϊκή απόδοση, η οποία είναι ικανή να επηρεάζει τους μυς της λεκάνης και να εμποδίζει τον φυσιολογικό τοκετό (Merewood et al 2009). Η μελέτη των Merewood et al (2009) ανέλυσε τη σχέση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του επιπολασμού της πρώτης ΚΤ. Στην έρευνά τους φάνηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την ΚΤ. Βρήκαν πως το 28% των εγκύων με συγκεντρώσεις της 25(OH)D <37,5 nmol/l (<15 ng/mL) έκαναν ΚΤ ενώ μόνο το 14% των εγκύων με συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥37,5 nmol/l) γεννούσαν με ΚΤ (P =0,012). Δεδομένου ότι στη διερεύνηση της παραπάνω συσχέτισης, έλαβαν υπόψιν αρκετούς δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες όπως τη φυλή, την ηλικία, το επίπεδο της εκπαίδευσης, το ασφαλιστικό καθεστώς και τη χρήση αλκοόλ, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι έγκυες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D <37,5 nmol/l, είχαν σχεδόν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν με ΚΤ συγκριτικά με αυτές που είχαν συγκεντρώσεις ≥37,5 nmol/l (OR: 3,84, 95% CI: 1,71-8,62). Βάσει των παραπάνω, θεώρησαν πιθανό, η μητρική VDD να σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες για διενέργεια πρώτης ΚΤ.

Οι Lindqvist et al (2016) υπέθεσαν κι αυτοί πως οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, στην αρχή της εγκυμοσύνης, μπορεί να σχετίζονται με επείγουσα ΚΤ λόγω υποψίας εμβρυϊκής δυσφορίας και ασφυξίας κατά τη γέννηση (P =0,04).

Οι Scholl et al (2012) εξέτασαν τη συσχέτιση της μητρικής VDD και του κινδύνου για τοκετό με ΚΤ. Διαπίστωσαν πως όταν οι έγκυες είχαν VDD, είχαν εξίσου αυξημένες πιθανότητες για ΚΤ. Μάλιστα, όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν <30 nmol/l (<12 ng/mL), ο κίνδυνος της ΚΤ αυξανόταν στο διπλάσιο, λόγω του παρατεταμένου τοκετού.

Οι Arora et al (2018) μελέτησαν κι αυτοί, την επίδραση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Φάνηκε πως οι έγκυες με VDD είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΚΤ συγκριτικά με τις έγκυες με φυσιολογικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (P =0,004).

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι Augustin et al (2020) που διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της μητρικής κατάστασης της βιταμίνης D στην όψιμη εγκυμοσύνη με την επείγουσα καισαρική τομή [emergency cesarean section / (EMCS)] και την ασφυξία κατά τη γέννηση. Βάσει αυτής της μελέτης, η μητρική VDD διπλασιάζει τις πιθανότητες γέννησης νεογνών με ασφυξία και επείγουσα καισαρική τομή, σε γυναίκες που γεννούν χωρίς επισκληρίδιο αναισθησία. Οι έγκυες που έπασχαν από VDD με τιμές <30 nmol/L (12 ng/mL) στα τέλη της εγκυμοσύνης, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα νεογνικής

ασφυξίας κατά τη γέννηση (OR: 2,22, P =0,044) και διπλάσια πιθανότητα για EMCS, όταν δεν γεννούσαν με επισκληρίδιο αναισθησία (aOR: 2,01, P =0,044). Έτσι, η πρόληψη της VDD στις εγκύους θα μπορούσε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης EMCS και ασφυξίας στη γέννηση. Πάντως, ο μηχανισμός που υποκρύπτεται, πίσω από τα παραπάνω ευρήματα, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Augustin et al 2020).

Απ' την άλλη πλευρά, πιο πρόσφατες έρευνες όπως αυτή των Yuan et al (2017), οι οποίοι διερεύνησαν εξίσου τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του επακόλουθου τρόπου τοκετού, θεώρησαν πως δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΤ. Πιο συγκεκριμένα, θεώρησαν πως όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην κύηση ήταν <50 nmol/l (20 ng/mL), δεν φαινόταν να υπάρχει επιπλέον αυξημένος κίνδυνος για ΚΤ. Λίγα χρόνια πιο πριν, οι Savvidou et al (2012) είχαν βρει ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του πρώτου τριμήνου της κύησης (11η-13η εβδομάδα) που οδηγούσαν σε κολπικό τοκετό ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D που απαιτούσαν εκλεκτική ή επείγουσα καισαρική τομή.

Έτσι, απ' ότι φαίνεται, επιπλέον κλινικές μελέτες κρίνονται αναγκαίες, για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Πίνακας 5.17 Οι τύποι των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν άρθρο και αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη διενέργεια ΚΤ.

Τύποι μελετών ανασκόπησης

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Τύπος	Είδος	Χώρα	Φυλή	Εποχή Κύησης
1	Arora et al	2018	Προοπτική, Κόρτης	Παρατήρησης	Βόρεια Ινδία	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
2	Augustin et al	2020	Προοπτική, Κόρτης	Παρατήρησης	Σουηδία	Σουηδική	χειμώνας - καλοκαίρι
3	Yuan et al	2017	Συγκριτική	Συγκριτική	Κίνα	Ασιατική	χειμώνας - καλοκαίρι
4	Lindqvist et al	2016	Προοπτική, Κόρτης	Ασθενών - μαρτύρων	Σουηδία	Σουηδία	χειμώνας - καλοκαίρι
5	Merewood et al	2009	Προοπτική, Κόρτης	Παρατήρησης	ΗΠΑ	ΗΠΑ	χειμώνας - καλοκαίρι
6	Savvidou et al	2012	Προοπτική, Κόρτης	Παρατήρησης	Ελλάδα	Ευρωπαϊκή	χειμώνας - καλοκαίρι

Πίνακας 5.18 Χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου για ΚΤ.

Χαρακτηριστικά μελετών ανασκόπησης

α/α	Συγγραφέας	Έτος	Ομάδα μελέτης	W Κύησης - μέτρηση	W κύησης - παρέμβαση	Μεταβολίτης βιταμίνης D	Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν	Σκεύασμα βιταμίνης D	Λήψη άλλων σκευασμάτων	Exclusion criteria	Επιπλέον παράμετροι που αξιολογήθηκαν (συγχευτές)	Δείγμα
1	Arora et al	2018	N =200 Ζευγάρια εγκύων, Μονήρης κύηση	Πρώτη προγεννητική επίσκεψη		25(OH)D	Μητρική και νεογνική βιταμίνη D, Έκβαση Κύησης, προεκλαμψία, Καισαρική τομή.	-	-	-	Μονήρης κύηση	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας και του νεογνού του
2	Augustin et al	2020	N =1832 έγκυες που παρακολούθηθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία Σουηδικής κλινικής, από το Φθινόπωρο του 2013 έως και την Άνοιξη του 2014	Στο τρίμηνο κύησης		25(OH)D	Μητρική βιταμίνη D, Έκβαση Κύησης - Καισαρική τομή. Νεογνική έκβαση - Ποσοστό νεογνικής ασφυξίας,	-	-	Γυναίκες με αποβολές,, προηγούμενη διακοπή κύησης ή λόγω έλλειψης στοιχείων που αφορούσαν τη μητρική κατάσταση βιταμίνη D.	Τοκετός χωρίς επωκληριδίο αναίσθησία	Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
3	Yuan et al	2017	N =1924 έγκυες			25(OH)D	Μητρική βιταμίνη D, Έκβαση Κύησης - Καισαρική τομή.	-	-	-	-	Αίμα περιφερικού αίματος μητέρας
4	Lindqvist et al	2016	N =2496 έγκυες	Παρακολούθηση κύησης από 12η εβδομάδα εγκυμοσύνης		25(OH)D						Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
5	Merewood et al	2009	N =253 έγκυες εκ των οποίων οι 43 (17%) είχαν πρώτη καισαρική τομή.			25(OH)D						Αίμα περιφερικού αίματος της μητέρας
6	Savvidou et al	2012	N =995 μονήρεις εγκυμοσύνες, με γέννηση φαινοτυπικά φυσιολογικών νεογνών	11-13W κύησης		25(OH)D	Μητρική βιταμίνη D, Έκβαση Κύησης			Μονήρεις εγκυμοσύνες με γέννηση φαινοτυπικά φυσιολογικών νεογνών	Ηλικία μητέρας, ΔΜΣ, φυλή, κάπνισμα, μέθοδος σύλληψης, εποχή	

Πίνακας 5.19 Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών του παρόντος άρθρου που αφορούν τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για ΚΤ.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά μελετών

α/α	συγγραφέας	Έτος	Διατροφή	Κάπνισμα	Ηλικία	Βάρος	Ύψος	Εκπαίδευση	ένδυση	Τόκος
1	Arora et al	2018	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
2	Augustin et al	2020	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
3	Yuan et al	2017	-	-	Ναι	Ναι	Ναι	-	-	-
4	Lindqvist et al	2016	-	-	-	-	-	-	Ναι	-
5	Merewood et al	2009	-	Ναι	Ναι	-	-	Ναι	-	Ναι (πρώτος)
6	Savvidou et al	2012	-	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

Πίνακας 5.20 Συσχέτιση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον κίνδυνο για ΚΤ.

Μητρικά και νεογνικά επίπεδα βιταμίνης D

α/α	συγγραφέας	Έτος	Νεογνικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης D - Αποτελέσματα	Σκοπός μελέτης
1	Arora et al	2018	Οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ομφαλοπλακουντιακού αίματος συσχετίζονταν έντονα με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του μητρικού ορού (P=0,001, r =0,84)	Υψηλός επιπολασμός υποβιταμίνωσης D μεταξύ των εγκύων γυναικών. 86% είχαν έλλειψη της 25(OH)D, το 9,5% είχε ανεπάρκεια της 25(OH)D και μόνο το 4,5% είχε επάρκεια της 25(OH)D. Οι γυναίκες με προεκλαμψία είχαν στατιστικά σημαντική έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D συγκριτικά με ασθενείς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης (P =0,04). Το ποσοστό ΚΤ ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με έλλειψη και ανεπάρκεια της 25(OH)D, σε σύγκριση με τις έγκυες που είχαν επάρκεια (P =0,004).	Προσδιορισμός του επιπολασμού της μητρικής και της νεογνικής ανεπάρκειας της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη. Επίδραση της έλλειψης της 25(OH)D στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης.
2	Augustin et al	2020	58 νεογνά (3,2%) γεννήθηκαν με νεογνική ασφυξία, από μητέρες που δεν είχαν κάνει επισκληρίδιο αναισθησία.	141 έγκυες (7,7%) που δεν έκαναν επισκληρίδιο αναισθησία στον τοκετό τους, είχαν επείγουσα καισαρική τομή	Να ερευνηθούν τη σχέση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στο τέλος της κύησης και των ποσοστών της επείγουσας καισαρικής τομής, καθώς και της νεογνικής ασφυξίας.
3	Yuan et al	2017		1225 γυναίκες (63,7%) είχαν ανεπάρκεια της 25(OH)D (<50 nmol/l). Οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D έδειξαν σημαντική διακύμανση ανά δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και εποχή δειγματοληψίας. Οι γυναίκες με ΚΤ ήταν μεγαλύτερες σε ηλικία, με υψηλότερο ΔΜΣ και ποσοστό μη φυσιολογικού ιστορικού κύησης, υποδηλώνοντας ότι η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία και το μη φυσιολογικό ιστορικό εγκυμοσύνης μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για επακόλουθη ΚΤ. Σε σύγκριση με τις γυναίκες με 25(OH)D, μεταξύ 50-74,9 nmol/l, οι γυναίκες με χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (<50 nmol/l) δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την ΚΤ. Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΚΤ.	Να προσδιοριστούν οι συγκεντρώσεις της μητρικής 25(OH)D και να διερευνηθεί η συσχέτισή της με τον τρόπο του τοκετού.
4	Lindqvist et al	2016		Τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε μητέρες που είχαν κάνει ΚΤ λόγω υποψίας και εμβρυϊκής δυσφορίας (n =53, 43,6±18nmol/l), σε σύγκριση με τις εγκύους μάρτυρες (n =120, 48,6±19nmol/l, P =0,04). Η ασφυξία κατά τη γέννηση ήταν συχνότερη σε γυναίκες με ανεπάρκεια της 25(OH)D (n =95) στην αρχή της εγκυμοσύνης (OR 2,4, 95% CI: 1,1-5,7)	Τα επίπεδα της μητρικής βιταμίνης D στην πρώιμη εγκυμοσύνη, γυναικών που έκαναν ΚΤ, λόγω εμβρυϊκής δυσφορίας συγκρίθηκαν με εκείνα των ασθενών - μαρτύρων.
5	Merewood et al	2009		Υπήρχε μια αντίστροφη συσχέτιση της ΚΤ με τα μητρικά επίπεδα της 25(OH)D. Το 28% των γυναικών με 25(OH)D <37,5 nmol/l είχαν ΚΤ, σε σύγκριση με το 14% των γυναικών που είχαν 25(OH)D ≥37,5nmol/l (P =0,012). Σε πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση που έλεγε τη φυλή, την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης, το ασφαλιστικό καθεστώς και τη χρήση αλκοόλ, οι γυναίκες με 25(OH)D <37,5 nmol/l είχαν σχεδόν 4 φορές περισσότερες πιθανότητες να κάνουν ΚΤ από τις γυναίκες με 25(OH)D ≥37,5nmol/l (OR: 3,84, 95% CI: 1,71-8,62). Η ανεπάρκεια της 25(OH)D συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες ΚΤ.	Να αναλύσει τη σχέση μεταξύ της μητρικής κατάστασης της 25(OH)D και του επιπολασμού της πρώτης ΚΤ.
6	Savvidou et al	2012		Φάνηκαν παρόμοια ποσοστά των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, του πρώτου τριμήνου, των γυναικών που γέννησαν με ΚΤ ή με φυσιολογικό τοκετό (P =0,53 και P =0,81 αντίστοιχα).	Να διερευνηθεί τη συσχέτιση των επιπέδων της μητρικής 25(OH)D και του τρόπου του τοκετού στις 11-13 εβδομάδες κύησης.

5.6 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΛΟΧΕΙΑΣ

Οι Williams et al (2016) πραγματοποίησαν μια μελέτη προκειμένου να αξιολογήσουν εάν οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D σχετίζονται με συμπτώματα κατάθλιψης στην εγκυμοσύνη. Αυτοί βρήκαν πως οι γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο κατάθλιψης και έχουν χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην αρχή της εγκυμοσύνης, σχετίζονται με υψηλότερα αποτελέσματα καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην αρχή και στην όψιμη κύηση. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D δεν συσχετίστηκαν με διαγνώσεις μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να μελετήσουν εάν η λήψη των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, στην αρχή της εγκυμοσύνης, θα μπορούσε να αποτρέψει τα περιγεννητικά συμπτώματα κατάθλιψης. Οι διαταραχές της διάθεσης στην εγκυμοσύνη και την μετά τον τοκετό περίοδο είναι συχνές και θεωρούνται ως ένα σημαντικό θέμα δημόσιας υγείας. Παρ' όλα αυτά, μέχρι σήμερα, καμία κλινική μελέτη δεν έχει διεξαχθεί, προκειμένου να αξιολογηθεί ο ρόλος της βιταμίνης D στην κατάθλιψη της λοχείας.

Η μελέτη των Vaziri et al (2016) αξιολόγησε την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D3 στις βαθμολογίες της περιγεννητικής κατάθλιψης. Η έρευνά τους έγινε σε υγιείς έγκυες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς ιστορικό ψυχικών ασθενειών. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μετρήθηκαν στην έναρξη της κύησης και στον τοκετό. Αυτοί έδειξαν ότι η κατανάλωση 2000 IU βιταμίνης D3 ημερησίως στην όψιμη εγκυμοσύνη, έμοιαζε αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της περιγεννητικής κατάθλιψης. Στη μελέτη τους παρατήρησαν ότι οι έγκυες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D3 των 2000 IU / ημερησίως για 2 μόνο εβδομάδες, από την 26η έως την 28η εβδομάδα της κύησης, είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D κατά τον τοκετό συγκριτικά με τις έγκυες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Ακόμη, η μελέτη τους έδειξε ότι οι έγκυες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D3, για δύο εβδομάδες, είχαν μεγαλύτερη μείωση στις βαθμολογίες της κατάθλιψης συγκριτικά με τις έγκυες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ($P = 0,01$). Μάλιστα, το ίδιο αποτέλεσμα φαινόταν και στις 4 και στις 8 εβδομάδες μετά τη γέννηση ($P < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της βαθμολογίας της κατάθλιψης στην έναρξη της μελέτης και πριν από τη λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D3 ($r = 0,13$), ($P = 0,09$).

Μία ακόμη μελέτη, των Yosae et al (2020), διερεύνησε τις επιδράσεις του ψευδάργυρου, της βιταμίνης D και της συγχορήγησής τους, έναντι ενός εικονικού φαρμάκου, πάνω στις αλλαγές της βαθμολογίας του Beck Depression Inventory II (BDI-II), στα επίπεδα της κορτιζόλης του ορού και στον νευροτροφικό παράγοντα του εγκεφάλου, σε παχύσαρκους, υπέρβαρους ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης. Παρόλο που η έρευνά τους δεν αφορούσε την περίοδο της εγκυμοσύνης, αξίζει να αναφερθούμε στα αποτελέσματά της, μιας και φαίνεται ότι η λήψη συμπληρωμάτων με ψευδάργυρο ή/και βιταμίνη D, για 12 συνολικά εβδομάδες, απέδωσε σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στη βαθμολογία BDI-II, σε παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης.

Περαιτέρω κλινικές μελέτες που να αφορούν τον ρόλο των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D ή και του ψευδαργύρου στα συμπτώματα της περιγεννητικής κατάθλιψης των εγκύων, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμες, ιδιαίτερα στις έγκυες που διατρέχουν κίνδυνο μεταγεννητικής κατάθλιψης.

5.7 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει ότι η VDD σχετίζεται με μεγαλύτερο επιπολασμό αναιμίας σε υγιείς αλλά και ασθενείς πληθυσμούς (Yuan et al 2017). Ωστόσο, έχει γίνει λιγότερη έρευνα για τη διερεύνηση αυτής της συσχέτισης, την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Οι Yuan et al (2017) αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου αναιμίας στην κύηση. Βρήκαν ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αναιμία της κύησης, αφού αυτές ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις έγκυες που έπασχαν από αναιμία συγκριτικά με τις υγιείς έγκυες. Οι έγκυες που είχαν μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D <50 nmol/L (20 ng/mL), εμφάνιζαν 80% αύξηση του κινδύνου να κάνουν αναιμία, ύστερα και από την απαραίτητη προσαρμογή των συχυτών στη μελετούμενη συσχέτιση (95% CI: 1,45-2,25) (Yuan et al 2017). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ανεπάρκεια του σιδήρου και της βιταμίνης D είναι συχνές.

Η μελέτη των Braithwaite et al (2019) προσπάθησε να προσδιορίσει αν η προγεννητική χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 επηρεάζει την κατάσταση του σιδήρου, διαμέσου της καταστολής της εψιδίνης (hepcidin) του πλάσματος ή δύναται να μειώνει τη φλεγμονή. Υποστήριξαν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D3 των 1000 IU / ημερησίως, που χορηγούνταν από τη 14η εβδομάδα κύησης ως το τέλος της, δεν φάνηκε να ασκούν καμία επίδραση στην εψιδίνη, τη φερριτίνη ή τη φλεγμονώδη κατάσταση των εγκύων, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει καμία θεραπευτική τους αξία στη μείωση της προγεννητικής ανεπάρκειας του σιδήρου.

Μια σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση των Smith & Tangpricha (2015) συνόψισε όλα τα πρόσφατα ευρήματα της αναδυόμενης σχέσης μεταξύ της βιταμίνης D και της αναιμίας, μέσω της συγκέντρωσης μηχανιστικών, επιδημιολογικών και κλινικών μελετών. Πρόσφατες μελέτες υπέδειξαν ότι αυτή η συσχέτιση μπορεί να διαφέρει ανά φυλή και εθνοτική ομάδα και πιθανότατα, να είναι ειδική για την αναιμία που οφείλεται σε φλεγμονή. Ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται αυτή η συσχέτιση περιλαμβάνει τη μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών από τη βιταμίνη D και την άμεση καταστολή της μεταγραφής του mRNA της εψιδίνης.

Αρχικά, οι Smith et al (2017) θεώρησαν ότι αρκούσε μία και μόνο υψηλή δόση, των 250.000 IU βιταμίνης D3, για να μειώσει την ηπακιδίνη, 1 εβδομάδα μετά τη λήψη (P =0,005, 95% CI: 0,11-0,62). Εν τέλει, η υψηλή αυτή δόση δεν φάνηκε να έχει καμία επίδραση στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες του πλάσματος (IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1) ή τη φερριτίνη του ορού. Επιπλέον, αυτή η μελέτη αφορούσε υγιείς ενήλικες και όχι έγκυες. Επομένως, σε καμία περίπτωση δεν μπορούμε να αναγάγουμε τα όποια αποτελέσματα - συμπεράσματα για την περίοδο της εγκυμοσύνης. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία ότι η βιταμίνη D μπορεί να είναι προστατευτική έναντι της αναιμίας, υποστηρίζοντας πως βοηθά την ερυθροποίηση. Άλλες ασβεστοτροπικές ορμόνες, συμπεριλαμβανομένου του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 και της παραθυρεοειδούς ορμόνης, έχουν επίσης φανεί να σχετίζονται με την ομοίωση και την ερυθροποίηση του σιδήρου. Οι πρόσφατες πρόοδοι στην κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ της βιταμίνης D και της αναιμίας υποδηλώνουν ότι η διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων της 25(OH)D μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη της αναιμίας, ιδιαίτερα σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης D ως μελλοντική προσέγγιση για τη θεραπεία της αναιμίας.

5.8 BITAMINΗ D ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ

Τα στοιχεία υποστηρίζουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της βακτηριακής κολπίτιδας [Bacterial Vaginosis / (BV)] κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τόσο το κολπικό μικροβίωμα όσο και η κατάσταση της βιταμίνης D συσχετίζονται με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες αφρικανικής καταγωγής είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν BV, να έχουν έλλειψη βιταμίνης D καθώς επίσης και, να εμφανίζουν ορισμένες επιπλοκές στην εγκυμοσύνη (Jefferson et al 2019). Οι Jefferson et al (2019) διαπίστωσαν πως ορισμένα βακτήρια φαίνεται να σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του πλάσματος. Ωστόσο, μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη των Powel et al (2019) που διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ της BV και των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη, κατέληξε στο συμπέρασμα πως ούτε η βελτίωση της μητρικής VDD στην αρχή της εγκυμοσύνης αλλά ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ήταν ικανές να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης της BV. Μάλιστα, κάποια από τα σοβαρά, ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης όπως ο ΡΤΒ και οι υπερτασικές διαταραχές είχαν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης και στις έγκυες με BV και σε αυτές χωρίς. Γι αυτόν τον λόγο, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων κλινικών μελετών, προς αποσαφήνιση της παραπάνω συσχέτισης.

5.9 ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

5.9.1 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ DNA ΕΓΚΥΩΝ - ΕΜΒΡΥΩΝ - ΑΠΟΓΟΝΩΝ

Οι μητέρες και τα βρέφη διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για VDD. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάζει τη μεθυλίωση του DNA της μητέρας και του βρέφους είναι ελάχιστα κατανοητοί (Anderson et al 2018). Οι Anderson et al (2018) ποσοτικοποίησαν τις επιδράσεις του συμπληρώματος της βιταμίνης D3 στη μεθυλίωση του DNA, σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες αλλά και στα θηλάζοντα βρέφη τους. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από τη μητέρα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, μεταβάλλει τη μεθυλίωση του DNA τους αλλά και των θηλαζόντων βρεφών τους. Πιο συγκεκριμένα, οι μητέρες που λάμβαναν στην κύηση συμπλήρωμα βιταμίνης D των 3.800 IU, καθημερινά, από το τέλος του δευτέρου τριμήνου έως και 4-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό, παρουσίασαν κέρδος στην απώλεια μεθυλίωσης συγκριτικά με αυτές που λάμβαναν μια μικρότερη δόση συμπληρώματος των 400 IU. Τα γονίδια που εμφανίζουν διαφορετική μεθυλίωση έχουν χαρτογραφηθεί πιο έντονα, στις μεταβολικές διεργασίες του κολλαγόνου και στη ρύθμιση της απόπτωσης. Στα ίδια ευρήματα κατέληξε κι η μελέτη των Curtis et al (2019), η οποία έλεγξε την υπόθεση, τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση, να ευθύνονται για τη μειωμένη περιγεννητική μεθυλίωση του DNA, στον τόπο του ρετινοειδούς-υποδοχέα-άλφα (RXRA). Αυτοί έκαναν μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία χορηγούσαν είτε 1000 IU / ημερησίως συμπλήρωμα βιταμίνης D3 ή εικονικό φάρμακο, από τη 14η εβδομάδα της κύησης έως τον τοκετό. Συνολικά, αυτοί βρήκαν πως τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA ήταν σημαντικά χαμηλότερα στον ομφάλιο λώρο, σε νεογνά που οι μητέρες τους λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D3. Ωστόσο, απαιτείται πρόσθετη έρευνα για την πλήρη αποσαφήνιση των βραχυπρόθεσμων και των μακροπρόθεσμων βιολογικών επιδράσεων των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, σε ποικίλες δόσεις, κάτι που θα μπορούσε να έχει σημαντικές συνέπειες στη θέσπιση κλινικών συστάσεων, για την προγεννητική και την περιγεννητική προαγωγή της υγείας των απογόνων (Anderson et al 2018).

5.9.2 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Η ρύθμιση και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, μπορεί να επηρεάζει τους παράγοντες κινδύνου και τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την εμφάνιση του άσθματος στη μετέπειτα ζωή (Hornsby et al 2018). Η βιταμίνη D είναι ένας καλά αναγνωρισμένος ανοσοποιητικός ρυθμιστής και η ανεπάρκειά της, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θεωρείται πως επηρεάζει την ανάπτυξη της νόσου στους απογόνους.

Η μελέτη των Hornsby et al (2018) επιδίωξε να διερευνήσει την επίδραση των μητρικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D3, μιας υψηλής δόσης των 4.400 IU / ημερησίως έναντι μιας χαμηλής δόσης των 400 IU / ημερησίως, στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D3 των 4400 IU ξεκινούσαν μια ενισχυμένη, ευρέως φάσματος, προφλεγμονώδη απόκριση της κυτοκίνης των μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος του ομφάλιου λώρου, με μέση αύξηση 1,7 έως 2,1 φορές αλλά και των επιπέδων αρκετών άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών (GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8) (P =0,0009). Η μελέτη των Motamed et al (2019) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 πάνω στους βιοδείκτες της φλεγμονής, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτοί βρήκαν ότι οι έγκυες που λάμβαναν 2000 IU / ημερησίως βιταμίνης D3, αύξαναν αποτελεσματικότερα τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην κυκλοφορία του αίματος και βελτίωναν ευκολότερα τους προφλεγμονώδεις δείκτες, κυρίως τον μητρικό TNF- α και την IL-6 του αίματος στον ομφάλιο λώρο συγκριτικά με τις έγκυες που λάμβαναν 1000 IU / ημερησίως συμπλήρωμα βιταμίνης D3.

Έτσι λοιπόν, απ' ότι φαίνεται, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η έκθεση σε βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού, το οποίο μπορεί να συμβάλει στην προστασία από τα αποτελέσματα που σχετίζονται με το άσθμα, συμπεριλαμβανομένων και άλλων μολύνσεων στην πρώιμη ζωή (Hornsby et al 2018).

5.9.3 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πρώιμη ζωή έχει αμφιλεγόμενο ρόλο πάνω στην παιδική αλλεργία. Οι Bunyavanich et al (2016) επιδίωξαν να αξιολογήσουν τον ρόλο που διαδραματίζει τελικά, η πρώιμη έκθεση σε βιταμίνη D, πάνω στην παιδική αλλεργική ρινίτιδα και την αλλεργική ευαισθητοποίηση. Μελετήθηκαν 1248 ζευγάρια μητέρων - παιδιών, με ελεύθερο ιστορικό ασθενειών προγεννητικά. Η έκθεση σε βιταμίνη D εκτιμήθηκε με την καταγραφή της μητρικής πρόσληψης βιταμίνης D από διαιτητικές πηγές, στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μετρήθηκαν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D του αίματος του ομφάλιου λώρου και των συγκεντρώσεων της 25(OH)D των παιδιών σχολικής ηλικίας 7-8 ετών. Διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε βιταμίνη D και της αλλεργικής ρινίτιδας ή της αλλεργικής ευαισθητοποίησης. Οι συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής πρόσληψης βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στον ορό του ομφάλιου λώρου ήταν αδύναμες έως μέτριες ($r = -0,03-0,53$). Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, για κάθε 100 IU διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης D (από τρόφιμα), υπήρχε μείωση της πιθανότητας, κατά 21%, για παιδική αλλεργική ρινίτιδα (95% CI: 0,67-0,92) καθώς επίσης και μειωμένη πιθανότητα για αλλεργική ευαισθητοποίηση κατά 20% (95% CI: 0,68-0,93). Επίσης, δεν εμφανίστηκαν συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής πρόσληψης βιταμίνης D και της αλλεργικής ρινίτιδας ή της αλλεργικής ευαισθητοποίησης των παιδιών σχολικής ηλικίας 7-8 ετών, σε καμία άλλη χρονική στιγμή, πέραν του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης.

5.9.4 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΟΞΕΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ - ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΡΙΓΜΟΥ ΣΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η πρώιμη βρεφική ηλικία είναι μια περίοδος υψηλού κινδύνου για σοβαρή οξεία αναπνευστική λοίμωξη [severe acute respiratory infection / (SARI)]. Συνήθως, η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος [lower respiratory tract infection / (LRTI)] προηγείται της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού [upper respiratory tract infection / (URTI)] και πολύ συχνά προκαλείται από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό [respiratory syncytial virus / (RSV)], τη γρίπη (A, B) και άλλα κοινά ιογενή παθογόνα (Morris et al 2016). Οι μητρικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D θα μπορούσαν να είναι ένας υποψήφιος, τροποποιησίμος, καθοριστικός παράγοντας της αντικής ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή στην πρώιμη ζωή και ίσως, να μπορούσαν να επηρεάζουν τον κίνδυνο της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη SARI, ιδιαίτερα σε χώρες με χαμηλά κοινωνικό-οικονομικά εισοδήματα και με περιορισμένη πρόσβαση στα εκάστοτε συστήματα υγείας. Εάν αποδειχθεί ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να μειώνουν τον κίνδυνο της ιογενούς SARI στη βρεφική ηλικία, τότε ίσως η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην έγκυο μητέρα, βάσει ενός προγράμματος προγεννητικής φροντίδας, θα μπορούσε να αποτελεί μια εφικτή πρωταρχική, προληπτική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των βρεφών από SARI. Πάντως, μέχρι σήμερα, εξακολουθούν να γίνονται αρκετές έρευνες, προκειμένου να φανεί η αξία της περιγεννητικής λήψης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D έναντι των εικονικών φαρμάκων (Morris et al 2016).

Οι Mirzakhani et al (2019) διερεύνησαν τον ρόλο που διαδραματίζει η προγεννητική κατάσταση της μητρικής βιταμίνης D αλλά και οι ομφαλικές συγκεντρώσεις πάνω στον κίνδυνο του άσθματος ή του επαναλαμβανόμενου συριγμού σε παιδιά ηλικίας 3 ετών. Επίσης, διερεύνησαν τον ρόλο του πατρικού αλλά και του μητρικού άσθματος, πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην εμφάνιση του άσθματος στα παιδιά. Ο υψηλότερος κίνδυνος άσθματος παρατηρήθηκε στα παιδιά που είχαν ασθματικούς και τους δύο γονείς (HR: 2,30, 95% CI: 1,35-3,84) και λιγότερο, αν μόνο η μητέρα ήταν ασθματική (aHR: 1,70 95% CI: 1,17-2,40). Επίσης, φάνηκε ότι τα παιδιά των μητέρων που είχαν επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (>30 ng/ml), στην αρχή και στο τέλος της εγκυμοσύνης, με επαρκείς ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, εμφάνιζαν χαμηλότερο κίνδυνο άσθματος και υποτροπιάζοντος συριγμού συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν ανεπαρκείς ομφαλικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D κατά τη γέννηση (HR: 0,47, 95% CI: 0,27-0,83). Συμπερασματικά, ο έλεγχος του ιστορικού των παιδιών για πατρικό και μητρικό άσθμα, η παρακολούθηση της μητρικής κατάστασης της βιταμίνης D, η διόρθωση της ανεπάρκειάς της στην αρχή της εγκυμοσύνης και η διατήρηση της επάρκειας της βιταμίνης D σε όλη την κύηση, πιθανότατα, να έχουν προληπτικό ρόλο τόσο στο άσθμα των απογόνων όσο και στον επαναλαμβανόμενο, αναπνευστικό συριγμό (Mirzakhani et al 2019).

Η μελέτη των Wolsk et al (2017) επιδίωξε να μελετήσει την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, σε άτομα διαφορετικών φυλών, καθώς επίσης και τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του κινδύνου άσθματος και υποτροπιάζοντος αναπνευστικού συριγμού στους απογόνους. Συμπεράναν ότι τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση, ιδιαίτερα σε μητέρες με αρχικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D >30 ng/ml, έδειξαν μείωση του άσθματος και του αναπνευστικού συριγμού των απογόνων μέχρι την ηλικία των 3 ετών (Wolsk et al 2017), τονίζοντας τη σημασία της πρόληψης, με σκοπό την επίτευξη υψηλότερων μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, ήδη από την αρχή της εγκυμοσύνης. Υποστηρίζοντας τα ανωτέρω, αξίζει να προσθέσουμε τα αποτελέσματα μιας ακόμη κλινικής μελέτης των Mirzakhani et al (2019), οι οποίοι έδειξαν ότι οι υψηλότερες ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D κατά τη γέννηση (>31ng/ml) συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενου

συριγμού στο πρώτο έτος ζωής των απογόνων. Μάλιστα, εντόπισαν μια ενότητα συν-εκφραζόμενων γονιδίων, τα οποία σχετίζονται με υψηλότερες ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (>31ng/ml). Υπέθεσαν πως πολύ πιθανόν, τα γονίδια αυτά να εμπλέκονται σε βιολογικές και ανοσολογικές οδούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της παθογένεσης του άσθματος. Πάντως, η κλινική μελέτη των Litonjua et al (2020) που θεώρησε ότι τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D εμφάνιζαν δράση στην ηλικία των 3 ετών, υποστήριζε πως αυτά από μόνα τους, δεν είχαν καμία προστατευτική επίδραση 6 χρόνια μετά τη γέννηση, στην επίπτωση του άσθματος και του επαναλαμβανόμενου συριγμού, στα παιδιά που διέτρεχαν κίνδυνο άσθματος. Ωστόσο, χρειάζονται κι άλλες κλινικές μελέτες, στατιστικά σημαντικές, οι οποίες θα εξετάζουν τον ρόλο της διατήρησης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D σε τιμές ≥ 30 ng/ml, ήδη από την αρχή της εγκυμοσύνης και θα μελετούν τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, υψηλότερων δόσεων, προληπτικά ή θεραπευτικά. Η κλινική μελέτη των Hjelmso et al (2020) θεώρησε πως οι μητρικές διατροφικές παρεμβάσεις, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με ιχθυέλαιο και υψηλή δόση βιταμίνης D, θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμες στη μείωση της εμφάνισης τόσο του άσθματος όσο και του αναπνευστικού συριγμού των απογόνων, πιθανότατα διαμέσου μικροβιακών επιδράσεων στην εγκυμοσύνη ή στην πρώιμη παιδική ηλικία. Είναι πολύ πιθανόν, το προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D να αποτελεί χειριστή του πρώιμου βακτηριακού αποικισμού των αεραγωγών, με απώτερα αποτελέσματα τη μικροβιακή ωρίμανση των αεραγωγών και τη σχετική αφθονία συγκεκριμένων γενετικά τροποποιημένων βακτηρίων, με αποτέλεσμα την προστασία από το άσθμα.

5.9.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ

Η προγεννητική κατάσταση της βιταμίνης D θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου αλλά και στη γνωστική και την ψυχολογική λειτουργία των απογόνων. Μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ των υψηλών μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της βελτιωμένης νευροανάπτυξης των απογόνων, αλλά καμία RCT δεν έχει διερευνήσει αυτές τις παρατηρήσεις (Sass et al 2020). Η μελέτη των Whitehouse et al (2012) προσπάθησε να προσδιορίσει τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των συμπεριφορικών, συναισθηματικών και γλωσσικών αποτελεσμάτων των απογόνων, κατά τη διάρκεια ενός κρίσιμου παράθυρου της εμβρυϊκής νευροανάπτυξης. Αυτοί προσδιόρισαν τη μητρική κατάσταση της βιταμίνης D σε ηλικία κύησης 18 εβδομάδων, ενός δείγματος 743 εγκύων. Η συμπεριφορά των απογόνων μετρήθηκε με τη λίστα ελέγχου συμπεριφοράς παιδιών στα 2, 5, 8, 10, 14 και 17 έτη. Στην έρευνά τους, φάνηκε πως στην εγκυμοσύνη, η μητρική VDD φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με τη γλωσσική δυσλειτουργία των απογόνων. Οι έγκυες με VDD και συγκεντρώσεις της 25(OH)D <46 nmol/L (18,4 ng/mL) είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο να έχουν παιδιά με σημαντικές γλωσσικές δυσκολίες συγκριτικά με τις έγκυες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D >70 nmol/L (28 ng/mL).

Έτσι, τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα μπορούσαν να μειώνουν τον κίνδυνο των γλωσσικών δυσκολιών στα παιδιά. Απ' την άλλη, οι αναλύσεις τους δεν αποκάλυψαν σημαντικές συσχετίσεις με προβλήματα συμπεριφοράς των παιδιών σε οποιαδήποτε ηλικία. Πάντως, η μελέτη των Chowdhury et al (2020) δεν φάνηκε να υποστηρίζει την ιδέα πως η κακή κατάσταση της βιταμίνης D στην πρώιμη παιδική ηλικία, θα μπορούσε να σηματοδοτεί σημαντικό περιορισμό της γνωστικής ανάπτυξης των παιδιών ηλικίας 6-9 ετών. Η μελέτη των Sass et al (2020) διερεύνησε εάν η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D υψηλής δόσης στην κύηση, βελτιώνει τη νευροανάπτυξη των απογόνων, από τη γέννηση ως την ηλικία των έξι ετών. Αυτοί χορήγησαν στις έγκυες συμπλήρωμα βιταμίνης D3 υψηλής δόσης, των 2.800 IU / ημερησίως, έναντι μιας τυπικής δόσης των 400 IU / ημερησίως, από την 24η εβδομάδα της κύησης

έως μια εβδομάδα μετά τη γέννηση. Οι νευροαναπτυξιακές αξιολογήσεις των απογόνων πραγματοποιήθηκαν σε ηλικίες από 0 έως 6 ετών. Το πρωταρχικό ενδιαφέρον αφορούσε την αξιολόγηση της γνωστικής ανάπτυξης στην ηλικία των 2,5 ετών. Άλλα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν, περιελάμβαναν την ηλικία επιτεύγματος του κινητικού ορόσημου, τη γλωσσική ανάπτυξη, τη γενική νευροανάπτυξη στην ηλικία των 3 ετών και τυχόν συναισθηματικά και συμπεριφορικά προβλήματα στην ηλικία των 6 ετών. Από τη μελέτη τους αποκλείστηκαν εκείνα τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα (<37 εβδομάδων κύησης), με χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 g) ή με νευρολογική νόσο. Εν τέλει, συμπέραναν πως τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D3 υψηλής δόσης, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, δεν φάνηκε να βελτιώνουν τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα των απογόνων, στα πρώτα 6 χρόνια της ζωής τους. Τα ευρήματά τους αποσαφήνισαν τις επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης της βιταμίνης D, που αφορούσε την νευροανάπτυξη της παιδικής ηλικίας (Sass et al 2020).

Από το σύνολο των μελετών, υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επίδραση της μητρικής VDD στη γνωστική ανάπτυξη και τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα της παιδικής ηλικίας. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση της συσχέτισης.

5.10 ΑΛΛΑ ΟΦΕΛΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

5.10.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ IVF

Η βιταμίνη D φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία των ωοθηκών, με έμφαση στη δράση της πάνω στα γονίδια που εμπλέκονται στη στεροειδογένεση, την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, το απόθεμα των ωοθηκών, τη δυσλειτουργία της ωορρηξίας που σχετίζεται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών [polycystic ovary syndrome / (PCOS)] και την απάντηση των ωοθηκών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή [assisted reproductive technology / (ART)] (Irani & Merhi 2014).

Αυξανόμενα στοιχεία ερευνών υποδηλώνουν ότι η VDD συμμετέχει στις μεταβολικές και τις ενδοκρινικές διαταραχές του συνδρόμου PCOS, στον μεταβολισμό της γλυκόζης, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στο μεταβολικό προφίλ των λιπιδίων και στη λειτουργικότητα των ορμονών σε ασθενείς με σύνδρομο PCOS.

Αξίζει να σημειωθεί ο ρόλος της δόσης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Η μελέτη των Jamilian et al (2017) πραγματοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις του συμπληρώματος βιταμίνης D στα μεταβολικά προφίλ των γυναικών με σύνδρομο PCOS. Συνολικά, η μελέτη τους έδειξε ότι η χορήγηση μιας υψηλής δόσης συμπληρώματος βιταμίνης D, για 12 εβδομάδες, σε γυναίκες που έπασχαν από σύνδρομο PCOS και ήταν ανθεκτικές στην ινσουλίνη, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης ($P = 0,02$), του ελεύθερου δείκτη των ανδρογόνων [free androgen index / (FAI)] ($P = 0,04$), της τριχοφυΐας ($P = 0,001$) και της αύξησης της ευαισθησίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [high-sensitivity C-reactive protein / (hs-CRP)] ($P = 0,01$). Τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε γυναίκες με PCOS φάνηκαν, όταν η ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση ενός συμπληρώματος βιταμίνης D, των 4.000 IU, για 12 εβδομάδες, παρουσίαζε σημαντική αύξηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης του φύλου [sex hormone-binding globulin / (SHBG)] ($P < 0,001$) και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (total antioxidant capacity / (TAC)] ($P < 0,001$) συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες που λάμβαναν χαμηλότερες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Συγκεντρώσεις της 25(OH)D < 30 ng/ml θεωρούνται ανεξάρτητος αρνητικός, προγνωστικός παράγοντας για την επίτευξη εγκυμοσύνης και γέννησης ενός ζώντος νεογνού, ύστερα από την πρόκληση ωορρηξίας (Pal et al 2016). Φαίνεται ότι η βιταμίνη D συμμετέχει ενεργά τόσο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων όσο και στην ωχρινοποίησή τους, καθώς μεταβάλλει τη σηματοδότηση της αντι-μυλλέριου ορμόνης [Anti-Mullerian Hormone / (AMH)], την ευαισθησία της θυλακιοτρόπου ορμόνης [follicle stimulation hormone / (FSH)] και την παραγωγή και απελευθέρωση της προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο. Από έρευνες έχει φανεί ότι οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D συσχετίζονται θετικά με την AMH. Μάλιστα, γυναίκες που πάσχουν από VDD και γι αυτόν τον λόγο, λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, μπορεί να καταστείλουν τις εποχιακές αλλαγές της AMH στον ορό. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο PCOS και έχουν VDD, μειώνουν τα ασυνήθιστα αυξημένα επίπεδα της AMH στον ορό, αφήνοντας να εννοηθεί ότι πιθανότατα, η βιταμίνη D βελτιώνει την ωοθυλακιογένεση. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στα ποσοστά της κύησης, έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση (Irani & Merhi 2014).

Η πιθανότητα εγκυμοσύνης μειώνεται σημαντικά, σε γυναίκες που πάσχουν από VDD και έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο PCOS, κάτι που μπορεί να σχετίζεται με την επίδραση της βιταμίνης D στις μεταβολικές ανωμαλίες αυτών των ασθενών. Θεωρητικά, τα συμπληρώματα βιταμίνης D επηρεάζουν το μεταβολικό προφίλ των συγκεκριμένων ασθενών και εμμέσως, μπορεί να επηρεάζουν τη γονιμότητα και τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης [In vitro fertilization / (IVF)]. Κρίνεται αναγκαίο, να καθοριστεί ο ρόλος των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D

πάνω στα επίπεδα της AMH, στο μεταβολικό προφίλ και στη γονιδιακή έκφραση του μεταβολισμού της ινσουλίνης και των λιπιδίων, σε στειρές γυναίκες με PCOS, υποψήφιες για IVF. Για τον σκοπό αυτό, οι Dastorani et al (2018) διεξήγαγαν κλινική μελέτη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε 40 στειρές γυναίκες ηλικίας 18 - 40 ετών με σύνδρομο PCOS, οι οποίες ήταν υποψήφιες για IVF. Οι συμμετέχουσες τοποθετήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες και λάμβαναν είτε συμπλήρωμα βιταμίνης D των 50.000 IU ή εικονικό φάρμακο, κάθε δεύτερη εβδομάδα, για συνολικά 8 εβδομάδες. Συνολικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποστήριξαν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D των 50.000 IU, κάθε δεύτερη εβδομάδα, για συνολικά 8 εβδομάδες, έχουν ευεργετικά αποτελέσματα τόσο πάνω στον μεταβολισμό της ινσουλίνης όσο και πάνω στο λιπιδικό προφίλ των υπογόνιμων γυναικών με PCOS, που είναι υποψήφιες για IVF. Αυτά τα οφέλη μπορεί να μην είναι εμφανή σε γυναίκες με επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Παρ' όλα αυτά, κι ενώ η βιταμίνη D φαίνεται να σχετίζεται με τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου PCOS όπως την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αποτελέσματα κάποιων RCTs δείχνουν ασάφεια. Η μελέτη των Trummer et al (2019) διερεύνησε τη συσχέτιση της κατάστασης της βιταμίνης D με την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου PCOS. Αυτοί θεώρησαν πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν είχε σημαντική επίδραση στις μεταβολικές και τις ενδοκρινικές παραμέτρους του συνδρόμου PCOS, με εξαίρεση τη μειωμένη γλυκόζη του πλάσματος στα πρώτα 60 λεπτά, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης, από του στόματος [oral glucose tolerance test / (OGTT)].

Οι Jensen et al (2018) μελέτησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D υψηλής δόσης, σε 1.247 στειρούς άντρες με συγκεντρώσεις της 25(OH)D <50 nmol/L (20 ng/mL). Τούς χορηγήθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D₃ των 300.000 IU εφάπαξ και των 1.400 IU / ημερησίως, μαζί με 500 mg ασβεστίου, για 150 ημέρες. Μολονότι, η λήψη υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν φάνηκε να βελτιώνει την ποιότητα και τις παραμέτρους του σπέρματος των υπογόνιμων ανδρών με VDD, ο θετικός αντίκτυπος των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων ήταν υψηλότερος στα ζευγάρια που ο άνδρας ανήκε στην ομάδα θεραπείας, μιας και οι αυτόματες εγκυμοσύνες αυτών των ζευγαριών αυξήθηκαν από το 2,4% (των ζευγαριών που ο άνδρας δεν ανήκε στην ομάδα θεραπείας) στο 7,3% (στα ζευγάρια που ο άνδρας ανήκε στην ομάδα θεραπείας). Η ίδια μελέτη αποκάλυψε, ότι η θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D, που έλαβε μια υποομάδα oligoζωοσπερμικών ανδρών, αύξησε την πιθανότητα γέννησης ενός ζώντος νεογνού (35,6% έναντι 18,3%). Παρόλο που δεν γνωρίζουμε ακόμη τον μηχανισμό δράσης, αυτό μπορεί να έχει κλινική σημασία στην αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της IVF.

Πάντως, απαιτούνται αρκετές κλινικές αλλά και παρατηρητικές μελέτες, ώστε να αποκαλυφθούν οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους η βιταμίνη D έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο σύνδρομο PCOS στους υπογόνιμους άνδρες και τελικώς, στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Είναι ολοφάνερο πως δεν είναι ευκρινές, τι οδηγεί στην αύξηση των ποσοστών της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που έκαναν IVF και ταυτόχρονα λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες ή μέταλλα. Δεν γνωρίζουμε αν τα συμπληρώματα βιταμίνης D οδηγούν μόνο, στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ αυτών των γυναικών ή και στην ταυτόχρονη μείωση του οξειδωτικού τους στρες. Αποδεδειγμένα, κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας με ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος [intracytoplasmic sperm injection / (ICSI)], η πρόκληση ωορρηξίας δημιουργεί οξειδωτικό στρες (Fatemi et al 2017). Επίσης, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο PCOS εμφανίζουν υψηλότερους οξειδωτικούς δείκτες (Fatemi et al 2017). Επειδή λοιπόν, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι πειστικά, σχετικά με το ποια αντιοξειδωτικά συμπληρώματα έχουν τη δυνατότητα να ξεπερνούν το οξειδωτικό στρες των ατόμων με σύνδρομο PCOS, η μελέτη των Fatemi et al (2017) διερεύνησε τον πιθανό ρόλο της συνδυασμένης χορήγησης

των συμπληρωμάτων βιταμίνης E και D στα αποτελέσματα της ICSI (αριθμός και ποιότητα ωαρίων, αριθμός και ποιότητα εμβρύων, ποσοστά εγκυμοσύνης), σε γυναίκες με σύνδρομο PCOS. Τα ευρήματά τους δεν υποστήριξαν τη θεωρία ότι οι βιταμίνες E και D3 μπορεί να παίζουν κάποιον αντιοξειδωτικό ρόλο, διαμέσου ενός μηχανισμού, στα ποσοστά επιτυχίας της IVF. Η μελέτη των Ostadmohammadi et al (2019) προσπάθησε να προσδιορίσει την επίδραση της συγχορήγησης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D με προβιοτικά στην ψυχική υγεία, τις παραμέτρους του ορμονικού, του φλεγμονώδους και του οξειδωτικού στρες των γυναικών με σύνδρομο PCOS. Συνολικά, σε γυναίκες με PCOS, η συγχορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και προβιοτικών, για 12 εβδομάδες, είχε ευεργετικές επιδράσεις στις παραμέτρους της ψυχικής υγείας, την ολική τεστοστερόνη του ορού, την υπερτρίχωση, τα επίπεδα της hs-CRP, τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα TAC του πλάσματος, τα επίπεδα της ολικής γλουταθειώνης [total glutathione / (GSH)] και της μηλονοδιαλδεύδης [malondialdehyde / (MDA)]. Οπωσδήποτε, θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω, ο ρόλος της συγχορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D με τα προβιοτικά.

5.10.2 ΩΦΕΛΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΟΣΤΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Μέχρι σήμερα, γνωρίζουμε πολύ λίγα για την οστική πυκνότητα [bone mineral density / (BMD)] των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πλέον, η πρόοδος της τεχνολογίας, με τις χαμηλότερες εκπομπές ακτινοβολίας από όργανα απορρόφησης ακτίνων X διπλής ενέργειας, επιτρέπει την ασφαλή μέτρηση της BMD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Wei et al 2017). Οι Wei et al (2017) αξιολόγησαν τη μητρική κατάσταση της βιταμίνης D διαφορετικών φυλετικών / εθνοτικών καταβολών πάνω στη μητρική BMD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα ευρήματά τους δεν υποστήριξαν την επίδραση της δόσης του συμπληρώματος βιταμίνης D στην υγεία των οστών, ενώ αντιθέτως, θεώρησαν ότι η φυλή / εθνικότητα και ο ΔΜΣ παίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία των οστών της εγκυμοσύνης. Υποστήριξαν δε, ότι δεν υπάρχει καμία δοσολογική επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D των 400, 2.000 ή 4.000 IU / ημερησίως, πάνω στο BMD και στο περιεχόμενο των μεταλλικών στοιχείων [bone mineral contents / (BMCs)] της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου οστού των εγκύων. Οι Diogenes et al (2021) διερεύνησαν τις αλλαγές της μητρικής οστικής μάζας σε μια ομάδα εγκύων εφήβων από τη Βραζιλία, κατά τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου μαζί, από έγκυες έφηβες μητέρες, μείωσε το μέγεθος της οστικής απώλειας του αυχένα του μηριαίου οστού, από τις 5 έως τις 20 εβδομάδες μετά τον τοκετό, χωρίς καμία περαιτέρω επίδραση στις μητρικές οστικές αλλαγές, 1 έτος μετά τον τοκετό. Ωστόσο, η μελέτη τους έδειξε πως δεν υπάρχει παρατεταμένη επίδραση των συμπληρωμάτων Ca και βιταμίνης D που δοκιμάστηκαν. Οι Normado et al (2016) θεώρησαν πως τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D μαζί, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλληλεπιδρούν με πολυμορφισμούς στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου, που επηρεάζει την οστική απώλεια μετά τον τοκετό, ιδιαίτερα σε έφηβες έγκυες. Πιο συγκεκριμένα, αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς γονιδίων (1521 GG / 1012 AA), τα οποία επηρεάζουν την απώλεια των οστών. Η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D μαζί, φαίνεται πως μπλοκάρει τη δράση τους. Οπωσδήποτε, απαιτούνται κι άλλες μελέτες προς αποσαφήνιση της παραπάνω συσχέτισης.

5.10.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η μελέτη των Khan et al (2016) προσπάθησε να προσδιορίσει εάν υπάρχει οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντικής υγείας και της VDD των εγκύων. Ωστόσο, δεν παρατήρησαν καμία συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων της βιταμίνης D και της περιοδοντικής νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό. Οι Khan et al (2017) προσδιόρισαν τα προφίλ των κυτοκινών του σάλιου των IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ και IL-17 εγκύων γυναικών, με σκοπό να καθορίσουν εάν αυτά τα

προφίλ αλλάζουν, έπειτα από τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Εν τέλει, δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της VDD και της περιοδοντικής νόσου στο δείγμα εγκύων γυναικών που μελέτησαν. Καμία από τις κυτοκίνες του σάλιου των εγκύων γυναικών δεν έδειξε σημαντική αλλαγή, έπειτα από έξι μήνες χρήσης ενός συμπληρώματος βιταμίνης D των 4.000 IU / ημερησίως, που χορηγούνταν από τις 12 - 16 εβδομάδες κύησης έως και το τέλος της.

5.10.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης (Moller et al 2012). Η μελέτη των Moller et al (2012) προσπάθησε να διευκρινίσει περαιτέρω, τις επιδράσεις των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, πριν από τη σύλληψη, στις πιθανότητες εγκυμοσύνης αλλά και τις επιδράσεις των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στον κίνδυνο αποβολής, στο βάρος και το μήκος γέννησης, τη βαθμολογία Apgar και την περίμετρο της κεφαλής των νεογέννητων. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D πριν από τη σύλληψη, φάνηκε να μη συσχετίζονται με τις αποβολές του δευτέρου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, οι γυναίκες που απέβαλλαν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D <50 nmol/l (20 ng/mL) συγκριτικά με γυναίκες που δεν είχαν αποβάλλει, σε μετρήσεις που έγιναν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (P =0,03). Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D δεν φάνηκε να επηρεάζουν τη γονιμότητα ή τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, αν και οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο όψιμης αποβολής.

Για την αποσαφήνιση της παραπάνω συσχέτισης, είναι απαραίτητες περισσότερες προοπτικές μελέτες.

5.10.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ COVID-19

Στα τέλη του 2019, ο νέος κορωνοϊός (COVID-19) εντοπίστηκε στην πόλη Wuhan και στη συνέχεια, εξαπλώθηκε ταχύτατα στον υπόλοιπο κόσμο. Σήμερα, υπάρχουν πολλές θεραπευτικές προτάσεις για την αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας, αλλά καμία από αυτές δεν μπορεί να αντισταθμίσει τη μόλυνση αποτελεσματικά. Έως τώρα, οι μελέτες που αφορούν τη λοίμωξη από τον COVID-19 και την εγκυμοσύνη είναι λίγες και με μικρό αριθμό ασθενών (Espinola et al 2021).

Η επιστημονική βιβλιογραφία αναφέρει πως η νόσηση με COVID-19 συνοδεύεται από μια υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της ενεργοποίησης των ιντερλευκινών-6 (IL-6). Απ' αυτή την άποψη, η δυνατότητα ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος αντιπροσωπεύει μια πιθανή στρατηγική για την αντιμετώπιση της εμφάνισης των συμπτωμάτων του COVID-19 (Espinola et al 2021). Γνωρίζουμε ότι η βιταμίνη D ρυθμίζει την έμφυτη και την επίκτητη ανοσοαπόκριση και μειώνει την έκφραση της IL-8 στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα (Espinola et al 2021). Επιπλέον, η βιταμίνη D φαίνεται να εμπλέκεται στην προστασία του ξενιστή από διαφορετικά είδη ιών, ρυθμίζοντας την ενεργοποίηση και την απελευθέρωση κυτοκινών (Espinola et al 2021). Η VDD δείχνει αυξημένη ευαισθησία σε οξείες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των διαταραγμένων πνευμονικών λειτουργιών αλλά και της αυξημένης συχνότητας φλεγμονωδών νόσων (Ahmad et al 2021). Σχεδόν όλες οι πνευμονικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της οξείας πνευμονικής βλάβης, της κυστικής ίνωσης, του άσθματος, της χρόνιας αναπνευστικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), της πνευμονίας και της φυματίωσης είναι φλεγμονώδεις (Ahmad et al 2021). Μελέτες έχουν δείξει ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ της VDD και της εξέλιξης των πνευμονικών διαταραχών. Ωστόσο, ο υποκειμενικός μηχανισμός είναι ακόμη

άγνωστος. Η βιταμίνη D φαίνεται να έχει ανασταλτική επίδραση στην πνευμονική φλεγμονή ενώ ταυτόχρονα, ισχυροποιεί την έμφυτη άμυνα του ανοσοποιητικού, επηρεάζοντας έντονα τις λειτουργίες των φλεγμονωδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των μονοκυττάρων / μακροφάγων, των T κυττάρων, των B κυττάρων και των δομικών επιθηλιακών κυττάρων (Ahmad et al 2021).

Πέραν της βιταμίνης D, η μυο-ινοσιτόλη ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση της IL-6. Η επιστημονική κοινότητα θα πρέπει να διερευνήσει τη χρήση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D και της μυο-ινοσιτόλης, ως μια πιθανή προληπτική θεραπεία στα συμπτώματα του COVID-19. Οι Lanham-New et al (2020) προσπάθησαν να παράσχουν μια ισορροπημένη επιστημονική άποψη για τη βιταμίνη D, τον ιό SARS-CoV-2 και τη νόσο COVID-19. Οι ασθενείς που νοσούν με COVID-19, μπορεί πράγματι, να έχουν ανάγκη τα συμπληρώματα της βιταμίνης D, τα οποία πιθανότατα είναι απαραίτητα είτε για την κάλυψη της διατροφικής τους πρόσληψης ή για την αντιμετώπιση της VDD. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ισχυρά επιστημονικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι πολύ υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D, που υπερβαίνουν το ανώτερο συνιστώμενο επίπεδο πρόσληψης, θα είναι ευεργετικές για την πρόληψη ή τη θεραπεία του COVID-19 (Lanham-New et al 2020). Υπάρχουν αποδεδειγμένοι κίνδυνοι για την υγεία από την υπερβολική πρόσληψη της βιταμίνης D, ειδικά για τα άτομα που πάσχουν από άλλα προβλήματα υγείας όπως η μειωμένη νεφρική λειτουργία (Lanham-New et al 2020). Προς το παρόν, τα επιστημονικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την πρόληψη ή τη θεραπεία του COVID-19 είναι ασαφή. Έτσι, λόγω της έλλειψης περαιτέρω δεδομένων, η τήρηση των υφιστάμενων εθνικών οδηγιών για τη λήψη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, με σκοπό την πρόληψη της VDD, που βασίζεται κυρίως στη διατήρηση της μυοσκελετικής υγείας, φαίνεται η πιο κατάλληλη (Raisi-Estabragh et al 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΟΥ GDM

6.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε μόνο, πρωτότυπες SRs [systematic reviews / (SRs)] που αξιολογούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες [randomized controlled trials / (RCTs)]. Αυτές παρουσίαζαν και διερευνούσαν τον ρόλο της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες ή μέταλλα, σε έγκυες που έπασχαν από GDM, σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης. Στις υπό μελέτη SRs, οι έγκυες λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, μόνα τους ή μαζί με μέταλλα (Ca, Mg, Zn) ή προβιοτικά, σε οποιαδήποτε θεραπευτική δόση, με διαφορετικούς τρόπους χορήγησης και με διαφορετική μορφή βιταμίνης D (D2, D3) συγκρινόμενα πάντα, με κάποιο εικονικό φάρμακο. Αξιολογήσαμε και διαβάσαμε τους τίτλους, τις περιλήψεις και ολόκληρα τα κείμενα που παραθέτονταν, προκειμένου να μπορούμε να αξιολογήσουμε ποιες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας.

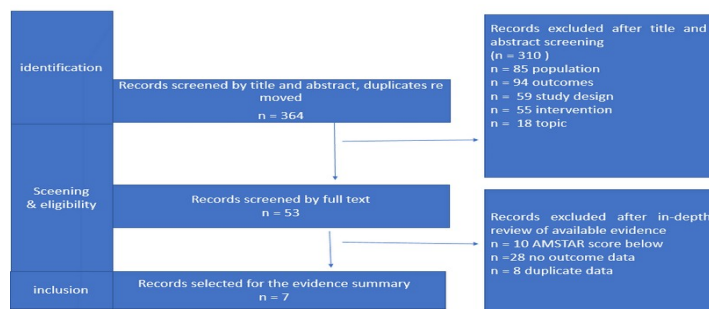
6.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Τα κριτήρια συμμετοχής σε αυτή τη μελέτη ήταν SRs που περιλάμβαναν RCTs, από το 2016 έως το 2021, οι οποίες παρείχαν δεδομένα σχετικά με τη διαμόρφωση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D σε έγκυες με GDM, έπειτα από τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες, μέταλλα (Ca, Mg, Zn) ή προβιοτικά. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν μελέτες που δεν είχαν δημοσιευτεί στα αγγλικά, μελέτες σε ζώα, μελέτες βιολογικών υγρών πέραν του αίματος και μελέτες που δεν ήταν οι κύριες ή αφορούσαν μελέτες περιπτώσεων.

6.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στις αρχές Σεπτεμβρίου του 2022, πραγματοποιήσαμε έρευνα για την αναζήτηση και τον εντοπισμό των καταλληλότερων SRs, οι οποίες περιλάμβαναν RCTs που διερευνούσαν τη σχέση μεταξύ των χορηγούμενων συμπληρωμάτων βιταμίνης D με τον GDM και τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Το χρονικό πλαίσιο της αναζήτησής μας αφορούσε δημοσιεύσεις από το 2016 έως το 2021. Η αναζήτηση έγινε σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως το PubMed / MEDLINE, το Google Scholar, το Web of Science, το Science Direct, το Embase, το Cochrane, το Crossref και το CAS. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: εγκυμοσύνη (pregnancy), συμπληρώματα βιταμίνης D (vitamin D supplementation) και σακχαρώδης διαβήτης κύησης [gestational diabetes mellitus / (GDM)].

Έγινε μια λεπτομερής, συστηματική αναζήτηση των καταλληλότερων άρθρων από διεθνείς βάσεις δεδομένων. Ανευρέθηκαν 364 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια της αναζήτησής μας, αφού προηγουμένως αφαιρέσαμε αυτά που είχαν δημοσιευτεί διπλή φορά. Από αυτά αφαιρέθηκαν 310 άρθρα λόγω του τίτλου ή των περιλήψεών τους, μιας και αφορούσαν διαφορετικό ερευνητικό αντικείμενο από αυτό που θέλαμε να μελετήσουμε. Διαβάσαμε 53 άρθρα, βάσει του πλήρους άρθρου τους, τα οποία τηρούσαν όλα τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Εν τέλει, κρατήσαμε επτά SR από RCTs που σχετίζονταν με τις υπό εξέταση μεταβλητές και παρείχαν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία.



6.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΑΡΘΡΩΝ

Η μελέτη μας αφορούσε την ανεύρεση και την αξιολόγηση των πιο πολύτιμων SRs. Αυτό πραγματοποιήθηκε βάσει των κριτηρίων βαθμολόγησης της κλίμακας αξιολόγησης πολλαπλών συστηματικών ανασκοπήσεων AMSTAR [Assessment of multiple systematic reviews / (AMSTAR)] (Shea et al 2009). Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αξιολογήθηκαν από δύο ερευνητές για τη βελτίωση της ποιότητας της έρευνας.

Δύο από τους συγγραφείς αυτής της ανασκόπησης έλεγξαν χωριστά τους τίτλους, τις περιλήψεις και τα πλήρη κείμενα των μελετών που χρησιμοποιήσαμε και σχετίζονταν με το αντικείμενο της δικής μας μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη τα προκαθορισμένα κριτήρια συμμετοχής (Σχήμα 6.1). Οι ίδιοι συγγραφείς αξιολόγησαν τις SRs που συμπεριλήφθηκαν ως προς την ποιότητά τους, χρησιμοποιώντας την κλίμακα βαθμολόγησης AMSTAR. Κατά την άποψη των ερευνητών, αξιολογήθηκαν οι πιο πρωτότυπες και πιο αξιόλογες SRs, δίνοντας έμφαση σε αυτές που η βαθμολογία τους ήταν μεσαία και υψηλή.

6.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Υπό τη διεξαγωγή αυτής της διατριβής, πραγματοποιήσαμε μια SR άλλων SRs με RCTs. Προσπαθήσαμε να αποσαφηνίσουμε τις αντικρουόμενες απόψεις που αφορούν την ύπαρξη τυχόν συσχέτισης μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του μεταβολισμού της γλυκόζης στην κύηση. Αξιολογήσαμε τον ρόλο των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εμφάνιση του GDM αλλά και τη συμβολή των χορηγούμενων συμπληρωμάτων βιταμίνης D, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα συμπληρώματα βιταμινών ή μετάλλων όπως του ασβεστίου (Ca), του μαγνησίου (Mg), του Ψευδαργύρου (Zn) ή ακόμα και των προβιοτικών στην πρόληψη ή τη βελτίωση των ανεπιθύμητων περιγεννητικών επιπτώσεων του GDM, σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως οι έγκυες με GDM που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D των 1000-4762 IU / ημέρα, βελτίωσαν τους γλυκαιμικούς τους δείκτες (Ojo et al 2019). Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες ήταν αποτελεσματική στα κύρια μέτρα έκβασης του GDM όπως τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας [fasting blood glucose / (FBG)] (Ojo et al 2019), (Zhang et al 2018), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη [glycosylated hemoglobin / (HbA1c)], την ινσουλίνη του ορού (Ojo et al 2019) και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη [Homeostasis Model of Assessment for insulin resistance / (HOMA-IR)] (Wang et al 2021), (Zhang et al 2018) (Πίνακας 6.1). Επιπλέον, παρουσιάζονταν βελτιωμένοι οι δείκτες του λιπιδικού τους προφίλ όπως της ολικής χοληστερόλης του ορού [total cholesterol / (TC)], των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας [low density lipoprotein / (LDL)], των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας [high density lipoprotein / (HDL)] και του προσδιορισμού της υψηλής ευαισθησίας της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [high sensitivity C-reactive

protein / (hs-CRP)] (Jahanjoo et al 2018). Επίσης, η χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε έγκυες με διαγνωσμένο GDM φάνηκε να μειώνει σημαντικά, τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό. Παρατηρήθηκε μείωση των δυσμενών, ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της ΚΤ και της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του τοκετού (Wang et al 2021) αλλά και των ανεπιθύμητων νεογνικών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένης της νεογνικής υπερχοληρυθριναιμίας (Wang et al 2021), (Jahanjoo et al 2018), των πολύ μεγάλων παιδιών (Wang et al 2021), του πολυ-υδραμνίου (Wang et al 2021) και του PTB (Wang et al 2021) (Πίνακας 6.1). Ωστόσο, παρότι οι προαναφερθείσες μελέτες ήταν αξιόλογες, είχαν ταυτόχρονα και αρκετούς περιορισμούς σχετικά με τον μεθοδολογικό τους σχεδιασμό.

Η SR των Ojo et al (2019) περιλάμβανε περιορισμένο αριθμό μελετών και μικρό αριθμό συμμετεχόντων, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη πιθανότητα λάθους και μικρότερη ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Η SR των Wang et al (2021) παρότι θεωρούνταν αρκετά αξιόπιστη, μιας και περιλάμβανε μεγάλο μέγεθος δείγματος, μέτρια ποιότητα και σχετικά χαμηλή ετερογένεια των RCTs της, αυτές οι RCTs που αξιολογούσε διέφεραν ως προς τις δόσεις, την οδό χορήγησης και τη διάρκεια της παρέμβασης των χορηγούμενων συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Οι παρεμβάσεις αφορούσαν είτε μόνο τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή συνδυασμό συμπληρωμάτων βιταμίνης D με άλλα συμπληρώματα βιταμινών ή ανόργανων συστατικών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, να επικρατεί σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, σχετικά με το ποιο από όλα τα χορηγούμενα συμπληρώματα επέφερε τελικά, τις όποιες ευεργετικές επιδράσεις, πάνω στον GDM αλλά και στα μητρικά και νεογνικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Επίσης, πολύ συχνά, οι εκάστοτε RCTs εξέταζαν τη χορήγηση διαφορετικών δόσεων συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες με GDM.

Η μελέτη μας έδειξε πως στις έγκυες, η ημερήσια χορήγηση είτε μιας χορηγούμενης δόσης βιταμίνης D <800 IU ή μιας δόσης βιταμίνης D ≥800 IU, φαινόταν να βελτιώνει την FPG, τον HOMA-IR, τον κίνδυνο της ΚΤ και του PTB. Ωστόσο, όταν η ημερήσια χορηγούμενη δόση του συμπληρώματος βιταμίνης D ήταν <800 IU δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις στη νεογνική υπογλυκαιμία και στα μεγάλα σε μέγεθος νεογνά. Η ποικιλία της διάρκειας της παρέμβασης δεν φάνηκε να επηρεάζει τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D πάνω στη μητρική FPG, στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης του ορού, στον HOMA-IR αλλά και στη νεογνική υπογλυκαιμία. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η από του στόματος χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, φαίνεται να μειώνει επιπλέον, την FPG συγκριτικά με την ενδομυϊκή χορήγηση (IM) της βιταμίνης D. Ωστόσο, αυτό μπορεί να οφειλόταν στο γεγονός πως στη μελέτη μας υπήρχαν μόνο δύο SRs που αφορούσαν IM χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D αλλά και στο γεγονός πως η ομάδα της IM χορήγησης είχε παχύσαρκους συμμετέχοντες, με ΔΜΣ: $28,9 \pm 4,8$, κάτι που πολύ πιθανόν, να επηρέαζε τη δράση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D πάνω στην ομοιόσταση της γλυκόζης και της ινσουλίνης.

Επιπλέον, αξίζει να αναφέρουμε την επίδραση κι άλλων μορφών χορηγούμενων συμπληρωμάτων, πέραν της βιταμίνης D, όπως των βιταμινών ή των μετάλλων, που μπορεί να έχουν δράση πάνω στον μεταβολισμό της γλυκόζης των εγκύων που πάσχουν από GDM. Οι Jin et al (2020) παρατήρησαν πως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, το Mg, η βιταμίνη D, ο Zn και τα προβιοτικά είναι πολύ πιο ωφέλιμα στη βελτίωση της FBG, της ινσουλίνης του ορού και του HOMA-IR από ένα εικονικό φάρμακο. Η χορήγηση ενός συμπληρώματος βιταμίνης D φαινόταν να είναι πιο ωφέλιμη στη βελτίωση της FPG από τη χορήγηση συμπληρωμάτων με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, με Zn, με προβιοτικά ή με κάποιο εικονικό φάρμακο ενώ η λήψη του Mg φαινόταν να είναι πιο ευεργετική στη μείωση της ινσουλίνης του ορού συγκριτικά με τα προβιοτικά (Jin et al 2020). Συμπερασματικά, η μελέτη των Jin et al (2020) έδειξε πως η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, μειώνει σημαντικά την FPG και ρυθμίζει τον HOMA-IR. Επίσης, φάνηκε ότι ίσως, η χορήγηση

συμπληρωμάτων Mg να είναι ανώτερη από άλλα συμπληρώματα βιταμινών ή μετάλλων στη μείωση της ινσουλίνης ορού (Jin et al 2020). Ωστόσο, στα εκάστοτε χορηγούμενα στις έγκυες συμπληρώματα βιταμινών, η συνεργική παρουσία των προαναφερθέντων βιταμινών και μετάλλων μαζί με τη βιταμίνη D ανοίγει νέους ορίζοντες στην πρόληψη του GDM. Έχει φανεί πως η χορήγηση των παραπάνω συμπληρωμάτων στις έγκυες με GDM, μοιάζει να έχει επίδραση στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης και μπορεί να θεωρηθεί ως βοηθητική, συμπληρωματική θεραπεία. Ωστόσο, πάντα, θα πρέπει να λαμβάνουμε σοβαρά υπόψιν, το γεγονός πως κάθε χώρα έχει διαφορετικές διατροφικές συνήθειες και διαφορετικά φάρμακα στη φροντίδα της εγκυμοσύνης. Αναμφίβολα, ο έλεγχος της διατροφής με τροφές πλούσιες σε βιταμίνη D, ίσως και να αποτελεί μια μορφή θεραπείας του GDM (Jin et al 2020). Η μελέτη των Jin et al (2020) περιλάμβανε δεκατρείς RCTs, οι περισσότερες εκ των οποίων είχαν διεξαχθεί στο Ιράν. Αν και θα μπορούσε να θεωρηθεί SR υψηλής ποιότητας, λόγω του αριθμού των συμμετεχόντων και της καινοτομίας της να συγκρίνει για πρώτη φορά, τα αποτελέσματα διαφορετικών διατροφικών στρατηγικών στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης της γλυκόζης, θεωρήθηκε μέτριας ποιότητας. Η ποιότητα της μελέτης τους υποβαθμίστηκε, καθώς όλες οι συμμετέχουσες είχαν GDM, επομένως, η πλειονότητα της διάρκειας της παρέμβασης ήταν περίπου έξι εβδομάδες, κάτι που μπορεί να επηρέαζε τα όποια συμπεράσματα. Σε κάθε περίπτωση, ενδεχομένως, μελέτες όπως των Jin et al (2020), με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, να μπορούσαν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες στην επιστημονική κοινότητα για την εφαρμογή της κλινικής πρακτικής, υπό την προϋπόθεση ότι αυτές θα είναι όσο το δυνατόν περισσότερο ομοιογενείς.

Διαφορές που αφορούν τη φυσική δραστηριότητα των εγκύων, τη διατροφή τους ή τη λήψη διαφορετικών φαρμακευτικών συμπληρωμάτων μπορεί να προκαλούν σημαντικές διαφορές στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να δημιουργείται αβεβαιότητα ως προς την κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων και πιθανότητα, της καθολικότητάς τους. Επιπλέον, ορισμένες από τις μελέτες χρησιμοποιούσαν μικρότερο μέγεθος δείγματος από το στατιστικά συνιστώμενο και κάποιες άλλες έφεραν σφάλματα λόγω προκατάληψης. Οπωσδήποτε, οι επόμενες μελέτες που θα πραγματοποιηθούν, θα πρέπει να είναι πιο ομοιογενείς στα κριτήρια ένταξης του GDM, τους τύπους και τις δόσεις των διατροφικών συμπληρωμάτων.

Στο μέλλον, απαιτούνται περισσότερες μελέτες υψηλότερης ποιότητας (περισσότερα δεδομένα), μεγαλύτερης κλίμακας (μεγαλύτερος αριθμός μελετών) και καλύτερου σχεδιασμού για τη μείωση της ετερογένειας, με σκοπό την επικύρωση των δεδομένων που παρέχονται από αυτές. Είναι απαραίτητο να καταγραφούν σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες μπορεί να είναι ταυτόχρονα συγχυτικοί παράγοντες και αφορούν είτε τη μητέρα (τη διατροφή της, την GA, την αύξηση του σωματικού της βάρους στην εγκυμοσύνη, την εθνικότητά της και τα χαρακτηριστικά του δέρματός της) ή το νεογνό. Επιπλέον, καλό θα ήταν γενικότερα, να αποφεύγονται οι διαφορετικές μέθοδοι του ποσοτικού προσδιορισμού της 25(OH)D. Για παράδειγμα, η μελέτη των Perez-Lopez et al (2015) χρησιμοποιούσε άλλοτε άλλη μέθοδο για να ποσοτικοποιήσει τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Όλες οι SR των Jahanjoo et al (2018) αφορούσαν έγκυες με GDM και επομένως, τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να γενικευθούν στις υπόλοιπες έγκυες με φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Επίσης, η μελέτη τους είχε σημαντική ετερογένεια, ήταν μικρής διάρκειας παρέμβασης, είχε πολύ μικρό μέγεθος δείγματος και η βιταμίνη D που χορηγούσαν διέφερε άλλοτε ως προς τη μορφή (D2 ή D3), τη δόση, την οδό χορήγησης (από του στόματος ή ενδομυϊκή) και τη συχνότητα (π.χ. 3 φορές την ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα, 3 φορές το μήνα ή «bolus» δόση, μία ή δύο φορές το πολύ).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από κάθε μελέτη θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Πάντως, θα πρέπει να προσέξουμε ότι στην ανασκόπησή μας υπήρξαν κάποιες μελέτες, σε έγκυες με GDM, που δεν υποστήριξαν τη θεραπευτική επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D πάνω στις παραμέτρους που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης (Akbari et

al 2017), το μεταβολικό προφίλ των λιπιδίων (Akbari et al 2017) και τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης στη μητέρα και στο νεογνό (προεκλαμψία, PTB, GDM, καισαρική τομή, SGA νεογνά, LBW νεογνά). Για παράδειγμα, η SR των Akbari et al (2017) δε βρήκε καμία ευεργετική επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D πάνω στις συγκεντρώσεις της FPG, της ινσουλίνης, της υπεργλυκαιμίας και της HbA1c αλλά ούτε και των τριγλυκεριδίων και της ολικής HDL χοληστερόλης. Φάνηκε να υποστηρίζει μόνο, μια βελτίωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, μιας στατιστικά σημαντικής αύξησης του ποσοτικού δείκτη ευαισθησίας της ινσουλίνης (quantitative insulin sensitivity check index / (QUICKI)), μια βελτίωση του HOMA-IR και μια σημαντική αύξηση του ομοιοστατικού μοντέλου αξιολόγησης της λειτουργίας των Β-κυττάρων του παγκρέατος [homeostasis model of assessment for B-cell function / (HOMA-B)]. Ωστόσο, επειδή αυτή η SR αποτελούσε μια προκαταρκτική μελέτη, με μικρό μέγεθος δείγματος, απαιτούνταν παραπάνω έρευνα προς επιβεβαίωση ή απόρριψη των ισχυρισμών της. Ήταν μια μελέτη χαμηλής αξιοπιστίας, με υψηλή ετερογένεια και πολύ μικρό μέγεθος δείγματος. Η διάρκεια χορήγησης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες κυμαινόταν από 6 W ως τρεις μήνες. Η SR των Perez-Lopez et al (2015) θεώρησε πως τα νεογνά που γεννιόνταν από μητέρες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση, είχαν σημαντικά υψηλότερο βάρος και μήκος γέννησης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6.2), χωρίς κανένα άλλο κλινικό συμπέρασμα. Όμως, αν και εκ πρώτης όψευς, αυτό φαινόταν αρκετά αξιοσημείωτο, είχε αρκετούς περιορισμούς. Όλες οι RCTs που συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη τους, διέφεραν ως προς τις δόσεις, τον τύπο και τη διάρκεια της λήψης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D αλλά και την ηλικία κύησης, κατά την πρώτη χορήγηση των συμπληρωμάτων, καθώς επίσης και την ετερογένεια του δείγματος. Αυτοί χορηγούσαν συμπλήρωμα βιταμίνης D2 ή D3, μόνο του ή σε συνδυασμό με πολυβιταμίνες, με ασβέστιο ή σίδηρο έναντι κάποιου εικονικού φαρμάκου ή χωρίς καμία παρέμβαση. Όλες οι έγκυες λάμβαναν μια τυπική προγεννητική πολυβιταμίνη των 400 IU βιταμίνης D3, με ένα επιπλέον συμπλήρωμα των 0 IU (εικονικό φάρμακο), 1600 IU ή 3600 IU βιταμίνης D3, προκειμένου να καλυφθούν με συνολικά 400 IU, 2000 IU και 4000 IU βιταμίνης D αντίστοιχα. Η έναρξη χρήσης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D γινόταν μεταξύ 8ης-28ης W κύησης. Σε ορισμένες RCTs χορηγούνταν συμπληρώματα από το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και όχι από την αρχή, με αποτέλεσμα πολλές κλινικές καταστάσεις όπως η προεκλαμψία και ο GDM να μην μπορούν να αποφευχθούν, καθώς οι διάφορες βιοχημικές, μεταβολικές και αγγειακές αλλαγές είχαν ήδη συμβεί. Δεδομένου ότι πολλάκις, πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε αναπτυσσόμενες χώρες, ο υπό μελέτη πληθυσμός δεν ήταν δυνατόν πάντα, να αποκλείει την πιθανότητα του μητρικού και παιδικού υποσιτισμού, με φυσικό επακόλουθο η συμβολή των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D να είναι ανίσχυρη να εξουδετερώσει τη βασική διατροφική κατάσταση.

Η χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες για την πρόληψη του GDM φαίνεται να κερδίζει έδαφος. Οι χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο αίμα σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο GDM. Από την άλλη πλευρά, έγκυες με διαγνωσμένο GDM έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τις έγκυες που δεν έχουν GDM. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη φαίνεται να βελτιώνει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του αίματος (Perez-Lopez et al 2015), (Zhang et al 2018), τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τη γλυκόζη του αίματος, όπως οι FINS, η FPG, ο HOMA-IR αλλά και άλλων δεικτών όπως ο GSH (δείκτης οξειδωτικού στρες), ο φλεγμονώδης δείκτης της CRP και τα λιπίδια του αίματος (Zhang et al 2018). Οι Zhang et al (2018) χορήγησαν συμπληρώματα βιταμίνης D για την πρόληψη ή τη θεραπεία του GDM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μελέτη τους περιλάμβανε 25 RCTs. Αποτελούσε ένα άνευ προηγουμένου μεγάλο δείγμα, μιας και έως τότε, η μεγαλύτερη αντίστοιχη μελέτη είχε μέγιστο αριθμό τις 20 RCTs. Για πρώτη φορά, αξιολογήθηκαν βιοδείκτες που δεν είχαν μελετηθεί και υπήρχαν πολύ μικρά σφάλματα. Επιπλέον, αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε RCTs που κανένας συμμετέχων δεν ήταν ενήμερος για τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο αίμα του, με σκοπό να

αποφευχθεί το φαινόμενο Hawthorne. Το φαινόμενο Hawthorne είναι η τάση ορισμένων ανθρώπων, όταν παρατηρείται κάποιο πρόβλημα, να εργάζονται σκληρότερα και να αποδίδουν περισσότερο. Στη δεδομένη κατάσταση, πιθανότατα, αν οι έγκυες ήταν από την αρχή ενήμερες για τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού τους, να επέλεγαν μια πιο σωστή διατροφή ή να λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, προκειμένου να τις αυξήσουν.

Η παρέμβαση των επαγγελματιών υγείας για τη σύσταση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, θα μπορούσε να βελτιώσει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του αίματος και τα επίπεδα των βιοδεικτών που σχετίζονται με το σάκχαρο αίματος όπως οι FINS (fasting insulin), FPG (fasting blood glucose) και HOMA-IR (homeostasis model assessment-estimated insulin resistance index) αλλά και άλλων δεικτών όπως της γλουταθειόνης [glutathione / (GSH)] που αποτελεί δείκτη οξειδωτικού στρες GSH, της C-reactive protein [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη / (CRP)] που αποτελεί δείκτη φλεγμονής και των λιπιδίων του αίματος.

Πίνακας 6.1. Αποτελέσματα. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πρόληψη του GDM και στη βελτίωση των επιπτώσεων του GDM στην εγκυμοσύνη.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ GDM	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΑΛΛΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
FPG (Wang et al 2021), (Jahanjoo et al 2018), (Zhang et al 2018)	KT (Wang et al 2021)	Νεογνική υπερχολερυθριναμία (Wang et al 2021), (Jahanjoo et al 2018)	CRP (Zhang et al 2018)
HOMA-IR (Wang et al 2021), (Akbari et al 2017), (Jin et al 2020), (Zhang et al 2018)	Αιμορραγία τοκετού (Wang et al 2021)	LGA νεογνά (Wang et al 2021)	GSH (Zhang et al 2018)
FINS (Zhang et al 2018)		Εμβρυϊκή δυσφορία (Wang et al 2021)	TC (Jahanjoo et al 2018)
FBG (Ojo et al 2019), (Wang et al 2021), (Jin et al 2020)		Πολυ-υδράμνιο (Wang et al 2021)	LDL (Jahanjoo et al 2018), (Akbari et al 2017)
HOMA-B (Akbari et al 2017)		PTB (Wang et al 2021)	HDL (Jahanjoo et al 2018)
QUICKI (Akbari et al 2017)		higher birth weight (Perez-Lopez et al 2015)	hs-CRP (Jahanjoo et al 2018)
HbA1c (Ojo et al 2019)		higher birth length (Perez-Lopez et al 2015)	Λιπίδια Αίματος (Zhang et al 2018)
Συγκεντρώσεις ινσουλίνης του ορού (Ojo et al 2019), (Wang et al 2021), (Jin et al 2020)			

Πίνακας 6.2. Αποτελέσματα των SRs που περιλαμβάνουν RCTs.

SRs of RCTs	Αριθμός μελετών / Άτομα	Διάστημα εμπιστοσύνης - Confidence Interval (CI) Risk ratio (RR), random effects Odds Ratio (OR) Mean Deviation(MD)	Ετερογένεια - I squared (%)	Στατιστική σημαντικότητα α Statistics Significance P Value	Αξιολόγηση της ποιότητας των ερευνών / Quality Research evaluation Level of Evidence (GRADE)
Ojo et al 2019	5/173 Λάμβαναν συμπληρώματα με 25(OH)D και 153 συμμετέχοντες αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου	FBG (-0,68 to -0,25) GHb (-0,65 to - 0,08) Ινσουλίνη ορού (CI: -5,50 έως 2,71)	0% έως 41%	FBG+ (<0,001) GHb+ (<0,01) Ινσουλίνη ορού + (<0,01)	Χαμηλή
Wang et al 2021	19/1550	FBG (-13,43 to -6,96) Ινσουλίνη ορού (-6,83 to 3,20) HOMA - IR (CI: -1,40 to -0,72) ΜΗΤΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ KT (RR: 0,75, CI: 0,63-0,89) Αιμορραγία τοκετού (RR: 0,47, CI: 0,22 – 1,00) Νοσηλεία μετά τον τοκετό (RR: 0,13, CI: 0,02 – 0,98) ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Νεογνική υπερχοληρυθριναιμία (RR: 0,47, CI: 0,33 – 0,67) LGA νεογνά (RR: 0,58, CI: 0,38 – 0,89) Πολυ-υδράμνιο (RR: 0,42, CI: 0,24 – 0,90) PTB (RR: 0,43, CI: 0,26 – 0,72) Εμβρυϊκή δυσφορία (RR: 0,46, CI: 0,24 – 0,90) Κίνδυνος υπογλυκαιμίας (RR: 0,82, CI: 0,52 – 1,29)	80% 78% 74% 43% 0% 0% 0% 0% 0% 0% 0% 0% 0%	FBG+(<0,001) Ινσουλίνη ορού +(<0,001) HOMA - IR+ (<0,001) ΜΗΤΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ KT +(P <0,0001) Αιμορραγία τοκετού (P =0,05) Νοσηλεία μετά τον τοκετό (P=0,05) ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Υπερχοληρυθριναιμία (P <0,0001) LGA +(P =0,01) Πολυ-υδράμνιο +(P =0,002) PTB +(P =0,002) Εμβρυϊκή δυσφορία +(P =0,02) Κίνδυνος υπογλυκαιμίας (P =0,39)	Μεσαία
Jahanjoo et al 2018	5/310 3 tests με 223 συμμετέχουν 3 tests με 223 συμμετέχουν 3 tests με 223 συμμετέχουν 3 tests με 223 συμμετέχουν 2 tests με 126 συμμετέχουν 3 tests με 223 συμμετέχουν	ΜΗΤΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ FBG MD: -12,54 (CI: -15,03 to -10,05) TC MD: -24,77 (CI: -32,57 to -16,98) LDL-χοληστερόλη MD: -18,92 (CI: -24,97 to -12,88) HDL-χοληστερόλη MD: 3,87(CI:1,20 to 6,55) hs-CRP MD: -1,35 (CI: -2,41 to -0,28) HOMA - IR MD: -1,19 (CI: -2,79 to 0,41)	0% 78% 41% 0% 0% 94%	ΜΗΤΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ FBG+ (P <0,001) TC+ (P <0,001) LDL-χοληστερόλη+ (P <0,001) HDL-χοληστερόλη+ (P =0,004) hs-CRP+	Χαμηλή

	3 tests με 223 συμμετέχουν	Fasting insulin MD: -3,79 μIU/ml (CI: -8,88 to 1,30)	92%	(P =0,01) HOMA - IR-	
	3 tests με 223 συμμετέχουν	HOMA-IR MD: -1,19 (CI: -2,79 to 0,41)	94%	(P =0,14) Fasting insulin - (P =0,14) HOMA-IR- (P =0,14)	
	2 tests με 129 συμμετέχουν	ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Νεογνική Υπερχολερυθριναιμία (OR: 0,33, CI: 0,13 – 0,80) Κίνδυνος υπογλυκαιμίας MD: 0,02 (CI: -0,08 to 0,12)	0% 31%	ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Υπερχολερυθριν αιμία + (P =0,01) Κίνδυνος Υπογλυκαιμίας - (P =0,75)	
Akbari et al 2017)	6/371	FBG (CI: -0,72 to 0,28)	82,3%	FBG P <0,001	Χαμηλή
	184 έγκυες με GDM και 187 έγκυες ομάδα ελέγχου	Ινσουλίνη (CI: -1,03 to 0,52)	87,1%	Ινσουλίνη P <0,001	
		HOMA - IR (CI: -1,14 to -0,18)	57,4%	HOMA - IR P <0,096	
		HOMA - B (CI:-0,79 to -0,25)	0%	HOMA - B P =0,594	
		HbA1c (CI:-0,60 to 0,58)	76,6%	HbA1c	
		QUICKI (CI: 0,26 to 1,20)	64,9%	QUICKI+ P =0,036	
		TC (CI: -0,49 to 0,02)	16%	Total	
		Τριγλυκερίδια (CI: -0,63 to 0,28)	68,4%	Χοληστερόλη P =0,312	
		LDL-Cholesterol (CI: -0,58 to -0,10)	0%	Τριγλυκερίδια P =0,023	
		HDL-Cholesterol (CI:-0,01 to 0,49)	0%	LDL- Χοληστερόλη P =0,413	
				HDL- Χοληστερόλη P =0,657	
Zhang et al 2018	25/2445 και 87/55859 Παρατηρητικές μελέτες	25(OH)D	38,56%	25(OH)D+ P <0,001	Υψηλή
		Γλουταθειώνη (GSH)	26,21%	GSH+ P =0,003	
		HDL MD: -0,188 (CI: -0,037 to -0,412)	6,62%	HDL+ P =0,04	
		FINS MD: -0,613 (CI: -0,863 to -0,121)	68,64%	FINS επίπεδα+ P =0,001	
		HbA1C MD: -0,066 (CI: -0,262 to 0,135)	0%	HbA1C- P =0,3	
		FINS MD: -0,487 (CI: -0,829 to 0,120)	68,64%	FINS επίπεδα+ P =0,001	
		FPG- MD: -0,100 (CI: -0,166 to -0,033)	SE40,25%	FPG+ P <0,001	
		HOMA-IR MD: -0,351 (CI: -0,594 to -0,050)	16,54%	HOMA-IR+ P <0,001	
		CRP MD: -0,705 (CI: -1,131 to -0,279)	27,21%	CRP+ P =0,02	
		TC	0%	TC+ P =0,03	
		LDL (low-dense lipoprotein)	0%	LDL+ P =0,003	

		HOMA-B MD: -0,664 (CI: -1,474 to -0,146)	29,17%	HOMA-B- P =0,2	
		TAC (ANTIOXIDANT CAPACITY)	60,79%	TAC- P =0,1	
		TAG (blood triacylglycerol)	14,75%	TAG- P =0,09	
Perez-Lopez et al [Perez-Lopez et al 2015]	13/2299	ΜΗΤΡΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D ομάδα παρέμβασης vs ομάδα ελέγχου MD: 66,5nmol/l (CI: 66,2 to 66,7)	100%	P <0,00001+	Υψηλή
		Προεκλαμψία RR: 0,88 (CI:0,51 to 1,52)	24%	P =0,65-	
		GDM RR: 1,05 (CI:0,50 to 1,21)	0%	P =0,86-	
		Frequency of Appearance of CS RR: 0,94 (CI:0,78 to 1,13)	0%	P =0,51-	
		ΝΕΟΓΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Υψηλότερο Βάρος Γέννησης Ομάδα παρέμβασης vs Ομάδα ελέγχου MD: 107,6g (CI: 59,9 to 155,3)	0%	P <0,00001+	
		SGA RR: 0,78 (CI:0,60 to 1,84)			
		Χαμηλό βάρος γέννησης RR: 0,72 (CI:0,44 to 1,16)	15%	P =0,27-	
		Pre-Birth RR: 1,26 (CI:0,60 to 2,63)	0%	P =0,18-	
		Μήκος γέννησης MD: 0,3cm (CI: 0,19 to 0,41)	0%	P =0,54-	
			84%	P <0,00001+	
Jin et al 2020	13/754	FBG		P =0,341	Μεσαία
	96 Ασθενείς	Placebo vs. ωμέγα-3 MD: -5,93 (CI: -10,29 to -1,57)	0%		
	110 Ασθενείς	Placebo vs. Μαγνήσιο MD: -10,59 (CI: -13,68 to -7,50)	0%		
	151 Ασθενείς	Placebo vs. Βιταμίνη D MD: -13,17 (CI: -15,95 to -10,39)	0%		
	102 Ασθενείς	Placebo vs. Ψευδάργυρος MD: -6,42 (CI: -10,18 to -2,65)	0%		
	225 Ασθενείς	Placebo vs προβιοτικά MD: -5,49 (CI: -8,05 to -2,93)	25%		
		Ινσουλίνη		P =0,3678	
	96 Ασθενείς	Placebo vs. ωμέγα-3 MD: -3,22 (CI: -6,21 to 0,24)	28%		
	151 Ασθενείς	Placebo vs. Βιταμίνη D MD: -6,23 (CI: -8,05 to -4,40)	29%		
	102 Ασθενείς	Placebo vs. Ψευδάργυρο MD: -4,61 (CI: -7,04 to -2,18)	62%		
	165 Ασθενείς	Placebo vs προβιοτικά MD: -2,70 (CI: -3,46 to -1,94)	0%		
		HOMA - IR		P =0,4532	
	96 Ασθενείς	Placebo vs ωμέγα-3 MD: -1,01 (CI: -1,81 to -0,21)	17%		
	151 Ασθενείς	Placebo vs Βιταμίνη D MD: -1,97 (CI: -2,51 to -1,42)	5%		
	102 Ασθενείς	Placebo vs Zn MD: -0,97 (CI: -1,70 to -0,23)	81%		
	165 Ασθενείς	Placebo vs προβιοτικά MD: -0,69 (CI: -0,88 to -0,50)	33%		

Η στατιστική σημαντικότητα αναφέρεται στον πίνακα ως θετική (+) όταν το P value ≤0,05 και αρνητική (-) όταν το P value >0,05.

6.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Συμπερασματικά, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη για την πρόληψη ή τη θεραπεία του GDM είναι αμφιλεγόμενη και το πραγματικό όφελος ασαφές. Είναι απαραίτητες περαιτέρω RCTs, με καλύτερο μεθοδολογικό σχεδιασμό, που θα βελτιώνουν τα διαθέσιμα δεδομένα για τη συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τον GDM και θα αποσαφηνίζουν τον ρόλο της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στον GDM και τα συνεπαγόμενα από τον GDM, ανεπιθύμητα μητρικά - νεογνικά αποτελέσματα. Το όφελος από τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D και την επίτευξη υψηλότερων συγκεντρώσεων της 25(OH)D, από νωρίς στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να διευκρινιστεί, εάν πράγματι υπάρχει, χρησιμοποιώντας σταθερές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Τέλος, θα πρέπει να καθοριστεί η ιδανική ωφέλιμη δόση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, στην ευαίσθητη περίοδο της εγκυμοσύνης, η οποία θα οδηγήσει στην καλύτερη έκβαση της κύησης αλλά και στη μείωση των ανεπιθύμητων επιπλοκών της.

Οποιαδήποτε κλινικά συμπεράσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Αν και η χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις έγκυες με GDM, φαίνεται να έχει σημαντικά οφέλη (Jahanjoo et al 2018), είναι απαραίτητο αυτά να σταθμιστούν, δεδομένων των παρενεργειών που μπορεί να προκύπτουν από την κάθε παρέμβαση. Επίσης, είναι αναγκαίες περαιτέρω μελέτες, που να αξιολογούν την ιδανική ημερήσια πρόσληψη της βιταμίνης D [reference daily intake / (RDI)] σε γυναίκες με GDM, με δεδομένο ότι, η έως τώρα αντιμετώπιση του GDM είναι κυρίως φαρμακευτική, με φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η ινσουλίνη ή η μετφορμίνη. Με την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D επηρεάζουν τον GDM και τον μεταβολισμό της γλυκόζης, είναι πολύ πιθανόν, ο GDM να μπορεί να προληφθεί, ειδικά στις γυναίκες με ιστορικό GDM ή με παράγοντες κινδύνου. Απώτερος σκοπός είναι η επιστημονική κοινότητα και οι αρμόδιοι επαγγελματίες υγείας να βοηθηθούν στη λήψη πιο σωστών αποφάσεων, που αφορούν τη σύσταση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ευπαθείς ομάδες. Οποσδήποτε, απαιτούνται μεγαλύτερες, πολυεθνικές μελέτες. Οι συστάσεις των επαγγελματιών υγείας για την προληπτική χορήγηση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, θα μπορούσαν να βελτιώνουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο αίμα και επομένως, να αποτρέπουν την εμφάνιση του GDM, να βελτιώνουν τα επίπεδα των βιοδεικτών που σχετίζονται με το σάκχαρο του αίματος (FINS, FPG, HOMA-IR), να βελτιστοποιούν άλλους ευεργετικούς δείκτες (GSH, CRP) και να δρουν στα λιπίδια του αίματος. Ιδανικά, η χορηγούμενη δόση ενός συμπληρώματος βιταμίνης D θα πρέπει να ορίζεται από το βέλτιστο όφελος, για την ελαχιστοποίηση ή την εξάλειψη των πιθανών παρενεργειών του GDM στη μέλλουσα μητέρα και στο νεογέννητο παιδί αλλά και την πρόληψη του GDM. Τέλος, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D θα μπορούσε να αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον GDM, ιδανικά μαζί με μια ισορροπημένη και κατάλληλη διατροφή για τον GDM.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των δεδομένων που αφορούν τον ρόλο της βιταμίνης D στο ζεύγος εγκύου - νεογέννητου στην περιγεννητική περίοδο και η σχέση της με τις διατροφικές συνθήκες κι άλλους προσδιοριστικούς παράγοντες, υπέδειξε την αναγκαιότητα της διεξαγωγής περισσότερων προοπτικών μελετών που θα διερευνούν διεξοδικά και εμπειριστατωμένα τον ρόλο των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αλλά και των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης.

7.1 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Οι βασικοί στόχοι της παρούσας μελέτης είναι:

1. Να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην Ελλάδα.
2. Να αξιολογηθεί ο μητρικός και ο νεογνικός επιπολασμός της VDD σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, με άφθονο ήλιο και κατά συνέπεια, περισσότερες πιθανότητες σύνθεσης της βιταμίνης D.
3. Να εξεταστεί αν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία.
4. Να παρατηρήσει αν οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D διαφοροποιήθηκαν την περίοδο του κορωνοϊού.
5. Να προσφέρει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση του ρόλου των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στο τέλος της κύησης, τη στιγμή του τοκετού. Επίσης, να διερευνήσει τον ρόλο των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην κύηση, για την πρόληψη και τη θεραπεία των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης στη μητέρα και το νεογέννητό της.

7.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

1. Η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αναμένεται να είναι υψηλή λόγω της επικοινωνίας τους διαμέσω του πλακούντα. Το ερώτημα που θα πρέπει να απαντηθεί, είναι αν οι νεογνικές, ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ακολουθούν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ή οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D διαφέρουν, εξαιτίας της δυνατότητας του πλακούντα να μεταβολίζει και μόνος του την 25(OH)D.
2. Είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός πως στην εγκυμοσύνη ο μητρικός και ο νεογνικός επιπολασμός της VDD διαφέρουν, αφού όσο προχωρά η κύηση, οι απαιτήσεις για την 25(OH)D αυξάνονται. Τι συμβαίνει όμως σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, με άφθονη ποσότητα ήλιου και δυνατότητα επιπλέον σύνθεσης της βιταμίνης D;
3. Η 25(OH)D έχει κοινό μεταβολικό μονοπάτι με τη χολερυθρίνη. Μήπως λοιπόν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, οι οποίες διαπερνούν τον πλακούντα και καθορίζουν κατά ένα μεγάλο μέρος τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία; και αν ναι, μήπως αυτό θα μπορούσε να αποτελεί ένα έμμεσο screening test, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκειμένου να διαπιστωθεί αν τα νεογνά που θα γεννηθούν, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη υπερχολερυθριναιμίας; Αν κάτι τέτοιο διαπιστωνόταν εγκαίρως, η διόρθωση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με συμπληρώματα βιταμίνης D, θα έδινε τη λύση στη μείωση του κινδύνου για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία των νεογνών.

4. Πιθανότατα, ο εγκλεισμός στο σπίτι που επέφεραν τα μέτρα αντιμετώπισης του κορωνοϊού, να διαφοροποίησε τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Την περίοδο του κορωνοϊού, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αναμένονταν μειωμένες, μιας και η σύνθεση της 25(OH)D αναμενόταν μικρότερη, λόγω της μειωμένης έκθεσης των ατόμων στην ηλιακή ακτινοβολία, από τον εγκλεισμό στα σπίτια τους. Ωστόσο, τι συνέβη πραγματικά;

5. Εν τέλει, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα κινδύνου για τις ανεπιθύμητες επιπλοκές της εγκυμοσύνης; Το ερώτημα αυτό αναμένεται να απαντηθεί από την έρευνά μας. Αν κάτι τέτοιο διαπιστωνόταν εγκαίρως, η διόρθωση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με συμπληρώματα βιταμίνης D, ίσως και να μείωνε τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων επιπλοκών της εγκυμοσύνης αλλά και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων στη μητέρα και στο νεογέννητο.

7.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κριτήρια συμμετοχής στην παρούσα μελέτη ήταν Ελληνίδες ή Ευρωπαϊές έγκυες που διέμεναν για παραπάνω από δέκα χρόνια στην Ελλάδα και γεννούσαν στη Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν μη Ευρωπαϊές έγκυες, έγκυες που αρνούνταν να συμμετάσχουν στην έρευνά μας, έγκυες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών της 25(OH)D >800 IU και έγκυες που έπαιρναν φάρμακα που δυνητικά, θα μπορούσαν να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D όπως τα κορτικοστεροειδή, τα αντιεπιληπτικά, τα αντιφυματικά και τα αντιμυκητιακά. Επίσης, αποκλείονταν οι έγκυες με ιατρικό ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, διαταραχών του θυρεοειδούς, του παραθυρεοειδούς ή των επινεφριδίων, με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, με μεταβολική νόσο των οστών, με ΣΔ τύπου 1 και με σύνδρομο δυσαπορρόφησης όπως η παγκρεατική ανεπάρκεια, η ινοκυστική νόσος και η κοιλιοκάκη.

7.4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ / ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Σεπτέμβριο του 2019 έως τον Μάιο του 2021, στο «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά. Η μελέτη μας ήταν συγχρονική, αφού μελετήθηκαν οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μιας και μόνο χρονικής στιγμής, αυτής της γέννησης. Συλλέχθηκαν δεδομένα για 248 ζευγάρια εγκύων και των νεογνών τους. Το δείγμα μας αποτελούνταν από έγκυες γυναίκες, Ελληνίδες ή Ευρωπαϊές που είχαν μόνιμη κατοικία την Ελλάδα για τουλάχιστον, τα τελευταία δέκα έτη και προσέρχονταν για να γεννήσουν στην κλινική του εν λόγω νοσοκομείου, αφού προηγουμένως, η παρακολούθηση της εγκυμοσύνης τους είχε γίνει εκεί. Τα δείγματα αίματος των μητέρων ελήφθησαν στην έναρξη του τοκετού ενώ τα δείγματα αίματος του ομφάλιου λώρου αμέσως μετά την απολίνωσή του, ύστερα από το πέρας του τοκετού. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μελετήθηκαν στο αίμα των εγκύων που κατέφθαναν για τοκετό και λαμβάνονταν από τη μαία της παραλαβής, μαζί με τον υπόλοιπο προεγχειρητικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D συνοδεύονταν από το ιατρικό ιστορικό και ένα δομημένο, λεπτομερές, προσωπικό ερωτηματολόγιο (Πίνακας 7.1). Οι έγκυες γυναίκες έλαβαν ή δεν έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU / ημερησίως μαζί με μια κανονική δόση ασβεστίου των 500 mg, σύμφωνα πάντα με την επιλογή των θεραπόντων ιατρών τους. Η επιλογή των γιατρών για το εάν θα έδιναν ή όχι συμπλήρωμα βιταμίνης D στις έγκυες που παρακολουθούσαν, ήταν μια επιλογή που αφορούσε καθαρά και μόνο αυτούς, μιας και εμείς ως ερευνητές, σε καμία περίπτωση, δεν μπορούσαμε αλλά και δεν θέλαμε να παρέμβουμε. Από την αρχή της μελέτης μας, επιλέξαμε να συμμετάσχουν στην έρευνά μας μόνο, οι παρακολουθημένες έγκυες που είχαν λάβει στην κύηση χαμηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης

D (≤ 800 IU) ή οι अपαρακολούθητες έγκυες που συνήθως, δεν είχαν λάβει κανενός είδους προγεννητικό συμπλήρωμα και προσήλθαν να γεννήσουν στη μαιευτική και γυναικολογική κλινική του εν λόγω νοσοκομείου. Οι έγκυες του δείγματος μας χωρίστηκαν σε δύο εποχιακές περιόδους, δεδομένης της ηλιοφάνειας της χώρας μας. Οι εποχιακές περίοδοι προσδιορίστηκαν με βάση τη ζεστή, άφθονα ηλιόλουστη εποχή, η οποία διαρκεί από τον Απρίλιο έως τα μέσα του Οκτωβρίου, η οποία ορίστηκε στην έρευνά μας ως ομάδα Α και την κρύα, βροχερή και ανήλιαγη εποχή, από τα μέσα του Οκτώβρη ως τα τέλη του Μάρτη που ορίστηκε ως ομάδα Β (HNMS 2020). Με αυτόν τον τρόπο, ποσοτικοποιήσαμε την έκθεση των εγκύων στο ηλιακό φως. Τα ζευγάρια των μητέρων - νεογέννητων κατηγοριοποιήθηκαν σε εποχιακά ζευγάρια (Ομάδα Α – Ομάδα Β). Η αξιολόγηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D έγινε σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ενδοκρινική Εταιρεία (American Endocrine Society). Οι έγκυες χωρίστηκαν σε αυτές με: α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) (Holick et al 2011) β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (21-29 ng/ml) (Holick et al 2011) και γ) ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 20 ng/ml) (Holick et al 2011). Βάσει μιας ανασκόπησης των Amrein et al (2020), ίσως θα μπορούσε να προστεθεί μια ακόμη κατηγορία, αυτή της δ) σοβαρής έλλειψης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D (< 12 ng/ml), η οποία ενημέρωνε για την τρέχουσα κατάσταση παγκοσμίως, των συγκεντρώσεων της 25(OH)D αλλά και για τους κινδύνους που προκύπτουν από τη σοβαρή έλλειψή της, με τη δραματική αύξηση του κινδύνου της θνησιμότητας, των λοιμώξεων αλλά και πολλών άλλων ασθενειών (Amrein et al 2020). Επίσης, τα νεογνά των μητέρων της κάθε κατηγορίας χωρίστηκαν κι αυτά σε νεογνά με: α) επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) (Surve et al 2017) β) ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (16-29 ng/ml) και γ) ελλιπείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 15 ng/ml) (Surve et al 2017), πάλι σύμφωνα με τα κριτήρια επάρκειας των συγκεντρώσεων της 25(OH)D που έχει ορίσει η Αμερικανική Παιδιατρική Ενδοκρινική Εταιρεία. Όπως και στους ενήλικες, έτσι και στα νεογνά, θα μπορούσε να προστεθεί μια ακόμη κατηγορία, αυτή της δ) σοβαρής έλλειψης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D ($\leq 12,5$ ng/ml) (Misra et al 2008) ή βάσει της πιο πρόσφατης ανασκόπησης των Braegger et al (2013), με συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≤ 10 ng/ml). Οι περιορισμοί της μελέτης μας ήταν ότι δεν μετρήσαμε τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και της ΡΤΗ στο μητρικό - νεογνικό αίμα, οι οποίες δρουν συνεργικά με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, καθώς επίσης, ότι μετρήσαμε τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D σε μία και μόνο χρονική στιγμή, αυτής του τοκετού και όχι σε όλο το διάστημα της εγκυμοσύνης, επομένως τα αποτελέσματά μας δεν ήταν αντιπροσωπευτικά για όλο το διάστημα της κύησης.

Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό λαμβανόταν την ημέρα που οι επίτοκες προσέρχονταν για τοκετό, στον χώρο της παραλαβής του μαιευτηρίου. Ο χώρος της προσέγγισης των επιτόκων ήταν το δωμάτιο της παραλαβής, προτού ληφθούν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Αυτό το δωμάτιο ήταν ένα ήσυχο μέρος, χωρίς την παρουσία τρίτων, που εξασφάλιζε την εμπιστευτικότητα των πληροφοριών που έδινε η επίτοκος. Αρχικά, η ερευνήτρια εξέταζε, αν οι επίτοκες πληρούσαν τα κριτήρια για τη συμμετοχή στη μελέτη. Στη συνέχεια, η ερευνήτρια έβαζε μέσα στο δωμάτιο και τον σύζυγο της γυναίκας, αν υπήρχε, για να τους ενημερώσει από κοινού, προφορικά, για τη φύση της έρευνας, τους σκοπούς, τους στόχους και τη σπουδαιότητα της συμμετοχής τους στην εξέλιξη της ιατρικής και της μαιευτικής φροντίδας. Τέλος, τους χορηγούσε ένα έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης στη μελέτη, το οποίο της παρέδιδαν υπογεγραμμένο και οι δύο, εάν όντως συμφωνούσαν να συμμετάσχουν, δηλώνοντας τη συναίνεσή τους. Η συναίνεση του συζύγου αποτελούσε αναγκαία προϋπόθεση συμμετοχής στη μελέτη, καθώς η έρευνά μας αφορούσε και το νεογέννητο που ήταν ανήλικο και επομένως, χρειαζόταν τη συγκατάθεση και των δύο γονέων. Τα δείγματα αίματος που λαμβάνονταν από τη μητέρα και το νεογέννητο μεταφέρονταν και επεξεργάζονταν στα εργαστήρια του εν λόγω νοσοκομείου. Για τις ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης, πέραν του καθορισμού των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, συλλέγονταν επιπλέον στοιχεία που

αφορούσαν τις έγκυες, διαμέσου ενός αυτοσχέδιου, προσωπικού, δομημένου ερωτηματολογίου. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε κοινωνικό-δημογραφικά δεδομένα των γυναικών, ερωτήσεις που αφορούσαν την ηλικία τους, τον τόπο καταγωγής τους, τον τόπο κατοικίας τους, την οικογενειακή τους κατάσταση, το επίπεδο εκπαίδευσής τους, το επάγγελμά τους και την οικονομική τους κατάσταση. Μαζί με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, συγκεντρώνονταν πληροφορίες που αφορούσαν τη διατροφή των εγκύων, το BMI τους, το βάρος τους στην αρχή και στο τέλος της εγκυμοσύνης, τις συνήθειες έκθεσής τους στον ήλιο, τις συνήθειες άσκησης, τη λήψη ή όχι καφεΐνης, το κάπνισμα ή όχι στην κύηση και τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα συμπληρώματα διατροφής, καθώς επίσης και τις ληφθείσες δόσεις. Επίσης, συγκεντρώνονταν πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό και το είδος των προηγούμενων τοκετών, την εβδομάδα της κύησης, το είδος του παρόντος τοκετού, τον θηλασμό (αν υφίσταται ή όχι) και την τιμή της χολερυθρίνης την τρίτη μέρα της ζωής των νεογέννητων. Τέλος, το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε τα ανθρωπομετρικά στοιχεία του νεογνού (φύλο, βάρος, ύψος, περίμετρος κεφαλής, περίμετρος κοιλιάς, μήκος μηριαίου) αλλά και τα μητρικά - νεογνικά αποτελέσματα της κύησης που καταγράφονταν από τις μαίες και αντλούνταν από τον ιατρικό φάκελο της μητέρας και του νεογνού, αντίστοιχα.

Η νεογνική χολερυθρίνη λαμβανόταν την τρίτη μέρα ζωής των νεογέννητων. Η αξιολόγηση της νεογνικής χολερυθρίνης γινόταν διαδερμικά, με διαδερμικό χολερυθρινόμετρο, από τις μαίες του τμήματος. Η χρήση της διαδερμικής μέτρησης των επιπέδων της ολικής χολερυθρίνης του πλάσματος [total plasma bilirubin / (TBIL)] αποτελεί μια αξιόπιστη και εύκολη στη χρήση μέθοδο, που μειώνει σημαντικά, τη συχνότητα της επίπονης συλλογής αίματος με σκαριφισμό, για τη μέτρησή της (Maisels et al 2004). Τα επίπεδα της διαδερμικής χολερυθρίνης [transcutaneous bilirubin / (TCB)] αξιολογήθηκαν με το φορητό διαδερμικό χολερυθρινόμετρο BiliCheck (Philips Respiroics, Koninklijke, Philips Electronics N.V, Eindhoven, Ολλανδία), σε κατάλληλες συνθήκες φωτισμού και σύμφωνα πάντα, με τις συστάσεις μέτρησης της συγκεκριμένης συσκευής. Η νεογνική υπερχολερυθριναιμία αξιολογήθηκε βάσει των τιμών της TBIL, την τρίτη ημέρα ζωής των νεογνών, στηριζόμενοι στα διαγράμματα αξιολόγησης της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας που υιοθετήθηκαν από τη χώρα μας και εφαρμόστηκαν στον πληθυσμό της (Varvarigou et al 2009), (Bhutani et al 1999). Εφόσον η μέτρηση της TBIL γινόταν διαδερμικά, βασιστήκαμε στο διάγραμμα των Varvarigou et al (2009). Το συγκεκριμένο διάγραμμα των Varvarigou et al (2009) οριοθετεί τις τιμές της νεογνικής χολερυθρίνης, προσδιορίζει την έναρξη της νεογνικής φωτοθεραπείας [neonatal phototherapy / (NNPT)] και χρησιμοποιείται από την Ελληνική Νεογνική Εταιρεία για τη θέσπιση των γενικών αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών που θεσπίστηκαν ως ενιαία εθνική σύσταση για την πρόληψη, την ανίχνευση και τη θεραπεία της υπερχολερυθριναιμίας σε νεογνά με GA ≥ 35 εβδομάδων, προκειμένου να αποσαφηνιστούν τα όρια της έναρξης της NNPT. Βάσει των καμπύλων των Varvarigou et al (2009), τα νεογνά στα οποία η χολερυθρίνη τους αξιολογούνταν με διαδερμική μέτρηση, χωρίζονταν σε τρεις ομάδες, βάσει της εβδομάδας κύησης και της ύπαρξης ή όχι παραγόντων κινδύνου [risk factors / (RFs)] για υπερχολερυθριναιμία. Η πρώτη ομάδα αφορούσε νεογνά με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης υψηλής χολερυθρίνης που απαιτούσαν NNPT (≥ 38 εβδομάδες, χωρίς RFs). Η δεύτερη ομάδα αφορούσε νεογνά με μέτριο κίνδυνο ανάπτυξης υψηλής τιμής χολερυθρίνης, τα οποία χρειάζονταν NNPT (≥ 38 εβδομάδες, με RFs) ή (35-37 εβδομάδες, χωρίς RFs). Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορούσε νεογνά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υψηλής τιμής χολερυθρίνης που χρειάζονταν NNPT (35-37 εβδομάδες, με RFs). Εφόσον η μέτρηση της TBIL γινόταν διαδερμικά, βασιζόμασταν στο διάγραμμα των Varvarigou et al (2009). Όταν η διαδερμική μέτρηση της χολερυθρίνης ήταν ≥ 15 mg/dL, σε νεογνά που βρίσκονταν σε NNPT ή η TBIL τους ήταν στα όρια έναρξης της NNPT ή βρίσκονταν στα όρια της μετάγγισης αίματος ή η μέτρηση της TBIL αφορούσε ίκτερο που εμφανιζόταν στο πρώτο 24ωρο ζωής, οι μετρήσεις των επιπέδων της TCB

επαναλαμβάνονταν με μέτρηση των συγκεντρώσεων της χολερυθρίνης του ορού στο αίμα [total serum bilirubin / (TSB)], με φασματομετρική μέθοδο διαμέσου των τριχοειδικών αγγείων. Όταν οι μετρήσεις της χολερυθρίνης του ορού γινόταν με λήψη αίματος, λαμβάνονταν δύο τριχοειδικά σωληνάκια, έπειτα από την παρακέντηση των τριχοειδικών αγγείων του δέρματος κι ύστερα, καταγράφαμε τον μέσο όρο των δύο μετρήσεων που προέκυπταν από τη φυγοκέντρηση των δύο δειγμάτων. Εάν χρειαζόταν μέτρηση με αιμοληψία, τα δείγματα αξιολογούνταν βάσει του διαγράμματος των Bhutani et al (1999). Το διάγραμμα των Bhutani et al (1999) χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την TSB, με σκοπό τον προσδιορισμό του κινδύνου για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία, με εκτίμηση του κινδύνου για σοβαρό ίκτερο. Σύμφωνα με αυτό το διάγραμμα, εάν η τριχοειδική χολερυθρίνη του νεογέννητου στις 72 ώρες ζωής είναι <11 mg/dL, ενέχει 0% κίνδυνο ανάπτυξης ίκτερου και συνιστάται η απλή παρακολούθησή του. Εάν το επίπεδο της νεογνικής χολερυθρίνης του αίματος είναι μεταξύ 11-13,5 mg/dL, υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ίκτερου 2% και συνιστάται επαναληπτική μέτρηση της TBIL στις 48 ώρες ή επανεξέταση από τον παιδίατρο. Εάν το επίπεδο της χολερυθρίνης του αίματος είναι μεταξύ 13,5-16 mg/dL, υπάρχει 13% κίνδυνος για ίκτερο και απαιτείται επανάληψη της μέτρησης της TBIL εντός 24 ωρών. Εάν το επίπεδο της τριχοειδικής χολερυθρίνης του αίματος είναι >16 mg/dL, η μέτρηση της TBIL επαναλαμβάνεται εντός 12 ωρών, προκειμένου να παραταθεί η παραμονή του νεογέννητου στο μαιευτήριο.

Η αξιολόγηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D έγινε με δείγματα αίματος από το ζεύγος μητέρας - νεογέννητου και ελήφθη από τις μαιές του τμήματος. Τα μητρικά δείγματα αίματος λαμβάνονταν κατά την άφιξη των επιτόκων στην παραλαβή του μαιευτηρίου μαζί με τον υπόλοιπο προεγχειρητικό έλεγχο, ενώ τα νεογνικά δείγματα αίματος λαμβάνονταν διαμέσου του ομφάλιου λώρου, αμέσως μετά την απολίνωσή του. Η επεξεργασία των δειγμάτων του αίματος γινόταν μόνο, από το βιοχημικό εργαστήριο του Τζάνειου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.

Για τη διασφάλιση της ανωνυμίας, τα ερωτηματολόγια αριθμήθηκαν, βάσει της σειράς εισαγωγής των επιτόκων στη μελέτη. Τα πραγματικά ονόματα των επιτόκων σε αντιστοιχία με τον συγκεκριμένο κωδικό αριθμησης αποθηκεύονταν σε ένα αρχείο excel που διατηρούνταν στον υπολογιστή της ερευνήτριας.

7.5 ΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ ΤΗΣ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Στο πλαίσιο διεξαγωγής της έρευνάς μου, για τη συλλογή των δεδομένων που αφορούσαν τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην κύηση αλλά και της λήψης χολερυθρίνης την τρίτη ημέρα ζωής των νεογνών, ζητήθηκε άδεια από το αρμόδιο Επιστημονικό Συμβούλιο του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά, στο οποίο γινόταν η μελέτη μου. Το αρμόδιο Επιστημονικό Συμβούλιο του εκάστοτε νοσοκομείου είναι υπεύθυνο για θέματα βιοηθικής που το αφορούν. Η αρμόδια Επιτροπή του Συμβουλίου, αφού μελέτησε τον σκοπό, τον στόχο, τη μεθοδολογία και το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης μου, όπως και το δελτίο ενημερωμένης συγκατάθεσης των εγκύων και των συζύγων τους, μου χορήγησε άδεια για τη διεξαγωγή της έρευνάς μου, στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, με αρχικό τίτλο «Μελέτη συσχέτισης της επάρκειας της βιταμίνης D στην έγκυο μητέρα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού της και την τριχοειδική χολερυθρίνη την τρίτη μέρα της ζωής του, στην Ελλάδα», η οποία έπειτα από αίτησή μου για αλλαγή τίτλου, με αριθμό πρωτοκόλλου 38404/14-05-2024, τροποποιήθηκε ως κατωτέρω: «Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ζεύγος εγκύου - νεογέννητου στην περιγεννητική περίοδο και η σχέση της με τις διατροφικές συνθήκες κι άλλους προσδιοριστικούς παράγοντες», έπειτα από τη Γενική Συνέλευση του Τμήματος της Μαιευτικής, της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής (Αριθμός έγκρισης

19/28-05-2024). Πιο συγκεκριμένα, το Επιστημονικό Συμβούλιο του «Τζάνειου» Νοσοκομείου Πειραιά έλαβε γνώση της με αριθμό 7380/27-5-2019 αίτησης της κυρίας Κοκκινάρη Αρτεμισίας (εμού του ιδίου), με την οποία ζητούσε την έγκρισή τους να πραγματοποιήσει δειγματοληπτικό έλεγχο στις επιτόκους και στα νεογνά, για τις ανάγκες της διατριβής της. Στο «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά, την Πέμπτη 6/6/2019 και ώρα 12.30, πραγματοποιήθηκε η 36η συνεδρίαση του Επιστημονικού Συμβουλίου, που είχε προκύψει από τις εκλογές της 28-3-2018 και συγκροτήθηκε σε σώμα με την αριθμό 5844/29-3-2018 Πράξη της Διοικήτριας του ως άνω νοσοκομείου. Έπειτα από διαλογική συζήτηση, αποφάσισε την έγκριση πραγματοποίησης δειγματοληπτικού ελέγχου στις επιτόκους και τα νεογνά του εν λόγω νοσοκομείου, για τις ανάγκες της έρευνάς μου, υπό την προϋπόθεση της αυστηρής τήρησης της ανωνυμίας και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας των Δεδομένων.

7.6 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Το μέγεθος του δείγματος καθορίστηκε από τα πρώτα βήματα της έρευνας, έτσι ώστε να πληρούνται οι βασικοί στόχοι της. Ένας από τους βασικούς στόχους του ερευνητή μιας δειγματοληπτικής έρευνας αποτελεί η συγκέντρωση ενός επαρκούς δείγματος, το οποίο εξασφαλίζει σε μεγάλο βαθμό τόσο την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων όσο και τη γενικευσή τους στον υπόλοιπο πληθυσμό. Η εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος στην αρχή της έρευνας είναι το πιο κρίσιμο μεθοδολογικό μέρος της έρευνας, καθώς ένα πολύ μεγαλύτερο δείγμα μπορεί να αποτελεί απλώς σπατάλη χρόνου και πόρων ενώ αντίθετα, ένα πολύ μικρό δείγμα θα προσφέρει αναξιόπιστα αποτελέσματα. Η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και όχι το μέγεθός του αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο και προσφέρει την αύξηση του βαθμού εγκυρότητας και αξιοπιστίας μιας μελέτης (Sharma et al 2020).

Για να πετύχουμε τα παραπάνω, εξασφαλίσαμε πως ήδη, από τα αρχικά στάδια της μελέτης μας, είχαν τεθεί σωστά οι ερευνητικοί στόχοι, ότι το μέγεθος του δείγματός μας κάλυπτε σε μεγάλο βαθμό την ανάλυση των μεταβλητών και ότι αυτό μείωνε τα σφάλματα και ανταποκρινόταν στον έλεγχο των υποθέσεων. Πιο συγκεκριμένα, ακολουθήθηκαν κάποιοι στατιστικοί κανόνες που εξασφάλιζαν πως το μέγεθος του δείγματός μας ήταν ικανοποιητικό για να γίνουν οι απαραίτητες στατιστικές αναλύσεις που θα υποδείκνυαν σημαντικές συσχετίσεις. Τέτοιες συσχετίσεις αφορούσαν για παράδειγμα, την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, των μητρικών ή / και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία ή των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού, καθώς επίσης και τη διερεύνηση του ρόλου των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D και της περιόδου COVID-19 πάνω στις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Σύμφωνα με τους Gorsuch et al (1983), ο κανόνας του δείγματος των εκατό ατόμων θεωρείται απαραίτητος για να γίνουν οι παραγοντικές, στατιστικές αναλύσεις. Επειδή όμως, σύμφωνα με τη McNutt (1988), το μέγεθος του δείγματος μιας προοπτικής μελέτης εξαρτάται από τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον μη εκτεθειμένο πληθυσμό και επειδή η συχνότητα εμφάνισης της VDD θεωρείται αρκετά υψηλή, προτιμήσαμε να διπλασιάσουμε το δείγμα μας, προκειμένου να μειωθούν τα σφάλματα, να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα και να διεξαχθούν ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα, τα οποία θα μπορούν να γενικευτούν σε όλο τον γενικό πληθυσμό. Η απόφασή μας να αυξήσουμε το δείγμα, φαίνεται πως συμφωνούσε με τον αριθμό του δείγματος που χρησιμοποιούσαν προηγούμενες μελέτες, αντίστοιχου ερευνητικού πεδίου και αντικειμένου. Ένα δείγμα τετρακοσίων ατόμων θα ήταν ιδανικό, ωστόσο, αρκεστήκαμε σε ένα δείγμα 250 ατόμων λόγω του περιορισμένου προϋπολογισμού του νοσοκομείου μας και της αδυναμίας του να μας παρέχει περισσότερα από 500 κιτ μέτρησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού (250 κιτ για τις μητέρες και 250 κιτ μέτρησης της 25(OH)D για τα νεογέννητα).

Το πρωτόκολλο εστάλη στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου για αξιολόγηση και εγκρίθηκε με αριθμό πρωτοκόλλου 5844, την 29-3-2018. Η απαιτούμενη έγκριση προηγήθηκε της έναρξης της μελέτης. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 248 υγιή ζευγάρια μητέρων - νεογνών. Η διαδικασία της έρευνας και η σημασία της εξηγήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες. Οι μητέρες αλλά και οι πατεράδες των νεογνών, που συμμετείχαν στη μελέτη, υπέγραψαν το έντυπο της ενημερωμένης συγκατάθεσής τους, μιας και τα νεογέννητα ήταν ανήλικα και χρειαζόνταν τη συναίνεση και των δύο γονιών.

Πραγματοποιήσαμε μια συγχρονική μελέτη, συλλέγοντας δεδομένα μιας και μόνο χρονικής στιγμής, που αφορούσε το τέλος της κύησης. Μελετήσαμε τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, ενός δείγματος 248 υγιών Ελληνίδων (>18 ετών) ή Ευρωπαϊκών εγκύων, που διέμεναν στην Ελλάδα για παραπάνω από μια δεκαετία και γέννησαν ζώντα τέκνα, στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά. Ο Πειραιάς είναι μια πόλη στην περιοχή της Αττικής, πολύ κοντά στο λιμάνι, σε γεωγραφικό πλάτος 37 56' 50,82" N. και έχει κατά μέσο όρο, περίπου, 3920 ώρες ηλιοφάνειας όλο τον χρόνο [Monthly climate in Piraeus, Attica, Greece 2023]. Ο Πειραιάς παρουσιάζει το υψηλότερο επίπεδο UV τον Μάιο, τον Ιούλιο και τον Αύγουστο, εκεί που ο μέγιστος δείκτης της υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να φτάσει τιμές 10 - 10, οι οποίες αντιστοιχούν στην κατηγορία της πολύ υψηλής έκθεσης στον ήλιο [Monthly climate in Piraeus, Attica, Greece 2023]. Ο Ιανουάριος, ο Φεβρουάριος και ο Δεκέμβριος ανήκουν στην κατηγορία της μέτριας έκθεσης. Σε αυτούς τους μήνες, οι μέγιστες τιμές του δείκτη UV δεν ξεπερνούν το 4 [Monthly climate in Piraeus, Attica, Greece 2023]. Συνολικά, 248 ζευγάρια εγκύων - νεογέννητων συμμετείχαν στην έρευνά μας, από τον Σεπτέμβριο του 2019 έως τον Ιανουάριο του 2022. Από το συνολικό δείγμα των 248 εγκύων, οι 221 ήταν Ελληνίδες (89,1%) και μόνο οι 27 ήταν Ευρωπαίες (10,9%) που διέμεναν μόνιμα στην Ελλάδα, για περισσότερο από μια δεκαετία. Επομένως, η μελέτη μας αφορούσε τους παράγοντες που επηρεάζουν ή επηρεάζονται από τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, 248 εγκύων αλλά και των 248 πρώιμων (μετά τις 37+0 έως και τις 38+6 εβδομάδες κύησης) ή τελειόμηνων νεογέννητών τους (μετά τις 39+0 έως τις 40+6 εβδομάδες κύησης). Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αξιολογήθηκαν από δείγματα αίματος των εγκύων ενώ οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D από δείγματα αίματος του ομφάλιου λώρου. Τα δείγματα αίματος των εγκύων λαμβάνονταν κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για τοκετό, στην παραλαβή των επιτόκων, ταυτόχρονα με τον τυπικό, προγραμματισμένο προεγχειρητικό έλεγχο, ενώ τα δείγματα αίματος των νεογνών λαμβάνονταν από τον ομφάλιο λώρο, αμέσως μετά την απολίνωσή του, ύστερα από τη γέννηση. Δεν αναλύσαμε τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνο στο τέλος της κύησης.

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν με άσηπτες συνθήκες και λήφθηκαν πέντε χιλιοστόλιτρα (ml) αίματος από την κάθε μητέρα και το κάθε νεογνό, τα οποία επισημάνθηκαν και μεταφέρθηκαν στο Βιοχημικό Εργαστήριο του νοσοκομείου για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Όλα τα δείγματα αίματος υποβλήθηκαν σε επεξεργασία εντός της ημέρας συλλογής. Το Βιοχημικό Εργαστήριο χρησιμοποιούσε ένα κιτ μέτρησης για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το οποίο μας παρείχε δωρεάν. Αυτό ήταν ένα πλήρες κιτ για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25(OH)D σε δείγματα ανθρώπινου πλάσματος και ορού, με εμπορική ονομασία ARCHITECT 25-OH Vitamin D 5P02 Reagent Kit. Ο προσδιορισμός ARCHITECT 25-OH Vitamin D είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας [Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay / (CMIA)] για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25(OH)D στον ανθρώπινο ορό και στο πλάσμα. Η ανάλυση ARCHITECT 25-OH Vitamin D είναι τυποποιημένη έναντι του NIST SRM 2972 (National Institute of Standards & Technology Standard Reference Material 2972). Το εύρος της μέτρησης της 25(OH)D του ορού, διαμέσου της ανάλυσης του ARCHITECT 25-OH Vitamin D, είναι 3,4

έως 155,9 ng/mL (8,5 έως 389,8 nmol/L). Η μητρική VDD ορίστηκε για τιμές <30 ng/ml ενώ η επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D ορίστηκε για τιμές ≥30 ng/ml.

Για τις ανάγκες προσδιορισμού του ρόλου των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D πάνω στις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, το δείγμα μας χωρίστηκε σε δύο ομάδες εγκύων, αυτών που λάμβαναν και αυτών που δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D χαμηλής δόσης, της τάξης των 400-800 IU / ημερησίως, μαζί με ασβέστιο των 500 mg / ημέρα, σύμφωνα πάντα με την επιλογή των θεραπόντων ιατρών τους. Στη μελέτη μας, οι έγκυες γυναίκες έλαβαν ή δεν έλαβαν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D των 400-800 IU / ημέρα, μαζί με μια κανονική δόση ασβεστίου των 500 mg / ημερησίως, σύμφωνα πάντα, με τις οδηγίες των θεραπόντων ιατρών τους. Στην έρευνά μας, ορισμένοι από τους γιατρούς της κλινικής μας, γνωρίζαμε εκ των προτέρων αν θα χορηγούσαν συμπλήρωμα βιταμίνη D προγεννητικά και αν ναι, ποιο περιεχόμενο σκευάσματος βιταμίνης D έδιναν. Με αυτόν τον τρόπο, ήμασταν ενήμεροι εξ' αρχής ποιες έγκυες θα συμπεριλαμβάνονταν ή όχι στη μελέτη μας. Εμείς ως ερευνητές, σε καμία περίπτωση δεν μπορούσαμε αλλά και δεν θέλαμε να τροποποιήσουμε αυτή την πρακτική, η οποία είναι σύμφωνη με τις οδηγίες του Ελληνικού Υπουργείου Υγείας, που αναφέρει ότι οι γιατροί μπορούν να χορηγούν συμπλήρωμα βιταμίνης D όταν και όπως απαιτείται (Ministry of Health and Ministry of Education and Culture 2014). Στη μελέτη μας, εμείς απλώς καταγράφαμε ποιες γυναίκες έπαιρναν συμπληρώματα, τι συμπληρώματα και σε τι δόση. Κοινή γραμμή της κλινικής μας ήταν η έναρξη των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D να γίνεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης. Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν όλες εκείνες οι έγκυες, των οποίων οι γιατροί, γνωρίζαμε εκ των προτέρων, ότι θα συνταγογραφούσαν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D >800 IU.

Για τις ανάγκες προσδιορισμού του ρόλου της εποχής γέννησης των νεογέννητων, χωρίσαμε τα ζευγάρια εγκύου-νεογέννητου σε εποχιακά ζευγάρια ομάδας Α και Ομάδας Β. Βάσει της ηλιοφάνειας της χώρας μας, στηριζόμενοι στο κλίμα της Ελλάδας, τα ληφθέντα δείγματα αίματος των εγκύων - νεογέννητων κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο εποχιακές περιόδους. Από κλιματικής άποψης, βάσει της Εθνικής Μετεωρολογικής Υπηρεσίας (EMY) 2020, το έτος χωρίστηκε σε δύο εποχιακές περιόδους, τη ζεστή, χωρίς βροχή, άφθονα ηλιόλουστη εποχή που διαρκεί από τον Απρίλιο έως τα μέσα Οκτωβρίου και ορίστηκε ως ομάδα Α και την κρύα, βροχερή και ανήλιαγη εποχή από τα μέσα του Οκτωβρίου έως τα τέλη Μαρτίου που ορίστηκε ως ομάδα Β (HNMS, Climatology 2020). Με αυτόν τον τρόπο, ποσοτικοποιήσαμε την έκθεση στο ηλιακό φως.

Η αξιολόγηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D έγινε σύμφωνα με την Αμερικανική Ενδοκρινική Εταιρεία. Οι συνολικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού προσδιορίστηκαν ποσοτικά και εκφράστηκαν ως ng/mL. Οι ποσοτικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D μετατράπηκαν σε ποιοτικές. Τα ακόλουθα ποσοτικά όρια των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D θεωρήθηκαν ότι καθορίζονται ποιοτικά από: α) επάρκεια της 25(OH)D (≥30 ng/mL) (Holick et al 2011) β) ανεπάρκεια της 25(OH)D (21-29 ng/mL) (Holick et al 2011) και γ) έλλειψη της 25(OH)D (≤20 ng/mL) (Holick et al 2011). Βάσει μιας ανασκόπησης των Amrein et al (2020) που ενημέρωνε για την τρέχουσα κατάσταση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D παγκοσμίως, θα μπορούσε να προστεθεί μια ακόμη κατηγορία, αυτή της δ) σοβαρής έλλειψης της 25(OH)D (<12 ng/mL). Η μητρική VDD αφορούσε συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού <30 ng/mL. Σύμφωνα με την Αμερικανική Παιδιατρική Ενδοκρινική Εταιρεία, τα νεογνά των μητέρων της κάθε κατηγορίας χωρίστηκαν εξίσου, σε αυτά που είχαν: α) επάρκεια της 25(OH)D (≥30 ng/mL) (Surve et al 2017), β) ανεπάρκεια της 25(OH)D (16-29 ng/mL), γ) έλλειψη της 25(OH)D (≤15 ng/mL) (Surve et al 2017) και δ) σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D (≤12,5 ng/mL) (Misra et al 2008).

Αρχικός σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αλλά και την ισχύ αυτής της συσχέτισης, σε ένα δείγμα εγκύων Ελληνίδων. Θελήσαμε να διερευνήσουμε με αξιόπιστο τρόπο, τους περισσότερους από τους προσδιοριστικούς παράγοντες που επιδρούν στη διαμόρφωση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και επομένως, επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D όπως για παράδειγμα, τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D, την εποχή, τον ΔΜΣ ή και άλλους παράγοντες. Επίσης, αυτή η μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει εάν υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των μειωμένων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του νεογνού στη γέννηση (βάρους, ύψος και HC). Ακόμη, προσπάθησε να προσδιορίσει εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μητρικής ή της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία των νεογνών που έχρηζαν NNPT, την τρίτη ημέρα ζωής τους, αξιολογώντας όλους τους παράγοντες κινδύνου για νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Τέλος, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε τον ρόλο της περιόδου COVID-19 στη διαμόρφωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.

Τα αποτελέσματα των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D συνοδεύονταν από ένα αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και ένα δομημένο προσωπικό ερωτηματολόγιο. Και τα δύο μας έδιναν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ή την απουσία παραγόντων που επηρέαζαν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Το ιατρικό ιστορικό της μητέρας έδινε πληροφορίες για την παρουσία ή την απουσία GDM ή άλλων προϋπαρχόντων ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο θυρεοειδής, ο παραθυρεοειδής, οι επινεφριδιακές διαταραχές, η ηπατική ή η νεφρική ανεπάρκεια, η μεταβολική νόσος των οστών, ο ΣΔ τύπου 1 και οι ασθένειες δυσσαπορρόφησης (παγκρεατική ανεπάρκεια, ινοκυστική νόσος, κοιλιοκάκη), τα οποία επηρέαζαν τον μεταβολισμό της 25(OH)D και αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού για τη συμμετοχή στην έρευνά μας. Επίσης, στο ιατρικό ιστορικό των εγκύων καταγράφονταν οι αλλαγές του βάρους και του δείκτη μάζας σώματος / (ΔΜΣ) των εγκύων από την αρχή της εγκυμοσύνης, που κι αυτές μπορούσαν να επιδρούν στον μεταβολισμό της 25(OH)D και πιθανότατα, αποτελούσαν προσδιοριστικούς παράγοντες. Οι έγκυες κατατάσσονταν ανάλογα με την αύξηση του βάρους τους στην εγκυμοσύνη σε ολιγοβαρείς, φυσιολογικές, υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Ολιγοβαρείς θεωρούνταν οι έγκυες με ΔΜΣ <18,5 Kg/m², φυσιολογικού βάρους με ΔΜΣ 18,5-24,9 Kg/m², υπέρβαρες με ΔΜΣ 25-29,9 Kg/m² και παχύσαρκες με ΔΜΣ ≥30 Kg/m². Επίσης, το ιατρικό ιστορικό είχε πληροφορίες για τον τόκο (πρωτοτόκος, πολύτοκος), για τυχόν προϋπάρχουσες ασθένειες, για τη λήψη φαρμάκων και συμπληρωμάτων, για τις εβδομάδες της κύησης, για τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης και για το είδος του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική). Το προσωπικό ερωτηματολόγιο περιείχε λεπτομέρειες σχετικά με τα δημογραφικά και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των εγκύων (ηλικία, ύψος, βάρος και τόκος), το επίπεδο της κοινωνικοοικονομικής τους κατάστασης [(ανώτερη τάξη, μεσαία τάξη, κατώτερη τάξη) / (τα ίδια τα άτομα κατέτασσαν τον εαυτό τους στο επίπεδο της κοινωνικοοικονομικής τους κατάστασης)], τις διατροφικές τους συνήθειες, τις συνήθειες έκθεσής τους στον ήλιο (20 λεπτά, 1 ώρα, 2 ώρες, >2 ώρες, χωρίς έκθεση), τη σωματική τους δραστηριότητα (όχι, ναι), τη λήψη ή όχι προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D, καθώς και τις πιθανές επιπλοκές της παρούσας εγκυμοσύνης (Πίνακας 8.1.1). Η σωματική δραστηριότητα των εγκύων ορίστηκε από εκρήξεις δραστηριότητας, διάρκειας τουλάχιστον 15 λεπτών την ημέρα, όπως για παράδειγμα το περπάτημα των 15 λεπτών. Οι μητέρες χωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες, των 18-35 ετών, των 35-42 ετών και αυτών που ήταν >42 ετών. Σε κάθε παιδί καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του αλλά και τα κλινικά δεδομένα που αφορούσαν το φύλο, το βάρος, το ύψος και την περιφέρεια της κεφαλής του [Head Circumference / (HC)]. Οι μαίες του τμήματος συνέλεξαν όλες τις παραμέτρους της ανάπτυξης των νεογνών, οι οποίες καταγράφηκαν αμέσως μετά τη γέννηση, χρησιμοποιώντας βαθμονομημένα όργανα. Όλα τα

όργανα μέτρησης των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών όπως οι μεζούρες και οι ζυγαριές ελέγχθηκαν και επικυρώθηκαν, πριν χρησιμοποιηθούν στη μελέτη.

Τα δεδομένα μας υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με τη χρήση του λογισμικού στατιστικών στοιχείων IBM SPSS 26 και Microsoft EXCEL (έκδοση 2010; Microsoft Corp Redmond). Οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D παρουσιάστηκαν ως μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις (SD) ή κατά συχνότητες και ποσοστά, ανάλογα με την περίπτωση. Η κανονικότητα των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D προσδιορίστηκε με τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov. Τα ποσοτικά αποτελέσματα των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, του ζεύγους εγκύου - νεογέννητου, μετατράπηκαν σε ποιοτικές μεταβλητές που αξιολογούσαν την επάρκεια, την ανεπάρκεια, την έλλειψη και τη σοβαρή έλλειψη των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Για τις συγκρίσεις των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν το Student's t-test, που αφορά κανονικά κατανομημένα δεδομένα, και το Mann Whitney U-test για μη κανονικά κατανομημένα δεδομένα. Το T test ανεξαρτήτων δειγμάτων αξιολόγησε την ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικής διαφοράς, στους μέσους όρους των μητρικών συγκεντρώσεων, των γυναικών που έπαιρναν και αυτών που δεν έπαιρναν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D. Το τεστ χ^2 ή αλλιώς Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για να βρεθεί μια συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της ισχύος της συσχέτισης μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Η επίδραση των μητρικών δημογραφικών χαρακτηριστικών πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D έγινε χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis H-test. Η πολλαπλή σύγκριση προσαρμόστηκε με τον υπολογισμό Bonferroni. Για τη διερεύνηση της σχέσης όλων εκείνων των χαρακτηριστικών που δυνητικά επηρεάζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Όλες οι τιμές που προσδιόριζαν τη στατιστική σημαντικότητα [P Value / (P)] και ήταν μικρότερες από 0,05 ($P < 0,05$) ορίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Έγινε διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με συγκεκριμένα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογέννητων. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήσαμε ήταν το βάρος, το ύψος και η περίμετρος της κεφαλής [Head Circumference / (HC)]. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών συλλέγονταν αμέσως μετά τον τοκετό. Η καταγεγραμμένη τιμή του εκάστοτε σωματομετρικού χαρακτηριστικού των νεογνών ήταν ο μέσος όρος τριών μετρήσεων, που λαμβανόταν είτε με μεζούρα, για την καταγραφή του ύψους και της HC ή με μια καλά βαθμονομημένη ζυγαριά για την καταγραφή του βάρους γέννησης των νεογέννητων. Για την ακριβή μέτρηση του βάρους γέννησης των νεογέννητων απαιτούνταν ζύγισμά τους, εντός μίας ώρας από τη γέννηση. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών μετρούνταν από τη μαία της αίθουσας τοκετών που είχε βάρδια, αμέσως μετά τη γέννηση. Το ύψος του νεογνού μετρήσταν από την κορυφή του κεφαλιού μέχρι το κάτω μέρος της φτέρνας ενώ η HC ήταν η μέτρηση της ινιακής μετωπιαίας περιφέρειας, που μετριέται πάνω από την υπερκογχική κορυφογραμμή και γύρω από την ινιακή προεξοχή. Επίσης, αξιολογήθηκε η παρουσία συγκεκριμένων χαρακτηριστικών που μπορεί να επιδρούσαν στην παραπάνω συσχέτιση όπως η παρουσία του GDM, ο μητρικός ΔΜΣ στην αρχή της εγκυμοσύνης, η αύξηση του βάρους στην κύηση, η μητρική και νεογνική VDD, η λήψη ή όχι συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, το φύλο του παιδιού, το κάπνισμα, η πρόσληψη καφεΐνης, η σωματική άσκηση της εγκύου, η ηλικία της μητέρας, το ύψος του πατέρα και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Δείγματα αίματος των μητέρων λαμβάνονταν στην έναρξη του τοκετού ενώ δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου αμέσως μετά την απολίνωσή του, στο τέλος του τοκετού. Έπειτα, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD τελειόμηνων κυήσεων (μετά την 37η εβδομάδα) με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών, αμέσως μετά τον τοκετό. Αυτή η συσχέτιση μελετήθηκε λαμβάνοντας

υπόψη την επίδραση των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην κύηση και γι αυτόν τον λόγο μελετήσαμε την επίδραση της μητρικής VDD στο εκάστοτε σωματομετρικό χαρακτηριστικό και στην ομάδα που οι μητέρες έπαιρναν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση και στην ομάδα που δεν έπαιρναν. Όλες οι υπόλοιπες πληροφορίες, που σχετίζονταν με την παρουσία ή την απουσία προσδιοριστικών παραγόντων, που δυνητικά επηρέαζαν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών του νεογνού, αντλήθηκαν από το ιατρικό ιστορικό και το προσωπικό ερωτηματολόγιο των εγκύων.

Έτσι, χωρίσαμε το δείγμα μας σε δύο ομάδες, τις εγκύους που έπαιρναν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D των 400-800 IU και τις εγκύους που δεν έπαιρναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση. Μετά από αυτό, στην κάθε ομάδα, εξετάζαμε τη συσχέτιση καθενός εκ των τριών σωματομετρικών χαρακτηριστικών με τη μητρική VDD (<30 ng/mL). Χρησιμοποιήσαμε το Chi-square test, για να βρούμε εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε έναν παράγοντα κινδύνου (RF), που εν προκειμένω ήταν η μητρική VDD, και μιας συγκεκριμένης έκβασης. Υποθέσαμε πως ο RF ήταν η μητρική VDD (<30 ng/mL) και η έκβαση ήταν είτε η γέννηση ενός νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης (LBW) ή η γέννηση ενός νεογνού με χαμηλό ύψος (<47 cm) ή ενός νεογνού με μικρή HC (<33 cm). Τα LBW νεογνά αναφέρονται ως νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης <2500 g. Αυτά τα νεογνά μπορεί να είναι μικρά για την ηλικία της κύησης (GA) ή να έχουν ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης.

Προφανώς, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες εκτός από τη μητρική VDD που μπορεί να οδηγούν σε μειωμένα σωματομετρικά χαρακτηριστικά όπως η παρουσία του GDM, το μητρικό BMI στην αρχή της εγκυμοσύνης, η αύξηση του βάρους στην κύηση, το φύλο του παιδιού, το κάπνισμα, η πρόσληψη καφεΐνης, η σωματική άσκηση της εγκύου, η ηλικία της μητέρας, το ύψος του πατέρα, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μελετήθηκαν με ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, για να εξηγηθεί η στατιστική πιθανότητα κάθε παράγοντα να επηρεάζει τα υπό μελέτη ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Επομένως, στην ομάδα των εγκύων που λάμβαναν βιταμίνη D, πραγματοποιήσαμε τρεις διαφορετικές δοκιμές έκθεσης - έκβασης, για καθένα από τα τρία σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών και άλλες τρεις ίδιες δοκιμές για την ομάδα των μητέρων που δεν έπαιρναν βιταμίνη D. Με αυτόν τον τρόπο, ψάξαμε να βρούμε εάν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των νεογνών με ύψος γέννησης <47 cm, των νεογνών με περιφέρεια κεφαλής (HC) στη γέννηση <33 cm και των νεογνών με βάρος γέννησης <2500 g. Η ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας κι άλλων παραγόντων, πέραν της μητρικής VDD και της λήψης προγεννητικού συμπληρώματος βιταμίνης D, να επηρεάζουν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογέννητων. Αυτές οι αναλύσεις καταγράφηκαν σε τρεις ξεχωριστούς πίνακες. Κάθε ανάλυση είχε ένα διαφορετικό ανθρωπομετρικό χαρακτηριστικό (βάρος, ύψος ή περιφέρεια κεφαλής) ως εξαρτημένη μεταβλητή. Οι ανεξάρτητες, διχοτομικές μεταβλητές που συμπεριλάβαμε σε κάθε πίνακα ήταν η παρουσία ή η απουσία GDM, το μητρικό BMI στην αρχή της εγκυμοσύνης (<25 ή >25), η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (>14 kg ή <14 kg), η μητρική πρόσληψη βιταμίνης D (ναι, όχι), οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml ή <30 ng/ml), οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (≥ 30 ng/ml ή <30 ng/ml), το φύλο του παιδιού (άρρεν, θήλυ), το κάπνισμα (ναι, όχι), η πρόσληψη καφεΐνης (ναι, όχι), η σωματική δραστηριότητα της εγκύου (αυξημένη, μειωμένη), η ηλικία της μητέρας (>35 ετών, <35 ετών), το ύψος του πατέρα (>1,75 cm, <1,75 cm) και η οικονομική τους κατάσταση (καλή, φτωχή). Το μητρικό BMI υπολογίστηκε από τις μετρήσεις του βάρους και του ύψους της μητέρας, που καταγράφηκαν κατά την πρώτη και την τελευταία τους επίσκεψη στο νοσοκομείο μας. Σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ (World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Consultation on Obesity 1999), το φυσιολογικό BMI ήταν

(<25), ο υπέρβαρος ήταν (25-30) και ο παχύσαρκος ήταν (>30). Οι έγκυες γυναίκες έλαβαν ή δεν έλαβαν κανονική δόση ασβεστίου των 500 mg / ημερησίως μαζί με το συμπλήρωμα βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU / ημερησίως, σύμφωνα με τις οδηγίες των θεραπόντων ιατρών τους. Το προσωπικό ερωτηματολόγιο περιελάμβανε τις περισσότερες από τις πληροφορίες που αναζητούσαμε στον πίνακα πολλαπλής παλινδρόμησης όπως τα μητρικά δημογραφικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αλλά και τις μητρικές διατροφικές συνήθειες όπως το κάπνισμα και την πρόσληψη καφεΐνης, όπως επίσης και τη σωματική δραστηριότητα, το μορφωτικό επίπεδο, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το ύψος του συζύγου. Το αποτέλεσμα της ανάλυσης κάθε πίνακα θα μπορούσε να προβλέπει την πιθανότητα κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής να επηρεάζει έκαστο από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (εξαρτημένη μεταβλητή) που μελετούσαμε. Για τον προσδιορισμό της στατιστικής σημασίας κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής, της πολλαπλής παλινδρόμησης, ελήφθη υπόψη η τιμή P value. Όλες οι τιμές P που ήταν μικρότερες από το 0,05 (P ≤0,05) ορίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Στα νεογνά που συμμετείχαν στη μελέτη μας, αξιολογήθηκε η τιμή της χολερυθρίνης τους, με διαδερμική μέτρηση, την τρίτη ημέρα ζωής τους. Αφού προσδιοριζόταν και αξιολογούνταν η τιμή της χολερυθρίνης τους, τα νεογνά χωρίζονταν, βάσει των καμπύλων των Varvarigou et al (2009), σε τρεις ομάδες. Με αυτόν τον τρόπο, εντοπιζόνταν όλα εκείνα τα νεογνά που είχαν αυξημένες, παθολογικές τιμές χολερυθρίνης (εκτός του φυσιολογικού εύρους) και χρειάζονταν NNPT ενώ ταυτόχρονα, αξιολογούνταν η ύπαρξη ή μη RF για νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Η πρώτη ομάδα αφορούσε νεογνά με χαμηλό αρχικό κίνδυνο για υψηλές τιμές χολερυθρίνης (≥38 εβδομάδες, χωρίς RFs), τα οποία χρειάζονταν NNPT. Η δεύτερη ομάδα αφορούσε νεογνά με μέτριο κίνδυνο να αναπτύξουν υψηλές τιμές χολερυθρίνης (≥38 εβδομάδες, με RFs) ή (35-37 εβδομάδες, χωρίς RFs) που χρειάζονταν NNPT. Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορούσε νεογνά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υψηλών τιμών χολερυθρίνης, τα οποία χρειάζονταν NNPT (35-37 εβδομάδες, με RFs). Εφόσον, η μέτρηση της TBIL γινόταν διαδερμικά, βασιζόμασταν στο διάγραμμα των Varvarigou et al (2009). Εάν χρειαζόταν μέτρηση της νεογνικής χολερυθρίνης με αιμοληψία, χρησιμοποιούνταν το διάγραμμα των Bhutani et al (1999). Η TSB των νεογνών ήταν δυνατόν να αξιολογηθεί μόνο με το διάγραμμα αξιολόγησης της χολερυθρίνης που βασιζόταν στους Bhutani et al (1999) και χρησιμοποιούνταν για την αξιολόγηση του κινδύνου σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας των νεογέννητων, με εκτίμηση του κινδύνου για σοβαρό ίκτερο. Σύμφωνα με αυτό το διάγραμμα, στις 72 ώρες ζωής των νεογέννητων, εάν η τριχοειδική χολερυθρίνη ήταν <11 mg/dL, τα νεογνά είχαν 0% κίνδυνο εμφάνισης ίκτερου και συστηνόταν απλή παρακολούθηση των νεογνών. Εάν το επίπεδο της χολερυθρίνης ήταν μεταξύ 11-13,5 mg/dL, υπήρχε 2% κίνδυνος για εμφάνιση σοβαρού ίκτερου και συστηνόταν επαναληπτική μέτρηση της TBIL μετά από 48 ώρες ή επανεξέταση από παιδίατρο. Εάν το επίπεδο της χολερυθρίνης των νεογνών ήταν μεταξύ 13,5-16 mg/dL, υπήρχε 13% κίνδυνος σοβαρού ίκτερου και συστηνόταν επανάληψη της μέτρησης της TBIL εντός 24 ωρών. Τέλος, εάν το επίπεδο της τριχοειδικής χολερυθρίνης ήταν >16 mg/dL, χρειαζόταν επανάληψη της TBIL 12 ώρες μετά, το αργότερο, προκειμένου να φανεί αν έπρεπε να παραταθεί η παραμονή του νεογέννητου στο μαιευτήριο. Η αξιολόγηση της νεογνικής χολερυθρίνης γινόταν πάντα, την τρίτη μέρα ζωής, αρχικά διαδερμικά, με τη χρήση διαδερμικού χολερυθρινόμετρου. Η λήψη της νεογνικής χολερυθρίνης γινόταν από τις μαίες του τμήματος. Η διαδερμική μέτρηση των επιπέδων της TBIL είναι μια αξιόπιστη και εύκολη στη χρήση μέθοδος, η οποία έχει μειώσει σημαντικά, τη συχνότητα συλλογής αίματος για τη μέτρηση της νεογνικής χολερυθρίνης (Maisels et al 2004). Η μέτρηση των επιπέδων της TCB γινόταν με το φορητό διαδερμικό χολερυθρινόμετρο BiliCheck (Philips Respironics, Koninklijke, Philips Electronics N.V, Eindhoven, Ολλανδία), σε κατάλληλες συνθήκες φωτισμού και σύμφωνα με τις συστάσεις μέτρησης της συγκεκριμένης συσκευής. Όταν η διαδερμική μέτρηση της τριχοειδικής χολερυθρίνης ήταν ≥15 mg/dL, σε νεογνά που βρίσκονταν σε

NNPT, σε νεογνά που η TBIL τους ήταν στα όρια έναρξης NNPT, σε νεογνά που χρειάζονταν μετάγγιση αίματος ή σε νεογνά που είχαν αυξημένες τιμές της TBIL το πρώτο 24ωρο ζωής, η μέτρηση των επιπέδων της TCB επαναλαμβανόταν στον ορό του αίματος (φασματομετρική μέθοδος). Οι μετρήσεις της χολερυθρίνης του ορού, διαμέσου της λήψης αίματος, γινόταν με σκαριφιστήρα, στο έξω μέρος της πτέρνας και λαμβάνονταν δύο τριχοειδή, τα οποία φυγοκεντρώνταν, έβγαιναν δύο τιμές και λαμβανόταν ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων. Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ορού λαμβάνονταν μαζί με τον υπόλοιπο προεγχειρητικό έλεγχο, κατά την άφιξη των εγκύων για τοκετό, από τις μαίες του τμήματος, ενώ οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αξιολογούνταν αμέσως μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου, από τα ομφαλικά αγγεία. Η επεξεργασία των δειγμάτων του αίματος γινόταν στο Βιοχημικό Εργαστήριο του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά.

Οι αποφάσεις για οποιαδήποτε ιατρική παρέμβαση αφορούσε τα νεογνά (μέτρηση χολερυθρίνης, συχνότητα μετρήσεων χολερυθρίνης, έναρξη NNPT κ.λπ.) λαμβάνονταν από τους αρμόδιους νεογνολόγους της κλινικής, σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου και σε καμία περίπτωση, δεν επηρεάστηκαν από τους ερευνητές ή από τους σκοπούς της μελέτης. Δεδομένου ότι η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μητρικής ή και της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία των νεογέννητων που έρχονταν NNPT, βασιστήκαμε σε συγκεκριμένες πηγές που σηματοδοτούν διεθνώς, την έναρξη της NNPT (Varvarigou et al 2009), (Bhutani et al 1999). Αυτές οι πηγές ορίζουν ποιες τιμές της νεογνικής χολερυθρίνης είναι παθολογικές και σηματοδοτούν την έναρξη της NNPT (Varvarigou et al 2009), (Bhutani et al 1999). Αξιολογήσαμε την επίδραση της μητρικής και της νεογνικής VDD στον νεογνικό ίκτερο, ενώ ελήφθησαν υπόψιν όλοι οι προδιαθεσικοί RFs της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Η νεογνική υπερχολερυθριναιμία αξιολογήθηκε βάσει των τιμών της TBIL, την τρίτη ημέρα ζωής των νεογνών, και βάσει των διαγραμμάτων ανίχνευσης της υπερχολερυθριναιμίας που υιοθετήθηκαν από τη χώρα μας και εφαρμόστηκαν στον πληθυσμό της. Εφόσον η μέτρηση της TBIL γινόταν διαδερμικά, βασιστήκαμε στο διάγραμμα των Varvarigou et al (2009). Αυτό το διάγραμμα προσδιορίζει τα όρια της χολερυθρίνης για την έναρξη της NNPT και χρησιμοποιείται από την Ελληνική Νεογνική Εταιρεία για τη θέσπιση γενικών αρχών και κατευθυντήριων γραμμών, ως μια ενιαία εθνική σύσταση για την πρόληψη, την ανίχνευση και τη θεραπεία της υπερχολερυθριναιμίας, σε νεογνά με GA \geq 35 εβδομάδων, προκειμένου να αποσαφηνιστούν τα όρια έναρξης της NNPT.

Τα αποτελέσματα των επιπέδων της νεογνικής χολερυθρίνης αλλά και των συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τα οποία συσχετίστηκαν παρουσιάστηκαν ως μέσοι όροι \pm SD ή ως συχνότητες και ποσοστά. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα ποσοτικά αποτελέσματα των επιπέδων της νεογνικής χολερυθρίνης μετατράπηκαν σε ποιοτικές μεταβλητές και αξιολογήθηκαν ως ίκτερος, μη ίκτερος. Τα ποσοτικά αποτελέσματα των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αντικαταστάθηκαν από ποιοτικές μεταβλητές που αξιολογούσαν την επάρκεια, την ανεπάρκεια, την έλλειψη και τη σοβαρή έλλειψη των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Η μητρική και η νεογνική VDD ορίστηκε για τιμές <30 ng/mL. Το Chi-Square test χρησιμοποιήθηκε για να βρεθεί μια συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Το $P < 0,05$ έδειχνε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Για τη στατιστική ανάλυση της συσχέτισης της μητρικής VDD με τα νεογνικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Όλες οι τιμές P που ήταν μικρότερες από 0,05 ($P < 0,05$) ορίστηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Τέλος, για να διερευνήσουμε την επίδραση της περιόδου COVID-19 πάνω στις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, χωρίσαμε το δείγμα μας στην περίοδο πριν από τον COVID-

19 (Σεπτέμβριος 2019 έως Μάρτιος 2020) και μετά την πανδημία COVID-19 (Μάρτιος 2020 και πέρα) και σε κάθε μία ομάδα, κάναμε πολλαπλή παλινδρόμηση για τις μητρικές αλλά και για τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Έπειτα, Χρησιμοποιήσαμε το Mann Whitney U Test ανεξαρτήτων δειγμάτων, για να αξιολογήσουμε αν πράγματι, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D διέφεραν, την περίοδο πριν και την περίοδο μετά την πανδημία COVID-19. Αν βρίσκαμε $P < 0,05$, θα απορρίπταμε τη μηδενική υπόθεση πως οι δύο μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της 25(OH)D δεν διέφεραν και θα δεχόμασταν πως διέφεραν. Κατά τον ίδιο τρόπο, αφού πρώτα ελέγχθηκε η κανονικότητα του δείγματος και είδαμε ότι οι μέσες τιμές των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, προκειμένου να μελετηθεί, εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών των νεογνικών συγκεντρώσεων στην περίοδο πριν και στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U Test. Τα ποσοτικά αποτελέσματα των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D μετατράπηκαν σε ποιοτικές μεταβλητές που αξιολογούσαν την επάρκεια, την ανεπάρκεια, την έλλειψη και τη σοβαρή έλλειψη των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και έτσι ορίστηκαν, κατ' αυτόν τον τρόπο. Η μητρική VDD ορίστηκε για τιμές < 30 ng/mL. Επίσης, οι μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις (SD) των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D παρουσιάστηκαν κατά συχνότητες και ποσοστά. Όταν το P ήταν $\leq 0,05$ φαινόταν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Αναζητήσαμε βιβλιογραφία που να αφορά παρόμοιο θέμα με το δικό μας, που να διερευνά τη διαμόρφωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D την περίοδο της πανδημίας COVID-19, σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως το PubMed, το Web of Science, το Cochrane και το Embase, χωρίς περιορισμό στη γλώσσα, τον πληθυσμό ή το έτος. Τέλος, στην ερευνά μας, πραγματοποιήσαμε δύο αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης, μία για τις μητρικές και μία για τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, προκειμένου να αξιολογήσουμε, πέραν της περιόδου COVID-19, κι άλλους παράγοντες που συνέβαλαν στη διαμόρφωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Κάθε μία από τις δύο πολλαπλές παλινδρομήσεις είχε ως εξαρτημένη μεταβλητή είτε τις μητρικές ή τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές του κάθε πίνακα ήταν η εποχιακή ομάδα γέννησης, η περιεκτικότητα του δέρματος σε μελανίνη, η πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, η χρήση αντηλιακών από τις εγκύους και η περίοδος COVID-19. Τα P-value από την ανάλυση, προέβλεπαν την πιθανότητα της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής να επηρεάζει τις μητρικές ή τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Όταν το P ήταν $\leq 0,05$ όριζε τη στατιστική σημαντικότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ 25(OH)D - ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να περιγράψει τον επιπολασμό της μητρικής και της νεογνικής VDD, καθώς επίσης και την πιθανή συσχέτιση μεταξύ τους στο τέλος της κύησης (τη χρονική στιγμή της γέννησης), στην Ελλάδα. Στη διερεύνηση αυτής της συσχέτισης λάβαμε υπόψη τον ρόλο των προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Δευτερεύον σκοπός της μελέτης μας ήταν η περιγραφή των διακυμάνσεων των μητρικών αλλά και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ανά εποχιακή περίοδο. Μέχρι στιγμής, λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την παραπάνω συσχέτιση στον ελληνικό πληθυσμό, δηλαδή σε μια Μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, με άφθονη ηλιοφάνεια, η οποία βοηθά στη σύνθεση της 25(OH)D.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 248 εγκύων γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη μας φαίνονται στον Πίνακα 8.1.1. Οι περισσότερες έγκυες γυναίκες [(78,62%) / (195/248)] ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 18-35 ετών. Στην παρούσα μελέτη, ένα μεγάλο μέρος των υποκειμένων της έρευνας [(41,93%) / (104/248)] ήταν από τη μεσαία κοινωνικοοικονομική τάξη. Ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος [body mass index / (BMI)] των εγκύων ήταν 24,93 kg/m². Όλες οι μετρήσεις των νεογνών έγιναν αμέσως μετά τη γέννηση. Το μέσο βάρος γέννησής τους ήταν 3163±562 g, το μέσο ύψος τους 50,57±4,30 cm και η μέση περιφέρεια της κεφαλής (HC) τους ήταν 34,05±1,60 cm. Οι συνολικές μέσες μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, συμπεριλαμβανομένης της τυπικής απόκλισης (SD), ήταν 20,27±11,6 ng/mL, με το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) (95% CI: 1,18-1,45), ενώ οι μέσες ομφαλικές νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν 14,47±8,5 ng/mL (95% CI: 0,79-1,04). Παρατηρήθηκε ότι τόσο οι μητρικές όσο και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D πλησίαζαν τα όρια της έλλειψης της 25(OH)D. Όσον αφορά τις εγκύους που δεν έπαιρναν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση, το μέσο επίπεδο των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού τους ήταν περίπου 16,92±9,57 ng/mL (έλλειψη) και 12,64±8,06 ng/mL (σοβαρή έλλειψη) αντίστοιχα. Απ' την άλλη πλευρά, οι έγκυες που έπαιρναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση είχαν μέσο όρο μητρικών και νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D 26,92±12,43 ng/ml (κοντά στην επάρκεια) και 18,10±8,24 ng/mL (ανεπάρκεια) αντίστοιχα. Πραγματοποιήσαμε δύο t-test ανεξαρτήτων δειγμάτων, ένα για τις μητέρες και ένα για τα νεογνά. Αυτές οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για να διαπιστωθεί εάν πράγματι, υπήρχε ή όχι στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, των μητέρων που έπαιρναν και αυτών που δεν έπαιρναν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D και κατά τον ίδιο τρόπο, εάν πράγματι, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, στα νεογέννητα που οι μητέρες τους έπαιρναν και σε αυτά που δεν έπαιρναν βιταμίνη D. Έτσι, εξετάσαμε εάν τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν επίδραση στις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν είτε οι μητρικές ή οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ενώ η ανεξάρτητη μεταβλητή ήταν η κατηγορική μεταβλητή των δύο επιπέδων, που αφορούσε την πρόσληψη ή όχι συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Και στις δύο περιπτώσεις, δεδομένου ότι η τιμή P [Sig (2-tailed)] ήταν <0,05, απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση και καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως οι μέλλουσες μητέρες που έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D αλλά και τα αντίστοιχα νεογνά τους είχαν μέσες συγκεντρώσεις της 25(OH)D που πραγματικά διέφεραν μεταξύ τους, συγκριτικά με τις μέσες

μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D των μητέρων που δεν είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D (Πίνακας 8.1.2).

Βάσει του δείγματός μας, το ποσοστό της μητρικής VDD στην Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης (<20 ng/ml) και της σοβαρής έλλειψης (<12 ng/ml) της 25(OH)D, βρέθηκε να αγγίζει το 58% (143/248). Αν σε αυτό το ποσοστό προστεθεί η ανεπάρκεια της 25(OH)D, για τιμές <30 ng/ml [(25%), (62/248)], η συνολική μητρική VDD αυξάνεται στο 83%, με αποτέλεσμα μόνο το 17% του δείγματός μας να έχει επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η νεογνική VDD συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης (<15 ng/ml) και της σοβαρής έλλειψης (<12,5 ng/ml) αγγίζει το 66% (163/248). Ομοίως, αν σε αυτό το ποσοστό προστεθεί η ανεπάρκεια της 25(OH)D για τιμές <30 ng/ml [(29%), (72/248)], η συνολική νεογνική VDD αυξάνεται στο 95%, με μόνο ένα 5% του δείγματος των νεογνών (13/248) να εμφανίζει επαρκείς νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 8.1.3).

Βρήκαμε μια στατιστικά σημαντική, άμεση συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D [τιμή P value / (P) του Chi-square test =0 <0,001] (Πίνακας 8.1.4). Γι' αυτόν τον λόγο, απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση της ανεξαρτησίας των μεταβλητών και συμπεράναμε μια συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Βάσει του συντελεστή συσχέτισης Pearson =0,8, η μεταξύ τους συσχέτιση χαρακτηρίστηκε ισχυρή (Πίνακας 8.1.5). Τα παραπάνω απεικονίστηκαν και γραφικά, καθώς το νεφέλωμα των παρατηρήσεων προσεγγίστηκε από μια ευθεία γραμμή που περνούσε από την αρχή των αξόνων (Σχήμα 8.1.1). Όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν επαρκείς (43/248), οι νεογνικές συγκεντρώσεις δεν φαίνονταν να κληρονομούν την ίδια τάση, αλλά εμφάνιζαν ανεπαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D (33/248). Ακόμη κι όταν οι γυναίκες έπαιρναν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D, παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο, τα νεογνά εμφάνιζαν ακόμη χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Στην εγκυμοσύνη, το προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D φαίνεται πως βοηθά στην αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Παρότι όμως, φαίνεται ότι τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D δημιουργούν επαρκείς μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (26/83), οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D παραμένουν ανεπαρκείς (<30 ng/ml) στο 73% των περιπτώσεων (Πίνακας 8.1.6). Στη μελέτη μας, 83 εκ των 248 εγκύων έλαβαν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D ενώ οι υπόλοιπες 165 δεν έλαβαν κανενός είδους συμπλήρωμα. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D αυξάνουν τόσο τις μητρικές όσο και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Όμως, τα νεογνά των εγκύων που παίρνουν συμπληρώματα βιταμίνης D, παρότι αυξάνουν τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, έχουν πάντα χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D από τις μητρικές, παρόλο που μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων (μητρικών - νεογνικών) της 25(OH)D υπάρχει ισχυρή συσχέτιση. Όταν οι μητέρες είχαν σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D στον ορό τους (8/83), τα νεογνά τους είχαν επίσης σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D 87,5% (7/8). Όταν οι μητέρες είχαν έλλειψη της 25(OH)D (17/83), τα νεογνά τους είχαν ακόμη πιο σοβαρή έλλειψη 59% (10/17) και έλλειψη της 25(OH)D 29% (5/17). Όταν οι μητέρες είχαν ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D (32/83), τα νεογνά τους είχαν εξίσου ανεπάρκεια της 25(OH)D στο 50% των περιπτώσεων (16/32). Τέλος, οι έγκυες γυναίκες με επάρκεια της 25(OH)D (26/83) γέννησαν νεογνά με ανεπάρκεια της 25(OH)D στο 73% (19/26) των περιπτώσεων.

Κατά μέσο όρο, τη χειμερινή περίοδο (Ομάδα Β), τόσο οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της 25(OH)D της μητέρας όσο και του νεογνού έδειξαν έλλειψη 16,96±9,6 ng/ml και σοβαρή έλλειψη 12,87±8,2 ng/ml της 25(OH)D αντίστοιχα. Αντίθετα, την καλοκαιρινή περίοδο (ομάδα Α) είχαν μέσες μητρικές και νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D που έδειχναν ανεπάρκεια (24,22±12,57 ng/ml) και όρια έλλειψης (16,37±8,55 ng/ml) αντίστοιχα. Το ποσοστό της VDD, για τιμές <30 ng/ml, στο

συνολικό δείγμα μας, ανά εποχική περίοδο, ήταν για την καλοκαιρινή περίοδο (Ομάδα Α), 75% για τις μητέρες (85/113) και 92% για τα νεογνά (105/113). Ομοίως τη χειμερινή περίοδο (Ομάδα Β), το ποσοστό αυτό ήταν 89% (120/135) για τις μητέρες και 96% (130/135) για τα νεογνά.

Οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D φάνηκε να σχετίζονται με τον τόκο ($P = 0,004$), το κάπνισμα ($P = 0,002$), τις ώρες έκθεσης στον ήλιο ($P = 0,014$), την εποχιακή ομάδα γέννησης ($P = 0,000$) και οριακά με την ηλικία της μητέρας ($P = 0,052$). Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (ανώτερη τάξη, μεσαία τάξη, κατώτερη τάξη) ($P = 0,202$), ο τύπος του τοκετού (φυσιολογικός, καισαρική τομή) ($P = 0,566$), η αύξηση του βάρους στην εγκυμοσύνη ($P = 0,088$), η σωματική δραστηριότητα ($P = 0,508$) και ο ΔΜΣ ($P = 0,722$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ($P < 0,05$), βάσει της ανάλυσης Chi-square test και επομένως, δεν φάνηκε να επηρεάζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Πίνακας 8.1.1 Η συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τα δημογραφικά και τα μαιευτικά χαρακτηριστικά. Το (n) αναπαριστά τον αριθμό του δείγματός μας.

Maternal Characteristic	25(OH)D status (ng/mL)				Total n=248	X ² / p- value
	Σοβαρή έλλειψη n=70	Έλλειψη n=73	Ανεπάρκεια n=62	Επάρκεια n=43		
Μητρική ηλικία [Χρόνια (Years / (Yrs)]						0.052
18-35	62 (88.57%)	53 (72.60%)	50 (80.64%)	30 (69.76%)	195 (78.62%)	
35-42	7 (10.01%)	16 (21.91%)	9 (14.51%)	13 (30.23%)	45 (18.14%)	
>42	1 (01.42%)	4 (05.47%)	3 (04.83%)	0 (0.00%)	8 (03.22%)	
Δείκτης μάζας σώματος [Body mass index / (BMI)] [Kg/m ²]						0.722
Λιποβαρείς (<18.5)	6 (08.57%)	5 (06.84%)	5 (08.06%)	4 (09.30%)	20 (08.06%)	
Φυσιολογικό Βάρος (18.5-24.9)	36 (51.42%)	42 (57.53%)	38 (61.29%)	23 (53.48%)	139 (56.04%)	
Υπέρβαρες (25-29.9)	8 (11.42%)	10 (13.69%)	6 (09.67%)	8 (18.60%)	32 (12.90%)	
Παχύσαρκες (≥30)	19 (27.14%)	16 (21.91%)	13 (20.96%)	7 (16.27%)	55 (22.17%)	
Ομάδες						0
Ομάδα Α	20 (28.57%)	27 (36.98%)	38 (61.29%)	28 (65.11%)	113 (45.56%)	
Ομάδα Β	50 (71.42%)	46 (63.01%)	24 (38.70%)	15 (34.88%)	135 (54.43%)	
Συμπληρώματα						0
Βιταμίνης D						
Όχι	62 (88,57%)	56 (76%)	30 (48%)	17 (40%)	165 (66,5%)	
Ναι	8 (11,42%)	17 (23%)	32 (52%)	26 (60%)	83 (33,5%)	
Τόκος						0.004
Πρωτοτοκές	44 (62.85%)	32 (43.83%)	39 (62.90%)	23 (53.48%)	138 (55.64%)	
Πολυτόκες	26 (37.14%)	41 (56.16%)	23 (37.09%)	20 (46.51%)	68 (27.41%)	
Κοινωνικοοικονομική Κατάσταση						0.202
Ανώτερη τάξη	21 (30.01%)	15 (20.54%)	9 (14.51%)	16 (37.20%)	61 (24.59%)	
Μεσαία τάξη	47 (67.14%)	54 (73.97%)	53 (85.48%)	27 (62.79%)	181 (72.98%)	
Χαμηλή τάξη	2 (02.85%)	4 (05.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (02.41%)	
Απόκτηση βάρους στην εγκυμοσύνη						0.088
Φυσιολογική	24 (34.28%)	35 (47.94%)	29 (46.77%)	13 (30.23%)	101 (40.72%)	
Λιποβαρής	23 (32.85%)	20 (27.39%)	9 (14.51%)	16 (37.20%)	68 (27.41%)	
Υπέρβαρη	22 (31.42%)	20 (27.39%)	24 (38.70%)	13 (30.23%)	79 (31.85%)	
Τύπος τοκετού						0.566
Φυσιολογικός (ΦΤ)	31 (44.28%)	25 (34.24%)	27 (43.54%)	19 (44.1%)	102 (41.12%)	
Καισαρική Τομή (ΚΤ)	39 (55.71%)	48 (65.75%)	35 (56.45%)	24 (55.81%)	146 (58.87%)	
Άμεση ηλιακή έκθεση						0.014

20 λεπτά		19 (27.14%)	26 (35.61%)	16 (25.80%)	14 (32.55%)	75 (30.24%)
1 ώρα		19 (27.14%)	16 (21.91%)	21 (33.87%)	21 (48.83%)	77 (31.04%)
2 ώρες		7 (0.1%)	5 (06.84%)	3 (04.83%)	3 (06.97%)	18 (07.25%)
>2 ώρες		10 (14.28%)	20 (27.3%)	11 (17.74%)	4 (09.30%)	45 (18.14%)
Καθόλου έκθεση		15 (21.42%)	6 (08.21%)	11 (17.74%)	1 (02.32%)	33 (13.30%)
Δραστηριότητα						0.508
	OXI	66 (94.28%)	67 (91.78%)	56 (90.32%)	37 (86.04%)	226 (91.12%)
	NAI	4 (05.71%)	6 (08.21%)	6 (09.67%)	6 (13.95%)	22 (08.87%)
Κάπνισμα						0.002
	OXI	29 (41.42%)	48 (65.75%)	42 (67.74%)	30 (69.76%)	149 (60.08%)
	NAI	41 (58.57%)	25 (34.24%)	20 (32.25%)	13 (30.23%)	99 (39.91%)
Σύνολο δείγματος		70	73	62	43	248

*Η στατιστική πιθανότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική όταν το P value ≤ 0.05

Πίνακας 8.1.2 T Test ανεξαρτήτων δειγμάτων για την ύπαρξη ή όχι, στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, όταν οι έγκυες πήραν και όταν δεν πήραν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.

Independent Samples T Test										
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower		Upper
Μητρικές Συγκεντρώσεις 25(OH)D	Equal variances assumed	3.474	64	-7.002	246	p<0.0001	-999.625	142.770	-1.280.833	-718.417
	Equal variances not assumed			-6.431	132.332	p<0.0001	-999.625	155.444	-1.307.100	-692.149
Νεογνικές συγκεντρώσεις 25(OH)D	Equal variances assumed		270	-5.002	246	p<0.0001	-546.785	109.306	-762.079	-331.491
	Equal variances not assumed		604	-4.966	161.263	p<0.0001	-546.785	110.107	-764.222	-329.348

Πίνακας 8.1.3 Η αξιολόγηση των μητρικών / νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Το n υποκαθιστά το μέγεθος του δείγματος.

Μητρική 25(OH)D * Νεογνική 25(OH)D Cross tabulation

		Νεογνική 25(OH)D				
		Σοβαρή Έλλειψη	Έλλειψη	Ανεπάρκεια	Επάρκεια	Σύνολο
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	67	3	0	0	70
	Έλλειψη	48	17	4	4	73
	Ανεπάρκεια	5	21	35	1	62
	Επάρκεια	0	2	33	8	43
Σύνολο	n	120	43	72	13	248

Πίνακας 8.1.4 Συσχέτιση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με Chi-square test.

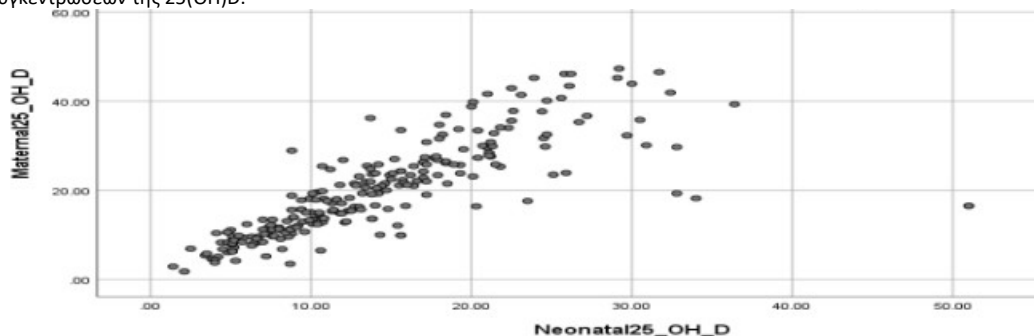
Chi-Square Test			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	204.653	9	<0.001
Likelihood Ratio	243.064	9	<0.001
Linear-by-Linear Association	151.838	1	<0.001
N of Valid Cases (n)	248		

Πίνακας 8.1.5 Συντελεστής συσχέτισης Pearson, για τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών - νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.

Correlations			
		Μητρική 25(OH)D	Νεογνική 25(OH)D
Μητρική 25(OH)D	Pearson Correlation	1	0.800
	Sig. (2-tailed)		<0.001
	n	248	248
Νεογνική 25(OH)D	Pearson Correlation	0.800	1
	Sig. (2-tailed)	<0.001	
	n	248	248

• Εάν $r = \pm 1$ υπάρχει τέλεια γραμμική συσχέτιση.
 Εάν $-0.3 \leq r \leq -0.3$ or $0.3 \leq r < 0.5$ δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση. Ωστόσο, αυτό δεν δηλώνει πως δεν υπάρχει άλλου είδους συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών.
 Εάν $-0.5 < r \leq -0.3$ or $0.3 \leq r < 0.5$ Υπάρχει ασθενής γραμμική συσχέτιση.
 If $-0.7 < r \leq -0.5$ or $0.5 \leq r < 0.7$ Υπάρχει μέση γραμμική συσχέτιση.
 If $-0.8 < r \leq -0.7$ or $0.7 \leq r < 0.8$ Υπάρχει ισχυρή γραμμική συσχέτιση.
 If $-1 < r \leq -0.8$ or $0.8 \leq r < 1$ Υπάρχει πολύ ισχυρή γραμμική συσχέτιση.

Σχήμα 8.1.1 Διάγραμμα διασποράς της συσχέτισης μεταξύ των μητρικών – νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.



Πίνακας 8.1.6 Συσχέτιση μεταξύ των μητρικών – νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, εγκύων που έλαβαν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D.

Μητρική 25(OH)D * Νεογνική 25(OH)D Cross tabulation

		Νεογνική 25(OH)D				Total
		Σοβαρή Έλλειψη	Έλλειψη	Ανεπάρκεια	Επάρκεια	
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	7	1	0	0	8
	Έλλειψη	10	5	1	1	17
	Ανεπάρκεια	2	14	16	0	32
	Επάρκεια	0	1	19	6	26
	Σύνολο (n)	19	21	36	7	

Πίνακας 81..7 Επίπτωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στις δύο εποχιακές περιόδους.

Ομάδα Α (καλοκαιρινή περίοδος): Απρίλης - μέσα Οκτώβρη

Group A

Chi-Square Test

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	96.825	9	<0.001
Likelihood Ratio	112.710	9	<0.001
Linear-by-Linear Association	72.511	1	<0.001
n of Valid Cases	113		

Ομάδα Β (χειμερινή περίοδος) : 15 Οκτώβρη - τέλος Μάρτη

Ομάδα Β

Chi-Square Test

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	120.096	9	<0.001
Likelihood Ratio	128.987	9	<0.001
Linear-by-Linear Association	72.178	1	<0.001
n of Valid Cases	135		

Εποχιακές Περίοδοι (Ομάδα Α – Ομάδα Β)* Μητρική 25(OH)D

Chi-Square Test

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	23.124	3	<0.001
Likelihood Ratio	23.512	3	<0.001
Linear-by-Linear Association	21.253	1	<0.001
n of Valid Cases	135		

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

8.2 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (25(OH)D) ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ - ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Βάσει του δείγματος μας, το ποσοστό της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των εγκύων στην Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης (<20 ng/ml) και της σοβαρής έλλειψης (<12 ng/ml) των συγκεντρώσεων της 25(OH)D είναι 58% (143/248). Εάν σε αυτό το ποσοστό, προσθέσουμε την ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D για τιμές <30 ng/ml, η οποία αποτελεί το 25% του συνολικού δείγματός μας (62/248), τότε η συνολική μητρική VDD αυξάνεται στο 83%, με μόνο, το 17% του δείγματός μας να έχει επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Παρατηρήσαμε ότι η λήψη προγεννητικού συμπληρώματος βιταμίνης D βελτιώνει τόσο τις μητρικές όσο και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Έγκυες που είχαν λάβει προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D, αύξησαν τον μέσο όρο των δικών τους μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, 26,92±12,43 ng/ml, αλλά και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, 18,10±8,24 ng/ml, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D και είχαν κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις της 25(OH)D 16,92±9,57 ng/ml και τα νεογνά τους 12,64±8,06 ng/ml.

Η μελέτη μας δεν αποκάλυψε καμία συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και του νεογνικού ύψους ή της HC. Πιο συγκεκριμένα, η μητρική VDD δεν φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της νεογνικής HC, κατά τη γέννηση. Η συσχέτιση της κατάστασης της μητρικής βιταμίνης D (VDD ή όχι) με τη νεογνική HC (<33 ή ≥33), αμέσως μετά τον τοκετό, καταδεικνύεται στον Πίνακα 8.2.1. Στην ομάδα των μητέρων που λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη (n =83) και ταυτόχρονα έπασχαν από VDD, γεννήθηκαν 16 νεογνά με HC <33 cm και 41 νεογνά με HC ≥33 cm. Η ανάλυση του Chi-square test έδωσε τιμή (P =0,172) >0,05%. Στην ομάδα των μητέρων που δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση (n =165) και είχαν μητρική VDD, γεννήθηκαν 40 νεογνά με HC <33 cm και 108 νεογνά με HC ≥33 cm. Η ανάλυση του Chi-Square test έδωσε τιμή (P =1) >0,05%. Βάσει των τιμών του P, των Chi-square tests, δεν μπορέσαμε να απορρίψουμε τις μηδενικές υποθέσεις και επομένως δεχθήκαμε ότι και στις δύο ομάδες παρατήρησης, και των εγκύων που λάμβαναν κι αυτών που δεν λάμβαναν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D, η μητρική VDD δεν οδηγεί σε μειωμένο HC των νεογνών. Ομοίως, η μητρική VDD δεν φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένο νεογνικό ύψος στη γέννηση. Η συσχέτιση της κατάστασης της μητρικής βιταμίνης D (VDD ή όχι) με το ύψος του νεογνού (<47 cm ή ≥47 cm), αμέσως μετά τον τοκετό, φαίνεται στον Πίνακα 8.2.2. Στην ομάδα των μητέρων που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, (n =83) και είχαν μητρική VDD, γεννήθηκαν 6 νεογνά με μειωμένο ύψος <47 cm και 51 με νεογνικό ύψος ≥47 cm. Η ανάλυση του Chi-Square test έδωσε τιμή (P =0,462) >0,05%. Έτσι, ούτε εδώ μπορέσαμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση και επομένως, αποδεχθήκαμε ότι οι έγκυες που έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση και είχαν μητρική VDD δεν γέννησαν νεογνά με μικρότερο ύψος. Στην ομάδα των μητέρων που δεν έπαιρναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση (n =165) και είχαν μητρική VDD, γεννήθηκαν 15 νεογνά με νεογνικό ύψος <47 cm και 133 με HC ≥47 cm. Η ανάλυση του Chi-Square test έδωσε τιμή (P =0,002) <0,05%. Έτσι, αρχικά απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση και επομένως αποδεχθήκαμε ότι η μητρική VDD οδηγεί σε μειωμένο νεογνικό ύψος γέννησης, στα νεογνά των οποίων οι μητέρες δεν είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Ωστόσο, επειδή ο λόγος των πιθανοτήτων ήταν 1,133 και το 95% του διαστήματος της εμπιστοσύνης (CI) ήταν μεταξύ 0,953 και 1,348, που περιελάμβανε την τιμή 1, παραμείναμε στη μηδενική υπόθεση πως η μητρική VDD δεν σχετίζεται με το ελαττωμένο ύψος γέννησης των νεογνών, σε νεογνά των οποίων οι μητέρες δεν είχαν λάβει συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση.

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη μας έδειξε αρχικά, μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της μητρικής VDD και των LBW νεογνών (Πίνακας 8.2.3). Τα ευρήματα της έρευνάς μας έδειξαν μια

θετική συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των LBW νεογνών, των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βιταμίνη D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στην ομάδα των μητέρων που έπαιρναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην κύηση (n =83) και είχαν μητρική VDD, γεννήθηκαν 4 LBW νεογνά και 53 με φυσιολογικό βάρος γέννησης ≥ 2500 g. Η ανάλυση του Chi-Square test έδωσε τιμή (P =0,001) $< 0,05\%$. Έτσι, απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση και αποδεχθήκαμε ότι οι έγκυες που έπαιρναν συμπλήρωμα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη και είχαν VDD, είχαν μεγάλες πιθανότητες να γεννήσουν LBW νεογνά. Η ομάδα των μητέρων που δεν λάμβανε συμπληρώματα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη (n =165) και είχε μητρική VDD, είχε 0 νεογνά με βάρος γέννησης < 2500 g και 17 με νεογνικό βάρος γέννησης ≥ 2500 g. Η ανάλυση του Chi-Square test έδωσε τιμή (P =0,352) $> 0,05\%$. Επομένως, δεχθήκαμε ότι στις μητέρες που δεν έπαιρναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη τους, η μητρική VDD δεν σχετίζεται με το βάρος γέννησης των νεογνών τους .

Μολονότι, τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D αυξάνουν τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D και παρότι αρχικά, φάνηκε μια συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των LBW νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες που έπαιρναν στην εγκυμοσύνη τους συμπληρώματα βιταμίνης D, όταν έγινε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αυτή η συσχέτιση εξαφανίστηκε. Επομένως, τελικά, η μητρική VDD δεν φαίνεται να σχετίζεται με κανένα από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογέννητων. Διαμέσου της ανάλυσης της πολλαπλής παλινδρόμησης, αποκαλύψαμε τη στατιστική πιθανότητα κι άλλων παραγόντων, πέραν των μητρικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D, να σχετίζονται με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογέννητων. Η νεογνική HC φάνηκε να σχετίζεται με το αρχικό βάρος της εγκυμοσύνης (P =0,032), την αύξηση του βάρους της μητέρας στην κύηση (P =0,045), το ύψος του συζύγου (P =0,025), το φύλο του παιδιού (P =0,000) και τη δραστηριότητα της μητέρας (P =0,007) (Πίνακας 8.2.4). Το βάρος του νεογνού συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον GDM (P = 0,016), το φύλο του παιδιού (P = 0,002) και το βάρος της μητέρας στην αρχή της εγκυμοσύνης (P = 0,013) (Πίνακας 8.2.5). Τέλος, το νεογνικό ύψος συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον GDM (P =0,02) και το νεογνικό φύλο (P =0,006) (Πίνακας 8.2.6).

Πίνακας 8.2.1 Συσχέτιση της μητρικής VDD με τη νεογνική περίμετρο κεφαλής (HC) σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων, που έλαβαν ή δεν έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D στη εγκυμοσύνη.

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.612	1	0.106		
Continuity Correction	1.866	1	0.172		
Likelihood Ratio	2.556	1	0.110		
Fisher's Exact Test				0.135	0.087
Linear-by-Linear Association	2.581	1	0.108		
N of Valid Cases	83				

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0.044	1	0.834		
Continuity Correction	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	0.043	1	0.836		
Fisher's Exact Test				0.781	0.517
Linear-by-Linear Association	0.043	1	0.835		
N of Valid Cases	165				

Πίνακας 8.2.2 Συσχέτιση της μητρικής VDD με το νεογνικό ύψος γέννησης σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων που πήραν ή δεν πήραν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση.

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1.177	1	0.278		
Continuity Correction	0.541	1	0.462		
Likelihood Ratio	1.117	1	0.291		
Fisher's Exact Test				0.308	0.227
Linear-by-Linear Association	1.163	1	0.281		
N of Valid Cases	83				

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	17.625	1	0.000		
Continuity Correction	9.170	1	0.002		
Likelihood Ratio	9.312	1	0.002		
Fisher's Exact Test				0.010	0.010
Linear-by-Linear Association	17.519	1	0.000		
N of Valid Cases	165				

Πίνακας 8.2.3 Συσχέτιση της μητρικής VDD με το νεογνικό βάρος γέννησης, σε δύο διαφορετικές ομάδες εγκύων, που έλαβαν ή δεν έλαβαν προγεννητικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	14.179	1	0.000		
Continuity Correction	10.947	1	0.001		
Likelihood Ratio	14.990	1	0.000		
Fisher's Exact Test				0.001	0.001
Linear-by-Linear Association	14.008	1	0.000		
N of Valid Cases	83				

ΟΜΑΔΑ ΜΗΤΕΡΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.895	1	0.169		
Continuity Correction	0.867	1	0.352		
Likelihood Ratio	3.429	1	0.064		
Fisher's Exact Test				0.370	0.181
Linear-by-Linear Association	1.884	1	0.170		
N of Valid Cases	165				

Πίνακας 8.2.4 Η στατιστική συσχέτιση παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν την περιφέρεια κεφαλής (HC).

Εξαρτημένη Μεταβλητή: Περιφέρεια κεφαλής (HC)

	Unstandardized Coefficients B	Unstandardized Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t
Independent variables (Constant)	33.574	0.748		44.885
GDM	0.335	0.298	0.068	1.126
BMI στην αρχή της κύησης	-0.058	0.038	-0.237	-1.501
Μητρική 25(OH)D	-0.255	0.283	-0.059	-0.903
Νεογνική 25(OH)D	-0.100	0.467	-0.013	-0.214
Ύψος συζύγου	0.006	0.003	0.139	2.249
Μητρική ηλικία	0.120	0.195	0.037	0.616
Απόκτηση βάρους στην κύηση	0.006	0.003	0.122	2.016
Αρχικό βάρος κύησης	0.029	0.014	0.340	2.163
Οικονομική κατάσταση	-0.233	0.219	-0.069	-1.068
Κάπνισμα	0.338	0.213	0.103	1.589
Δραστηριότητα της μητέρας	-0.975	0.361	-0.170	-2.705
Φύλο παιδιού	-0.797	0.195	-0.248	-4.088
Συμπλήρωμα βιταμίνης D	-0.033	0.213	-0.010	-0.154
Καφεΐνη	-0.315	0.210	-0.098	-1.503

*Η στατιστική σημαντικότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική, όταν το P value ≤ 0.05

Πίνακας 8.2.5 Η στατιστική συσχέτιση παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν το νεογνικό βάρος γέννησης.

Εξαρτημένη Μεταβλητή: Νεογνικό βάρος γέννησης

	Unstandardized Coefficients B	Unstandardized Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	Sig.
Ανεξάρτητες μεταβλητές (Constant)	2986.019	267.694		11.155	
GDM	259.427	106.671	0.152	2.432	0.016
BMI στην αρχή της κύησης	-23.166	13.767	-0.273	-1.683	0.094
Μητρική 25(OH)D	-21.490	101.254	-0.014	-0.212	0.832
Νεογνική 25(OH)D	65.106	167.211	0.025	0.389	0.697
Ύψος συζύγου	0.954	1.003	0.061	0.951	0.342
Μητρική ηλικία	54.149	69.956	0.048	0.774	0.440
Απόκτηση βάρους στην κύηση	0.876	1.091	0.050	0.803	0.423
Αρχικό Βάρος εγκυμοσύνης	12.207	4.862	0.406	2.511	0.013
Οικονομική κατάσταση	-136.430	78.236	-0.115	-1.744	0.083
Κάπνισμα	44.758	76.106	0.039	0.588	0.557
Δραστηριότητα της μητέρας	-227.807	129.021	-0.114	-1.766	0.079
Φύλο παιδιού	-214.013	69.779	-.191	-3.067	0.002
Συμπλήρωμα βιταμίνης D	109.121	76.250	0.096	1.431	0.154
Καφεΐνη	-61.784	75.049	-0.055	-0.823	0.411

*Η στατιστική σημαντικότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική, όταν το *P* value ≤ 0.05 .

Πίνακας 8.2.6 Η στατιστική συσχέτιση κι άλλων παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν το νεογνικό ύψος γέννησης.

Εξαρτημένη Μεταβλητή: Νεογνικό Ύψος					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Ανεξάρτητες Μεταβλητές (Constant)	51.456	2.136		24.088	0.000
GDM	-1.067	0.830	-0.081	-1.285	0.020
Απόκτηση βάρους στην κύηση	0.009	0.009	0.063	1.007	0.315
BMI στην αρχή της κύησης	0.015	0.043	0.022	0.343	0.732
Μητρική 25(OH)D	0.021	0.040	0.057	0.528	0.598
Νεογνική 25(OH)D	-0.013	0.053	-0.025	-0.239	0.812
Οικονομική κατάσταση	0.117	0.607	0.013	0.193	0.847
Ύψος συζύγου	0.002	0.008	0.015	0.232	0.817
Κάπνισμα	0.285	0.598	0.032	0.476	0.634
Συμπλήρωμα βιταμίνης D	-0.077	0.613	-0.009	-0.126	0.900
Δραστηριότητα Μητέρας	-3.962	1.004	-0.257	-3.948	0.080
Φύλο παιδιού	-1.503	0.542	-0.174	-2.772	0.006
Καφεΐνη	-0.125	0.575	-0.014	-0.218	0.828
Μητρική ηλικία	0.576	0.546	0.067	1.055	0.293

*Η στατιστική σημαντικότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική, όταν το P value ≤ 0.05 .

8.3 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (25(OH)D) ΜΕ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ, ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΜΕΡΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΩΝ.

Η πρώτη ομάδα των νεογνών, με τον χαμηλό κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (≥ 38 εβδομάδες, χωρίς RFs) που χρειαζόταν NNPT, είχε 121 από τα 246 συνολικά νεογέννητα και αφορούσε το 49% των νεογνών της μελέτης μας (Πίνακας 8.3.1.1). Από αυτά, το 47% (57/121) των νεογέννητων είχε σοβαρή έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 14% (18/121) είχε έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 31% (38/121) είχε ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και το 6% (8/121) είχε επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Από το 61% των νεογνών με κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D (έλλειψη ή και σοβαρή έλλειψη), μόνο το 1% (1/75) είχε υπερχολερυθριναιμία, που βάσει των καμπύλων αξιολόγησης της χολερυθρίνης των Varvarigou et al (2009) έχρηζε NNPT. Οπότε, σε αυτή την ομάδα, η κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D των νεογέννητων δεν φαίνεται να σχετίζεται με την υπερχολερυθριναιμία που απαιτεί NNPT (P value / P) = 0,769) (Πίνακας 10.1.2). Όπως η νεογνική VDD έτσι και η μητρική VDD (Πίνακας 8.3.2.1) δεν φαίνεται να σχετίζεται με την υπερχολερυθριναιμία των νεογέννητων (P = 0,423) (Πίνακας 8.3.2.2), καθώς το 52% (64/121) των μητέρων με κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D είχαν 1/64 νεογνά που εμφάνιζαν υπερχολερυθριναιμία και έχρηζαν έναρξη της NNPT (Πίνακας 8.3.2.1).

Η δεύτερη ομάδα των νεογνών, με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας [≥ 38 εβδομάδες, με RFs) / (35-37 εβδομάδες χωρίς RFs)] που χρειαζόταν NNPT (Πίνακας 8.3.3), περιλάμβανε 80 εκ των 246 συνολικά νεογνών (≥ 38 εβδομάδες, με RFs) της μελέτης μας και αφορούσε το 32% των νεογνών που συμμετείχαν στην έρευνά μας (Πίνακας 8.3.3.1). Από αυτά τα νεογνά, το 50% (40/80) είχε σοβαρή έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 20% (16/80) είχε έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 27% (22/80) είχε ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και μόνο το 2,5% (2/80) είχε επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Από τα νεογνά αυτής της ομάδας και πιο συγκεκριμένα, από το 70% (56/80) των νεογνών που εμφάνιζαν κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D, μόνο το 12% αυτών (7/56) είχαν υπερχολερυθριναιμία και χρειάζονταν έναρξη NNPT. Επομένως, η κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D των νεογέννητων, την τρίτη ημέρα ζωής τους, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τις υψηλές τιμές της νεογνικής χολερυθρίνης, οι οποίες απαιτούν άμεση έναρξη NNPT (P = 0,720) (Πίνακας 8.3.3.2). Το 7% (18/246) των νεογνών της μελέτης μας ανήκε στην ομάδα των νεογέννητων με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδες, χωρίς RFs) και ανάγκη έναρξης της NNPT (Πίνακας 10.3.3). Από αυτά τα νεογνά, το 61% (11/18) είχε σοβαρή έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 11% (2/18) είχε έλλειψη των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, το 16% (3/18) είχε ανεπάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και το 11% (2/18) είχε επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Συνολικά, από το 72% (13/18) των νεογνών με κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D, 0% αυτών των νεογνών (0/13) εμφάνιζαν υπερχολερυθριναιμία και ανάγκη NNPT (Πίνακας 10.3.3). Άρα, ούτε σε αυτή την ομάδα, η κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D των νεογνών φαινόταν να σχετίζεται με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία που χρήζει NNPT (P = 0,151) (Πίνακας 8.3.3.4). Επομένως, η υπερχολερυθριναιμία των νεογνών που ήταν ≥ 38 εβδομάδων, με RFs, (P = 0,263) (Πίνακας 8.3.3.5), (Πίνακας 8.3.3.6) αλλά και των νεογνών 35-37 εβδομάδων, χωρίς RFs (P = 0,295) (Πίνακας 8.3.3.7), (Πίνακας 8.3.3.8), δεν συσχετίζεται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Τέλος, στην τρίτη ομάδα των νεογνών, με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδων με RFs) και ανάγκη έναρξης NNPT, υπήρχαν 27 εκ των 246 συνολικά νεογέννητων (το 10% των νεογνών της μελέτης) (Πίνακας 8.3.4.1). Το 62% (17/27) αυτών των νεογνών είχαν κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D, αλλά μόνο το 17% (3/17) αυτών είχαν υπερχολερυθριναιμία και έχρηζαν NNPT (Πίνακας 8.3.4.1). Επομένως, ακόμη και στην τελευταία

κατηγορία, δεν φάνηκε να υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της νεογνικής υπερχοληρυθριναιμίας. Από το 59% (16/27) των μητέρων αυτής της ομάδας, που είχαν κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D, μόνο το 11% (2/17) των νεογνών τους είχε υπερχοληρυθριναιμία που χρειαζόταν NNPT (Πίνακας 8.3.4.3). Επομένως, τόσο η μητρική κλινική υποβιταμίνωση της 25(OH)D (P =0,252) (Πίνακας 8.3.4.4) όσο και η νεογνική VDD (P =0,463) (Πίνακας 8.3.4.2) δεν φαίνεται να σχετίζονται με την υπερχοληρυθριναιμία των νεογνών και την ανάγκη NNPT.

Πίνακας 8.3.1 Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την πρώτη ομάδα. Νεογέννητα με χαμηλό κίνδυνο για υπερχοληρυθριναιμία (≥ 38 εβδομάδες, χωρίς RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία του τρίτου 24ώρου ζωής, που χρειάζεται NNPT.

Πίνακας 8.3.1.1. Συσχέτιση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, σε νεογνά χαμηλού κινδύνου (≥ 38 Εβδομάδες, χωρίς RFs) για υπερχοληρυθριναιμία.

Νεογνική 25(OH)D		Χοληρυθρίνη Crosstabulation		
		ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ		Σύνολο
Count		ΟΧΙ ΙΚΤΕΡΟΣ	ΙΚΤΕΡΟΣ*	
Νεογνική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	56	1	57
	Έλλειψη	18	0	18
	Ανεπάρκεια	38	0	38
	Επάρκεια	8	0	8
Σύνολο		120	1	121

*Στον πίνακα 8.3.1.1 Για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL της ομάδας των νεογνών χαμηλού κινδύνου (≥ 38 εβδομάδων, χωρίς RFs), είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος (≥ 18 mg/dL), στις 72 ώρες ζωής τους, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL ≤ 18 mg/dL βρίσκεται κάτω από τις καμπύλες του διαγράμματος των Varvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής, και επομένως, δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.1.2 Πρώτη ομάδα: Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία ελέγχθηκε με τη δοκιμή Chi-Square Test.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,132	3	0,769
Likelihood Ratio	1,515	3	0,679
Linear-by-Linear Association	0,907	1	0,341
N of Valid Cases	121		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή P ≤ 0,05

Πίνακας 8.3.2 Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την πρώτη ομάδα. Μητέρες που έχουν νεογνά με χαμηλό κίνδυνο για υπερχοληρυθριναιμία (≥38 εβδομάδες, χωρίς RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της μητρικής κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, του τρίτου 24ώρου ζωής τους και την ανάγκη έναρξης NNPT.

Πίνακας 8.3.2.1 Συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, στην ομάδα που τα νεογέννητα έχουν χαμηλό κίνδυνο υπερχοληρυθριναιμίας (≥38 εβδομάδες, χωρίς RFs).

Μητρική 25(OH)D

Χοληρυθρίνη Crosstabulation

Count		Χοληρυθρίνη		Σύνολο
		ΟΧΙ ΙΚΤΕΡΟΣ	ΙΚΤΕΡΟΣ*	
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή έλλειψη	31	1	32
	Έλλειψη	32	0	32
	Ανεπάρκεια	28	0	28
	Επάρκεια	29	0	29
Σύνολο		120	1	121

*Στον Πίνακα 8.3.2.1 Για λόγους συνομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL της ομάδας των νεογνών με μικρό κίνδυνο υπερχοληρυθριναιμίας (≥38 εβδομάδες, χωρίς RFs), είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος (≥18 mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL ≤18 mg/dL είναι κάτω από την καμπύλη του διαγράμματος των Varvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής, και επομένως δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.2.2 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία των νεογνών της πρώτης ομάδας, ελέγχθηκε με τη δοκιμή Chi-Square Test.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,804	3	0,423
Likelihood Ratio	2,683	3	0,443
Linear-by-Linear Association	1,666	1	0,197
N of Valid Cases	121		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή P ≤ 0,05

Πίνακας 8.3.3 Πίνακες που αντιπροσωπεύουν τη δεύτερη ομάδα. Νεογνά με μέτριο κίνδυνο υπερχοληρυθριναιμίας (≥38 εβδομάδων, με RFs) or (35-37εβδομάδων, χωρίς RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχοληρυθρίναιμία, την τρίτη ημέρα ζωής τους και την ανάγκη έναρξης της NNPT.

Πίνακας 8.3.3.1 Συσχέτιση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο για υπερχοληρυθριναιμία (≥38 weeks, με RFs).

Νεογνική 25(OH)D		Χοληρυθρίνη Crosstabulation		
		ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ		Total
Count		ΟΧΙ ΙΚΤΕΡΟΣ	ΙΚΤΕΡΟΣ*	
Νεογνική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	35	5	40
	Έλλειψη	14	2	16
	Ανεπάρκεια	21	1	22
	Επάρκεια	2	0	2
Total		72	8	80

*Στον Πίνακα 8.3.3.1 Για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο υπερχοληρυθριναιμίας (≥38 εβδομάδων, με RFs) είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος (≥15,5 mg/dL), στις 72 ώρες ζωής τους, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL ≤15,5 mg/dL είναι κάτω από την καμπύλη του διαγράμματος των Varvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής, που δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.3.2 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο για υπερχοληρυθριναιμία (≥38 εβδομάδων με RFs), ελέγχθηκε με το Chi-Square Test.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,338	3	0,720
Likelihood Ratio	1,679	3	0,642
Linear-by-Linear Association	1,098	1	0,295
N of Valid Cases	80		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή P ≤0,05

Πίνακας 8.3.3.3 Συσχέτιση της νεογνικής 25(OH)D με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο για υπερχοληρυθριναιμία (35-37 Εβδομάδες, χωρίς RFs).

Νεογνική 25(OH)D		Χοληρυθρίνη Crosstabulation		
Count		ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ		Σύνολο
		ΟΧΙ ΙΚΤΕΡΟΣ	ΙΚΤΕΡΟΣ*	
Νεογνική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	11	0	11
	Έλλειψη	2	0	2
	Ανεπάρκεια	2	1	3
	Επάρκεια	2	0	2
Σύνολο		17	1	18

*Στον Πίνακα 8.33.3. για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL των νεογνών με μέτριο κίνδυνο υπερχοληρυθραιμίας (35-37 Εβδομάδες χωρίς RFs), είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος ($\geq 15,5$ mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL $\leq 15,5$ mg/dL είναι κάτω από το διάγραμμα των Vanvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής τους, που δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.3.4 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης της νεογνικής 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 Εβδομάδες χωρίς RFs), ελέγχθηκε με το Chi-Square Test.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,294	3	0,151
Likelihood Ratio	3,905	3	0,272
Linear-by-Linear Association	1,274	1	0,259
N of Valid Cases	18		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή P ≤ 0,05

Πίνακας 8.3.3.5 Συσχέτιση της μητρικής 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (≥38 Εβδομάδες με RFs).

Μητρική 25(OH)D

Χολερυθρίνη Crosstabulation

Count		Χολερυθρίνη		Σύνολο
		Όχι Ήκτερος	Ήκτερος*	
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	20	1	21
	έλλειψη	24	6	30
	Ανεπάρκεια	19	1	20
	Επάρκεια	9	0	9
Σύνολο		72	8	80

*Στον Πίνακα 8.3.3.5 Για λόγους συντομίας, ο Ήκτερος ορίζεται ως το σημείο κατά το οποίο η TBIL των νεογνών της ομάδας με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (≥38 Εβδομάδων με RFs) είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος (≥15,5 mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι Ήκτερος είναι όταν η TBIL ≤15,5 mg/dL είναι κάτω από τις καμπύλες του διαγράμματος των Vanvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής, που δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.3.6 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης της μητρικής 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, των νεογέννητων της ομάδας με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (≥38 εβδομάδων με RFs) ελέγχθηκε με Chi-Square Test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,982	3	0,263
Likelihood Ratio	6,226	3	0,101
Linear-by-Linear Association	2,903	1	0,088
N of Valid Cases	80		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή p ≤0,05

Πίνακας 8.3.3.7 Συσχέτιση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, των νεογέννητων με μέτριο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδων χωρίς RFs).

Μητρική 25(OH)D		Χολερυθρίνη Crosstabulation		
Count		Χολερυθρίνη		Σύνολο
		Όχι ίκτερος	Ίκτερος*	
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	6	0	6
	Έλλειψη	3	1	4
	Ανεπάρκεια	6	0	6
	Επάρκεια	2	0	2
Σύνολο		17	1	18

*Στον Πίνακα 8.3.3.7 Για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL των νεογνών που ανήκουν στην ομάδα με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδων χωρίς RFs) είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος (≥15,5 mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL ≤15,5 mg/dL είναι κάτω από το διάγραμμα (Varvarigou et al 2009), στις 72 ώρες ζωής, όταν δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.3.8 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με την τριχοειδική χολερυθρίνη των νεογέννητων με μέτριο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδων χωρίς RFs) ελέγχθηκε με Chi-square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,706	3	0,295
Likelihood Ratio	3,225	3	0,358
Linear-by-Linear Association	0,047	1	0,829
N of Valid Cases	18		

Η στατιστική σημασία υποδεικνύεται στον πίνακα ως θετική όταν η τιμή P ≤0,05

Πίνακας 8.3.4 Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την τρίτη ομάδα. Νεογνά με ψηλό κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδες με RFs) (Varvarigou et al 2009). Συσχέτιση της κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D των νεογέννητων με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, την τρίτη ημέρα ζωής τους, που χρειάζονται έναρξη της NNPT.

Πίνακας 8.3.4.1 Νεογέννητα με μεγαλύτερο ρίσκο υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδες, με RFs).

Νεογνική 25(OH)D		Χολερυθρίνη Crosstabulation		
Count		Χολερυθρίνη	Σύνολο	
		Όχι ίκτερος	Ίκτερος*	
Νεογνική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	9	2	11
	Έλλειψη	5	1	6
	Ανεπάρκεια	5	4	9
	Επάρκεια	1	0	1
Σύνολο		20	7	27

*Στον πίνακα 8.3.4.1 Για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL των νεογνών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για υπερχολερυθριναιμία (35-37 Εβδομάδων με RFs) είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος ($\geq 13,5$ mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT, ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL $\leq 13,5$ mg/dL είναι κάτω από τις καμπύλες του διαγράμματος των Varvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής και δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.4.2 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, των νεογνών με μεγαλύτερο κίνδυνο υπερχολερυθριναιμίας (35-37 εβδομάδων με RFs), ελέγχθηκε με Chi-Square Test.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,569	3	0,463
Likelihood Ratio	2,700	3	0,440
Linear-by-Linear Association	0,836	1	0,361

N of Valid Cases

27

Η στατιστική σημαντικότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική όταν το P value $\leq 0,05$

Πίνακας 8.3.4.3 Πίνακες που αντιπροσωπεύουν την τρίτη ομάδα. Μητέρες νεογέννητων με μεγαλύτερο ρίσκο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδες, με RFs) [Varvarigou et al 2009]. Συσχέτιση της μητρικής κλινικής υποβιταμίνωσης της 25(OH)D με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία των νεογέννητων που έχουν μεγαλύτερο ρίσκο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδων, με RFs), την τρίτη ημέρα ζωής τους, και χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.4.4 Μητέρες νεογέννητων με μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδες, με RFs).

Μητρική 25(OH)D		Χολερυθρίνη Crosstabulation		
Count				
		Χολερυθρίνη	Σύνολο	
		Όχι ίκτερος	Ίκτερος*	
Μητρική 25(OH)D	Σοβαρή Έλλειψη	9	1	10
	Έλλειψη	5	1	6
	Ανεπάρκεια	4	4	8
	Επάρκεια	2	1	3
Σύνολο		20	7	27

*Στον πίνακα 8.3.4.3 Για λόγους συντομίας, ο ίκτερος ορίζεται ως το σημείο όπου η TBIL των νεογνών με υψηλό κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδων με RFs) είναι πάνω από την καμπύλη του διαγράμματος ($\geq 13,5$ mg/dL), στις 72 ώρες ζωής, υποδεικνύοντας ποια μωρά χρειάζονται NNPT ενώ όχι ίκτερος είναι όταν η TBIL $\leq 13,5$ mg/dL είναι κάτω από την καμπύλη του διαγράμματος των Varvarigou et al (2009), στις 72 ώρες ζωής και δεν χρειάζονται NNPT.

Πίνακας 8.3.4.4 Η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τη νεογνική χολερυθρίνη, των νεογέννητων που ανήκουν στην ομάδα με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (35-37 εβδομάδων με RFs), ελέγχθηκε με Chi-square Test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,089	3	0,252
Likelihood Ratio	4,085	3	0,252
Linear-by-Linear Association	2,678	1	0,102

N of Valid Cases	27
------------------	----

Η στατιστική σημαντικότητα σημειώνεται στον πίνακα ως θετική όταν το P value $\leq 0,05$

8.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΠΑΝΩ ΣΤΙΣ ΜΗΤΡΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D, ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ, ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πραγματοποιήθηκε στατιστική μελέτη, για να διερευνηθεί την επίδραση της περιόδου COVID-19 πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, των Ελληνίδων εγκύων. Το δείγμα μας αποτελούνταν από 93 έγκυες μητέρες στην προ COVID-19 περίοδο και 155 έγκυες στην περίοδο από και μετά την πανδημία COVID-19. Υπολογίστηκε ο μέσος όρος των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο προ του COVID-19 που ήταν $17,32 \pm 10,12$ ng/ml (95% CI: 0,87 - 1,30) (Πίνακας 8.4.1) και ο μέσος όρος των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο από την πανδημία COVID-19 και μετά που ήταν $22,04 \pm 12,08$ ng/ml (95% CI: 1,28 - 1,61) (Πίνακας 8.4.2). Η μέση τιμή των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο COVID-19 και μετά ήταν 4,72 μονάδες υψηλότερη από τη μέση τιμή των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, την περίοδο προ από της πανδημίας COVID-19. Πραγματοποιήσαμε στατιστική μελέτη, t test ανεξαρτήτων δειγμάτων, για να διερευνήσουμε αν η μέση τιμή των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, την περίοδο προ της πανδημίας COVID-19, πραγματικά διαφέρει, στατιστικά σημαντικά, με την περίοδο από και μετά την πανδημία COVID-19. Η κανονικότητα του δείγματος ελέγχθηκε με τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov (Πίνακας 8.4.3) και φάνηκε πως δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή. Ως εκ τούτου, για να μελετηθεί εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, στην περίοδο πριν και στην περίοδο μετά τον COVID-19, χρησιμοποιήσαμε το μη παραμετρικό, Mann-Whitney U test (Πίνακας 8.4.3). Το συγκεκριμένο test έδειξε ότι η διαφορά των μέσων τιμών, των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, πριν και μετά τη νόσο COVID-19, ήταν στατιστικά σημαντική. Επειδή η τιμή $P = 0,002$ ($P < 0,05$), απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση της ανεξαρτησίας των μέσων τιμών των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο πριν και στην περίοδο αφότου ξέσπασε η πανδημία. Ως εκ τούτου, αποδείχθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς των μέσων τιμών των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, στην προ COVID-19 περίοδο και στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19.

Πίνακας 8.4.1 Όλα τα στατιστικά που αφορούν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, για την περίοδο πριν από τον COVID-19 και την περίοδο αφού ξέσπασε και μετά η πανδημία COVID-19.

Προ COVID-19 περίοδος

Statistics		
N	Valid	Maternal 25(OH)D 93
	Missing	0
Mean		17.3183
Std. Error of Mean		1.04937
Median		15.4000
Mode		9.60a
Std. Deviation		10.11973
Variance		102.409
Range		43.40
Minimum		1.80
Maximum		45.20
Sum		1610.60

Περίοδος COVID-19 και μετά

Statistics		
N	Valid	Maternal 25(OH)D 155
	Missing	0
Mean		22.0387
Std. Error of Mean		.97069
Median		20.5000
Mode		8.10a
Std. Deviation		12.08496
Variance		146.046
Range		64.80
Minimum		3.80
Maximum		68.60
Sum		3416.00

Πίνακας 8.4.2. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) για τους μέσους όρους των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο πριν και στην περίοδο μετά την COVID-19 πανδημία.

προ-COVID-19

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Μητρική 25(OH)D	Mean	1.0860	0.10882	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	0.8699	
		Upper Bound	1.3021	
	5% Trimmed Mean	1.0400		
	Median	1.0000		
	Variance	1.101		
	Std. Deviation	1.04939		
	Minimum	0,00		
	Maximum	3.00		
	Range	3.00		
	Interquartile Range	2.00		
	Skewness	0,517	0,250	
Kurtosis	-0,967	0,495		

Περίοδος COVID-19 και μετά

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Maternal 25(OH)D	Mean	1.4516	0.08449	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,2847	
		Upper Bound	1,6185	
	5% Trimmed Mean	1.4462		
	Median	1.0000		
	Variance	1.106		
	Std. Deviation	1.05186		
	Minimum	0,00		
	Maximum	3.00		
	Range	3.00		
	Interquartile Range	1.00		
	Skewness	0,061	0,195	
Kurtosis	-1,187	0,387		

Πίνακας 8.4.3 Τεστ Kolmogorov-Smirnov και Mann-Whitney U.

Group Statistics						
	COVID-19		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Μητρική 25(OH)D	Πριν την περίοδο	COVID-19	93	17.3183	10.11973	1.04937
	Μετά την περίοδο	COVID-19	155	22.0387	12.08496	0,97069

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Μητρική 25(OH)D
N		248
Normal Parameters a,b	Mean	20.2685
	Std. Deviation	11.59504
Most Extreme Differences	Absolute	0,092
	Positive	0,092
	Negative	-0,067
Test Statistic		0,092
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,000

Ranks				
	COVID-19	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Μητρική 25(OH)D	Πριν την COVID-19 περίοδο	93	105.98	9856.00
	Μετά την COVID-19 περίοδο	155	135.61	21020.00
	Σύνολο	248		

Mann-Whitney U Test		
Test Statisticsa		
		Μητρική 25(OH)D
Mann-Whitney U		5485.000
Wilcoxon W		9856.000
Z		-3.150
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,002

a. Grouping Variable: covid

8.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΠΑΝΩ ΣΤΙΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D, ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ, ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πραγματοποιήσαμε μια συγχρονική μελέτη για να διερευνήσουμε αν οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D επηρεάστηκαν την περίοδο της πανδημίας COVID-19. Το δείγμα μας αφορούσε 92 νεογνά (αλλά και τις μητέρες τους) που γεννήθηκαν πριν την περίοδο της πανδημίας COVID-19 και 154 νεογέννητα που γεννήθηκαν από το ξέσπασμα της πανδημίας COVID-19 και μετά. Στην περίοδο πριν την πανδημία COVID-19, ο μέσος όρος των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ήταν $12,88 \pm 8,70$ ng/ml (95% CI: 11,09-14,68) και στην περίοδο μετά την πανδημία COVID-19 ήταν $15,42 \pm 8,27$ ng/ml (95% CI: 14,10-16,73) (Πίνακας 8.5.1). Το Mann-Whitney U Test έδειξε ότι πράγματι, οι μέσες τιμές των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D διέφεραν την περίοδο πριν και την περίοδο μετά την πανδημία COVID-19, αφού το P ήταν στατιστικά σημαντικό (Πίνακας 8.5.2). Πιο συγκεκριμένα, επειδή το $P = 0,005$ ($< 0,05$), απορρίψαμε τη μηδενική υπόθεση πως οι μέσες τιμές των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, στις δύο διαφορετικές περιόδους, πριν και μετά την πανδημία COVID-19 ήταν ίδιες. Ως εκ τούτου, αποδεχτήκαμε πως οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D διέφεραν την περίοδο πριν και την περίοδο μετά την πανδημία COVID-19.

Χωρίσαμε ολόκληρο το δείγμα των νεογνών στην περίοδο πριν και στην περίοδο μετά τον COVID-19 και είδαμε σε κάθε περίοδο, ποιοι παράγοντες ακόμη, εκτός του COVID-19 μπορεί να επηρεάζουν τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Βρήκαμε ότι την περίοδο προ του COVID-19, το χρώμα του μητρικού δέρματος ($P = 0,026$), τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D ($P = 0,015$) και η εποχιακή περίοδος της γέννησης ($P = 0,035$) επιδρούσαν στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 12.3). Αντίθετα, την περίοδο από την εμφάνιση της πανδημίας COVID-19 και μετά, μόνο τα μητρικά συμπληρώματα βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη ($P = 0,000$) συνέχιζαν να έχουν στατιστικά σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Επίσης στην περίοδο της πανδημίας COVID-19, το κάπνισμα ($P = 0,052$) ήταν οριακά, στατιστικά μη σημαντικός παράγοντας για τη διαμόρφωση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, ενώ παραδόξως, η εποχή ($P = 0,082$) και η μελάγχρωση του δέρματος ($P = 0,545$) ήταν στατιστικά μη σημαντικοί παράγοντες στη διαμόρφωση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Πίνακας 8.5.3). Τέλος, πραγματοποιήσαμε δύο πολλαπλές παλινδρομήσεις, μία για τις νεογνικές (Πίνακας 8.5.4) και μία για τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 8.5.5), προκειμένου να εξετάσουμε πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Σε αυτές τις αναλύσεις αξιολογήσαμε τον ρόλο των μητρικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D, την εποχιακή ομάδα γέννησης (A, B), βάσει της ημερομηνίας γέννησής των νεογέννητων, τον τύπο του δέρματος της μητέρας, το κάπνισμα, τη χρήση αντηλιακών και την περίοδο COVID-19, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάζουν τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Πίνακας 8.5.1 Εμφάνιση όλων των στατιστικών για τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, την περίοδο πριν από την πανδημία COVID-19 και την περίοδο COVID-19.

ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΠΡΟ ΤΟΥ COVID-19

		Statistic	Std. Error	
Νεογνικές συγκεντρώσεις_25(OH)D	Mean	12.8828	0,90313	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11.0891	
		Upper Bound	14.6765	
	5% Trimmed Mean	11.9429		
	Median	11.6000		
	Variance	75.855		
	Std. Deviation	8.70946		
	Minimum	1.40		
	Maximum	51.00		
	Range	49.60		
	Interquartile Range	10.05		
	Skewness	2.073	0,250	
	Kurtosis	6.599	0,495	

Πίνακας 8.5.2 Mann-Whitney U Test

Πίνακας
Πολλαπλή
των

8.5.3
παλινδρόμηση
νεογνικών

ΠΕΡΙΟΔΟΣ COVID-19 ΚΑΙ ΜΕΤΑ		Statistic	Std. Error
Νεογνικές	Mean	15.4174	0,66416
Συγκεντρώσει	95% Confidence Interval Lower Bound	14.1054	
ς_25(OH)D	for Mean		
	Upper Bound	16.7295	
	5% Trimmed Mean	14.8430	
	Median	14.0000	
	Variance	68.372	
	Std. Deviation	8.26877	

	Maximum	45.80	
	Range	42.40	
	Interquartile Range	11.30	
	Skewness	1.055	0,195
	Kurtosis	1.249	0,387

συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην περίοδο πριν την πανδημία COVID-19 και την περίοδο από την έναρξη της πανδημίας COVID-19 και μετά.

Νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην προ COVID-19 period

Model		Μη τυποποιημένοι Συντελεστές		Τυποποιημένοι Συντελεστές	t	Sig.
		B	Std. Error			
1	(Constant)	20.943	5.810		3.604	0.001
	Συμπλήρωμα βιταμίνης D	4.901	1.966	0.260	2.493	0.015
	Εποχιακή Ομάδα Γέννησης	-2.308	2.459	-0.095	-0.939	0.031
	Χρώμα Δέρματος	-4.735	2.090	-0.230	-2.265	0.026
	Κάπνισμα	-0.311	1.162	-0.027	-0.268	0.789
	Αντηλιακό	0.644	1.414	0.047	0.456	0.650

a. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Νεογνικές Συγκεντρώσεις της 25(OH)D

Νεογνικές Συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην περίοδο COVID-19 και μετά						
Model		Μη τυποποιημένοι Συντελεστές		Τυποποιημένοι Συντελεστές	t	Sig.
		B	Std. Error			
1	(Constant)	18.066	3.259		5.543	.000
	Συμπλήρωμα βιταμίνης D	4.730	1.305	0.276	3.624	.000

	Εποχιακή Ομάδα Γέννησης	-2.261	1.290	-0.133	-1.753	.082
	Χρώμα Δέρματος	-.890	1.466	-0.048	-0.607	.545
	Κάπνισμα	1.561	0.796	0.153	1.961	0.052
	Αντηλιακό	-1.980	1.166	-0.136	-1.699	0.091

Εξαρτημένη Μεταβλητή: Νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D

Πίνακας 8.5.4 Πολλαπλή παλινδρόμηση για τη διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν πάνω στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Model		Μη τυποποιημένοι Συντελεστές		Τυποποιημένοι Συντελεστές		
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	(Constant)	21.132	2.810		7.521	.000
	Συμπλήρωμα βιταμίνης_D	4.771	1.082	.266	4.410	.000
	Εποχιακή Ομάδα Γέννησης	-2.564	1.135	-.151	-2.259	.025
	Χρώμα_Δέρματος	-2.384	1.178	-.122	-2.024	.044
	Κάπνισμα	-2.657	1.031	-.154	-2.576	.011
	Αντηλιακό	-.664	.884	-.047	-.751	.453
	Περίοδος προ / μετά COVID-19	1.031	1.173	.059	.878	.038

α. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Νεογνικές συγκεντρώσεις 25(OH)D

Πίνακας 8.5.5 Πολλαπλή παλινδρόμηση για τη διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν πάνω στις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Model		Μη τυποποιημένοι Συντελεστές		Τυποποιημένοι Συντελεστές		
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	(Constant)	32.350	3.523		9.182	.000
	Συμπλήρωμα Βιταμίνης D	8.599	1.357	.352	6.338	.000
	Εποχιακή Ομάδα Γέννησης	-5.738	1.423	-.248	-4.031	.000
	Χρώμα_Δέρματος	-1.857	1.477	-.070	-1.257	.210
	Κάπνισμα	-3.257	1.293	-.139	-2.518	.012
	Αντιηλιακό	-2.451	1.108	-.126	-2.212	.028
	Περίοδος προ / μετά COVID-19	1.639	1.471	.069	1.114	.006

a. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Μητρικές Συγκεντρώσεις της 25(OH)D

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν μια δυνατή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στη γέννηση, σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, όπου οι συνθήκες για τη σύνθεση της βιταμίνης D είναι ευνοϊκές, εξαιτίας της αυξημένης ηλιοφάνειας. Επιπλέον, η έρευνά μας, μας επέτρεψε να αναλύσουμε την κατάσταση της 25(OH)D και συνεπώς, τον επιπολασμό της VDD στη χώρα μας, τη στιγμή της γέννησης. Οι περισσότερες παρατηρητικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα, έχουν γίνει σε ασιατικές και όχι σε μεσογειακές χώρες. Παρόλο που αυτές οι μελέτες αναγνωρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, όπως και την πιθανότητα η μητρική VDD να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου [Risk Factor / (RF)] για τη νεογνική VDD, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές, κλινικές μελέτες, για να ενισχυθούν τα συμπεράσματά μας και στην Ελλάδα.

Μερικά από τα κύρια πλεονεκτήματα της μελέτης μας ήταν πως συμπεριλάβαμε ένα μεγάλο αριθμό δειγμάτων συγκριτικά με άλλες συγχρονικές μελέτες, παρόμοιου ενδιαφέροντος στην Ελλάδα. Η έρευνά μας πρόσθεσε στοιχεία στη βιβλιογραφία, σε δεδομένα που αφορούν τη χώρα μας και αναφέρονται στον επιπολασμό της μητρικής και της νεογνικής VDD αλλά και της μεταξύ τους συσχέτισης. Μέχρι σήμερα, η παραπάνω συσχέτιση έχει μελετηθεί ελάχιστα στη χώρα μας. Η μελέτη μας ήταν συγχρονική και αφορούσε μόνο τον ελληνικό πληθυσμό (τις Ελληνίδες έγκυες) ή Ευρωπαϊές έγκυες που διέμεναν μόνιμα στη χώρα μας, για περισσότερα από δέκα χρόνια και προφανώς, είχαν ωφεληθεί από τον μεσογειακό ήλιο στη σύνθεση της βιταμίνης D. Η έρευνά μας έδειξε υψηλό επιπολασμό της VDD στην Ελλάδα (Πίνακας 8.1.3) και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Πίνακας 8.1.4), (Πίνακας 8.1.5). Αυτές οι παρατηρήσεις αντικατοπτρίζουν προηγούμενες αναφορές για εκτεταμένη VDD στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ (Amrein et al 2020). Εάν οι μελλοντικές, προοπτικές κλινικές μελέτες επιβεβαιώσουν αυτή την ισχυρή συσχέτιση, μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, στην Ελλάδα (Πίνακας 8.1.5), θα ήταν ενδιαφέρον να αναπτυχθεί ένα προγεννητικό πρόγραμμα επιλογής στην εγκυμοσύνη, σχετικό με την ανίχνευση της μητρικής VDD, νωρίς ή κατά τη διάρκεια της κύησης, που να μπορεί να προβλέπει τη νεογνική VDD και να αποτρέπει τις αρνητικές συνέπειές της στη γέννηση. Ένα τέτοιο πρόγραμμα θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο στην καθημερινή κλινική πράξη. Τότε, οι επαγγελματίες υγείας θα είναι σε θέση να συνεισφέρουν στην κατάλληλη διαχείριση της μητρικής VDD, καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθεί η νεογνική VDD και τα ανεπιθύμητα αποτελέσματά της στη γέννηση. Με αυτόν τον τρόπο, οι επαγγελματίες υγείας θα είναι σε θέση να συνταγογραφούν, όπου απαιτείται, συμπληρώματα βιταμίνης D ή να συστήνουν τη λήψη βιταμίνης D από διατροφικές πηγές. Κρίνεται επιτακτική, η ανάγκη χορήγησης της σωστής δόσης του συμπληρώματος βιταμίνης D στη μητέρα, την κατάλληλη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για τη διόρθωση της μητρικής VDD. Ωστόσο, για να συμβεί αυτό, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές, κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν ή να απορρίπτουν τα ευρήματά μας. Η μελέτη των Palacios και Gonzalez (2014) περιέγραψε έναν υψηλό επιπολασμό (>20%) των συγκεντρώσεων της 25(OH)D <30 nmol/L μεταξύ εγκύων και βρεφών, σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Νότιας Ασίας και της Μέσης Ανατολής. Έως και 60% των γυναικών στην Ινδία αλλά και το 86% των βρεφών στο Ιράν είχαν συγκεντρώσεις της 25(OH)D <30 nmol/L. Οι Arora et al (2018) διερεύνησαν τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στη Βόρεια Ινδία. Η μελέτη τους έδειξε υψηλό επιπολασμό της VDD στις έγκυες. Επίσης, οι ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D συσχετίστηκαν ισχυρά με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Μια

πολύ πρόσφατη μελέτη, των Rabbani et al (2021), οδήγησε σε παρόμοια συμπεράσματα, που έδειξαν υψηλό επιπολασμό της VDD στις έγκυες και τα νεογνά τους αλλά και μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Μια ακόμη, πολύ πρόσφατη μελέτη, των Ghafarzadeh et al (2021), φάνηκε να συμφωνεί με τις προαναφερθείσες μελέτες, μιας και οι μέσες μητρικές και βρεφικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν χαμηλές και σχετιζόνταν άμεσα με τις ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Η μελέτη των Esmeraldo et al (2019) έδειξε μια επίσης, ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στα νεογνά. Η μελέτη τους παρατήρησε υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D σε μικρά νεογνά για την ηλικία της κύησης (SGA). Αυτοί υπέθεσαν πως η σύσταση του σώματος αυτών των νεογέννητων, ίσως και να επηρέαζε τα ευρήματά τους. Αρκετές RCTs έδειξαν ότι τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D συμβάλλουν στις αυξημένες ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Sablok et al 2015). Οι Lee et al (2007) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D σε 40 υγιή, κυρίως μαύρα ζευγάρια μητέρας - βρέφους, που οι μητέρες λάμβαναν ένα καθημερινό προγεννητικό συμπλήρωμα πολυβιταμίνης. Αυτή η μελέτη όρισε εξ' αρχής πως η VDD αφορούσε τιμές <30 nmol/L. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των βρεφικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D του πλάσματος. Ως εκ τούτου, θεώρησαν ότι η μητρική VDD μπορεί να αποτελεί σημαντικό RF για την ανάπτυξη της παιδικής ραχίτιδας. Η μελέτη των Tsetendaba et al (2022) βρήκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Επίσης, υπέθεσαν ότι η μητρική πρόσληψη βιταμίνης D σχετίζεται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D του αίματος. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα σχετικά με την ανάγκη χορήγησης ενός προγεννητικού συμπληρώματος βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω του ετερογενούς σχεδιασμού των μελετών, που αφορούν τη διάρκεια της VDD, το σχήμα χορήγησης ενός συμπληρώματος βιταμίνης D και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι Maghbooli et al (2007) επιβεβαίωσαν τη θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, σε δείγματα αίματος 552 Ιρανών εγκύων και των νεογνών τους. Στην πραγματικότητα, σε αυτή τη μελέτη υπήρχε υψηλότερος επιπολασμός της νεογνικής VDD συγκριτικά με τη μητρική VDD (66,8% και 93,3%, αντίστοιχα), από ό,τι στη μελέτη των Lee et al (2007). Μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη, των Saloni et al (2018), βρήκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, με ελαφρώς χαμηλότερες ομφαλικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Η παρούσα μελέτη, εξ όσων γνωρίζουμε, είναι η τρίτη στην Ελλάδα. Η πρώτη ήταν των Karras et al (2013), με ένα μικρό δείγμα 60 μητέρων και των νεογέννητών τους. Οι Karras et al (2013) έδειξαν ότι η 25(OH)D δεν αποτελεί μόνο έναν αξιόπιστο δείκτη της μητρικής κατάστασης της 25(OH)D αλλά και μια σημαντική παράμετρο στην πρόβλεψη των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D₃, η οποία αποτελεί την κύρια μορφή της βιταμίνης D των νεογνών. Η δική μας μελέτη έχει μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος από εκείνη των Karras et al (2013) και αφορά 248 έγκυες και τα νεογέννητά τους, προκειμένου να προστεθούν περισσότερα στοιχεία σε μια μικρή σχετικά βιβλιογραφία. Όπως και οι περισσότεροι, έτσι κι εμείς, βρήκαμε πως υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Κατά συνέπεια, τα προηγούμενα ευρήματα άλλων μελετών είναι πλέον πιο αξιόπιστα.

Στην έρευνά μας, μελετήσαμε την προαναφερθείσα συσχέτιση, χωρίζοντας το δείγμα μας σε δύο εποχιακές περιόδους (Πίνακας 8.1.7), με και χωρίς ηλιακό φως, λαμβάνοντας υπόψη τη χορήγηση ή μη προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην κύηση. Η εποχιακή επίδραση φάνηκε να είναι σημαντική περισσότερο στις μητρικές παρά στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Κατά τη χειμερινή περίοδο, καταγράψαμε ανεπαρκείς μητρικές αλλά και νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 8.1.7). Η μελέτη μας έδειξε ότι οι χειμερινοί μήνες επηρεάζουν και πιθανότατα

αποτελούν RF κυρίως, για τη μητρική VDD στη γέννηση και όχι τόσο για τη νεογνική. Επίσης, κατά τη γέννηση, παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός της VDD στις εγκύους που δεν έπαιρναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση, ιδιαίτερα τους φθινοπωρινούς και τους χειμερινούς μήνες, από τις 15 Οκτωβρίου έως τα τέλη Μαρτίου (Ομάδα Β) (Πίνακας 8,1.7). Έτσι τουλάχιστον έδειξε η χορήγηση σκευασμάτων Βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU, που χρησιμοποιούσαν οι γιατροί της κλινικής μας. Στο μέλλον, η χορήγηση υψηλότερων δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D στις έγκυες, ειδικά τους χειμερινούς μήνες, για τη διόρθωση της VDD, ίσως να οδηγήσει σε πιο ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα, σχετικά με το δυνητικό, πρόσθετο όφελος της βελτίωσης των εμβρυϊκών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Συμπερασματικά, για τη βελτίωση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D απαιτείται η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, που φαίνεται να αυξάνουν τις μητρικές αλλά και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 8,1.6). Οποσδήποτε, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η περίοδος της κύησης αλλά και το γεγονός πως σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, ο πληθυσμός της επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D την καλοκαιρινή περίοδο. Έτσι, ανάλογα την εποχιακή περίοδο, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συστήνουν το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα για τις έγκυες. Για τις Ελληνίδες έγκυες, τον χειμώνα είναι πιο απαραίτητο, να ενισχύουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, διαμέσου συμπληρωμάτων, καθώς παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα VDD λόγω μικρότερης ηλιακής έκθεσης.

Η δεύτερη παρόμοια μελέτη με τη δική μας ήταν αυτή των Nikolaidou et al (2006), οι οποίοι προσπάθησαν να προσδιορίσουν την πραγματική κατάσταση των επιπέδων της βιταμίνης D στην Ελλάδα. Αυτοί αξιολόγησαν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στον ορό 123 υγιών ζευγαριών μητέρας - νεογέννητου, σε ένα δημόσιο νοσοκομείο, σε μια ηλιόλουστη περιοχή της Αθήνας. Ωστόσο, η διαφορά με τη δική μας μελέτη ήταν πως καμία από τις μητέρες δεν έπαιρνε συμπληρώματα βιταμίνης D. Εν τέλει, τα ευρήματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες, αντίστοιχου ενδιαφέροντος στην Ελλάδα, καθώς τόσο εμείς όσο κι αυτοί, βρήκαμε υψηλό επιπολασμό της VDD στις έγκυες και στα νεογνά τους κατά τη γέννηση (Πίνακας 8.1.3). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως σε μια μεσογειακή χώρα όπως η Ελλάδα, η συνολική VDD στη μελέτη μας ήταν 83% στις μητέρες και 95% στα νεογνά.

Επίσης, βρήκαμε κι εμείς, όπως και οι άλλοι (Karras et al 2013), (Nikolaidou et al 2006), μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των ομφαλικών συγκεντρώσεων των νεογέννητων (Πίνακας 8.1.5). Η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D χαρακτηρίστηκε ως ισχυρή, βάσει του συντελεστή συσχέτισης Pearson =0,8 (Πίνακας 8.1.4). Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφέρουμε ότι οι Lee et al (2007) και Maghbooli et al (2007) παρατήρησαν πως τα βρέφη ενός ασιατικού πληθυσμού είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D (Πίνακας 8.1.6). Μια αντίστοιχη παρατήρηση κάναμε κι εμείς, στη δική μας μελέτη. Η χορήγηση στις έγκυες μιας προγεννητικής βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU, φάνηκε να βοηθά στην αύξηση των μέσων συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ζεύγους μητέρας - βρέφους. Ωστόσο, ακόμη κι όταν οι έγκυες λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D, παρατηρήσαμε ότι ο επιπολασμός της νεογνικής VDD ήταν πάντα υψηλότερος απ' αυτόν των μητέρων τους. Υποθέσαμε πως τα νεογνά δεν καλύπτονται πλήρως, από τη χορήγηση ενός συμπληρώματος βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU, που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας. Παρόλο που, έπειτα από τη χορήγηση στις έγκυες ενός προγεννητικού συμπληρώματος βιταμίνης D των 400-800 IU / ημερησίως, οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξάνονταν, δεν έφταναν ποτέ, σε επαρκείς συγκεντρώσεις της 25(OH)D, σε αντίθεση με τις μητέρες τους που άγγιζαν τα επίπεδα επάρκειας της 25(OH)D. Αυτό μπορεί να αποτελεί μια ακόμη ένδειξη, ότι η χρήση υψηλότερων δόσεων συμπληρώματος

βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη, ίσως και να οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.

Τα ευρήματά μας δεν συνάδουν με τη μελέτη των Esmeraldo et al (2019), στην οποία καταγράφηκαν υψηλότερες νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D συγκριτικά με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Εμείς παρατηρήσαμε το ακριβώς αντίθετο. Ωστόσο, τα ευρήματά τους αναφέρονταν σε SGA νεογνά. Είναι πιθανό, τα ευρήματά τους να είχαν επηρεαστεί από τη σύσταση του σώματος των νεογέννητων. Μέχρι σήμερα, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν είναι απαραίτητα μέρος των προγραμμάτων προγεννητικής φροντίδας. Λόγω των περιορισμένων στοιχείων που διατίθενται επί του παρόντος, για την άμεση αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της χρήσης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξακολουθεί να μην συνιστάται ως μέρος της τακτικής προγεννητικής φροντίδας (σύσταση υπό όρους).

Σε περίπτωση τεκμηριωμένης μητρικής ανεπάρκειας της 25(OH)D, τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να χορηγούνται με τον τρέχοντα RNI, 200 IU / ημέρα, όπως συστήνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) / FAO (WHO 2012) ή σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες. Η Εθνική Ακαδημία Επιστημών των ΗΠΑ δηλώνει πως τα 400 IU βιταμίνης D / ημερησίως αποτελούν την ελάχιστη συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη αναφοράς για την πρόληψη της VDD σε νεογέννητα και βρέφη ηλικίας έως 12 μηνών και τα 600 IU / ημερησίως για έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες. Αν και τα τελευταία χρόνια, αρκετοί ερευνητές από όλο τον κόσμο υποστηρίζουν αναθεωρημένες οδηγίες για υψηλότερες, εξωγενώς χορηγούμενες ποσότητες βιταμίνης D στην κύηση και τη γαλουχία (Hollis & Wagner 2004), (Dravta et al 2006), νεότερες έρευνες όπως αυτή του May Loong Tan et al (2020) θεωρούν πως μια υψηλότερη δόση, ≥ 4000 IU / ημέρα, παράγει παρόμοιες συγκεντρώσεις της 25(OH)D στα βρέφη, με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D που επιτυγχάνουν τα συμπληρώματα βιταμίνης D των 400 IU / ημέρα. Η πρόταση της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (Endocrine Society) για την κλινική πράξη είναι πως οι έγκυες και οι θηλάζουσες γυναίκες χρειάζονται τουλάχιστον 600 IU βιταμίνης D / ημερησίως, αναγνωρίζοντας ότι μπορεί να χρειαστούν τουλάχιστον 1500-2000 IU / ημερησίως βιταμίνης D (διατροφή, ήλιος, συμπληρώματα), για να διατηρηθούν συγκεντρώσεις της 25(OH)D >30 ng/ml (Holick et al 2011). Σύμφωνα με το άρθρο των Jouanne et al (2021), η τρέχουσα συνιστώμενη χορήγηση της βιταμίνης D έχει οριστεί στα 400-600 IU / ημέρα (Jouanne et al 2021). Ωστόσο, αυτή η χορήγηση είναι συχνά ανεπαρκής, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και τους μήνες με χαμηλή ηλιοφάνεια (Jouanne et al 2021). Όταν το συμπλήρωμα της βιταμίνης D ξεκινά να χορηγείται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, τότε είναι απαραίτητες δόσεις των 1000 IU / ημέρα, με σκοπό οι μητρικές και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D να φτάσουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τα ίδια αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν με μια εφάπαξ δόση των 200.000 IU στην αρχή του έβδομου μήνα (Jouanne et al 2021). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, για έγκυες με υποψία VDD, τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να χορηγούνται με την τρέχουσα συνιστώμενη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, των 200 IU / ημέρα (Kluwer 2023). Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ακόμη και γυναίκες που προέρχονται από πληθυσμούς που η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη (Kluwer 2023).

Στην Ελλάδα, τα περισσότερα δημόσια νοσοκομεία συνιστούν τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα νεογνά, ανεξάρτητα από το αν θηλάζουν ή όχι. Όλα τα βρέφη που γεννιούνται στη Μαιευτική Κλινική του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά, συμβουλευονται να λαμβάνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D των 400 IU, ήδη από την πρώτη μέρα της γέννησής τους. Πληροφορίες, σχετικά με την κοινή πρακτική της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στα βρέφη, επιβεβαίωσε ο Διευθυντής της Παιδιατρικής Κλινικής του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά, Δρ. Γεώργιος Τριανταφυλλίδης. Η βιταμίνη D που χορηγείται στα βρέφη, περιλαμβάνεται

στα περισσότερα μη συνταγογραφούμενα βρεφικά multiVit Drops (Kluwer 2023). Τα παραπάνω αποτελούν μια κοινή πρακτική των περισσότερων δημόσιων νοσοκομείων της Ελλάδας. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν βρεφικές σταγόνες που περιέχουν μόνο Βιταμίνη D. Στη μελέτη μας, παρόλο που το συμπλήρωμα βιταμίνης D των 400-800 IU / ημέρα φαίνεται να καλύπτει τις έγκυες, αφού οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξάνονται, δεν φαίνεται να καλύπτει απόλυτα τα νεογνά, έτσι που οι ομφαλικές τους συγκεντρώσεις να μην φτάνουν ποτέ σε επίπεδο επάρκειας. Ως αποτέλεσμα, τα νεογνίδια συνεχίζουν να έχουν VDD, ακόμη κι όταν οι μητέρες τους λαμβάνουν προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D.

Από τη μελέτη μας φάνηκε ότι η επιδερμική σύνθεση και η διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D, στον ευαίσθητο πληθυσμό των εγκύων γυναικών, είναι ανεπαρκείς ακόμη και στην ηλιόλουστη χώρα μας. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε πως κατά τους χειμερινούς μήνες, υπήρχε υψηλός επιπολασμός της μητρικής VDD [75% VDD (Ομάδα Α) έναντι 88% VDD (Ομάδα Β) (P= 0,00)], ενώ ο επιπολασμός της νεογνικής VDD ήταν φαινομενικά ανεπηρεάστος από την έλλειψη του ηλιακού φωτός [92% VDD (Ομάδα Α) έναντι (96% VDD Ομάδα Β) (P=0,001)]. Πιθανώς, τα νεογνά να μην επηρεάζονται ιδιαίτερα, από τις εποχιακές διακυμάνσεις και μέσω κάποιου μηχανισμού, να διατηρούν ένα σταθερό ελάχιστο επίπεδο των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στον ορό τους, ανεξάρτητα από τις χειμερινές ή τις καλοκαιρινές περιόδους, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τις μητέρες τους.

Από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να απαριθμήσουμε μερικά από τα μειονεκτήματα της μελέτης μας. Το ιδανικό δείγμα για την έρευνά μας θα ήταν τα τετρακόσια ζεύγη μητέρων - νεογνών, που απαιτούνται για τη μείωση του στατιστικού σφάλματος. Ωστόσο, εμείς αρκεστήκαμε σε δείγμα 248 ζευγών μητέρας - βρέφους. Αυτό συνέβη εξαιτίας του περιορισμένου προϋπολογισμού του νοσοκομείου μας, να χορηγήσει περισσότερα από 500 κιτ μέτρησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού. Επίσης, λόγω της φύσης της μελέτης μας, θα πρέπει να αναφέρουμε ορισμένους περιορισμούς. Επειδή η έρευνά μας είναι συγχρονική, δεν μπορούν να συναχθούν αιτιώδεις σχέσεις. Ένας ακόμη περιορισμός που θα μπορούσε να μεροληπτεί τα αποτελέσματά μας, είναι το γεγονός πως η ανάλυση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D αφορούσε ένα και μόνο τεστ, μιας συγκεκριμένης χρονικής στιγμής στην κύηση και δεν διεξήχθη στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης εγκυμοσύνης. Τα δείγματα μας λήφθηκαν μόνο την ημέρα του τοκετού και ως εκ τούτου, οι καταγεγραμμένες συγκεντρώσεις της 25(OH)D δεν ήταν τυπικές για όλη την περίοδο της εγκυμοσύνης. Τέλος, ένας ακόμη περιορισμός της μελέτης μας ήταν πως δεν συνεκτιμήσαμε τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και της PTH στο μητρικό - νεογνικό αίμα. Επομένως, τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Δεδομένου ότι βρήκαμε πως ακόμη και στην Ελλάδα, με την άφθονη ηλιοφάνεια, οι έγκυες αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για VDD, δικαιολογείται η ανάγκη για τον σχεδιασμό ενός προγεννητικού προγράμματος διαλογής, που θα δρα ως προβλεπτικό μοντέλο υγειονομικής περίθαλψης. Αυτό το μοντέλο θα μπορεί να περιλαμβάνει στοιχεία προληπτικής παρέμβασης, τα οποία να οδηγούν στην επάρκεια των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, με σκοπό την υποστήριξη της βέλτιστης υγείας της εγκύου αλλά και του νεογνού στην εγκυμοσύνη. Πιο συγκεκριμένα, στην Ελλάδα, οι έγκυες μπορεί να χρειάζονται προληπτικό έλεγχο, ιδιαίτερα τους χειμερινούς μήνες και στην αρχή της κύησης. Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της συσχέτισης των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε διαφορετικές εβδομάδες της κύησης και όχι μόνο στη γέννηση, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D όπως το μητρικό BMI στην αρχή και στο τέλος της εγκυμοσύνης, τη συχνότητα και τον χρόνο της δειγματοληψίας

αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων στη χώρα μας, δεδομένης της ποικιλομορφίας στην ηλιοφάνεια.

9.2 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ VDD ΜΕ ΤΑ ΜΙΚΡΟΤΕΡΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση της μητρικής VDD με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών (βάρους, ύψος, HC) στη γέννηση, ιδιαίτερα σε χώρες της Μεσογείου. Αυτή η έρευνα σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τα ποσοστά της μητρικής VDD, υγιών εγκύων Ελληνίδων, στο τέλος της κύησης αλλά και να εξετάσει αν η μητρική VDD σχετίζεται με μείωση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών στα νεογνήνητα. Επίσης, εξετάστηκε εάν η παραπάνω συσχέτιση επηρεάζεται από την προγεννητική λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Στο μέλλον, προκειμένου να φανεί ο ρόλος της μητρικής VDD πάνω στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνήνων, οπωσδήποτε, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές, κλινικές μελέτες για την υποστήριξη ή την απόρριψη τυχόν συμπερασμάτων που θα προκύψουν από την έρευνά μας. Εάν τελικά όντως, αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και της μείωσης στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνήνων, θα ήταν ενδιαφέρον να αναπτυσσόταν ένα προγεννητικό πρόγραμμα επιλογής εγκυμοσύνης, το οποίο θα είχε τη δυνατότητα να παρακολουθεί τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της κύησης και να βελτιώνει τη μητρική VDD είτε διαμέσου της σύστασης μιας πιο ενισχυμένης σε βιταμίνη D διατροφής ή με την κατάλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, προκειμένου να έχουμε τη βέλτιστη εμβρυϊκή - νεογνική ανάπτυξη. Σε αντίθεση με τις προσδοκίες μας, δεδομένης της άφθονης ηλιοφάνειας στη χώρας μας και της ωφέλειάς της στη σύνθεση της βιταμίνης D, η μελέτη μας έδειξε υψηλό επιπολασμό της μητρικής VDD στο τέλος της κύησης. Επιπλέον, η μητρική VDD στο τέλος της εγκυμοσύνης δεν φάνηκε να σχετίζεται με το νεογνικό ύψος και την HC των απογόνων αλλά πιθανότατα ούτε και με το νεογνικό βάρος γέννησης.

Λόγω της φύσης της μελέτης μας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένοι περιορισμοί. Επειδή η έρευνά μας είναι συγχρονική, δεν μπορούν να συναχθούν αιτιώδεις σχέσεις. Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα της μελέτης μας ήταν το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματός μας. Ένα δείγμα τετρακοσίων ατόμων θα ήταν ιδανικό, ωστόσο αρκεστήκαμε σε ένα δείγμα 250 ατόμων, όχι μόνο λόγω των περιορισμένων τοκετών της κλινικής μας αλλά και λόγω του περιορισμένου προϋπολογισμού του νοσοκομείου μας και της αδυναμίας του να μας παράσχει περισσότερα από 500 κιτ μέτρησης των συγκεντρώσεων της 25(OH)D του ορού. Σύμφωνα με τον Gorsuch (1983), ο κανόνας ενός δείγματος εκατό ατόμων θεωρείται απαραίτητος για την πραγματοποίηση παραγοντικών στατιστικών αναλύσεων. Απ' την άλλη, παρότι η επιλογή του δείγματός μας μπορεί να μην είναι ιδανική, φαίνεται να συνάδει με το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήσαν προηγούμενες συγχρονικές μελέτες, σε παρόμοιο ερευνητικό πεδίο και θέμα. Η συγχρονική μελέτη των Khalessi et al (2015) διερεύνησε την εν λόγω συσχέτιση σε 100 έγκυες γυναίκες και τα νεογνά τους στο τέλος της κύησης, η μελέτη των Viljakainen et al (2010) εξέτασε την ίδια συσχέτιση σε 125 έγκυες και τα νεογνά τους και η μελέτη των Kilicaslan et al (2018) σε 100 έγκυες και τα νεογνά τους. Επειδή όμως, σύμφωνα με τον McNutt (1988), το μέγεθος του δείγματος μιας μελέτης εξαρτάται από τη συχνότητα της νόσου στον μη εκτεθειμένο πληθυσμό και επειδή η επίπτωση της VDD θεωρείται αρκετά υψηλή, το δείγμα μας θεωρείται και πάλι μικρό για να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα, να μειωθούν τα σφάλματα και να εξαχθούν ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα, τα οποία να γενικεύονται στον υπόλοιπο πληθυσμό (Freiman et al 1978), (Moher et al 1994). Επιπλέον, δεν μετρήσαμε τις μητρικές τιμές της PTH, του ασβεστίου και του φωσφόρου που σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D.

Αρκετοί άλλοι περιορισμοί θα μπορούσαν να μεροληπτούν στα αποτελέσματά μας. Ένας απ' αυτούς τους περιορισμούς ήταν ότι η ανάλυση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ήταν μια και μόνη εξέταση, που αφορούσε μόνο την ημέρα του τοκετού και δεν είχε γίνει ποτέ ξανά πιο πριν, στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, δεν συνεπάγεται ότι οι καταγεγραμμένες συγκεντρώσεις της 25(OH)D είναι τυπικές για όλη την περίοδο της εγκυμοσύνης. Άλλες μελέτες όπως αυτή των Miliku et al (2016) εξέτασαν εάν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, του δευτέρου τριμήνου της κύησης, επηρέαζαν τα μοτίβα ανάπτυξης των εμβρύων και τα αποτελέσματα της γέννησης. Η μελέτη τους έδειξε πως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, όταν οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν χαμηλές, τα νεογνά είχαν μικρότερη HC, μήκος και βάρος γέννησης στο τρίτο τρίμηνο της κύησης ($P < 0,05$). Αντίθετα, η δική μας μελέτη δεν βρήκε συσχετίσεις μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της νεογνικής HC ή του ύψους γέννησης, παρά μόνο μια αρχικά, στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD με τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (LBW), όταν οι μητέρες τους έπαιρναν στην εγκυμοσύνη προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D, που κι αυτή η συσχέτιση έπαψε να υπάρχει, ύστερα από την πολυπαραγοντική ανάλυση του δείγματός μας. Επομένως, έπειτα και από την ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης, η συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των LBW νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες που έπαιρναν στην κύηση συμπληρώματα βιταμίνης D, δεν γνωρίζουμε αν ισχύει.

Ίσως, εάν είχαν πραγματοποιηθεί περισσότερες από μία μετρήσεις των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην κύηση, και όχι μόνο τη στιγμή του τοκετού, να είχε προκύψει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των υπό εξέταση νεογνικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, HC) στη γέννηση. Ένα άλλο μειονέκτημα της μελέτης μας είναι ότι δεν κάναμε διατροφική αξιολόγηση των εγκύων, καθώς η διατροφή των ατόμων αποτελεί έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Επιπλέον, οι γιατροί της κλινικής μας χρησιμοποιούσαν μόνο, χαμηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D των 400-800 IU, με αποτέλεσμα κάποια συσχέτιση που θα μπορούσε να εμφανίζεται σε μια υψηλότερη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D, να μην εμφανίστηκε.

Η μελέτη των Kilicaslan et al (2018), που αξιολογούσε επίσης, τη συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D με τις νεογνικές παραμέτρους στη γέννηση, έδειξε πως οι μητέρες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση γεννούσαν νεογνά με μεγαλύτερο ύψος, HC και περιφέρεια στήθους, συγκριτικά με τα νεογνά των μητέρων που δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D. Αυτό φαίνεται να εξηγείται από το γεγονός ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D ήταν σημαντικά υψηλότερες στις έγκυες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι πιθανόν, ότι η ιδανική δόση του συμπληρώματος βιταμίνης D και ο σωστός χρόνος έναρξής του στην εγκυμοσύνη, μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη σωματομετρία των νεογνών. Εάν στη μελέτη μας είχε χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση συμπληρώματος βιταμίνης D, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογέννητων που μελετήσαμε, ιδιαίτερα το νεογνικό βάρος γέννησης, με το οποίο αχνοφαινόταν μια κάποια συσχέτιση με τη μητρική VDD, θα μπορούσαν να είχαν επηρεαστεί. Ωστόσο, ακόμη και η μελέτη των Vaziri et al (2016), που αξιολόγησε την επίδραση ενός προγεννητικού συμπληρώματος βιταμίνης D των 2000 IU πάνω στο ζεύγος μητέρας - νεογέννητου, στο τέλος της εγκυμοσύνης (στις 26-28 εβδομάδες κύησης έως τον τοκετό), δεν βρήκε καμία επίδρασή του, ούτε πάνω στις σωματομετρικές μετρήσεις των νεογνών ούτε και στη βελτίωση της οστικής τους μάζας. Απ' την άλλη, η ανασκόπηση των Harvey et al (2014), βάσει τριών μελετών παρατήρησης, έδειξε μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και του νεογνικού βάρους γέννησης.

Παρόλο που από τη βιβλιογραφία, υπήρχαν μέτρια στοιχεία που υποστήριζαν τη συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD με το μικρότερο βάρος γέννησης των απογόνων, την οστική μάζα και τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό, αυτά τα ευρήματα περιορίστηκαν από την παρατηρητική τους φύση (βάρος γέννησης, οστική μάζα) ή τον κίνδυνο μεροληψίας και τη χαμηλή ποιότητα των μελετών (δεν αξιολογούνταν οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου). Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά τη διατύπωση των τελικών συμπερασμάτων ή τη γενίκευση των αποτελεσμάτων μας.

9.3 Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ VDD ΜΕ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Μερικά από τα κύρια πλεονεκτήματα της μελέτης μας ήταν ο σχεδιασμός της, το ικανοποιητικό μέγεθος του δείγματός της και το γεγονός πως αφορούσε μόνο έναν πληθυσμό, τον ελληνικό. Αυτά τα πλεονεκτήματα, μας επέτρεψαν την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση της πιθανής συσχέτισης της μητρικής αλλά και της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία, την τρίτη ημέρα ζωής των νεογέννητων.

Με την πάροδο του χρόνου, έγιναν αρκετές αντίστοιχες μελέτες που αναζητούσαν τη συσχέτιση μεταξύ των μέσων τιμών \pm SD των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των αντίστοιχων τιμών της νεογνικής χολερυθρίνης. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες, σε αντίθεση με τη δική μας, δεν ταξινομούσαν ποιοτικά τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D σε επάρκεια, ανεπάρκεια, έλλειψη και σοβαρή έλλειψη και δεν λάμβαναν υπόψη, όπως εμείς, τις διεθνώς αναγνωρισμένες καμπύλες για την αξιολόγηση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Οι μελέτες που έχουν γίνει έως σήμερα άλλοτε έθεταν συγκεκριμένες τιμές πάνω από τις οποίες θεωρούσαν ότι το νεογνό έπασχε από υπερχολερυθριναιμία και είχε ίκτερο άλλοτε εκτιμούσαν τον ίκτερο υποκειμενικά, αξιολογώντας την κιτρινωπή χρώση του σκληρού χιτώνα του ματιού ή την κίτρινη χροιά του δέρματος, όταν η χολερυθρίνη υπερέβαινε το φυσιολογικό εύρος (όταν η TBIL ήταν από 5 mg/dl) (Huang et al 2021). Ακόμη, πολλοί απέκλειαν από τη μελέτη τους τα νεογνά που είχαν RFs για νεογνική υπερχολερυθριναιμία, με αποτέλεσμα να μην λαμβάνουν υπόψιν τους, καθόλου, τους RFs που συμμετείχαν στον μηχανισμό ανάπτυξης της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Μόνο η μετανάλυση των Huang et al (2021), που αξιολογούσε τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας, περιλάμβανε υψηλής ποιότητας μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, οι οποίες μείωναν την προκατάληψη και βελτίωναν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, η οποία αφορούσε μόνο τον ελληνικό πληθυσμό και νεογέννητα τριών ημερών, η μελέτη των Huang et al (2021) συμπεριλάμβανε νεογνά έως και ενός μήνα, αφορούσε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες και εξέταζε πολύ λίγα άρθρα που αφορούσαν τη μελετηθείσα συσχέτιση, με αποτέλεσμα, τα ερευνητικά τους αποτελέσματα να είναι πιθανότατα, χαμηλής ποιότητας. Από τις έξι μελέτες που είχαν συμπεριλάβει στη μελέτη τους, οι τέσσερις αφορούσαν ασιατικούς πληθυσμούς. Δεδομένου ότι διαφορετικοί πληθυσμοί μπορεί να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, είναι πολύ πιθανόν, να παράγουν αντιφατικά αποτελέσματα. Πιθανότατα, εξαιτίας αυτού, μπορούν να δικαιολογηθούν και τα όποια αντιφατικά αποτελέσματα της δικής μας μελέτης συγκριτικά με άλλες μελέτες παρόμοιου ενδιαφέροντος.

Στη μελέτη μας, δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μητρικής ή της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Επομένως, η μητρική και η νεογνική VDD δεν φαίνεται να αποτελούν RF για τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Υπάρχουν λίγες μελέτες που αξιολογούν τον μηχανισμό της σχέσης μεταξύ της μητρικής ή της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχολερυθριναιμία. Επί του παρόντος, η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της μητρικής - νεογνικής VDD και της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας είναι ασαφής και αμφιλεγόμενη. Ως εκ τούτου, δεν

είναι δυνατόν να αξιολογηθεί και να σχεδιαστεί ένα σχέδιο προληπτικής δράσης, που να είναι βοηθητικό για τους επαγγελματίες υγείας, θα στοχεύει στην έγκαιρη και αποτελεσματική διαχείριση της μητρικής - νεογνικής VDD, με απώτερο σκοπό να μειωθούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία. Εάν τελικά αποδειχθεί ότι η μητρική - νεογνική VDD μπορεί να επηρεάζει τα επίπεδα της νεογνικής χοληρυθρίνης, μπορούν να γίνουν σημαντικά βήματα που αφορούν την έγκαιρη πρόληψη, διάγνωση και διαχείριση του νεογνικού ίκτερου αλλά και την αποφυγή των ανεπιθύμητων επιπλοκών του. Εάν τελικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μητρικής ή της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, ίσως θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο για τους επαγγελματίες υγείας, να εκτιμούν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο τέλος του τοκετού και να αναγνωρίζουν τα νεογνά που βρίσκονται σε κίνδυνο σοβαρής υπερχοληρυθριναιμίας. Σκοπός ενός τέτοιου προγεννητικού προγράμματος διαλογής θα ήταν να επιτραπεί η έγκαιρη θεραπεία της νεογνικής υπερχοληρυθριναιμίας, για την πρόληψη των επικίνδυνων παρενεργειών του παθολογικού ίκτερου. Η μελέτη της συσχέτισης μεταξύ της μητρικής ή της νεογνικής VDD με τη νεογνική υπερχοληρυθριναιμία, σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ίσως οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα, λόγω της ποικιλομορφίας της πρόσληψης της βιταμίνης D, βάσει περιοχής και εθνικότητας. Στην Ελλάδα, συνιστώνται περαιτέρω μελέτες, που να περιλαμβάνουν μετρήσεις ακόμη και 15 ημέρες μετά τη γέννηση, όπου συνήθως ο ίκτερος έχει υποχωρήσει. Στο μέλλον, κρίνονται απαραίτητες κι άλλες προοπτικές μελέτες που θα μελετούν την προαναφερθείσα συσχέτιση σε ένα μεγάλο, πολυεθνικό μέγεθος δείγματος, το οποίο θα αυξάνει την αξιοπιστία τους.

9.4 ΟΙ ΜΗΤΡΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΟΥ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε τον ρόλο που έπαιξε η πανδημία COVID-19 στη διαμόρφωση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας δείχνουν ότι την περίοδο της πανδημίας COVID-19, οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξήθηκαν, κάτι που ήταν μη αναμενόμενο λόγω του lockdown και των συνεπακόλουθων περιορισμών.

Είναι εύλογο πως οι αυξημένες μητρικές συγκεντρώσεις που παρατηρήσαμε στη μελέτη μας, κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19, αποτελούν ένα παράδοξο γεγονός, μιας και οι περισσότεροι από εμάς θα περιμέναμε πως ο εσωτερικός εγκλεισμός των ατόμων στο σπίτι, λόγω του lockdown, θα μείωνε τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, εξαιτίας της απουσίας του ηλιακού φωτός. Απ' την άλλη, ίσως αυτή η απρόσμενη αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στο τέλος της εγκυμοσύνης, να μπορεί να εξηγηθεί λογικά, από τρεις προφανείς παράγοντες. Πρώτα απ' όλα, πιθανόν να οφείλεται στις συνθήκες της καραντίνας, σύμφωνα με τις οποίες πολλοί άνθρωποι, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων, έστελναν τα απαραίτητα μηνύματα SMS, προκειμένου να τους επιτραπεί να βγουν από το σπίτι τους, για σωματική άσκηση ή ατομικά αθλήματα. Αν συνδυάσουμε το γεγονός ότι αυτή η βόλτα ή η άσκηση γινόταν ως επί το πλείστον πρωινές ώρες, μιας και η φυσική παρουσία των ατόμων στην εργασία τους είχε διακοπεί την περίοδο της πανδημίας, πιθανότατα με αυτόν τον τρόπο, να εξηγείται η βελτίωση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D. Αφού πλέον, οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούσαν και δούλευαν κυρίως διαδικτυακά, με πιο ευέλικτο ωράριο, μπορούσαν να κάνουν αρκετές δραστηριότητες, αθλήματα ή ακόμη και περίπατο τις πρωινές ώρες μεταξύ 9 π.μ. και 4 μ.μ. και να επωφελούνται από τα πλεονεκτήματα του ήλιου και της σύνθεσης της βιταμίνης D που συμβαίνει ιδιαίτερα, αυτές τις ώρες. Ένας άλλος πιθανός λόγος στον οποίο μπορεί να οφείλονται οι αυξημένες μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, εκείνης της περιόδου, μπορεί να ήταν ο φόβος τους να μην κολλήσουν COVID-19 και επομένως, να ήταν πιο τακτικές στη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή στη λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων με βιταμίνη D, γιατί θεωρούσαν πως με αυτόν τον τρόπο

προστατεύονται. Τέλος, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι οι απαγορεύσεις της κυκλοφορίας βελτίωσαν την ποιότητα του αέρα, μειώνοντας τους ρύπους, με αποτέλεσμα η σύνθεση της 25(OH)D στο δέρμα, μέσω της UV του ήλιου, να είναι περισσότερο αποτελεσματική.

Μήπως τελικά, θα μπορούσαμε να αντιμετωπίσουμε την εκτεταμένη VDD στην Ελλάδα, μιμούμενοι συστηματικά, κάποιες από τις συνήθειες που αποκτήθηκαν εντός της καραντίνας;

9.5 ΟΙ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ 25(OH)D ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΟΥ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της πανδημίας COVID-19 στη διαμόρφωση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας δείχνουν ότι οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξήθηκαν την περίοδο της πανδημίας COVID-19, ακριβώς όπως βρήκαμε ότι αυξήθηκαν και οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D την εν λόγω περίοδο. Η μέση τιμή των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, ήταν 2,54 μονάδες υψηλότερη από τη μέση τιμή των νεογνικών συγκεντρώσεων 25(OH)D, την περίοδο προ της πανδημίας COVID-19. Ωστόσο, είναι άγνωστο τι πυροδότησε τις αυξημένες μητρικές και νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D την περίοδο της πανδημίας COVID-19.

Δεν υπάρχει άλλη δημοσιευμένη μελέτη που να διερευνά την μεταβολή των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19 και κατά συνέπεια, δεν είμαστε σε θέση να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας, με αποτελέσματα άλλων παρόμοιων μελετών. Όσες μελέτες βρήκαμε την περίοδο της πανδημίας COVID-19, αφορούσαν νεογνά από δύο μηνών και άνω και ως εκ τούτου, δεν είμαστε σε θέση να συγκρίνουμε τα δικά μας αποτελέσματα με άλλων μελετών, αφού στην ηλικία των δύο μηνών έχουν μεσολαβήσει πολλοί περισσότεροι παράγοντες που επιδρούν πάνω στις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D όπως η διατροφή τους (θηλασμός ή ξένο γάλα) και η έκθεσή τους στον ήλιο. Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις που κάναμε και αφορούσαν την περίοδο πριν και την περίοδο αφού ξέσπασε η πανδημία COVID-19 και μετά, παρατηρήθηκε ένα ακόμη παράδοξο. Η εποχιακή ομάδα στην οποία ανήκαν τα νεογνά αναλόγως της ημερομηνίας γέννησής τους και η μελάγχρωση του δέρματος της μητέρας τους δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη διαμόρφωση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Επομένως, η εποχή και η μελάγχρωση του δέρματος, κατά τη διάρκεια της περιόδου της πανδημίας COVID-19, άφηναν ανεπηρέαστες τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, ενώ αυτό δεν συνέβαινε την περίοδο προ του ξεσπάσματος της πανδημίας COVID-19. Η έρευνα των Yu et al (2020), στη διάρκεια της πανδημίας, παρατήρησε όπως και εμείς, μια διαταραχή στην ετήσια μεταβλητότητα των συγκεντρώσεων της 25(OH)D, οι οποίες δεν διατηρούσαν τη χαρακτηριστική εποχικότητα των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Αυτό που προκαλεί σύγχυση είναι τι αύξησε τελικά, τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D την περίοδο της πανδημίας COVID-19, καθώς όσα γνωρίζαμε μέχρι σήμερα, σχετικά με τη συμμετοχή της ηλιοφάνειας, της εποχικότητας και της μελάγχρωσης του δέρματος δεν φαίνονταν να ισχύουν εκείνη την περίοδο. Αντίθετα, οι συγκεκριμένοι παράγοντες άφησαν ανεπηρέαστες τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Αυτό που επίσης δεν γνωρίζουμε, είναι αν οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, αυξήθηκαν, λόγω της αύξησης της μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D ή αν τα ίδια τα έμβρυα - νεογνά ανέπτυξαν τη συγκεκριμένη περίοδο, για κάποιο λόγο, μια ξεχωριστή οδό μεταβολισμού της 25(OH)D, ίσως διαμέσου του πλακούντα, που αύξησε τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Όλα αυτά απαιτούν περαιτέρω έρευνα και πολύ καλά οργανωμένες μελέτες, για να αποσαφηνιστούν οι όποιες απορίες μας.

Είναι αξιόπιστο να υποθέσουμε ότι κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, επήλθαν αλλαγές στις συνήθειες των ανθρώπων, οι οποίες πολύ πιθανόν να ευθύνονται στην αύξηση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Το παράδοξο γεγονός των υψηλότερων νεογνικών συγκεντρώσεων

της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, θα μπορούσε να οφείλεται στην αλλαγή των συνηθειών των μητέρων κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, τη βελτίωση της ποιότητας του αέρα (μείωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, λόγω μειωμένης κυκλοφορίας οχημάτων) αλλά και άλλους ανεξερεύνητους παράγοντες. Οι μέλλουσες μητέρες έστελναν τα απαραίτητα SMS για να τους επιτραπεί η έξοδος από το σπίτι, προκειμένου να ασκούνται ή να περπατήσουν, προφασιζόμενες κάποιον επιτρεπτό λόγο. Αν συνδυάσουμε το γεγονός ότι αυτή η βόλτα ή η άσκηση γινόταν τις πρωινές ώρες, καθώς η φυσική παρουσία στην εργασία τους είχε διακοπεί και οι περισσότεροι εργάζονταν διαδικτυακά, με πιο ευέλικτο ωράριο, πιθανότατα, αυτή η πρωινή άσκηση να ευνοούσε τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα (Misra et al 2008). Άλλη πιθανή αιτία στην οποία μπορεί να οφείλονταν οι υψηλότερες μητρικές και κατ' επέκταση νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, μπορεί να ήταν ο φόβος των εγκύων να μην κολλήσουν COVID-19, με αποτέλεσμα να λάμβαναν πιο συστηματικά και τακτικά, τα συμπληρώματα βιταμίνης D ή τα συμπληρώματα πολυβιταμινών με βιταμίνη D που τους προτεινόταν στην κύηση. Τέλος, μια άλλη πιθανή εξήγηση για τις αυξημένες νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, είναι το γεγονός ότι η ανοσία του ζεύγους μητέρας - νεογέννητου, μπορεί να ήταν επηρεασμένη είτε από μια πιθανή νόσηση της μητέρας με COVID-19 είτε από τον εμβολιασμό της για τον COVID-19, που μπορεί να πυροδοτούσε μια αυξημένη ανοσολογική απόκριση και επομένως, μια αύξηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D (Kojima et al 2015). Επομένως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες, που θα αποσαφηνίζουν και θα ισχυροποιούν τα ευρήματά μας. Επίσης, είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες που να αφορούν τις μητρικές και τις νεογνικές συγκεντρώσεις του ζεύγους μητέρας - νεογέννητου, σε πληθυσμούς που έχουν εμβολιαστεί ή βρίσκονται για κάποιο λόγο σε κατάσταση ανοσοαπόκρισης, προκειμένου να διασταυρωθεί εάν πράγματι, υπάρχει αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Δυστυχώς, στη δική μας μελέτη, το ερωτηματολόγιό μας σχεδιάστηκε την περίοδο πριν από την πανδημία COVID-19 και ως εκ τούτου, δεν είχαμε προβλέψει να καταγράψουμε ποιες έγκυες είχαν νοσήσει με COVID-19, πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και ποιες είχαν εμβολιαστεί για COVID-19. Επομένως, δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε αν οι συγκεκριμένοι παράγοντες επιδρούσαν στη διαμόρφωση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Επίσης, θα πρέπει να διευκρινιστεί η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, σε περιόδους που απαιτείται αυξημένη ανοσολογική απόκριση.

Επομένως, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες στην Ελλάδα, προκειμένου να έχουμε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Στο πλαίσιο αυτής της συγχρονικής μελέτης, παρατηρήθηκε υψηλός επιπολασμός της μητρικής και της νεογνικής VDD, σε υγιείς έγκυες Ελληνίδες, τη συγκεκριμένη στιγμή του τοκετού. Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, οι μητέρες που έλαβαν χαμηλές δόσεις προγεννητικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D, των 400-800 IU, αύξησαν τόσο τις δικές τους όσο και τις νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Αν και τα προγεννητικά συμπληρώματα βιταμίνης D, χαμηλής δόσης, φαίνεται να συμβάλλουν στην αύξηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, δεν είναι ικανά να δημιουργούν επαρκείς νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, σε αντίθεση με τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, για τις οποίες η δόση του συμπληρώματος φαίνεται αρκετή, έτσι ώστε να εμφανίζουν επίπεδα επάρκειας της 25(OH)D. Έτσι τουλάχιστον έδειξε η χρήση των σκευασμάτων βιταμίνης D χαμηλής δόσης, των 400-800 IU, που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας.

Μια επιπλέον παρατήρηση της έρευνάς μας είναι πως οι χειμερινοί μήνες θεωρούνται παράγοντες κινδύνου (RF) μόνο για τη μητρική αλλά όχι για τη νεογνική VDD κατά τη γέννηση. Απ' την άλλη, τα νεογνά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις μητέρες τους, να αναπτύξουν σοβαρή VDD, ιδίως όταν οι μητέρες τους δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D στην κύηση.

Το μέγεθος της VDD υποδηλώνει την ανάγκη για παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία και την οργάνωση στρατηγικών σχεδιασμού για την πρόληψη της VDD. Ως εκ τούτου, η ελληνική κυβέρνηση και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να δώσουν σημασία στον υψηλό επιπολασμό της μητρικής VDD στην εγκυμοσύνη και να λάβουν ως προτεραιότητα την πρόληψή της, καθώς τα ευρήματά μας υποδηλώνουν, ότι οι μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D παίζουν σημαντικό ρόλο στον επηρεασμό των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Η μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση σχετικά με τη μητρική VDD, ο πιο ενδελεχής έλεγχος των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην κύηση και ο εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D, μπορεί να επιφέρουν σημαντικές θετικές αλλαγές τόσο στη μητρική όσο και στη νεογνική VDD. Αναμφίβολα, τα συμπληρώματα της βιταμίνης D φαίνεται να οδηγούν στην αύξηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στην εγκυμοσύνη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενθαρρύνουν τα άτομα να μειώσουν το BMI τους και να αυξάνουν τη φυσική τους δραστηριότητα, παρεμβάσεις που από μόνες τους ή και συμπληρωματικά, θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Συμπερασματικά, επιβάλλεται πρόσθετη έρευνα για τη διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών και των θεραπευτικών επιπτώσεων αυτών των ευρημάτων. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες στην Ελλάδα, με τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων συμπληρώματος βιταμίνης D στην κύηση, θα μπορούσαν να μας οδηγήσουν σε πιθανά πρόσθετα οφέλη που απορρέουν από την αύξηση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D.

Η μελέτη μας τόνισε ότι η μητρική VDD, σε υγιείς έγκυες Ελληνίδες, κατά τη γέννηση, δεν φαίνεται να παίζει στατιστικά σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών που μελετήσαμε, πέραν ίσως, του βάρους γέννησης των νεογνών. Αρχικά, σε έγκυες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D και είχαν VDD, παρατηρήσαμε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της μητρικής VDD και των LBW νεογνών, στο τέλος της κύησης. Ωστόσο, έπειτα από τη μελέτη κι άλλων παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδρούν πάνω στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών, αυτή η συσχέτιση δεν φάνηκε να υφίσταται. Επομένως, δεν γνωρίζουμε αν η μητρική VDD συσχετίζεται με τα LBW νεογνών. Πιθανότατα, μια άλλου τύπου μελέτη (όχι συγχρονική) ή ένα μεγαλύτερο δείγμα να έδειχνε αν πράγματι, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους. Πιθανολογήθηκε πως η ύπαρξη συσχέτισης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D με το βάρος γέννησης των απογόνων,

οφείλεται στην αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και συνεπώς, η διόρθωσή τους θα μπορούσε να αποτρέψει μια πιθανή, εξασθενημένη νεογνική ανάπτυξη.

Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες, για να διευκρινιστούν οι ιδιαιτερότητες του ρόλου της μητρικής VDD στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού. Είναι αναγκαίο να προσδιοριστούν οι τιμές επάρκειας των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D, οι οποίες απαιτούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λαμβάνοντας υπόψη όλους εκείνους τους παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την εμβρυϊκή - νεογνική ανάπτυξη. Σε τέτοιες μελέτες, η συχνότητα και η ιδανική δόση των χορηγούμενων συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ο χρόνος της δειγματοληψίας στην κύηση και η ύπαρξη ηλιοφάνειας παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D.

Η μελέτη μας δεν φάνηκε να υποστηρίζει καμία συσχέτιση μεταξύ των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D και της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας, την τρίτη ημέρα ζωής των νεογνών.

Η έρευνά μας προσπάθησε να διερευνήσει επίσης, τον ρόλο της πανδημίας COVID-19 στη διαμόρφωση των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D στη γέννηση, σε ένα δείγμα νεογνών που γεννήθηκαν στην Ελλάδα, από Ελληνίδες ή Ευρωπαϊές μητέρες, που διέμεναν για παραπάνω από 10 έτη στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D αυξήθηκαν την περίοδο της πανδημίας COVID-19. Εάν δεχθούμε τη θετική συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D που βρήκαμε στη μελέτη μας, είναι φυσικό και επόμενο, η αύξηση των μητρικών συγκεντρώσεων που παρατηρήσαμε στην έρευνά μας, την περίοδο της πανδημίας COVID-19, να ακολουθείται από την αύξηση των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Είναι άγνωστο τι τελικά πυροδότησε τις αυξημένες νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D την περίοδο της πανδημίας COVID-19. Θα ήταν πολύ βοηθητικό να γίνουν μελέτες που θα διερευνούν τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D του ζεύγους μητέρας - νεογνήτου, σε πληθυσμούς που έχουν εμβολιαστεί για τον COVID-19 ή κάποιον άλλο ιό ή βρίσκονται, για κάποιο λόγο, σε κατάσταση ανοσοαπόκρισης, προκειμένου να διασταυρωθεί, εάν σε αυτές τις συνθήκες, υπάρχει αύξηση των μητρικών ή και των νεογνικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D. Εάν τελικά επιβεβαιωθεί αυτό το σενάριο, σε τέτοιες περιόδους αυξημένων ανοσολογικών απαιτήσεων, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D θα ήταν ευεργετική στην περαιτέρω ενίσχυση της ενδογενούς προσπάθειας του οργανισμού να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, με την ποσότητα και τη δόση να μένει να διευκρινιστεί με άλλες κλινικές μελέτες.

Παρ' όλα αυτά, οι έγκυες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ασκούνται και να κάνουν χαλαρούς περιπάτους στον ήλιο, παρόμοιους με αυτούς τους σύντομους, αλλά γεμάτους ήλιο, πρωινούς περιπάτους που έκαναν κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Είναι απαραίτητη η ενημέρωση των εγκύων για όλα τα οφέλη της βιταμίνης D και όχι μόνο για τη συμβολή της στην ανοσία έναντι των ιών, καθώς έτσι, οι έγκυες θα χρησιμοποιούν πιο συνειδητά τα συμπληρώματα της βιταμίνης D στην κύηση, χωρίς να τα παραλείπουν. Η προσθήκη της άσκησης ή ακόμη και του απλού περιπάτου στην καθημερινότητα, φαίνεται πως θωρακίζει τον οργανισμό των ατόμων και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Τέλος, θα πρέπει γενικότερα, η πολιτεία να ρυθμίσει τον κυκλοφοριακό φόρτο, δίνοντας κίνητρα στους πολίτες να αλλάξουν τα υπάρχοντα παλαιά οχήματα με νεώτερα, με πιο καινούριους κινητήρες ή με ηλεκτρικά αυτοκίνητα που θα έχουν λιγότερους ή καθόλου ρύπους, όπως και να ενθαρρύνει τα άτομα να χρησιμοποιούν τα μέσα μαζικής μεταφοράς, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας του αέρα και τη μικρότερη ατμοσφαιρική ρύπανση που μειώνει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Με τους παραπάνω τρόπους, θα μιμηθούμε τον τρόπο ζωής που πετύχαμε εν μέσω πανδημίας και πολύ πιθανόν, να βελτιώσουμε τις συγκεντρώσεις της 25(OH)D, με τον ίδιο τρόπο που αυτό συνέβη την περίοδο του COVID-19.

Έτσι, μπορούν να αυξηθούν και οι μητρικές αλλά και οι νεογνικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, στο τέλος της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα να επιτευχθεί η βέλτιστη υγεία των μητέρων και των νεογνών, αποκομίζοντας τα μέγιστα οφέλη από τη βιταμίνη D.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΥΦΙΣΤΑΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΕΡΕΥΝΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΓΙΝΕΙ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ

- Υπάρχει διαφορά στον χρόνο έναρξης των μελετών που διεξάγονται στην κύηση. Οι μελέτες διαφέρουν ως προς την έναρξη της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη αλλά και ως προς τη μέτρηση των μητρικών συγκεντρώσεων της 25(OH)D που γίνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, μία ή περισσότερες φορές, κατά τη διάρκεια της κύησης. Άλλες μελέτες ξεκινούν στην αρχή της κύησης, άλλες στο μέσον κι άλλες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών διαφέρουν σημαντικά, μιας και υπάρχουν διαφορετικά σκευάσματα αλλά και σχήματα χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D στην κάθε μελέτη. Κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν χαμηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D των 200-600 IU / ημερησίως, άλλες χρησιμοποιούν μεσαίες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D των 800-2000 IU / ημερησίως κι άλλες υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D >2000 IU / ημερησίως. Παρόλο που η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D με δόσεις των 200-600 IU / ημερησίως θεωρούνται χαμηλές, αυτές είναι οι συνιστώμενες δόσεις για την εγκυμοσύνη από διάφορους οργανισμούς όπως ο European Food Safety Authority (EFSA) 2016, ο Food and Nutrition Board Standing Committee 2010, το Institute of Medicine (IOM) 2012, το Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG) 2014 και ο World Health Organization (WHO) 2004.
- Επίσης, υπάρχει μεταβλητότητα στη συχνότητα χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D. Άλλες μελέτες παρέχουν καθημερινά συμπληρώματα βιταμίνης D, άλλες εβδομαδιαίως κι άλλες μηνιαίως. Άλλες μελέτες διακόπτουν κάποια στιγμή τη συστηματική χορήγηση κι άλλες δίνουν μια bolus δόση μία ή δύο φορές.
- Οι πληθυσμιακές ομάδες στις οποίες γίνονται οι μελέτες διαφέρουν, με αποτέλεσμα να διαφέρουν και οι αρχικές μητρικές συγκεντρώσεις των εγκύων.
- Χρειάζονται αρκετές μελέτες για την αποσαφήνιση των αποτελεσμάτων που αφορούν τις παρεμβάσεις χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, οι οποίες άλλοτε δίνονται με μόνη τη βιταμίνη D, άλλοτε με συγχορήγηση ασβεστίου, κι άλλοτε με άλλες βιταμίνες, μέταλλα ή προβιοτικά.
- Οι μελέτες για να είναι αξιόπιστες, θα πρέπει πάντα να λαμβάνουν υπόψιν, κι όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που επηρεάζουν τις μητρικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D, οι οποίοι μέχρι σήμερα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι.

Σήμερα, συνειδητοποιούμε όλο και περισσότερο τις επιμέρους παραλλαγές του μεταβολισμού και των απαιτήσεων της βιταμίνης D. Λόγω των μοναδικών αναγκών του κάθε ατόμου, το μέλλον μπορεί να βρίσκεται στην εξατομίκευση της χορήγησης των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D, με στόχο τη διατήρηση της καλής υγείας, την πρόληψη και τη θεραπεία μεμονωμένων παθήσεων που σχετίζονται με τη VDD (Mavar et al 2024).

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΗΓΕΣ (References):

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ACOG Practice Guideline, (2020), “Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222”, *Obstet Gynecol*, 135(6): e237-e260 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32443079>
- Ahmad S, Arora S, Khan S, Mohsin M, Mohan A, Manda K et al, (2021), “Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases”, *J Nutr Biochem* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388351>
- Aji AS, Erwinda E, Rasyid R, Yusrawati Y, Malik SG, Alathari B et al, (2020), “A genetic approach to study the relationship between maternal Vitamin D status and newborn anthropometry measurements: the vitamin D pregnant mother (VDPM) cohort study”, *J Diabetes Metab Disord*, 19(1): 91-103 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32548071>
- Akbari M, Moosazadeh M, Lankarani KB, Tabrizi R, Samimi M, Karamali M et al, (2017), “The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, *Horm Metab Res*, 49(09): 647–653 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-115225?device=mobile&innerWidth=393&offsetWidth=393>
- Aletayeb SM, Dehdashtyan M, Aminzadeh M, Malekyan A, Jafrasteh S, (2016), “Comparison between maternal and neonatal serum vitamin D levels in term jaundiced cases”, *J Chin Med Assoc*, 79(11): 614-617 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633666>
- Ali AM, Alobaid A, Nidal Malhis T, Fawzi Khattab AF, (2019), “Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia- Randomized controlled trial”, *Clin Nutr*, 38(2): 557-563 <https://doi.org/10.106/j.clnu.2018.02.023>
- Al-Yatama FI, Al-Otaibi F, Al-Bader MD, Al-Shoumer KA, (2019), “The effect of Clothing on Vitamin D Status, Bone Turnover Markers, and Bone Mineral Density in Young Kuwaiti Females”, *Int J Endocrinol*, 2019: 6794837 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341474>
- Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL, (2017), “Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies”, *PLoS One*, 12(3): e0173605 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306725>
- American Diabetes Association, (2015), “(2) Classification and Diagnosis of Diabetes”, 38(Suppl: S8-S16) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537714>
- American Diabetes Association, (2021), “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021”, *Diabetes Care*, 44(Suppl 1): S15–S33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413>
- Ames BN, Grant WB, Willett WC, (2021), “Does the High Prevalence of vitamin D Deficiency in African Americans Contribute to Health Disparities?”, *Nutrients*, 13(2): 499 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546262>
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, Berisha AT et al, (2020), “Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide”, *Eur J Clin Nutr*, 74(11): 1498–1513 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959942>
- Anderson CM, Gillespie SL, Thiele DK, Ralph JL, Ohm JE, (2018), “Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome”, *Breastfeed Med*, Epub, 13(5): 371-380 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782187>

- Anderson JW, Chandler C, (1981), "High Fiber Diet Benefits for Diabetics", The Diabetes Educator <https://doi.org/10.1177/014572178400700208>
- Arora S, Goel P, Chawla D, Huria A, Arya A, (2018), "Vitamin D status in mothers and their newborns and its association with pregnancy outcomes: Experience from a tertiary care center in Northern India", J Obstet Gynaecol India, 68(5): 389–393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224844>
- Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A, (2015), "Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial", Horm Metab Res, 47(8): 565-570 <https://ncbi.nlm.nih.gov/25372774>
- Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA, (1931), "The distillation of vitamin D", Proc R Soc, 107(748): 76-90 <https://doi.org/10.1098/rspb.1930.0054>
- August P, Sibai BM, Lockwood CJ, Barss VA, (2023), "Preeclampsia: Clinical features and diagnosis", UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis#topicContent>
- Augustin H, Mulcahy S, Schoenmakers I, Bullarbo M, Glantz A, Winkvist A et al, (2020), "Late Pregnancy Vitamin D Deficiency is Associated with Doubled Odds of Birth Asphyxia and Emergency Caesarean Section: A Prospective Cohort Study", Matern Child Health J, 24(11): 1412-1418 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844359>
- Autier P, Gandini S, Mullie P, (2012), "A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin d concentration", J Clin Endocrinol, 97(8): 2606-2613 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701014>
- Bacharach AL, (1944), "The English Disease", Br Med J, 1: 817-818 <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4354.817>
- Barebring L, Bullarbo M, Glantz A, Agelii ML, Jagner A, Ellis J et al, (2016), "Preeclampsia and Blood Pressure Trajectory during Pregnancy in Relation to Vitamin D Status", PLOS, 11(3): e0152198 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152198>
- Barnkob LL, Argyraki A, Petersen PM, Jakobsen J, "Investigation of the effect of UV-LED exposure conditions on the production of vitamin D in pig skin", Food Chem, 212: 386-391 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374546>
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH et al, (2010), "The Worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity", Bull World Health Organ, 88(1): 31-38 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20428351>
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, (1999), "Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns", Pediatrics, 103(1): 6-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9917432>
- Bikle DD, (2012), "Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology", Rev Endocr Metab Disord, 13(1): 3-19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21845365>
- Bikle DD, (2013), "Vitamin D and Bone", Curr Osteoporos Rep, 10(2): 151-159 <https://ncbi.nlm.nih.gov/10.1007/s11914-012-0098-z>
- Bikle DD, (2014), "Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications", Chem Biol, 21(3): 319-329 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529992>
- Bird ML, Hill KD, Robertson IK, Ball MJ, Pittaway J, Williams AD, (2012), "Serum [25(OH)D] status, ankle strength and activity show seasonal variation in older adults: relevance for winter falls in higher latitudes", Age Ageing, 42(2): 181-185 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585931>
- Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT, (2021), "The impact of Vitamin D on Skin Aging" Int J Mol Sci, 22(16): 9097 <https://doi.org/10.3390/ijms22169097>

- Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN, (2015), “Early - Pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes”, *Obstet Gynecol*, 125(2): 439-447 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569002>
- Boland RL, Skliar M, Curino A, Milanese LM, (2003), “Vitamin D compounds in plants”, *Plant Science*, 164(3): 357-369 <https://researchgate.net>
- Bonilla C, Ness AR, Wills AK, Lawlor DA, Lewis SJ, Smith GD, (2014), “Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children”, *BMC Public Health*, 14: 597 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924479>
- Borecka O, Farrar MD, Osman JE, Rhodes LF, Webb AR, (2021), “Older Adults Who Spend More Time Outdoors in Summer and Have Higher Dietary Vitamin D Than Younger Adults Can Present at Least as High Vitamin D Status: A Pilot Study”, *Int J Environ Res Public Health*, 18(7): 3364 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805086>
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ, (2015), “Vitamin D bioavailability: state of the art”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 55(9): 1193-1205 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915331>
- Bouillon R, (2017), “Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D”, *Nat Rev Endocrinol*, 13(8): 466-479 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387318>
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M et al, (2013), “Vitamin D in the healthy European paediatric population”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(6): 692-701 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708639>
- Braithwaite VS, Crozier SR, D’ Angelo S, Prentice A, Cooper C, Harvey NC et al, (2019), “The Effect of Vitamin D Supplementation on Hepcidin, Iron Status, and Inflammation in Pregnant Women in the United Kingdom”, *Nutrients*, 11(1): 190 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669280>
- Brown LVL, Cohen B, Tabor D, Zappala G, Maruvada P, Coates PM, (2018), “The vitamin D paradox in Black Americans: a systems-based approach to investigating clinical practice, research, and public health – expert panel meeting report”, *BMC Proc*, 12(Suppl6): 6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044889>
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM, (1996), “Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial”, *Ann Intern Med*, 125(12): 961-968 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8967706>
- Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo Jr CA et al, (2016) “Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization”, *J Allergy Clin Immunol*, 137(4): 1063-1070 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874366>
- Burgaz A, Akesson A, Michaelsson K, Wolk A, (2009), “25-hydroxyvitamin D accumulation during summer in elderly women at latitude 60 degrees N”, *J Intern Med*, 266(5): 476-483 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570054>
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN, (2004), “Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs”, *Am J Clin Nutr*, 80: 1710S-1716S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585792>
- Capece A, Vasieva Olegovna O, Meher S, Alfirovic Z, Alfirovic A, (2014), “Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and per-labor preterm rupture of membranes”, 9(9): e108578 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264875>
- Carlberg C, (2019), “Vitamin D: A Micro nutrient Regulating Genes”, *Curr Pharm Des*, 25(15): 1740-1746 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298160>

- Carswell AT, Fraser W, (2022), "Vitamin D One hundred years of the sunshine vitamin", The Physiological Society, 125 <https://doi.org/10.36866/pn.25.16>
- Casey CF, Slawson DC, Lindsey RN, (2010), "Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents", Am Fam Physician, 81(6): 745-748 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229973>
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J et al, (2016), "Vitamin D Deficiency in Europe: pandemic?", Am J Clin Nutr, 103(4): 1033-1044 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864360>
- Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stocklin E, Weber P, Kiely M et al, (2012), "Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults", Am J Clin Nutr, 95: 1350-1356 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552038>
- Chakhtoura M, Rahme M, Fuleihan GEH, (2017), "Vitamin D Metabolism in Bariatric Surgery", Endocrinol Metab Clin North Am, 46(4): 947-982 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080645>
- Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, Fuleihan GAEH, (2016), "Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal", Metabolism, 65(4): 586-597 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833101>
- Chan J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE, (2009), "Serum 25-hydroxyvitamin D status of vegetarians, partial vegetarians, and nonvegetarians: the Adventist Health Study-2", Am J Clin Nutr, 89(5): 1686S-1692S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339396>
- Charlcrafft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM et al, (2020), "Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women", Nutrients, 12(8): 2237 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727044>
- Chen YH, Fu L, Hao JH, Yu Z, Zhu P, Wang H et al, (2015), "Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population", J Clin Endocrinol Metab, 100(5): 1912-1919 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25774884>
- Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf D, Russell DW, (2004), "Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase", Proc Natl Acad Sci USA, 101(20): 7711-7715 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128933>
- Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH et al, (2015), "High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Pregnant Korean Women: The First Trimester and the Winter Season as Risk Factors for Vitamin D Deficiency", Nutrients, 7(5): 3427-3448 <https://ncbi.nlm.nih.gov/25970148>
- Chowdhury R, Taneja S, Kvestad I, Hysing M, Bhandari N, Strand TA et al, (2020), "Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6 - 9 years of age in North Indian children: a cohort study", Nutr J, 19(1): 14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041632>
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G, (2016), "Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects", Physiol Rev, 96(1): 365-408 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681795>
- Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF, (1982), "Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3", Lancet, 1(8263): 74-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6119494>

- Clifton-Bligh RJ, Mc Elduff P, Mc Elduff A, (2008), “Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes”, *Diabet Med*, 25(6): 678 - 684 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544105>
- Costanzo PR, Elias NO, Rubinsztein JK, Garcia Basavilbaso NX, Piacentini R, (2011), “Ultraviolet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxy-vitamin D in healthy young adults in Buenos Aires”, *Medicina (B Aires)*, 71(4): 336-342 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893446>
- Curtis EM, Krstic N, Cook E, D’Angelo S, Crozier SR, Moon RJ et al, (2019), “Gestational Vitamin D Supplementation Leads to Reduced Perinatal RXRA DNA Methylation: Results From the MAVIDOS Trial”, *J Bone Miner Res*, 34(2): 231-240 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321476>
- Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Serio B, (2014), “Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity”, *Ann N Y Acad Sci*, 1317: 39-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739090>
- Dalgard C, Petersen MS, Steuerwald U, Weihe P, Grandjean P, (2016), “Umbilical Cord Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Relation to Birthweight, Head Circumference and Infant Length at Age 14 Days”, *Paediatr Perinat Epidemiol*, 30(3): 238-245 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038010>
- Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Modarres SZ, Siavashani MA et al, (2018), “The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization”, *Reprod Biol Endocrinol*, 16(1): 94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286768>
- Davis CD, Dwyer JT, (2007), “The “sunshine vitamin”: benefits beyond bone?”, *J Natl Cancer Inst*, 99(21): 1563-1565 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971523>
- Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P, (2005), “Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children”, *J Pediatr*, 147(1): 109-111 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027707>
- Dawodu A, Tsang RC, (2012), “Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants”, *Adv Nutr*, 3(3): 353-361 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585912>
- Dawodu A, Wagner CL, (2007), “Mother-Child vitamin D deficiency: an international perspective”, *Am J Clin Nutr*, 85(9): 737-740 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17715433>
- Dedeoglu M, Garip Y, Bodur H, (2014), “Osteomalacia in Crohn’s disease”, *Arch Osteoporos*, 9: 177 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847674>
- DeLuca HF, (2004), “Overview of general physiologic features and functions of vitamin D”, *Am J Clin Nutr*, 80(6): 1689S-1696S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585789>
- DeLuca HF, (2014), “History of the discovery of vitamin D and its active metabolites”, *Bonekey Rep*, 3: 479 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466410>
- Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y, “Steroid Hormone Vitamin D, Implications for Cardiovascular Disease”, *Circulation Research*, 122: 1576-1585 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.31158>
- De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP, (2012), “Vitamin D supplementation for women during pregnancy”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2): CD008873 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336854>
- De Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP, (2016), “Vitamin D Supplementation for women during pregnancy”, *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD008873.pub3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765344>

- Diogenes MEL, Bereza FF, Donangelo CM, (2021), "Reduction in Bone Loss from 5 to 20 Weeks Postpartum in Adolescents Supplemented with Calcium Plus Vitamin D during Pregnancy Is Not Sustained at 1 Year Postpartum: Follow - up Study of a Randomized Controlled Trial", *J Nutr*, 151(3): 548-555 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561253>
- Dlugos DJ, Perrotta PL, Horn WG, (1995), "Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism", *Undersea Hyperb Med*, 22(2): 145-152 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7633276>
- Dominguez LJ, 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924215>
- Dravta J, Merten S, Ackermann-Liebrich U, (2006), "Vitamin D supplementation in Swiss infants." *Swiss Med Wkly*, 136(29-30): 473-481 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937325>
- Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG, (2013), "25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults", *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12): 4845-4851 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037880>
- Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP, (2012), "Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity", *Obesity (Silver Spring)*, 20(7): 1444-1448 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262154>
- Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH, (2011), "Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA", *J Am Diet Assoc*, 111(1): 111 - 116 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21185972>
- Durnwald C, Nathan DM, Werner EF, Barss VA, (2020), "UpToDate. Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention", *UpToDate 2020* https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-screening-diagnosis-and-preventionsearch=gestational%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Accessed: day month year).
- Echida Y, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K, (2012), "Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease", *Intern Med*, 51(8): 845-850 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504237>
- Efsa (2016), "Vitamin D supplements in pregnancy: what's the latest evidence?", *EFSA Journal*, 14(10): 4547 <https://evidentlycochrane.net/wp-content/uploads/2022/01Carter-Emily-Refs-Vitamin-D-supplements-in-pregnancy.pdf>
- Eggemoen AR, Jenum AK, Mdala I, Knutsen KV, Lagerlov P, Sletner L, (2017), "Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population – based study", *Br J Nutr*, 117(7): 985-993 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468694>
- Esmeraldo CUP, Martins MEP, Maia ER, Leite JLA, Ramos JLS, JR JG et al, (2019), "Vitamin D in Term Newborns: Relation with Maternal Concentrations and Birth Weight", *Ann Nutr Metab*, 75(1): 39-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390622>
- Espinola MSB, Bertelli M, Bizzarri M, Unfer V, Legana AS, Visconti B et al, (2021), "Inositol and vitamin D may naturally protect human reproduction and women undergoing assisted reproduction from Covid-19 risk", *J Reprod Immunol*, 144: 103271 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493945>
- Farrar MD, Kift R, Felton SJ, Berry JL, Durkin SJ, Allan D et al, (2011), "Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin", *Am J Clin Nutr*, 94(5): 1219-1224 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21918215>

- Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K et al, (2017), "Role of vitamin E and D₃ supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with poly cystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo – controlled trial", Clin Nutr ESPEN, 18: 23-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132734>
- Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK et al, (2022), "Autoimmune disease and interconnections with vitamin D", Endocr Connect, 11(3): e210554 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196255>
- Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH et al, (2020), "Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials", Clin Nutr, 39(6): 1742-1752 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526611>
- Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, (2010), Washington, DC: National Academy Press https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Standing+Committee+on+the+Scientific+Evaluation+of+Dietary+Reference+Intakes+for+Vitamin+D+and+Calcium&publication_year=2010&
- Francis EC, Hinkle SN, Song Y, Rawal S, Donnelly SR, Zhu Y et al, (2018), "Longitudinal Maternal Vitamin D Status during Pregnancy Is Associated with Neonatal Anthropometric Measures", Nutrients, 2-10(11): 1631 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400155>
- Freiman J, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR, (1978), "The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials", N Engl J Med, 299: 690-694 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/355881>
- Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BYL, Vieth R, Cole DEC, (2009), "Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation", Clin Biochem, 42(10-11): 1174-1177 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302999>
- Galior K, Grebe S, Singh R, (2018), "Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports.", Nutrients, 10(8): 953 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042334>
- Ghafarzadeh M, Shakarami A, Tarhani F, Yari F, (2021), "Evaluation of the prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant women and its correlation with neonatal Vitamin D levels" Clinical Nutrition Open Science, 36: 91-97. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667268521000140>
- Goncalves A, Roi S, Nowicki M, Dhaussy A, Huertas A, Amiot MJ et al, (2015), "Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption", Food Chem, 172: 155-160 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25442537>
- Gonzalez-Parra E, Avila PJ, Mahillo-Fernandez I, Lentisco C, Gracia C, Egido J et al, (2012), "High prevalence of winter 25-hydroxyvitamin D deficiency despite supplementation according to guidelines for hemodialysis patients", Clin Exp Nephrol, 16(6): 945-951 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22644091>
- Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J et al, (2008), "Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Infants and Toddlers", Arch Pediatr Adolesc Med, 162(6): 505-512 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184215>

- Gorsuch RL, (1983), "Factor Analysis", Lawrence Erlbaum Associates, ISBN 0-89859-202-X, Available from <https://www.routledge.com/Factor-Analysis/Gorsuch/pbook/9780898592023>
- Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T, (2001), "Influence of orlistat on bone turnover and body composition", *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(8): 1154-1160 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11486790>
- Gray TK, Lester GE, Lorenc RS, (1979), "Evidence for Extra-Renal 1 α -Hydroxyvitamin D₃ in Pregnancy", *Science*, 204 (4399): 1311-1313 [https://science.org/doi: 10.1126/science.451538](https://science.org/doi/10.1126/science.451538)
- Grundmann M, Versen-Hoyneck FV, (2011), "Vitamin D - roles I women's reproductive health?", 9: 146 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047005>
- Guan W, Zhang J, Yan R, Shao S, Zhou T, Lei J et al, (2016), "Effects of UV-C treatment and cold storage on ergosterol and vitamin D₂ contents in different parts of white and brown mushroom (*Agaricus bisporus*)", *Food Chem*, 210: 129-134 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211630>
- Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J, (1993), "Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis", *J Clin Invest*, 91(6): 2552-2555 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8390483>
- Haimi M, Kremer R, (2017), "Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country", *World J Clin Pediatr*, 6(1): 1-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224090>
- Hajhashemi M, Khorsandi A, Haghollahi F, (2019), "Comparison of sun exposure versus vitamin D supplementation for pregnant women with vitamin D deficiency", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32(8): 1347-1352 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141476>
- Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, (2015), "The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: Think nutrition first", *Int J Gynaecol Obstet*, 131: S213-253 [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5)
- Harika RK, Dotsch-Klerk M, Zock PL, Eilander A, (2017), "Compliance with Dietary Guidelines and Increased Fortification Can Double Vitamin D Intake: A Simulation Study", 69(3-4): 246-255 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064280>
- Harris SS, Dawson-Hughes B, (1998), "Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women", *Am J Clin Nutr*, 67(6): 1232-1236 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625098>
- Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R et al, (2014), "Vitamin D Supplementation in pregnancy: A systematic review", *Health Technol Assess*, 18(45): 1-190 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025896>
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW, (2011), "Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms", *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(4): 543-559 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872797>
- Hauta-Alus HH, Kajantie E, Holmlund-Suila EM, Rosendahl J, Valkama SM, Enlund-Cerullo M et al, (2019), "High Pregnancy, Cord Blood, and Infant Vitamin D Concentrations May Predict Slower Infant Growth", *J Clin Endocrinol Metab*, 104(2): 397-407 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247704>
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux M, (2003), "Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol", *Am J Clin Nutr*, 77(1): 204-210 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499343>

- Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst R, Armas LA, (2011), "Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans", *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3): E447-452 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177785>
- Heidari B, Mirghassemi MBH, (2012), "Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex", *Caspian J Intern Med*, 3(4): 535-540 <https://ncbi.nlm.nih.gov/24009930>
- Hess AF, Unger LJ, (1917), "Prophylactic therapy for rickets in a Negro community", *J Amer Med Assoc*, LXIX(19): 1583-1586 <https://jamanetwork.com/doi:10.1001/jama.1917.02590460009002>
- Hess AF, Weinstock M, (1924), "Antirachitic effect of cod, liver, oil fed during the period of pregnancy or lactation", *AM J Dis Child*, 27(1): 1-5 <https://jamanetwork.com/doi:10.1001/archpedi.1924.01920070008001>
- Hjelmsø MH, Shah SA, Thorsen J, Rasmussen M, Vestergaard G, Mortensen MS et al, (2020), "Prenatal dietary supplements influence the infant airway microbioma in a randomized factorial clinical trial", *Nat Commun*, 11(1): 426 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969566>
- HNMS, ΚΛΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ. Εθνική Μετεωρολογική Υπηρεσία (EMY), (2020) <http://www.emy.gr>
- Holden JM, Lemar LE, (2008), "Assessing vitamin D contents in foods and supplements: challenges and needs", *Am J Clin Nutr*, 88(2): 551S-553S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689400>
- Holick MF, (2003), "Evolution and function of vitamin D", *Recent Results Cancer Res*, 164: 3-28 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12899511>
- Holick MF, (2003), "Vitamin D: A millennium perspective", *J Cell Biochem*, 88(2): 296-307 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520530>
- Holick MF, (2004), "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis", *Am J Clin Nutr*, 79(3): 362-371 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985208>
- Holick MF, (2006), "High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health", *Mayo Clin Proc*, 81(3): 353-373 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16529140>
- Holick MF, (2006), "Resurrection of vitamin D deficiency and rickets", *J Clin Invest*, 116(8): 2062-2072 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886050>
- Holick MF, (2007), "Vitamin D deficiency", *N Engl J Med*, 357(3): 266-281 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462>
- Holick MF, (2011), "Vitamin D: A d-lightful solution for health", *J Investig Med*, 59(6): 872-880 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415774>
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D et al, (2008), "Vitamin D2 is as affective as vitamin D3", *J Clin Endocrinol Metab*, 93(3): 677-381 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089691>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al, (2011), "Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline", *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7): 1911-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368>
- Hollis BW, Wagner CL, (2004), "Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation", *Am J Clin Nutr*, 79: 717-726 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113709>
- Hollis BW, Wagner CL, (2017), "Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration", *Mol Cell Endocrinol*, 453: 113-130 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188842>

- Horas K, van Herck U, Maier GS, Maus U, Harrasser N, Jakob F et al, (2020), "Does vitamin D deficiency predict tumour malignancy in patients with bone tumours? Data from a multi-center cohort analysis", *J Bone Oncol*, 25: 100329 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33294316>
- Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA et al, (2018), "Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial", *J Allergy Clin Immunol*, 141(1): 269-278 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552588>
- Houghton LA, Vieth R, (2006), "The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement", *Am J Clin Nutr*, 84(4): 694-697 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023693>
- Huang J, Zhao Q, Li J, Meng J, Li S, Yan W et al, (2021), "Correlation between neonatal hyperbilirubinemia and vitamin D levels: A meta-analysis. *PLoS ONE*", 16(5): e0251584 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043645>
- Hughes AM, Lucas RM, Ponsonby AL, Chapman C, Coulthard A, Dear K et al, (2011), "The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hay fever: an Australian multicenter study", *Pediatr Allergy Immunol*, 22(3): 327-333 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880353>
- Hypponen E, Power C, (2007), "Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors", *Am J Clin Nutr*, 85(3): 860-868 <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.860>
- Iatrakis G, (2021), "Gestational Diabetes. In: High Risk Pregnancy", Zevelekakis Medical Editions. Athens <https://service.eudoxus.gr/search/#a/id:102376591/0>
- Institute of Medicine (IOM), (2012), *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*, Washington, DC: The National Academies Press, https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dietary+reference+intakes+for+calcium+and+vitmain+D&publication_year=2012&#d=g_s_qabs&t=1718483760427&u=%23p%3DEQGeL7QO-KAJ
- Irani M, Merhi Z, (2014), "Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review", *Fertil Steril*, 102(2): 460-468 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24933120>
- Jaaskelainen T, Knekt P, Marniemi J, Sares-Jaske L, Mannisto S, Markku H et al, (2013), "Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health", *Eur J Nutr*, 52(2): 513-525 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22538929>
- Jablonski NG, Chaplin G, (2010), "Human Skin Pigmentation as an Adaptation to UV Radiation", *National Academy of Sciences*, 107(Suppl 2): 8962-8968 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445093>
- Jahanjoo F, Farshbaf-Khalili A, Shakouri SK, Dolatkah N, (2018), "Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Ann Nutr Metab*, 73(2): 145-159 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173219>
- Jakobsen J, Knuthsen P, (2014), "Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking", *Proc Natl Acad Sci USA*, 148: 170-175 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262542>
- Jamilian M, Amirani E, Zatollah A, (2019), "The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Clin Nutr*, 38(5): 2098-2105 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30459099>

- Jamilian M, Foroozanfard F, Rahmani E, Talebi M, Bahmani F, Asemi Z, (2017), "Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin – Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome", *Nutrients*, 9 (12): 1280 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186759>
- Jamilian M, Mirhosseini N, Fereshteh Bahmani ME, Shokrpour M, Chamani M, Asemi Z, (2019), "The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes", *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1): 107 <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2258-y>
- Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, Hashemi T, Taghizadeh M, Razavi M et al, (2017), "The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co - supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes", *J Clin Lipidol*, 11(2): 459-468 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502503>
- Japelt RB and Jakobsen J, (2013), "Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis", *Front Plant Sci* <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jefferson KK, Parikh HI, Garcia EM, Edwards DJ, Serrano MG, Hewison M et al, "Relationship between Vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy", *J Perinatol*, 39(6): 824-836 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858609>
- Jensen MB, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jorgensen N, (2018), "Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial", *J Clin Endocrinol Metab*, 103(3): 870-881 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126319>
- Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo Z et al, (2020), "Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis", *J Diabetes Res*, 2020: 6062478 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185236>
- Jones G, (2008), "Pharmacokinetics of vitamin D toxicity", *Am J Clin Nutr*, 88(2): 582S-586S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689406>
- Jones G, Strugnell S, De Luca HF, (1998), "Current understanding of the molecular actions of vitamin D", *Physiol Rev*, 78: 1193-1231 <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1193>
- Karamali M, Bahramimoghadam S, Sharifzadeh F, Asemi Z, (2018), "Magnesium-zinc-calcium -vitamin D co-supplementation improves glycemic control and markers of cardiometabolic risk in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Appl Physiol Nutr Metab*, 43(6): 565-570 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316405>
- Karras SN, Shah I, Petroczi A, Goulis DG, Bili H, Papadopoulou F et al, (2013), "An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: Implications of a new assay on the roles of vitamin D forms", *J Nutr*, 12: 77 <https://nutritionj.biomedcentral.com/>, <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-77>
- Karras SN, Wagner CL, Castracane VD, (2018), "Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes", *Metabol*, 86: 112-113 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>
- Kashi Z, Saeedian FS, Akha O, Hydari Gorgi MA, Emadi SF, Zakeri H, (2011), "Vitamin D deficiency prevalence in Summer compared to Winter in a city with high humidity and sultry climate", *Endokrinol Pol*, 62(3): 249-251 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717408>
- Kasperk C, (2017), "Hypercalcemic crisis and hypocalcemic tetany", *Internist (Berl)*, 58(10): 1029-1036 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835974>

- Kassai MS, Cafeo FR, Affonso-kaufman FA, Suano-Souza FI, Saccardo Sarni RO, (2018), "Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns", *BMC Pregnancy Childbirth*, 18(1): 412 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348112>
- Kemp MW, (2014), "Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation", *Front Immunol*, 5: 574 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520716>
- Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z, (2015), "The relationship between Maternal Vitamin D Deficiency and Low Birth Weight Neonates", *J Family Reprod Health*, 9(3): 113-117 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622309>
- Khan FR, Ahmad T, Hussain R, Bhutta ZA, (2016), "Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women in an underdeveloped district of Pakistan", *J Int Soc Prev Community Dent*, 6(3): 234-239 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382540>
- Khan FR, Iqbal NT, Ahmed K, Ahmad T, Hussain R, Bhutta ZA, (2017), "Effect of Vitamin D Supplementation on the Salivary Cytokines of Pregnant Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial", *J Int Acad Periodontol*, 19(4): 118-125 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473727>
- Khazai N, Judd SE, Tangpricha V, (2008), "Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskkeletal Health", *Curr Rheumatol Rep*, 10(2): 110-117 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460265>
- Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E, (2016), "PTH and Vitamin D", *Compr Physiol*, 6(2): 561-601 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065162>
- Kilicaslan AO, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI, (2018), "The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(13): 1727-1734 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475394>
- Kinoshita Y, Taguchi M, Takeshita A, Miura D, Tomikawa S, Takeuchi Y, (2005), "1,25-dihydroxyvitamin D suppresses circulating levels of parathyroid hormone in a patient with primary hyperparathyroidism and coexistent sarcoidosis", *J Clin Endocrinol Metab*, 90(12): 6727-6731 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16159932>
- Kluwer W, (2023), "Patient education: Vitamin D deficiency (Beyond the Basics) - UpToDate." <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-beyond-the-basics#H13>
- Kojima H, Takeda Y, Muromoto R, Takahashi M, Hirao T, Takeuchi S et al, (2015), "Isoflavones Enhance Interleukin-17 Gene Expression via Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptors α and γ ", *Toxicology*, 329: 32-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583575>
- Korkor AB, Bretzmann C, (2009), "Effect of fish oil on vitamin D absorption", *Am J Kidney Dis*, 53(2): 356 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166803>
- Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM, (1998), "Ultraviolet B and blood pressure", *Lancet*, 352(9129): 709-710 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728997>
- Kull M, Kallikorm R, Lember M, (2009), "Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels", *Intern Med J*, 39(4): 26-258 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19402866>
- Kurylowicz A, (2011), "Impact of Air Pollution on Vitamin D Status and Related Health Consequences" <https://www.intechopen.com/chapters/18632>
- Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T et al, (2020), "Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease", *BMJ Nutr Prev Health*, 3(1): 106 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230499>
- Lankes U, Elder PA, Lewis JG, George P, (2015), "Differential extraction of endogenous and exogenous 25-OH-vitamin D from serum makes the accurate quantification in liquid

chromatography-tandem mass spectrometry assays challenging” *Ann Clin Biochem*, 52 (Pt1): 151-160 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714680>

- Larque E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE, (2018), “Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy”, *Ann Nutr Metab*, 72(3): 179-192 <https://doi.org/10.1159/000487370>
- Lee CL, Ng BK, Wu LL, Cheah FC, Othman H, Ismail NAM, (2017), “Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes”, *Horm Mol Biol Clin Investig*, 31(3): [/j/hmbci.2017.31.issue-3/hmbci-2017-0005/hmbci-2017-0005.xml](https://doi.org/10.1159/000487370).
<https://ncbi.nlm.nih.gov/28593917>
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Holick MF, (2007), “Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants.”, *Clin Pediatr (Phila)*, 46(1): 42-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164508>
- Lehmann U, Gjessing HR, Hirche F, Mueller-Belecke A, Gudbrandsen OA, Ueland PM et al (2015), Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials”, *Am J Clin Nutr*, 102: 837-847 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354531>
- Liberman UA, (2008), “Hereditary Deficiencies in Vitamin D Action”, *Principles of Bone Biology (Third Edition)*, Volume II: 1533-1548 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373884-4.00078-1>
- Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R, (2011), “Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone”, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(4): 561-572 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872798>
- Lindqvist PG, Silva AT, Gustafsson SA, Gidlof S, (2016), “Maternal vitamin D deficiency and fetal distress/birth asphyxia: a population-based nested case-control study”, *BMJ*, 6(9): e009733 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493580>
- Lips P, (2001), “Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications”, *Endocr Rev*, 22(4): 477-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493580>
- Lips P, (2006), “Vitamin D physiology”, *Prog Biophys Mol Biol*, 92(1): 4-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563471>
- Lips P, van Schoor NM, de Jongh RT, (2014), “Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1317(1): 92-98 <https://yaspubs.onlibrary.wiley.com>
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O’Connor GT et al, (2020), “Six - Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction”, *N Engl J Med*, 382 (6): 525-533 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023372>
- Liu NQ, Hewison M, (2012), “Vitamin D, the placenta and pregnancy”, *Arch Biochem Biophys*, 523(1): 37-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22155151>
- Lo T, Wu T, Li P, Ding D, (2019), “Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes”, *Tzu Chi Med J*, 31(4): 201-206 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867246>
- Loznjak P, Jakobsen J, (2018), “Stability of vitamin D3 and vitamin D2 in oil, fish and mushrooms after household cooking”, *Food Chem*, 254: 144-149 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548435>
- Lu Z, Chen TC, Zhang A, Persons KS, Kohn N, Berkowitz R et al, (2007), “An Evaluation of the Vitamin D3 Content in Fish: Is the Vitamin D Content Adequate to Satisfy the Dietary Requirement for Vitamin D?”, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103(3-5): 642-644 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267210>

- Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM, (2008), "Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D", *Bone*, 42(5): 996-1003 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329355>
- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B, (2008), "Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy", *Diabetes Metab Res Rev*, 24(1): 27-32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17607661>
- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, (2007), "Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran.", *BMC Pregnancy Childbirth*, 7(1): 1-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295904>
- Mairead K, Hemmingway A, O' Callaghan KM, (2017), "Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions", *The Adv Musculoskelet Dis*, 9(6): 145–154 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620423>
- Maisels MJ, Ostrea Jr EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E et al, (2004), "Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer", *Pediatrics* 2004, 113(6): 1628-1635 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173483>
- Mandy GT, Martin R, Armsby C, (2023), "Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality", *UpToDate* <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality#H1>
- Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A et al, (2018), "A systematic review of vitamin D status in southern European countries", *Eur J Nutr*, 57(6): 2001–2036 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090332>
- Maurya VK, Aggarwal M, (2017), "Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview", *J Food Sci Technol*, 54(12): 3753-3765 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085118>
- Mavar M, Soric T, Bagaric E, Saric A, Saric MM, (2024), "The Power of Vitamin D: Is the Future in Precision Nutrition through Personalized Supplementation Plans?", *Nutrients*, 16(8): 1176 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38674867>
- May Loong T, Abrams SA, Osborn DA, (2020), "Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health", *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12): CD013046 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305822>
- Mays S, (2018), "The epidemiology of rickets in the 17th-19th centuries: Some contributions from documentary sources and their value to paleopathologists", *Int J Paleopathol*, 23: 88-95 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573170>
- McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, (2002), "The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922", *J Biol Chem*, 277(19): E8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1199197>
- McCullough ML, (2007) "Vitamin D deficiency in pregnancy: bringing the issues to light", *J Nutr*, 137(2): 305-306 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17237301>
- McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL et al, (2017) "Maternal 25(OH)D concentrations \geq 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738090>

- McDuffie JR, Calis KA, Booth SI, Uwaifo GI, Yanovski JA, (2002), “Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents”, *Pharmacotherapy*, 22(7): 812-822 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12126214>
- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P, (2019), “Gestational diabetes mellitus”, *Nat Rev Dis Primers*, 5(1): 47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296866>
- McNutt LA, Woolson RF, (1988), “Sample Size for Prospective and Retrospective Studies: The 2 x 2 Table. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 9(12): 562-566 Available from: <https://www.jstor.org/stable/info/10.2307/30144196>
- Meehan M, Penckofer S, (2014), “The Role of Vitamin D in the Aging Adult”, *J Aging Gerontol*, 2(2): 60-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893188>
- Mellanby E, (1989), “An experimental investigation on rickets. 1919”, *Nutrition*, 5(2): 81-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2520279>
- Mendes MM, Hart KH, Botelho PB, (2018), “Vitamin D status in the tropics: Is sunlight exposure the main determinant?”, *Nutrition Bulletin*, 43(4): 428-434 <https://doi.org/10.1111/nbu.12349>
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF, (2009), “Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean section”, *J Clin Endocrinol Metab*, 94(3): 940-945 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106272>
- Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH et al, (2016), “Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes”, *Am J Clin Nutr*, 103(6): 1514-1522 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099250>
- Ministry of Health and Ministry of Education and Culture, (2014), “National Nutrition Guide for Women, Pregnant and Breastfeeding, Institute for Preventive Environmental & Occupational Medicine, Prolepsis 1999, (updated in 2014) <https://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines/regions/countries/greece/fr/>
- Mirzakhani H, Al-Garawi AA, Carey VJ, Qiu W, Litonjua AA, Weiss ST et al, (2019), “Expression network analysis reveals cord blood vitamin D – associated genes affecting risk of early life wheeze”, *Thorax*, 74(2): 200-202 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021811>
- Mirzakhani H, Carey VJ, Zeiger R, Bacharier LB, O’ Connor GT, Schatz MX et al, (2019), “Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3-year-old children”, *Clin Exp Allergy*, 49(4): 419-429 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461089>
- Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O’ Connor G, Lee-Paritz A, Iverson R et al, (2016), “Early pregnancy vitamin D status and the risk of preeclampsia”, *J Clin Invest*, 126(12): 4702-4715 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841759>
- Mishal AA, (2001), “Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women”, *Osteoporos Int*, 12(11): 931-935 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11804019>
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M, (2008), “Vitamin D deficiency in children and its management: review of current Knowledge and recommendations”, *Pediatrics*, 122(2): 398-417 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559>
- Mithal A, Kalra S, (2014), “Vitamin D supplementation in pregnancy”, *Indian J Endocrinol Metab*, 18(5): 593-596 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285272>
- Moher D, Dulberg CS, Wells GA, (1994), “Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials”, *J Am Med Assoc*, 272: 122-124 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015121>

- Mohr SB, (2009), "A brief history of vitamin d and cancer prevention", *Ann Epidemiol*, 19(2): 79-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185802>
- Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM et al, (2020), "Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Glob Health*, 8(1): e134-e142 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786117>
- Moller UK, Streym S, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L, (2012), "Effects of 25(OH)D concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women", *Eur J Clin Nutr*, 66(7): 862-868 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378226>
- Monthly climate in Piraeus, Attica, Greece. Available on line: <https://nomadseason.com/climate/greece/attica/piraeus.html>
- Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH, (2008), "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage", *Nat Rev Immunol*, 8(9): 685-698 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172691>
- Moradi A, Zadeh FS, (2020), "The relationship between maternal vitamin D level with infants' birth-weight, height and head circumference at birth", *Journal of Preventive Epidemiology*, 5 (1): e17-e17 https://www.researchgate.net/publication/354567402_The_relationship_between_maternal_vitamin_D_level_with_infants'_birth-weight_height_and_head_circumference_at_birth
- Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V, (1992), "The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group", *Int J Vitam Nutr Res*, 62(4): 303-307 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1291532>
- Morris SK, Pell LG, Rahman MZ, Dimitris MC, Mahmud A, Islam MM et al, (2016), "Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to prevent acute respiratory infections in infancy in Dhaka, Bangladesh (MDARI trial): protocol for a prospective cohort study nested within a randomized controlled trial", *BMC Pregnancy Childbirth*, 16(1): 309
- Mostafa WZ, Hegazy RA, (2015), "Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review", *J Adv Res*, 6(6): 793-804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644915>
- Motamed S, Nikooyeh B, Kashanian M, Hollis BW, Neyestani TR, (2019), "Efficacy of two different doses of oral vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers and maternal and neonatal outcomes", *Matern Child Nutr*, 15(4): e12867 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250540>
- Mousa A, Naderpoor N, Teede HJ, De Courten MPJ, Scragg R, (2015), "Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases", *Minerva Endocrinol*, 40(3): 213-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714787>
- Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Chermahini FA, Godderis L, (2019), "Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms", *Environ Int*, 122: 67-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224844>
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al, (2016), "Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets", *J Clin Endocrinol Metab*, 101(2): 394-415 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745253>
- Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F et al, (2019) "Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications", *Autoimmun Rev*, 18 (9): 102350 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323357>
- Nair R, Maseeh A, (2012), "Vitamin D: The "sunshine" vitamin", *J Pharmacol Pharmacother*, 3(2): 118-126 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22629085>
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R, (2005), "Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands", *Endocr Rev*, 26(5): 662-687 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798098>

- Naseh A, Ashrafzadeh S, Rassi S, (2018), "Prevalence of vitamin D deficiency in pregnant mothers in Tehran and investigating its association with serum glucose and insulin", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(17): 2312-2318 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662591>
- National Institutes of Health (NIH), (2022), "Health Professional Fact Sheet", <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E et al, (2006), "Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece", *Calcif Tissue Int*, 78(6): 337-342 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830197>
- Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B, (2011), "Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation", *J Clin Endocrinol Metab*, 96(10): 3170-3174 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816779>
- Normado P, Diogenes MEL, Cabello PH, Cabello GM, Donangelo CM, Bezerra FF, (2016), "Calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy interacts with polymorphisms in the promoter region of the VDR gene to affect postpartum bone mass of Brazilian adolescent mothers: A randomized controlled trial", *Nutrition*, 32(10): 1068-1074 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211082>
- Nurminen V, Seuter S, Carlberg C, (2019), "Primary Vitamin D Target Genes of Human Monocytes", *Front Physiol*, 10: 194 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890957>
- Odhaib SA, Alibrahim N, Zaboob IA, Mansour AA, (2021), "Vitamin D Metabolic Profiles in Premenopausal Women Wearing Niqab and Hijab in Sunny Basrah", *Cureus*, 13(5): e14909 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113519>
- Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ, (2019), "The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials", *Int J Environ Res Public Health*, 16(10): 1716 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100793>
- Ong YL, Quah PL, Tint MT, Aris IM, Chen LW, van Dam RM et al, (2016), "The association of maternal vitamin D status with infant birth outcomes, postnatal growth and adiposity in the first 2 years of life in a multi-ethnic Asian Population: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes (GUSTO) cohort study", *Br J Nutr*, 116(4): 621-631 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339329>
- Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z, (2019), "Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome", *J Ovarian Res*, 12(1): 5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665436>
- O'Sullivan F, Laird E, Kelly D, van Geffen J, van Weele M, McNulty H et al, (2017), "Ambient UVB Dose and Sun Enjoyment Are Important Predictors of Vitamin D Status in an Older Population", *J Nutr*, 147(5): 858-868 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331054>
- Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, (2016) " Vitamin D status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial", *J Clin Endocrinol Metab*, 101(8): 3027-3035 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186859>
- Palacios C, Gonzalez L, (2014), "Is vitamin D deficiency a major global public health problem?" *J Steroid Biochem Mol Biol*, 144(PtA): 138-145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239505>
- Palacios C, Kostiuik LK, Pena-Rosas JP, (2019), "Vitamin D supplementation for women during pregnancy", *Cochrane Database Syst Rev*, 2019(7): CD008873 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348529>

- Papadakis G, Keramidas I, Kakava K, Pappa T, Villiotou V, Triantafyllou E et al, (2015), "Vitamin D and seasonal variation among Greek female patients with osteoporosis", *In Vivo*, 29(3): 409-413 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977390>
- Parry JS, (1872), "Remarks on the pathological anatomy, causes, and treatment of rickets", *Am J Med SCI*, 63: 305-329 <https://books.google.gr>
- Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H et al, (2018), "Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012)", *Cureus*, 10(6): e2741 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087817>
- Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G et al, (2007), "Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease", *Am J Cardiol*, 99(7): 903-905 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398180>
- Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A et al, (2015), "Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Fertil Steril*, 103(5): 1278-1288 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813278>
- Perreault M, Atkinson SA, Meyre D, Fusch G, Mottola MF, Study Team BHIP, (2020), "Summer Season and Recommended Vitamin D Intake Support Adequate Vitamin D Status throughout Pregnancy in Healthy Canadian Women and Their Newborns", *J Nutr*, 150(4): 739-746 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732740>
- Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E et al, (2007), "Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: a prospective cohort study", *BMC Med*, 5: 25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705823>
- Picciano MF, (2001), "Nutrient composition of human milk", *Pediatr Clin North Am*, 48(1): 53-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236733>
- Pierens SL, Fraser DR, (2014), "The origin and metabolism of vitamin D in rainbow trout", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 148: 298-304 <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.005>
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH, (2018), "The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus", *Int J Mol Sci*, 19(11): 3342 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373146>
- Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P, (2020), "Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis", *Nutrients*, 12(6): 1743 <https://doi.org/10.3390/nu12061743>
- Prentice A, (2008), "Vitamin D deficiency: a global perspective", *Nutr Rev*, 66(10): S153-164 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844843>
- Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA, (2016), "Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies", *Nutrients*, 8(5): 301 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213444>
- Rabbani S, Afaq S, Fazid S, Khattak MI, Yousafzai M, Habib SH et al, (2021), "Correlation between maternal and neonatal blood Vitamin D level: Study from Pakistan.", *Matern Child Nutr*, 17(1): e13028 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815629>
- Rahman A, Elmi A, (2021), "Air pollutants are negatively associated with vitamin D-synthesizing UVB radiation intensity on the ground", *Sci Rep*, 11: 21480 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00980-6>
- Raisi-Estabragh Z, Martineau AR, Curtis EM, Moon RJ, Darling A, Lanham-New S et al, (2021), "Vitamin D and coronavirus disease 2019 (COVID-19): rapid evidence review", *Aging Clin Exp Res*, 33(7): 2031-2041 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118024>

- Rajakumar K, (2003), "Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective", 112(2): e132-135 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897318>
- Rajakumar K, Holick MF, Jeong K, Moore CG, Chen TC, Olabopo F et al, (2011), "Impact of season and diet on vitamin D status of African American and Caucasian children", Clin Prediatr (Phila), 50(6): 493-502 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565884>
- Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, (2010), "A Chip-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution", Genome Res, 20(10): 1352-1360 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736230>
- RCOQ, (2014), "Vitamins, supplements and nutrition in pregnancy" <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/vitamin-d-in-pregnancy-scientific-impact-paper-43/>
- Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM, (2013), "Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature", Nutr Clin Pract, 28(2): 194-208 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307906>
- Rodriguez Sangrador M, Beltran deMiguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O, (2008), "The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)", Nutr Hosp, 23(6): 567-576 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132265>
- Ross AC, Caballero BH, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, (2012), "Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition", Johns Hopkins University, Wolters Kluwer Health Adis (ESP), p. 1616 <https://jhu.pure.elsevier.com/9781469816593>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, (2011), "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know", J Clin Endocrinol Metab, 96(1): 53-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118827>
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Dell Valle HB, Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, (2011), "Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D", Washington, DC: National Academy Press <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796828>
- Rostami M, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Bidhendi Yarandi R, Minooe S, Hollis BW et al, (2018), "Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Programme: A Stratified Randomized Field Trial", J Clin Endocrinol Metab, 103(8): 2936-2948 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788364>
- Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Alison D, Gernard AD, Ahmed T et al (2018), "Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth", N Engl J Med, 379(6): 535-546 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089075>
- Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR et al, (2015), "Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome", Clin Endocrinol (Oxf), 83(4): 536-541 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683660>
- Saloni A, Poonam G, Deepak C, Huria A, Adhi A, (2018), "Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns and Its Association with Pregnancy Outcomes: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India", J Obstet Gynaecol India, 68(5): 389-393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224844>
- Samimi M, Kashi M, Foroozanfard F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z et al, (2016), "The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia", J Hum Nutr Diet, 29(4): 505-515 <https://doi.org/10.1111/jhn.12339>

- Sarma SK, Mudgal SK, Thakur K, Gaur R, (2020), "How to calculate sample size for observational and experimental nursing research studies?", 10(1): 8 DOI: [10.5455/njppp.2020.10.0930717102019](https://doi.org/10.5455/njppp.2020.10.0930717102019)
- Sasan SB, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E, (2017), "The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia", *Obstet Gynecol Int*, 2017: 8249264 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912817>
- Sass L, Vinding RK, Stokholm J, Bjarnadottir E, Noergaard S, Thorsen J et al, (2020), "High-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Neurodevelopment in Childhood: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial", *JAMA Netw Open*, 3(12): e2026018 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283844>
- Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nikolaides KH, (2012), "First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery", *Br J Nutr*, 108(11): 1972-1975 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360844>
- Scholl TO, Chen X, Stein P, (2012), "Maternal Vitamin D Status and Delivery by Cesarean", *Nutrients*, 4(4): 319-330 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606373>
- Schulz EV, Cruze L, Wei W, Gehris J, Wagner CL, (2017), "Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy", *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173: 273-279 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216083>
- Schwartz JB, (2009), "Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence", *Clin Pharmacol Ther*, 85(2): 198-203 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18754003>
- Seuter S, Neme A, Carlberg C, (2016), "Epigenome-wide effects of vitamin D and their impact on the transcriptome of human monocytes involve CTCF", *Nucleic Acids Res*, 44(9): 4090-4104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715761>
- Shaddick G, Thomas ML, Amini H, Broday D, Cohen A, Frostad J et al, (2018), "Data Integration for the Assessment of Population Exposure to Ambient Air Pollution for Global Burden of Disease Assessment", *Environ Sci Technol*, 52(16): 9069-9078 <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02864>
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al, (2009), "AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews" *J Clin Epidemiol*, 62(10): 1013-1020 <https://amstar.ca/19230606>
- Shea MK, Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Johnson MA, (2011), "Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: the health, aging and body composition study", *J Am Geriatr Soc*, 59(7): 1165-1174 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21668915>
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM, (2010), "Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta", *Placenta*, 31(12): 1027-1034 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863562>
- Shipley PG, Park EA, (1921), "Studies on experimental rickets. II. The effect of codliver oil administered to rats with experimental rickets", *J Biol Chem*, 45: 343-348 <https://sciencedirect.com>
- Shoben AB, Kestenbaum B, Levin G, Hoofnagle AN, Psaty BM, Siscovick DS et al, (2011), "Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study", *AM J Epidemiol*, 174(12): 1363-1372 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112344>
- Silva MC, Furlanetto TW, (2018), "Intestinal absorption of vitamin D: A systematic review", *Nutr Rev*, 76(1): 60-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025082>

- Simon AE, Ahrens KA, (2020), "Adherence to Vitamin D Intake Guidelines in the United States", *Pediatrics*, 145(6): e20193574 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424077>
- Singh P, Trivedi N, (2014), "Tanning beds and hypervitaminosis D: A case report", *Ann Intern Med*, 160(11): 810-811 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887628>
- Sirimarco MP, Guerra HM, Lisboa EG, Vernini JM, Cassetari BN, Arauyo Costa RA et al, (2017), "Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes" *Diabetol Metab Syndr*, 9: 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053673>
- Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A, (2023), "Vitamin D Deficiency", *StatPearls* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335299>
- Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A, (2017) "Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors" *Adv Exp Med Biol*, 996: 221-230 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124703>
- Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML, (2011), "Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006", *J Clin Endocrinol Metab*, 96(12): 3838-3845 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956424>
- Slawinska A, Fornal E, Radzki W, Jablonska-Rys E, Parfieniuk E, (2017), "Vitamin D2 Stability During the Refrigerated Storage of Ultraviolet B-Treated Cultivated Culinary-Medicinal Mushrooms", *Int J Med Mushrooms*, 19(3): 249-255 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605340>
- Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, Hao L, Sloan JH, Konrad RJ et al, "High-dose vitamin D₃ reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults", *Clin Nutr*, 36(4): 980-985 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402475>
- Smith EM, Tangpricha V, (2015), "Vitamin D and anemia: insights into an emerging association", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 22(6): 432-438 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414080>
- Song SJ, Zhou L, Si S, Liu J, Zhou J, Feng K et al, (2013), "The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing", *PLoS One*, 8(12): e85081 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24386450>
- Soto-Davila M, Valderrama K, Inkpen SM, Hall JR, Rise ML, Santander J et al, (2020), "Effects of Vitamin D2 (Ergocalciferol) and D3 (Cholecalciferol) on Atlantic Salmon (*Salmo salar*) Primary Macrophage Immune Response to *Aeromonas salmonicida* subsp. *Salmonicida* Infection", *Front Immunol*, 10: 3011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010129>
- Sotunde OF, Laliberte A, Weiler HA, (2019), "Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review", *Nutr Res*, 63: 1-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824393>
- Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S, (2017), "Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review", *BMC Public Health*, 17(1): 519 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637448>
- Springbett P, Buglass S, Young AR, (2010), "Photoprotection and vitamin D status", *J Photochem Photobiol B*, 101(2): 160-168 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444619>
- Steenbock H, (1924), "The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light", *Science*, 60(1549): 224-225 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17773313>

- Streeten EA, Mohtasebi Y, Ryan K, (2017), "Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol", *J Clin Endocrinol Metab*, 102(5): 1505-1510 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324108>
- Suman V, Luther EE, (2023), "Preterm Labor", *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536939>
- Sunita Rao D, Raghuramulu N, (1996), "Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology", *ScienceDirect*, 114(1): 15-19 [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(95\)02024-1](https://doi.org/10.1016/0300-9629(95)02024-1)
- Surve S, Chauhan S, Amdekar Y, Joshi B, (2017), "Vitamin D deficiency in Children: An update on its Prevalence, Therapeutics and Knowledge gaps", *Indian J Nutri*, 4(3): 167 <https://opensciencepublications.com>
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF, (2003), "Fortification of orange juice with vitamin D nutritional health", *Am J Clin Nutr*, 77(6): 1478-1483 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12791627>
- Tao RX, Meng DH, Li JJ, Tong SL, Hao JH, Huang K et al, (2018), "Current Recommended Vitamin D Prenatal Supplementation and Fetal Growth: Results From the China-Anhui Birth Cohort Study", *J Clin Endocrinol Metab*, 103(1): 244-252 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096022>
- Taylor CL, Patterson KY, Roseland JM, Wise SA, Merkel JM, Pehrsson PR et al, (2014), "Including food 25-hydroxyvitamin D in intake estimates may reduce the discrepancy between dietary and serum measures of vitamin D status", *J Nutr*, 144(5): 654-659 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623845>
- Thompson WD, Tyrrell J, Borges MC, Beaumont RN, Knight BA, Wood AR et al, (2019), "Association of maternal circulating 25(OH)D and calcium with birth weigh: A mendelian randomisation analysis", *PLoS Med*, 16(6): e1002828 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211782>
- Tian X, Ma S, Wang Y, Hou L, Shi Y, Yao M et al, (2016), "Effects of placental ischemia are attenuated by 1,25-dihydroxyvitamin D treatment and associated with reduced apoptosis and increased Autophagy", *DNA Cell Biol.*, 35: 59-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562100>
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S et al, (2012), "Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis 1,2,3", *Am J Clin Nutr*, 95(6): 1357-1364 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552031>
- Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Munzker J, Pieber TR et al, (2019), "Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized -controlled trial", *Eur J Nutr*, 58(5): 2019-2028 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946756>
- Tsedendamba N, Zagd G, Radnaa O, Baatar N, Nemekhee O, (2022), "Correlation Between Maternal-Nonatal Vitamin D Status and it's Related to Supplementation in Mongolian Pregnant Women.", *ijirms*, 7(11): 622-627 <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol07-i11/1557>
- Urrutia RP, Thorp JM, (2012), "Vitamin D in Pregnancy. Current Concepts", *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24(2): 57-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327734>
- U.S Department of Agriculture (USDA), (2007), "Infant formula, ROSS, SIMILAC LACTOSE FREE ADVANCE, ready-to-feed, with ARA and DHA; and NDB no 03815 infant formula, MEAD JOHNSON, ENFAMIL LIPIL, with iron, ready-to-feed, with ARA and DHA", National Nutrient Database for standard Reference Release 20, NDB no 03946 <https://www.tititudorancea.com>

- U.S Department of Agriculture (USDA), (2007), “Milk, human, mature, fluid”, National Nutrient Database for standard Reference Release 20, NDB no 01107, October 2007
- U.S Department of Agriculture (USDA), (2019), “FoodData Central”, Agricultural Research Service” <https://fdc.nal.usda.gov>
- U.S Department of Health and Human Services, (2014), “The Surgeon General’s Call to Action to Prevent Skin Cancer”, Washington, DC: U.S Dept of Health and Human Services, Office of the Surgeon General <http://surgeongeneral.gov>
- U.S. Food and Drug Administration, (2016), “Food labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts labels”, Fed Regist, 81(103): 33742-33999_ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236870>
- U.S. Food and Drug Administration, (2018), “Vitamin D for milk and milk alternatives”, FDA, January 4 <https://www.fda.gov>
- Vafaei H, Assadi N, Kasraeian M, Shahraki HR, Bazrafshan K, Namazi NI, (2019), “Positive effect of low dose vitamin D Supplementation on growth of fetal bones: A randomized prospective study”, Bone, 122: 136-142 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798000>
- Vanchinathan V, Lim HW, (2012), “A dermatologist’s perspective on vitamin D”, Mayo Clin Proc, 87(4): 372-380 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425213>
- Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I et al, (2006), “High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands”, Am J Clin Nutr, 84(2): 350-353 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16895882>
- Van der Meer IM, Middelkoop BJC, Boeke AJP, Lips P, (2011), “Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview”, Osteoporos Int, 22(4): 1009-1021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461360>
- Van Schoor N, Lips P, (2017), “Global Overview of vitamin D Status”, Endocrinol Metab Clin North Am, 46(4): 845-87 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080639>
- Varvarigou A, Fouzas S, Mantagou L, Bougioukou D, Mantagos S, (2009), “Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia”, Pediatrics, 124(4): 1052-1059 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786443>
- Vaziri F, Daabbaghmanesh MH, Samsami A., Nasiri S, Shirazi PT, (2016), “Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother – infant pairs: A randomized εικονικό φάρμακο clinical trial”, Early Hum Dev, 103: 61-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513714>
- Vaziri F, Nasiri S, Tavana Z, Dabbaghmanesh MH, Sharif F, Jafari P, (2016), “A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers”, BMC Pregnancy Childbirth, 16: 239 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544544>
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytintantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O et al, (2010), “Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn”, J Clin Endocrinol Metab, 95(4): 1749-1757 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139235>
- Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society (Collaborators: Fechner P, Kapadia C, Miller B, Myers S, Nebesio T et al), (2014), “Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature”, J Clin Endocrinol Metab, 99(4): 1132-1141 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456284>
- Wacker M, Holick MF, (2013), “Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health”, Dermatoendocrinol, 5(1): 51-108 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494042>

- Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB, Baggerly L et al, (2016), "Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009 - 2011 rates", *J Steroid Biochem Mol Biol*, 155(Pt B): 245-251 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554936>
- Wagner CL, Greer FR, (2008), "Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents", *Pediatrics*, 122(5): 1142-1152 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977996>
- Walker A, el Demellawy D, Davila J, (2017), "Rickets: Historical, Epidemiological, Pathophysiological, and Pathological Perspectives", *Acad Forensic Pathol*, 7(2): 240-262 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239976>
- Wang C, Gao J, Liu N, Yu S, Qiu L, Wang D et al, (2019), "Maternal factors associated with neonatal vitamin D deficiency", *J Pediatr Endocrinol Metab*, 32(2): 167-172 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730843>
- Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q, (2018), "Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring", *J Steroid Biochem Mol Biol*, 175: 146-150 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939424>
- Wang L, Zhang C, Song Y, Zhang Z, (2020), "Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis", *AMS*, 16(4): 742-751 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542074>
- Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F et al, (2021), "The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis", *Clin Nutr* 40(5): 3148-3157 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386179>
- Webb AR, (2006), "Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis", *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1): 17-25 <https://doi.org/10.1016/j.biomolbio.2006.02.004>
- Webb AR, Karantzidis A, Kift RC, Farrar MD, Wilkinson J, Rhodes LE, (2018), "Colour Counts: Sunlight and Skin Type as Drivers of Vitamin D Deficiency at UK Latitudes", *Nutrients*, 10(4): 457 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29642423>
- Webb AR, Karantzidis A, Kift RC, Farrar MD, Wilkinson J, Rhodes LE, (2018), "Meeting Vitamin D Requirements in White Caucasians at UK Latitudes: Providing a Choice", *Nutrients*, 10(4): 497 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673142>
- Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME, (2004), "Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003", *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl): 1697S-1705S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585790>
- Wei W, Shary JR, Garrett - Mayer E, Anderson B, Forestieri NE, Hollis BW et al, (2017), "Bone mineral density during pregnancy in women participating in a randomized controlled trial of vitamin D supplementation", *Am J Clin Nutr*, 106(6): 1422-1430 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046301>
- Wheeler BJ, Dickson NP, Houghton LA, Ward LM, Taylor BJ, (2015), "Incidence and characteristics of vitamin D deficiency rickets in New Zealand children: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study", *Aust N Zeal J Public Health*, 39: 380-383 <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12390>
- Wheeler BJ, Snoddy AME, Munns C, Simm P, Siafarikas A, Jefferies C, (2019), "A Brief History of Nutritional Rickets", *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10: 795 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798536>

- Wheeler BJ, Taylor BJ, De Lange M, Harper MJ, Jones S, Mekhail A et al, (2018), “A longitudinal study of 25-hydroxy vitamin D and parathyroid hormone status throughout pregnancy and exclusive lactation in New Zealand mothers and their infants at 45 degrees”, *Nutrients*, 10(1): 86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342867>
- Whitehouse AJO, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MMH, Hart PH, (2012), “Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development”, *Pediatrics*, 129(3): 485-493 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331333>
- WHO, (2000), “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Consultation on Obesity 1999” https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Obesity:+Obesity:+Preventing+and+Managing+the+Global+Epidemic&publication_year=2000&
- WHO, (2004), “Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human Nutrition”, 2nd edition, Geneva: World Health Organization, (<https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en>)
- WHO, (2004), Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women, https://iris.who.int/bitstream/10665/85313/1/9789241504935_en
- WHO, (2012), “Guideline: Vitamin D supplementation in Pregnant women” https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85313/1/9789241504935_eng.pdf
- WHO, (2015), “Statement on caesarean section rates”, *Reprod Health Matters*, 23(45): 149-150 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-15.02>
- WHO, (2016), “Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience”, Geneva: World Health Organization, (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_panc-positive-pregnancy-experience/en/)
- WHO, (2018), “Healthy Diet, Fact sheet No. 394”, Geneva: World Health Organization, (<https://www.who.int/publications/m/item/healthy-diet-factsheet394>)
- WHO, (2021), Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access: WHO <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access>
- Williams JA, Romero VC, Clinton CM, Vazquez DM, Marcus SM, Chilimigras JL et al, (2016), “Vitamin D levels and perinatal depressive symptoms in women at risk: a secondary analysis of the mothers, omega-3, and mental health study”, *BMC Pregnancy Childbirth*, 16(1): 203 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485050>
- Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD, (2007), “A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States”, *Am J Clin Nutr*, 85(1): 124-130 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209187>
- Windaus A, Bock F, (1937), “Über das provitamin aus dem sterin der schweineschwarte”, *Physiol Chem*, 245: 168-170 <https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.245.3-4.168....>
- Windaus A, Lettre H, Schenck F, (1935), “7-dehydrocholesterol”, *Ann Chem*, 520: 98-107
- Schenck F, von Werder FT, (1936), “Über das antirachitisch wirksame bestrahlungs-produkt aus 7-dehydro-cholesterin. Hoppe-Seyler's Z”, *Physiol Chem*, 241: 100-103 <https://doi.org/10.1515/bchm2.1936.241.1-3.100>
- Wolpowitz D, Gilchrest BA, (2006), “The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?”, *J Am Acad Dermatol*, 54(2): 301-317 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443061>
- Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, Carey VJ, O'Connor G, Sandel M et al, (2017) “Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or

recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial”, *J Allergy Clin Immunol*, 140(5): 1423-1429 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.013>

- Yetley EA, (2008), “Assessing the vitamin D status of the US population”, *Am J Clin Nutr*, 88(2): 558S-564S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689402>
- Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, Motevalian SA, Tehrani-Doost M, Clark CCT et al, (2020), “Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2x2 factorial design, double – blind, randomized, placebo - controlled trial”, *Nutrition*, 71: 110601 <https://ncbi.nlm.nih.gov/31837640>
- Yuan L, Ni J, (2022), “The association between tobacco smoke exposure and vitamin D levels among US general population, 2001-2014: temporal variation and inequalities in population susceptibility”, *Environ Sci Pollut Res*, 29: 32773-32787 <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17905-5>
- Yuan Y, Cai Z, Dai YY, Hong Q, Wang X, Zhu L et al, (2017), “Association of Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Risk of Gestational Anemia”, *Cell Physiol Biochem*, 43(4): 1526-1532 <https://ncbi.nlm.nih.gov/29035877>
- Yuan Y, Liu H, Ji C, Guo X, Hu L, Wen J et al, (2017), “Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population”, *Int J Med Sci*, 14(10): 1008-1014 <https://ncbi.nlm.nih.gov/28924373>
- Yu L, Ke HJ, Che D, Luo SL, Guo Y, Wu JL, (2020), “Effect of Pandemic-Related Confinement on Vitamin D Status Among Children Aged 0-6 Years in Guangzhou, China: A cross-Sectional Study”, *Risk Manag Healthc Pol*, 2013: 2669-2675 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239928>
- Yu X, Wang W, Wei Z, Ouyang F, Huang L, Wang X et al, (2014), “Vitamin D Status and Related Factors in Newborns in Shanghai, China”, *Nutrients*, 6(12): 5600-5610 <https://ncbi.nlm.nih.gov/25486368>
- Zhang M, Shen F, Petryk A, Tang J, Chen X, Sergi C, (2016), “English Disease: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link And Child Neglect Issues”, *Nutrients*, 8(11): 722 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854286>
- Zhang S, Miller DD, Li W, (2021), “Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Muskuloskeletal System”, *Int J Mol Sci*, 22(4): 2128 <https://doi.org/10.3390/ijms22042128>
- Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G, (2018), “Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect”, *BJOG*, 125(7): 784 – 793 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854286>
- Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J, (2017), “ Maternal Vitamin D status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China”, *Nutrients*, 9(2): 138 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331569/>
- Zhao Y, Teng Y, Wang J, Yang Z, Dong S, Hu J et al, (2019), “[Effects of vitamin D supplementation in early pregnancy on high-risk groups of gestational diabetes mellitus]”, *Wei Sheng Yan Jiu*, 48(2): 226-231 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133099>
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, (2009), “Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular risk markers”, *Am J Clin Nutr*, 89(5): 1321-1327 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321573>
- Zullo S, Jambaulikar G, Rustgi A, Quezada S, Cross RK, (2017), “Risk factors for vitamin Deficiency and Impact of Repletion in a Tertiary Care Inflammatory Bowel Disease Population”, *Dig Dis Sci*, 62(8): 2072–2078 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547646>

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ιατράκης Γ., (2021), Υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση. Στο: Κύηση Υψηλού Κινδύνου. Αθήνα, Εκδόσεις Ζεβελεκάκης

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ /
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ - ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΓΟΝΕΩΝ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Οδηγίες: Σε κάθε ερώτηση κύκλωσε το γράμμα που αντιστοιχεί στην απάντηση που σε εκφράζει περισσότερο.

Δηλώνω ότι, ενημερώθηκα και αποδέχομαι να συμμετέχω στην παρούσα μελέτη. Η μελέτη αφορά τον ρόλο της βιταμίνης D στο ζεύγος μητέρας - νεογέννητου και τη σχέση της με τις διατροφικές συνθήκες και άλλους παράγοντες. Βεβαιώθηκα ότι, θα τηρηθούν όλοι οι κανόνες ιατρικής δεοντολογίας και το ιατρικό απόρρητο, αναφορικά με τα προσωπικά μου δεδομένα. Δηλώνω ρητά πως μου λύθηκαν οι οποιεσδήποτε απορίες και αντιλήφθηκα πως αν δεν συμφωνώ, μπορώ είτε να μη συμμετάσχω στη μελέτη ή να υπαναχωρήσω οποιαδήποτε στιγμή.

A. ΣΥΜΦΩΝΩ

B. ΔΙΑΦΩΝΩ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ:.....

ΗΜ/ΝΙΑ ΤΟΚΕΤΟΥ:.....

ΟΜΑΔΑ Α (Αρχές Απρίλη - 15 Οκτώβρη)

ΟΜΑΔΑ Β (16 Οκτώβρη - Τέλος Μάρτη)

ΕΠΙΘΕΤΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΚΑΤΑΓΩΓΗ: A. ΕΛΛΗΝΙΔΑ

B. ΕΥΡΩΠΑΙΑ - ΧΩΡΑ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ:.....

ΧΡΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ: A. ΛΕΥΚΗ ΦΥΛΗ

I. ΑΝΟΙΧΤΟΧΡΩΜΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

II. ΣΚΟΥΡΟΧΡΩΜΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

B. ΜΑΥΡΗ ΦΥΛΗ

Γ. ΑΣΙΑΤΙΚΗ ΦΥΛΗ

ΕΤΗ ΔΙΑΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: A. <10 ΕΤΗ

B. ≥10 ΕΤΗ

ΗΛΙΚΙΑ: A. 18-35 ΕΤΩΝ

B. 35-42 ΕΤΩΝ

Γ. >42 ΕΤΩΝ

ΕΠΑΓΓΕΛΑ: A. ΟΙΚΙΑΚΑ

B. ΑΝΕΡΓΗ

Γ. ΙΔΙΩΤΙΚΗ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ

Δ. ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ

Ε. ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑΣ

ΣΤ. ΛΑΒΑΙΝΩΝ ΕΠΙΔΟΜΑΤΑ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Α. ΑΓΑΜΗ

Β. ΕΓΓΑΜΗ – ΣΥΜΦΩΝΟ ΣΥΜΒΙΩΣΗΣ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Α. ΑΝΩΤΕΡΗ ΤΑΞΗ

Β. ΜΕΣΑΙΑ ΤΑΞΗ

Γ. ΧΑΜΗΛΟΥ ΕΙΣΟΔΗΜΑΤΟΣ ΤΑΞΗ

ΥΨΟΣ:cm

ΒΑΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ:.....Kg

ΒΑΡΟΣ ΕΠΙΤΟΚΟΥ:.....Kg

ΒΜΙ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ:.....Kg

ΒΜΙ ΕΠΙΤΟΚΟΥ:.....Kg

ΥΨΟΣ ΣΥΖΥΓΟΥcm

ΒΑΡΟΣ ΣΥΖΥΓΟΥ:.....Kg

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ:.....

Τ.Ε.Ρ.:

Π.Η.Τ:

ΤΟΚΟΣ: Α. ΠΡΩΤΟΤΟΚΟΣ

Β. ΔΕΥΤΕΡΟΤΟΚΟΣ

Γ. ΤΡΙΤΟΤΟΚΟΣ

Δ. ΠΟΛΥΤΟΚΟΣ

ΠΑΣΧΕΤΕ ΑΠΟ ΚΑΠΟΙΟ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: (ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΚΥΚΛΩΣΕΤΕ ΚΑΙ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΜΙΑ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ)

Α. ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1

Β. ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Δ. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ

Ε. ΚΑΠΟΙΑ ΜΟΡΦΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ Αν ναι τι;.....

Ζ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ Αν ναι ποιο;.....

Η. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΝΕΦΡΩΝ

Θ. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ(ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ, ΙΝΟΚΥΣΤΙΚΗ)

Ι. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Κ. ΗΠΑΤΟΣ – ΧΟΛΗΣ

Λ. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

ΛΑΒΑΤΕ Η ΛΑΜΒΑΝΑΤΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ;

A. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

B. ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ

Γ. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ

Δ. ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

ΛΑΜΒΑΝΕΤΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ;

A. ΔΕΝ ΛΑΜΒΑΝΩ

B. ΛΑΜΒΑΝΩ ΜΟΝΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Γ. ΛΑΜΒΑΝΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΜΑΖΙ

Δ. ΛΑΜΒΑΝΩ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΙ ΑΛΛΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ:

ΑΝ ΝΑΙ, ΛΑΜΒΑΝΩ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ ΑΠΟ ΠΟΤΕ;

A. ΠΡΟ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ

B. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ

Γ. ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ

Δ. ΑΠΟ ΤΟ ΤΡΙΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ

Ε. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

ΚΑΠΝΙΖΕΤΕ;

A. ΝΑΙ.....ΠΟΣΑ ΤΣΙΓΑΡΑ;.....

B. ΟΧΙ.....

ΠΙΝΕΤΕ ΚΑΦΕ;

A. ΝΑΙ.....ΠΟΣΑ ΦΛΙΤΖΑΝΙΑ/ΠΟΤΗΡΙΑ ΚΑΦΕ;.....

B. ΟΧΙ.....

ΑΣΚΕΙΣΤΕ; (ΣΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΤΟ ΠΕΡΠΑΤΗΜΑ)

A. ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΑΠΟ 15 ΛΕΠΤΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΕΝΤΟΝΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

B. ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΑΠΟ 15 ΛΕΠΤΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΕΝΤΟΝΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

ΕΙΣΤΕ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΧΟΡΤΟΦΑΓΟΣ;

A. ΝΑΙ

B. ΟΧΙ

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΤΡΟΦΕΣ;

ΑΓΕΛΑΔΙΝΟ ΓΑΛΑ:

- A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ
- B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ
- Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- Δ. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΟ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ;

- A. 1 ΠΟΤΗΡΙ
- B. 2 ΠΟΤΗΡΙΑ
- Γ. 3 ΠΟΤΗΡΙΑ
- Δ. ΠΑΝΩ ΑΠΟ 3 ΠΟΤΗΡΙΑ

ΓΑΛΑ ΣΟΓΙΑΣ:

- A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ
- B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ
- Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- E. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΟ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ;

- A. 1 ΠΟΤΗΡΙ
- B. 2 ΠΟΤΗΡΙΑ
- Γ. 3 ΠΟΤΗΡΙΑ
- Δ. ΠΑΝΩ ΑΠΟ 3 ΠΟΤΗΡΙΑ

ΧΥΜΟΣ ΠΟΡΤΟΚΑΛΙΟΥ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ):

- A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ
- B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ
- Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ
- E. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΟ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ;

- A. 1 ΠΟΤΗΡΙ
- B. 2 ΠΟΤΗΡΙΑ
- Γ. 3 ΠΟΤΗΡΙΑ

Δ. ΠΑΝΩ ΑΠΟ 3 ΠΟΤΗΡΙΑ

ΜΠΑΚΑΛΙΑΡΟΣ:

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΤΟΝΟΣ:

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΣΟΛΟΜΟΣ:

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΡΕΓΓΕΣ:

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΣΑΡΔΕΛΕΣ:

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΣΤΡΕΙΔΙΑ:

A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΓΑΡΙΔΕΣ:

A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ:

A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΟ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ;

A. 1 ΜΠΩΛ

B. 2 ΜΠΩΛ

Γ. 3 ΜΠΩΛ

ΚΡΟΚΟ ΑΥΓΟΥ:

A. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

B. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΣΑ ΑΥΓΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ;

A. 1 ΑΥΓΟ

B. 2 ΑΥΓΑ

Γ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ 2 ΑΥΓΑ

ΣΥΚΩΤΙ

Α. ΜΙΑ ΦΟΡΑ

Β. ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ

Γ. ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ ΦΟΡΕΣ

Ε. ΚΑΜΙΑ ΦΟΡΑ

ΠΟΣΗ ΩΡΑ ΕΚΤΙΘΕΣΤΕ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ;

Α. 20 ΛΕΠΤΑ

Β. 1 ΩΡΑ

Γ. 2 ΩΡΕΣ

Δ. ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΠΟ 2 ΩΡΕΣ

Ε. ΚΑΘΟΛΟΥ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟ;

Α. ΝΑΙ (ΒΑΘΜΟΙ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟΥ).....

Β. ΟΧΙ

Η ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΗΤΑΝ:

Α. ΕΠΕΠΛΕΓΜΕΝΗ

Β. ΑΝΕΠΙΠΛΕΚΤΗ

ΑΝ Η ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΣΑΣ ΗΤΑΝ ΕΠΕΠΛΕΓΜΕΝΗ ΠΟΙΟ ΗΤΑΝ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ;

Α. ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Β. ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ

Γ. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Δ. ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ

Ε. ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ ΠΡΩΤΗ ΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ζ. ΑΛΛΟ, ΠΟΙΟ;.....

ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕ ΚΑΠΟΙΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΤΟΥ ΣΤΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ;

Α. ΑΥΞΗΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

Β. ΜΕΙΩΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

Γ. ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ

Δ. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

ΑΛΛΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ, ΠΟΙΟ;.....

ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΘΗΛΑΖΕΙ;

A. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΣ ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ

B. ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΟ

Γ. ΜΟΝΟ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΟ

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΜΕΡΑ ΖΩΗΣ:

ΤΙΜΗ.....

A. Ίκτερος

B. Μη ίκτερος

Γ. Οριακές τιμές

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΓΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΙΘΡΙΝΑΙΜΙΑ:

A. Ασυμβατότητα Rhesus – Ομάδων

B. Ηλικία κύησης < 38 εβδομάδων

Γ. Προηγούμενο παιδί με σοβαρό ίκτερο που χρειάστηκε φωτοθεραπεία

Δ. Θετική Coombs

E. Γνωστή αιμολυτική νόσος (π.χ ανεπάρκεια G6PD)

Z. Πολυερυθραιμία

H. Κεφαλαιμάτωμα

Θ. Εκτεταμένες εκχυμώσεις

I. Υποξία, οξέωση, αφυδάτωση

K. Παιδί διαβητικής μητέρας με μακροσωμία

Λ. Κλινική εικόνα λοίμωξης (λήθαργος, αστάθεια θερμοκρασίας)

M. Καμία

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΟΓΝΟΥ (ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΜΑΙΑ)

ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ:

ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΥΨΟΣ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΘΩΡΑΚΑ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ ΣΤΟ ΣΤΕΝΟΤΕΡΟ ΣΗΜΕΙΟ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ ΣΤΟ ΠΑΝΩ ΜΕΡΟΣ ΤΩΝ ΓΛΟΥΤΩΝ:

ΜΗΚΟΣ ΧΕΡΙΟΥ (ΑΠΟ ΑΚΡΩΜΙΟ ΩΣ ΚΑΡΠΟ):

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΠΡΑΤΣΟΥ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΠΗΧΥ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΒΑΣΗΣ ΜΗΡΟΥ:

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΝΗΜΗΣ:

ΜΗΚΟΣ ΠΟΔΙΟΥ (ΑΠΟ ΒΑΣΗ ΜΗΡΟΥ ΩΣ ΑΣΤΡΑΓΑΛΟ):

ΜΗΚΟΣ ΚΝΗΜΗΣ(ΑΠΟ ΑΡΘΡΩΣΗ ΓΟΝΑΤΟΥ ΩΣ ΑΣΤΡΑΓΑΛΟ):

ΜΗΚΟΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ:

Σας ευχαριστώ πολύ για τη συμμετοχή σας

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

UNIVERSITY OF WEST ATTICA



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΕΛΤΙΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αντικείμενο έρευνας: Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ζεύγος εγκύου - νεογέννητου και η σχέση της με τις διατροφικές συνθήκες κι άλλους προσδιοριστικούς παράγοντες.

Μελέτη της Κοκκινάρη Αρτεμισίας, Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Σχολή / Τμήμα: Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας / Τμήμα Μαιευτικής

Επιβλέπων: Ιατράκης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Τμήματος Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α

Κόστος έρευνας: Δεν προβλέπεται κάποιο κόστος για τη συμμετοχή σας στην έρευνα.

Εμπιστευτικότητα: Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων γίνεται ανώνυμα και δεν υπάρχει το ενδεχόμενο διαρροής πληροφοριών.

Δικαίωμα μη συμμετοχής: Έχετε το δικαίωμα να μην συμμετάσχετε στη μελέτη, εφόσον δεν το επιθυμείτε.

ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ - ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ ΓΟΝΕΩΝ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Η ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΣΑΣ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΗ

ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΜΑΖΙ ΜΟΥ

ΜΑΙΑ - ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ- ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ ΑΡΤΕΜΙΣΙΑ ΤΗΛ: 6942265122

Θα έχω προσωπικό όφελος από την επιλογή μου;

Θα έχετε τη ευκαιρία να κάνετε δωρεάν εξέταση αίματος, εσείς και το μωρό σας, για την εκτίμηση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στο αίμα σας. Θα λάβετε τα αποτελέσματα της βιταμίνης D, τα δικά σας και του μωρού σας, καλώντας με, οι ίδιοι προσωπικά, στο κινητό μου τηλέφωνο. Ως γονείς, θα ενημερωθείτε εσείς αποκλειστικά, τόσο για την τιμή της βιταμίνης D που είχατε εσείς στο τέλος της εγκυμοσύνης σας όσο και για την τιμή της βιταμίνης D του μωρού σας, κατά τη στιγμή της γέννησης. Θα λάβετε σημαντικές πληροφορίες για τη βιταμίνη D και τον τρόπο που αυτή επηρεάζει την υγεία τη δική σας αλλά και του μωρού σας, καθώς και τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η βιταμίνη D στη ζωή σας. Επίσης, θα ενημερωθείτε για τον βοηθητικό ρόλο των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D.

Είναι υποχρεωτική η συμμετοχή μου;

Εσείς θα αποφασίσετε, αφού πρώτα ενημερωθείτε λεπτομερώς, αν θα συμμετάσχετε ή όχι στη μελέτη. Αν όντως αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να φυλάξετε το ενημερωτικό έντυπο και να το υπογράψετε, εσείς και ο σύντροφός σας (πατέρας του τέκνου σας). Έπειτα, στην περίπτωση που αποδεχθείτε τη συμμετοχή σας, θα πρέπει να μου τα παραδώσετε υπογεγραμμένα. Ακόμα και αν τώρα αποφασίσετε να συμμετάσχετε, έχετε το δικαίωμα οποιαδήποτε στιγμή να αποσυρθείτε, χωρίς να είστε υποχρεωμένοι να αναφέρετε τον λόγο. Η απόφασή σας να μη συμμετάσχετε στη μελέτη ή να αποσυρθείτε, δε θα 'χει καμία συνέπεια για εσάς ή το μωρό σας. Η φροντίδα που θα σας παρασχεθεί στο μαιευτήριο δεν έχει σε καμία περίπτωση να κάνει, με το αν θα συμμετάσχετε ή όχι στην έρευνα.

Η συμμετοχή μου στη μελέτη θα είναι εμπιστευτική;

Κάθε πληροφορία που σας αφορά είναι αυστηρά εμπιστευτική και προστατεύεται ως είθισται, από τους κανόνες του ιατρικού απόρρητου καθώς και από την Εθνική Νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων. Το ονοματεπώνυμό σας πάνω στο έντυπο και το ερωτηματολόγιο θα το καλύψετε εσείς οι ίδιοι, με την ταινία που υπάρχει πάνω. Στο έντυπο και το ερωτηματολόγιό σας υπάρχει πάνω πάνω αριστερά, ένας αύξων αριθμός, που αφορά τη σειρά συμμετοχής σας στη μελέτη. Αυτός ο αύξων αριθμός είναι αναγνωριστικός και αντιστοιχεί στο όνομά σας, σε κρυπτογραφημένο αρχείο Excel που διαφυλάσσω εγώ, για να μπορείτε οποιαδήποτε στιγμή να ενημερωθείτε από εμένα την ίδια, για τα αποτελέσματα των τιμών της βιταμίνη D, αφού προηγουμένως, μου έχετε αναφέρει τον αριθμό σας.

Ποιες εξετάσεις περιλαμβάνονται;

Οι εξετάσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D της μητέρας και του νεογέννητου. Επίσης, καταγράφονται τα σωματομετρικά στοιχεία του νεογνού όπως το βάρος, το ύψος, η περίμετρος της κεφαλής, η περίμετρος της κοιλιάς, το μήκος του μηρού και η αξιολόγηση της γενικότερης κατάστασης του νεογνού, κατά την παραμονή του στο μαιευτήριο, προς αξιολόγηση της σχέσης τους με τη βιταμίνη D. Τέλος, καταγράφεται η τιμή της χολερυθρίνης του νεογνού την 3η μέρα ζωής του, προκειμένου να φανεί αν σχετίζεται με τη μητρική ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Επίσης, θα χρησιμοποιηθεί ένα δομημένο ερωτηματολόγιο, που θα συλλέγει πληροφορίες για βασικά κοινωνικό-οικονομικά δεδομένα και δημογραφικά στοιχεία των γονιών αλλά και άλλα στοιχεία, ιδίως της μητέρας, όπως το βάρος της, το ύψος της, το αποκτηθέν βάρος στην εγκυμοσύνη, τον δείκτη μάζας σώματός (ΔΜΣ) της αλλά και τις διατροφικές της συνήθειες, προκειμένου να αποκαλυφθεί αν σχετίζονται με τις μητρικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D. Τέλος θα αξιολογηθεί η έκβαση της εγκυμοσύνης σας, αν ήταν επεπλεγμένη ή όχι με προβλήματα υγείας, για να αξιολογηθεί αν σχετίζεται με τη μητρική ανεπάρκεια της βιταμίνης D.

Τι θα συμβεί αν συμμετάσχω;

Η συμμετοχή σας στη μελέτη δεν βάζει ούτε εσάς ούτε το μωρό σας σε κανένα απολύτως κίνδυνο και ταλαιπωρία. Κατά την εισαγωγή σας στο μαιευτήριο, λαμβάνεται προκαταβολικά, ένα επιπλέον μπουκαλάκι αίματος για την αξιολόγηση της τιμής της βιταμίνης D, μαζί με τον υπόλοιπο, προγραμματισμένο εργαστηριακό έλεγχο. Έτσι, αν δεχτείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη για την αξιολόγηση της βιταμίνης D στο αίμα σας, δεν θα υποστείτε επιπλέον τσίμπημα. Η αιμοληψία γίνεται πάντα, από την έμπειρη μαία του τμήματος της παραλαβής του μαιευτηρίου. Το δείγμα αίματος του μωρού, λαμβάνεται τη στιγμή της γέννησης, από τον ομφάλιο λώρο και επομένως, το μωρό δεν πονά. Στην περίπτωση που εσείς αρνηθείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη τα δείγματα αίματος, το δικό σας και του μωρού σας απορρίπτονται.

Τι αφορά αυτή η μελέτη;

Ο σκοπός αυτής της έρευνας είναι συλλεχθούν και να επεξεργαστούν οι πληροφορίες που αφορούν τη βιταμίνη D. Οι πληροφορίες αυτές, αφορούν την επάρκεια της βιταμίνης D στον ελληνικό πληθυσμό, τον ρόλο των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D και την επίδραση που έχει η μητρική κατάσταση της βιταμίνης D στη σωματομετρία των νεογνών όπως το ύψος, το βάρος γέννησης κ.λπ. Αυτά τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν από τους επαγγελματίες υγείας για τον σχεδιασμό της απαιτούμενης εθνικής προληπτικής στρατηγικής για την υγεία των μητέρων και των απογόνων τους στην εγκυμοσύνη με τη βοηθητική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D.

Από ποιους οργανώνεται και χρηματοδοτείται;

Η μελέτη μας οργανώθηκε και χρηματοδοτήθηκε από το Πανεπιστήμιο της Δυτικής Αττικής - Τμήμα Μαιευτικής, την Επιτροπή Ερευνών του ΕΛΚΕ, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και το «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά.

Γιατί επιλέχθηκα να συμμετάσχω;

Η έρευνά μας αφορά όλες τις Ελληνίδες έγκυες αλλά και τις Ευρωπαίες, που διαμένουν μόνιμα στην Ελλάδα για παραπάνω από δέκα έτη και προσήλθαν να γεννήσουν στη μαιευτική κλινική του «Τζάνειου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά, από τον Σεπτέμβρη του 2019 και έως να συλλεχθούν 250 δείγματα βιταμίνης D από τις έγκυες μητέρες και τα αντίστοιχα νεογνά τους.

Τι θα γίνουν τα δείγματα αίματος, αφού επεξεργαστούν;

Τα δείγματα αίματος φυλάσσονται από τον υπεύθυνο του βιοχημικού τμήματος του εργαστηρίου, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την εργασία, έως ότου ολοκληρωθεί η εργαστηριακή τους ανάλυση για την αποκάλυψη των τιμών της βιταμίνης D. Τα δείγματα αίματος που αφορούν τη συγκεκριμένη μελέτη, δεν θα χρησιμοποιηθούν σε καμία περίπτωση, για περαιτέρω εξετάσεις ή άλλους σκοπούς. Αφού χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των τιμών της βιταμίνης D, θα απορριφθούν άμεσα και δεν θα φυλαχθούν για τους σκοπούς άλλης μελέτης.

Έχω διαβάσει τις ανωτέρω πληροφορίες για την έρευνα και συμφωνώ να συμμετέχω και να συμπληρώσω το ερωτηματολόγιο της μελέτης

ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ (Επειδή η έρευνα αφορά και τα νεογέννητα, για να συμμετάσχετε στη μελέτη, απαιτείται η συναίνεση και των δύο γονέων)

ΓΟΝΕΑΣ 1 (Μητέρα), Υπογραφή:

ΓΟΝΕΑΣ 2 (Πατέρας), Υπογραφή:

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΑΔΕΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΙΡΑΙΑ
"ΤΖΑΝΕΙΟ"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΑΡΙΘΜ. 36 ΤΗΣ 6 - 6 - 2019

Στο ΤΖΑΝΕΙΟ Νοσοκομείο Πειραιά, την Πέμπτη 6 - 6 - 2019 και ώρα 12.30 πραγματοποιήθηκε η 36^η συνεδρίαση του Επιστημονικού Συμβουλίου που προέκυψε από τις εκλογές της 28-3-2018 και συγκροτήθηκε σε σώμα με την αριθμ. 5844/28-3-2018 Πράξη της Διοικήτριας του ως άνω Νοσοκομείου.

ΠΑΡΟΝΤΕΣ : Θέμελη-Διγαλάκη Κατίνα, Πρόεδρος
Ζαρκωτού Ολυμπία
Λοΐζος Γεώργιος
Παπαγιαννακοπούλου Παναγιώτα

ΑΠΟΝΤΕΣ: Καραγεωργίου Παύλος
Ηρακλειανού Στέλλα
Σταματίου Κωνσταντίνος
Νικολαΐδης Ιωάννης
Κουτρομπέλη Καλλιρρόη

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Στελλάτος Γεράσιμος

Αφού διαπιστώθηκε η ύπαρξη απαρτίας, η Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου κηρύσσει την έναρξη της συνεδρίασης.

ΘΕΜΑ 2^ο: «Αίτημα συλλογής στοιχείων για διεξαγωγή έρευνας στα πλαίσια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής»

Το Επιστημονικό Συμβούλιο λαμβάνει γνώση της αριθμ. 7380/27-5-2019 αίτησης της κ. Κοκκινάρη Αρτεμηςίας, μαιάς, με την οποία ζητά την έγκριση να πραγματοποιήσει δειγματοληπτικό έλεγχο σε επτόκους και νεογνά στο status της vitamin D, για τη διεξαγωγή έρευνας στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής της διατριβής με τίτλο «Μελέτη συσχέτισης της επάρκειας της βιταμίνης D στην έγκυο μητέρα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού της και την τριχοειδική χολερυθρίνη την τρίτη μέτρα της ζωής του, στην Ελλάδα» και μετά από διαλογική συζήτηση

αποφασίζει

Την έγκριση πραγματοποίησης δειγματοληπτικού ελέγχου σε επτόκους και νεογνά στο status της vitamin D, από την κ. Κοκκινάρη Αρτεμηςία, μαιά, για τη διεξαγωγή έρευνας στα πλαίσια

εκπόνησης της διδακτορικής της διατριβής με τίτλο «Μελέτη συσχέτισης της επάρκειας της βιταμίνης D στην έγκυο μητέρα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού της και την τριχοειδική χολερυθρίνη την τρίτη μέτρα της ζωής του, στην Ελλάδα», υπό την προϋπόθεση της αυστηρής τήρησης της ανωνυμίας και των διατάξεων του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων.

Η ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΜΕΛΗ-ΔΙΓΑΛΑΚΗ Κ.

ΑΚΡΙΒΕΣ ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ
Ο ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΣΤΕΛΛΑΤΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Ταχ.Δ/ση : Αγίου Σπυρίδωνος,
Τ.Κ. 122 43, Αιγάλεω

Τηλέφωνα : 210 – 5387429

E-Mail : midw@uniwa.gr

Πληροφορίες : Ανδρέας Στρατής

ΘΕΜΑ : «Αλλαγή τίτλου διδακτορικής
διατριβής κ. Αρτεμησίας Κοκκινάρη»

ΣΧΕΤ. :

Βαθμός Ασφαλείας :

Ημερομηνία :

Αριθμ. Πρωτοκ. :

Βαθμός Προτεραιότητας :

ΠΡΟΣ : Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή:

- **κ. Γεώργιο Ιατράκη**
Ομότιμο Καθηγητή,
Τμήμα Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
- **κ. Ευαγγελία Αντωνίου,**
Καθηγήτρια,
Τμήμα Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.
- **κ. Μαρία Δάγλα**
Επίκουρη Καθηγήτρια
Τμήμα Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.

ΚΟΙΝ. : **κ. Αρτεμησία Κοκκινάρη,**
Υποψήφια Διδάκτορα,
Τμήμα Μαιευτικής ΠΑ.Δ.Α.

Β Ε Β Α Ι Ω Σ Η

Δια της παρούσης, βεβαιώνεται ότι, στη Γενική Συνέλευση του Τμήματος, υπ' αριθμόν **19/10-07-2019**, εγκρίθηκε η αίτηση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής, με αριθμό πρωτοκόλλου **26132/31-05-2019**, της κ. **Κοκκινάρη Αρτεμησίας**, ενώ στη Γενική Συνέλευση υπ' αριθμόν **20/05-09-2023** τροποποιήθηκε η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή, λόγω αφυπηρέτησης της κ. Αικατερίνης Λυκερίδου, και, τέλος, στη Γενική Συνέλευση υπ' αριθμόν **19/28-05-2024** εγκρίθηκε η αίτηση της αλλαγής του τίτλου της διδακτορικής διατριβής, με αριθμό πρωτοκόλλου **38404/14-**

05–2024, ο οποίος είχε, αρχικά, ως εξής: «Μελέτη της συσχέτισης της επάρκειας της βιταμίνης D στην έγκυο μητέρα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού».

Πλέον, η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή έχει την κατωτέρω μορφή:

- 1) **κ. Γεώργιος Ιατράκης**, Ομότιμος Καθηγητής του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, Επιβλέπων Καθηγητής,
- 2) **κ. Ευαγγελία Αντωνίου**, Καθηγήτρια του του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, μέλος, και
- 3) **κ. Μαρία Δάγλα**, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, μέλος.

Ο τίτλος της διδακτορικής διατριβής, μετά την αλλαγή του, είναι ως κατωτέρω:
«Ο ρόλος της βιταμίνης D στο ζεύγος εγκύου – νεογέννητου στην περιγεννητική περίοδο και η σχέση της με τις διατροφικές συνθήκες κι άλλους προσδιοριστικούς παράγοντες».





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Ταχ. Δ/ση : Αγ. Σπυρίδωνα 122 43 Λιγόλεω
Τηλέφωνο : 2105387454, 2105387481
FAX : 2105147232
E-Mail : teiamidw@teiaath.gr

Βαθμός Ασφαλείας : 31.2-019
Ημερομηνία : 40173
Αριθμ. Πρωτοκ. :
Βαθμός Προτεραιότητας :

Πληροφορίες : ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

ΘΕΜΑ : Βεβαίωση

ΠΡΟΣ : κ. Κοκκινάρη Αρτεμής

ΣΧΕΤ. :

ΚΟΙΝ. :

Β Ε Β Α Ι Ω Σ Η

Σας γνωρίζομε ότι, στην υπ' αριθμ.19/10-7-2019 συνέλευση του τμήματος Μαιευτικής εγκρίθηκε το θέμα της εκπονούμενης διδακτορικής σας διατριβής «Μελέτη της συσχέτιση της επάρκειας της Βιταμίνης Δ στην έγκυο μητέρα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά 1 νεογνού» με επιβλέποντα τον κ. Ιατράκη Γεώργιο και Συμβουλευτική Επιτροπή τους :κ. Λυκερίδου Αικ. Καθηγήτρια και Δάγλα Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΙΑΤΡΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ



Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ
ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. The Association between Vitamin D Intake and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou and Georgios Iatrakis

DOI: [10.31083/j.ceog5005096](https://doi.org/10.31083/j.ceog5005096)

CEOG IMR PRESS

Impact Factor: 0.4

1. Are Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels a Predisposing Risk Factor for Neonatal Growth? A Cross-Sectional Study

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Evangelia Antoniou, Aikaterini Lykeridou and Georgios Iatrakis

DOI: [10.3390/clinpract14010021](https://doi.org/10.3390/clinpract14010021)

Clinics and Practice MDPI

Impact Factor: 2.3

2. The Correlation between Maternal and Neonatal Vit D (25(OH)D) Levels in Greece: A cross-Sectional Study

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Evangelia Antoniou, Aikaterini Lykeridou, Giannoula Kyrkou, Kostas Bagianos and Georgios Iatrakis

DOI: [10.3390/clinpract14030060](https://doi.org/10.3390/clinpract14030060)

Clinics and Practice MDPI

Impact Factor: 2.3

3. The possible impact of COVID-19 pandemic on serum vitamin D levels on newborns in Greece

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Evangelia Antoniou and Georgios Iatrakis

DOI: [10.30574/wjarr.2023.20.3.2558](https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.3.2558)

World Journal of Advanced Research and Reviews

Impact Factor: 7.8

4. The association between Vitamin D deficiency of the mother and the newborn with neonatal hyperbilirubinemia

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Evangelia Antoniou and Georgios Iatrakis

DOI: [10.30574/wjarr.2023.20.2.2153](https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.2.2153)

World Journal of Advanced Research and Reviews

Impact Factor: 7.8

5. How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality?

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos and Georgios Iatrakis

DOI: [10.3390/environsciproc2023026147](https://doi.org/10.3390/environsciproc2023026147)

environmental sciences proceedings MDPI

Impact Factor: -

6. Impact of gender on serum vitamin D level of newborns in Greece

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Victoria Vivilaki and Georgios Iatrakis

DOI: [10.18332/ejm/172069](https://doi.org/10.18332/ejm/172069)

EUROPEAN JOURNAL OF MIDWIFERY

Impact Factor: 1,9

7. Vitamin D intake and preterm birth: A systematic review

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Victoria Vivilaki and Georgios Iatrakis

DOI: [10.8332/ejm/172067](https://doi.org/10.8332/ejm/172067)

EUROPEAN JOURNAL OF MIDWIFERY

Impact Factor: 1,9

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ
ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ
ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

1. 16th International Conference on Meteorology, Climatology and Atmospheric Physics - COMECAP 2023

September 25-29, 2023 **“How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality?”**

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos and Georgios Iatrakis

2. 7th EMA Education Conference

October 26th - 29th , 2023 **“Vitamin D intake and preterm birth: A systematic review”**

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Victoria Vivilaki and Georgios Iatrakis

3. 7th EMA Education Conference

October 26th - 29th , 2023 **“Impact of gender on serum vitamin D level of newborns in Greece”**

Artemisia Kokkinari*, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Victoria Vivilaki and Georgios Iatrakis

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5. ΑΠΟΔΟΧΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ -
ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΔΙΕΘΝΩΝ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ - ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

From: CEOG Editorial Office
<ceog@office.imrpress.net>
Sent: Monday, February 20, 2023 9:57:29 AM
To: ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ <akokkinari@uniwa.gr>
Cc: ΜΑΡΙΑ ΔΑΓΛΑ <mariadagla@uniwa.gr>;
ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ-ΑΒΡΑΜΙΩΤΗ
<klyker@uniwa.gr>; ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΑΤΡΑΚΗΣ
<giatrakis@uniwa.gr>; ceog@imrpress.com
<ceog@imrpress.com>; invoice@imrpress.com
<invoice@imrpress.com>
Subject: [CEOG] Manuscript No. CEOG17238 Accepted
for Publication

Dear Dr. Kokkinari,

We are pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.

Manuscript No.: CEOG17238

Article type: Systematic Review

Title: The association between vitamin D intake and gestational diabetes mellitus: A systematic Review

Submission Date: 19 January 2023



xu.yang@mdpi.com

Εκ μέρους του χρήστη Clinics and
Practice Editorial Office

ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ, + 8

23 Απρ



Dear Mrs. Kokkinari,

Congratulations on the acceptance of your manuscript,
and thank you for
submitting your work to Clinics and Practice:

Manuscript ID: clinpract-2932840

Type of manuscript: Article

Title: The Association between maternal and neonatal
Vit D (25(OH)D) levels

in Greece. A cross-sectional study

Authors: Artemisia Kokkinari *, Maria Dagla, Evangelia
Antoniou, Aikaterini

Lykeridou, Giannoula Kyrkou, Kostas Bagianos,
Georgios Iatrakis

Received: 10 Mar 2024

E-mails: akokkinari@uniwa.gr, mariadagla@uniwa.gr,
lilanton@uniwa.gr,

klyker@uniwa.gr, ikirkou@uniwa.gr,

kostasbagianos@gmail.com,

giatrakis@uniwa.gr



xinyu.li@mdpi.com

Εκ μέρους του χρήστη MDPI Billing
ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ, + 4

1 φερ



Invoice_MDPI_clinpract-2830130_0....

PDF - 34 KB



Dear Mrs. Κοκκιναρη,

Your paper has been accepted for publication in the journal Clinics and Practice. The article processing charge is 0 (zero) CHF. The attached invoice is for information only and does not require any action from your side.

We will publish your paper as soon as the proofreading and editing have been completed.

The invoice is related to the following manuscript:

Manuscript ID: clinpract-2830130

Type of manuscript: Article

Title: Are maternal vitamin D (25(OH)D) levels a predisposing risk factor for neonatal growth? A cross-sectional study

Your article is accepted for further publishing process



editor@wjarr.com
ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ΚΟΚΚΙΝΑΡΗ

13/12/2023



Manuscript No.:

WJARR-2023-2558

Submitted by:

Artemisia Kokkinari

E-mail of Corresponding Author:

akokkinari@uniwa.gr

Article Title:

The possible impact of COVID-19 pandemic on serum vitamin D levels on newborns in Greece

Status of Article:

Your article is accepted for further publishing process after initial editorial review.

Note: We already have sent a separate e-mail regarding this status with all details for further action to be taken by author. That e-mail may have been landed in your spam folder (You may check there). Please check it in your inbox or Spam folder and do the needful

**Your Manuscript (WJARR-2023-2153):
accepted for further publication**



World Journal of advanced Re...

23/10/2023



Dear Author,

Greetings for the day...

We are pleased to inform you that your manuscript
(Manuscript ref. no. WJARR-2023-2153) entitled "***The
association between Vitamin D Deficiency of the mother and
the newborn with neonatal hyperbillirubinaemia. A case-control
study***" is accepted for further publication process.

We already have sent a separate e-mail regarding this with
details for submission of required documents as well as
Payment of article processing charges. Please check it in your
inbox or Spam folder and do the needful.

If you need more information, feel free to contact us.

With Best Regards,

.....



7th EMA Education Conference...
ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ΚΟΚΚΙΝΑΦΗ

26/6/2023



e-Poster 7th EMA.pptx
PPTX - 383 KB



Dear Mrs/ Mr KOKKINAPH ΑΡΤΕΜΗΣΙΑ ,

On behalf of the Organizing & Scientific Committee of the **7th EMA Education Conference**, we have the pleasure to inform you that your abstract with title «**Vitamin D intake and preterm birth: A systematic review** » is approved as an e-poster and will be presented in the context of the Conference, from October 26th to 29th, 2023, at the Dolce Athens Attica Riviera Hotel, in Vravrona.

Details about the day and time of presentation, can be found in the Primary Program, which is posted on the conference's official website.

Please, send us the e-Poster until Monday, July 24th, 2023. You will find attached a model to follow.



----- Forwarded message -----

Από: **COMECAP 2023** <nkontogiannis@tmg.gr>

Date: Τετ 15 Μαρ 2023, 14:39

Subject: ABSTRACT ACCEPTANCE LETTER /
COMECAP 2023

To: <a.kokkinari@gmail.com>



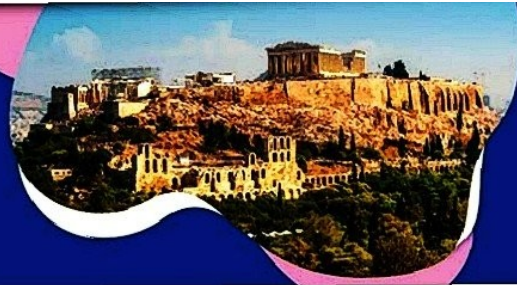
Dear colleagues,

On behalf of the Organizing Committee we are very pleased to have received your academic input through the submission of abstracts, enriching the scientific program of COMECAP 2023.

Your abstract has now been accepted and you are invited to follow the next step and **submit your full**

7th EMA Education
Conference
in Athens - Greece
October 26-29
2023

Midwifery Education in the Future



Dolce Athens Attica Riviera, Vravrona

Athens 29/10/2023

CERTIFICATION

In the context of the 7th EMA Education Conference, this is to certify that Mrs./Mr.

Artemisia Kokkinari

participated in the scientific program of the 7th European Midwives Association Education Conference as a Speaker in the

Web e-Poster (The WEB E-Posters are not presented, they will be posted throughout the Congress on the digital platform (Lets Congress) in the e-POSTER AREA and on the TV screens of the Congress)

Title of Presentation:

«eP096 Impact of gender on serum vitamin D level of newborns in Greece»

member of an authors' team:

Artemisia Kokkinari, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Victoria Vivilaki, Georgios Iatrakis

«eP100 Vitamin D intake and preterm birth: A systematic review»

member of an authors' team:

Artemisia Kokkinari, Maria Dagla, Aikaterini Lykeridou, Kostas Bagianos, Victoria Vivilaki, Georgios Iatrakis

which was presented on 2023-10-28 at Athena (E-Poster) room of Dolce Athens Attica Riviera Hotel, in Vravrona, Greece.

The President of
the Organizing Committee

The President of
the Scientific Committee



clinics and practice

an Open Access Journal by MDPI



CERTIFICATE OF PUBLICATION

The certificate of publication for the article titled:
The Correlation between Maternal and Neonatal Vit D (25(OH)D) Levels in Greece: A Cross-Sectional Study

Authored by:
Artemisia Kokkinari; Maria Dagla; Evangelia Antoniou; Aikaterini Lykeridou; Giannoula Kyrkou; Kostas Bagianos;
Georgios Iatrakis

Published in:
Clin. Pract. 2024, Volume 14, Issue 3, 749-764



Academic Open Access Publishing since 1996

Basel, June 2024

Shu-Kun Lin

Dr. Shu-Kun Lin
Publisher & President



clinics and practice

an Open Access Journal by MDPI



CERTIFICATE OF PUBLICATION

The certificate of publication for the article titled:
Are Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels a Predisposing Risk Factor for Neonatal Growth? A Cross-Sectional Study

Authored by:
Artemisia Kokkinari; Maria Dagla; Evangelia Antoniou; Aikaterini Lykeridou; Georgios Iatrakis

Published in:
Clin. Pract. 2024, Volume 14, Issue 1, 265-279



Academic Open Access Publishing since 1996

Basel, June 2024

Shu-Kun Lin

Dr. Shu-Kun Lin
Publisher & President



*environmental sciences
proceedings*

an Open Access Journal by MDPI

CERTIFICATE OF PUBLICATION



Certificate of publication for the article titled:

How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality?

Authored by:

Artemisia Kokkinari; Maria Dagla; Aikaterini Lykeridou; Konstantinos Bagianos; Georgios Iatrakis

Published in:

Environ. Sci. Proc. **2023**, Volume 26, Issue 1, 147



Academic Open Access Publishing
since 1996

Basel, September 2023

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6. ΑΥΤΟΥΣΙΑ ΑΡΘΡΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ
ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΕ ΜΟΡΦΗ
PDF

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.



Article

The Correlation between Maternal and Neonatal Vit D (25(OH)D) Levels in Greece: A Cross-Sectional Study

Artemisia Kokkinari ^{1,*}, Maria Dagla ¹, Evangelia Antoniou ¹, Aikaterini Lykeridou ¹, Giannoula Kyrkou ¹, Kostas Bagianos ² and Georgios Iatrakis ¹

¹ Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, 12243 Athens, Greece; mariadagla@uniwa.gr (M.D.); lilanton@uniwa.gr (E.A.); klyker@uniwa.gr (A.L.); ikirkou@uniwa.gr (G.K.); giatrakis@uniwa.gr (G.I.)

² Biochemical Department of Tzaneio Pineaus General Hospital, 18536 Piraeus, Greece; kostasbagianos@gmail.com

* Correspondence: akokkinari@uniwa.gr; Tel: +30-69-42265122

Abstract: Background: Few studies have correlated maternal and neonatal Vit D (25(OH)D) levels at birth in Greece. We investigated this potential association, taking into account the administration or not of low doses (400–800 IU) of prenatal Vit D supplements. Our study contributes evidence not only to the small amount of existing literature regarding the above correlation, but also to the topic of maternal and neonatal vitamin D deficiency (VDD) during pregnancy in Mediterranean countries, such as Greece. Methods: A cross-sectional study was conducted on 248 neonates and their mothers from September 2019 to January 2022. Blood samples of 25(OH)D were studied at the time of delivery. Frequency counts and percentages were registered, and logistic regression was used to investigate the independent factors associated with maternal Vit D status. The Chi-square test and the Pearson coefficient were used to demonstrate a possible association between maternal and neonatal 25(OH)D levels. Results: Our findings show a high prevalence of VDD in Greek women and their newborns at birth. This was observed not only in women who did not receive Vit D supplements, but also in all the study groups, especially in the autumn and winter months. We observed that mothers who received low doses (400–800 IU) of prenatal Vit D supplements increased both their own 25(OH)D concentrations and those of their newborns; however, the latter did not seem to be completely covered by the prenatal administration of Vit D because, although their 25(OH)D concentrations increased, they never reached sufficient 25(OH)D levels, unlike their mothers who reached sufficient concentrations. Conclusions: Overall, this study highlights the strong association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations at the end of gestation. However, neonates tended to show even lower 25(OH)D concentrations relative to maternal 25(OH)D concentrations. The same phenomenon was observed irrespective of the administration of Vit D supplements during pregnancy. Moreover, this is what was observed concerning the administration of formulations with 400–800 IU of Vit D, which the doctors in our clinic used in the present study. In any case, more clinical studies related to the administration of higher doses of Vit D supplementation to pregnant women would lead to more reliable conclusions. Without a doubt, the measurement of maternal vitamin D status during pregnancy provides opportunities for preventive and therapeutic interventions in the mother–infant pair.

Keywords: pregnancy; maternal 25(OH)D concentrations; neonatal 25(OH)D concentrations; fetal blood; Vit D deficiency; association between maternal and fetal blood or cord blood



Citation: Kokkinari, A.; Dagla, M.; Antoniou, E.; Lykeridou, A.; Kyrkou, G.; Bagianos, K.; Iatrakis, G. The Correlation between Maternal and Neonatal Vit D (25(OH)D) Levels in Greece: A Cross-Sectional Study. *Clin. Pract.* **2024**, *14*, 749–764. <https://doi.org/10.3390/clinpract1403060>

Academic Editor: Giustino Varrassi

Received: 10 March 2024

Revised: 10 April 2024

Accepted: 23 April 2024

Published: 26 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Vit D is a fat-soluble vitamin and is enzymatically converted in the liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), which is the main form of circulation of Vit D [1]. 25(OH)D is further hydroxylated in the kidney to 1,25(OH)₂D, which is its active form. Sun is the

source of ultraviolet (UV) radiation, which stimulates the synthesis of Vit D₃ in the skin from 7-dehydrocholesterol. Vit D synthesis efficiency is affected by age [2], skin pigmentation (melanin content) [2], season, weather, latitude, altitude, time of day, clothing style [3], exposed body surface, sun exposure habits and duration (especially on holiday), sunscreen use [3], and skin type [1]. Vit D production can be improved by higher dietary calcium intake, which has an effect on maintaining serum Vit D status by increasing the half-life of 25(OH)D [4]. The population recommendation in most countries to maintain sufficient Vit D concentrations throughout the year is a desirable combination of sun exposure, diet, consumption of fortified foods, and Vit D supplementation [4]. Even in the summer, Vit D production never occurs before 9 am and definitely stops after 4 pm [5]. 25(OH)D is used to assess serum Vit D status, as it reflects the sum of skin-produced Vit D and that obtained from diet and supplements [6].

Over the last few years, a number of agencies—the German Nutrition Society, the Dutch Health Ministry, the Nordic Council of Ministers (NORDEN), the UK Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), the European Food Safety Authority (EFSA), and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)—revised the definition of Vit D status, proposing different cut-off levels for sufficiency (>20 ng/mL or ≥30 ng/mL), insufficiency (10–20 ng/mL or 20–30 ng/mL), deficiency (10–20 ng/mL or <10 ng/mL), and severe deficiency (<10 ng/mL or <5 ng/mL) [7]. Several studies have associated maternal Vit D deficiency (VDD) with undesirable effects during pregnancy, impacting both the mother [8–11] and the newborn [10–12]. However, it is unclear whether low levels of Vit D are the causal factor of the undesirable effects or a marker of poor maternal health. Vit D metabolism in pregnancy shows striking differences compared with the non-pregnancy period [13]. Maternal 1,25(OH)₂D₃ increases two to three times more, in the first weeks of pregnancy, while maternal 25(OH)D can easily cross the placental barrier, unlike its active form, 1,25(OH)₂D [13]. Thus, maternal 25(OH)D represents the primary source of fetal Vit D. However, some researchers have reported a decrease in 25(OH)D in late pregnancy [14]. Although the placenta has the ability to synthesize 1,25(OH)₂D, this mainly takes place in the mother's kidneys. Here, we should mention that fetal kidneys can also synthesize 1,25(OH)₂D from 25(OH)D, with a likely complementary role [15]. Calcium is transferred from the mother to the fetus through the placenta. The placenta converts 25(OH)D to 1,25(OH)₂D, which absorbs calcium from the maternal gut to meet the needs of the fetus [16]. Thus, it seems that during pregnancy, important changes occur regarding the mother's Vit D concentration and calcium metabolism [16].

To date, most studies support that fetal 25(OH)D concentrations depend on maternal 25(OH)D concentrations. Although most observational studies indicate a significant linear relationship between maternal and neonatal 25(OH)D levels, this relationship has not been sufficiently studied in homogenous populations (same ethnicity, same country, same place, and shared sun exposure habits). This relationship has not been sufficiently studied in Mediterranean countries, such as Greece, which contributes to the synthesis of Vit D due to the sun, especially during the summer months. Most of the studies that have already been conducted and confirm this positive correlation concern the Asian population. A systematic review by Cashman et al. [17] reported that Afghanistan, Pakistan, India, Tunisia, Syria, the West Bank, Gaza, and Mongolia were classified as “hot spots” for very low 25(OH)D concentrations (<25–30 ng/mL) among women, pregnant women, or infants on the basis of having a prevalence in excess of 20%. This indicates that VDD is a major public health problem worldwide, even in countries with low latitudes, where it was generally assumed that UV radiation was adequate enough to prevent this deficiency. Nikolaidou et al. [18] tried to determine the actual situation in Greece. They evaluated serum 25(OH)D concentrations in 123 healthy mother–infant pairs from a public hospital in the sunny Athenian region. They observed that pregnant women who delivered in summer and autumn reported higher levels of 25(OH)D (18.9 [12.9–23.3] ng/mL) than those who delivered in winter and spring (14.6 [10.1–18.5] ng/mL). A strong correlation was also observed between maternal and infant 25(OH)D concentrations ($r = 0.626$, $p < 0.001$). They considered that the abundant

sunlight exposure in Athens is not sufficient to prevent hypovitaminosis D, and pregnant women should be prescribed Vit D supplementation; moreover, they also suggested that the scientific community should consider Vit D supplementation of foods [18]. Karras et al. [13] determined serum (mothers) and umbilical cord (neonates) concentrations of all Vit D forms in a cohort study of 60 Caucasian pregnant women at term and their neonates in northern Greece. They showed that apart from being a reliable marker of Vit D maternal status, 25(OH)D comprises a significant parameter in predicting neonatal 25(OH)D3 concentrations, which constitutes the major neonatal Vit D form. Therefore, the few studies that have been carried out to date do not depict the true picture of the association between maternal and neonatal 25(OH)D levels in Greece.

With our study, we tried to contribute evidence to the paucity of literature on this topic. This study aims to evaluate any likely correlation between maternal and neonatal Vit D status at birth in Greece and evaluate the corresponding effects of Vit D intake, examining the samples of pregnant Greek women and their neonates who have benefited from the Mediterranean sun that influences Vit D synthesis.

2. Materials and Methods

This study was designed to investigate whether there is a possible association between maternal and neonatal VDD at birth, taking into account the administration or not of prenatal Vit D supplements. Secondary outcome measures were to describe the variation in 25(OH)D levels during the seasons. To date, few studies have examined this relationship in the population of Greece, a Mediterranean country with high amounts of sunshine, which aids in the synthesis of 25(OH)D.

We conducted a cross-sectional study that enrolled a sample of 248 healthy, pregnant Greek women (>18 years old) giving birth at Tzaneio General Hospital of Piraeus. Piraeus is a port city in the region of Attica at latitude 37°56′50.82″ N. and, on average, receives around 3920 h of sunshine throughout the year [19]. Piraeus experiences the highest level of UV radiation in May, July, and August, when the maximum UV index can reach values of 10–10, which corresponds to the Very High category of sun exposure [19]. January, February, and December are in the Moderate exposure category. In these months, the maximum values of the UV index do not exceed 4 [19]. A total of 248 mother–infant pairs took part in our investigation, from September 2019 to January 2022. From our total sample of 248 pregnant patients, 221 (89.1%) of our sample are native Greeks and only 27 (10.9%) are Europeans who have been living permanently in Greece for more than a decade. This study involved all pregnant Greek women (or Europeans living in Greece for more than 10 years) who were cared for by doctors from our clinic throughout their pregnancy and gave birth at the Obstetrics and Gynecology clinic of the Tzaneio General Hospital of Piraeus. Their doctors recommended or not prenatal Vit D intake. Excluded from our study were pregnant women whose doctors we knew in advance would prescribe prenatal Vit D supplements > 800 IU (Figure 1). Pregnant women taking medications known to affect Vit D metabolism and Vit D supplementation, such as corticosteroids, antiepileptics, antituberculosis drugs, and antifungals, were also excluded (Figure 1). Exclusion criteria were also non-European pregnant patients as well as pregnant women who were not willing to participate in this study (Figure 1). Inclusion criteria for our study were all pregnant women giving birth in our clinic and who received or did not receive a regular dose of Vit D (400–800 IU/day) and calcium (500 mg/day) supplementation, according to the direction of their treating physicians. As previously stated, we recorded in advance what was prescribed by the doctors and the content of Vit D preparations in order to determine whether they would be included in our study. Under no circumstances did we modify doctor prescriptions, which were in accordance with the guidelines of the Greek Ministry of Health that states that doctors may administer Vit D supplementation to pregnant women

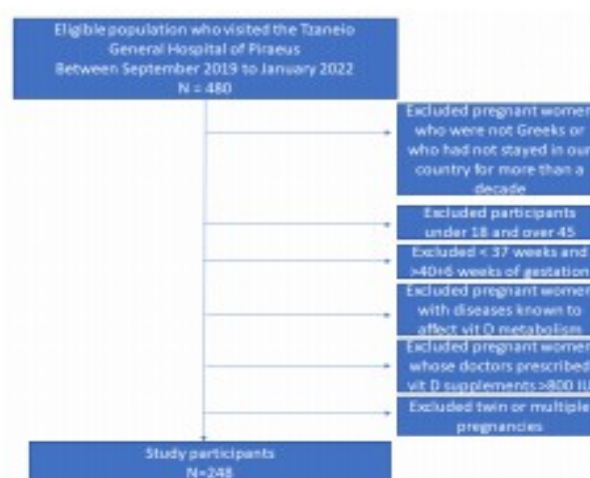


Figure 1. Flow diagram.

A sample of four hundred people would have been ideal for this study; however, we settled for a sample of 250 people due to the hospital's limited budget, which could not provide us with more than 500 kits to measure serum 25(OH)D. The study protocol was submitted to the hospital's scientific board for evaluation and was subsequently approved (protocol number 5844 of 29 March 2018). The required approval was obtained before commencing this study. Data were collected from 248 healthy Greek mother–infant pairs. The procedure and its importance were explained to all the participants. All parents including the mother's husbands signed an informed consent form. The laboratory information systems of the hospital were used with the agreement of the head of the Biochemistry Department, the hospital sector, and its administration. This study was carried out on the samples of the mother, at the scheduled laboratory test time, before delivery, and on the samples of the newborn immediately after birth. Circulating levels of 25(OH)D were studied in early-term pregnancies (after 37 + 0 to 38 + 6 weeks of gestation), but also in full-term pregnancies (after 39 + 0 to 40 + 6 weeks of gestation). Five milliliters (ml) of both the mother's and neonate's cord blood were collected with aseptic precautions, which were labeled and then transferred to the hospital laboratory to measure 25(OH)D levels. The analysis of maternal 25(OH)D levels was performed with a single test and was conducted only on the day of delivery. We did not analyze maternal 25(OH)D levels at the beginning or throughout pregnancy. All collected blood samples were processed within the collection day. The blood samples were analyzed in the laboratories of the Tzaneio General Hospital of Piraeus, using the ARCHITECT 25-OH Vitamin D 5P02 Reagent Kit. ARCHITECT is trademark of Abbott Laboratories in various jurisdictions (Abbott Ireland Diagnostics Division Lisnamuck, Longford/Co., Longford, Ireland). The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of 25(OH)D vitamin in human serum and plasma. The ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is standardized against NIST SRM 2972 (National Institute of Standards and Technology Standard Reference Material 2972). The measuring interval of the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay is 3.4 to 155.9 ng/mL (8.5 to 389.8 nmol/L).

Each mother's results were accompanied by a detailed medical history and a personal, standardized questionnaire. Both of these records provided us with information related to the presence or absence of factors influencing maternal 25(OH)D concentrations. The medical history included changes in weight and body mass index (BMI) (underweight (<18.5 Kg/m²), normal weight (18.5–24.9 Kg/m²), overweight (25–29.9 Kg/m²), obesity (≥30) during pregnancy, weight gain in pregnancy (underweight, normal, or overweight), parity (primiparous, multiparous), pre-existing diseases, drug and supplement intake,

gestational weeks, unwanted pregnancy outcomes, and term of delivery (normal or cesarean). The structured questionnaire contained details about demographic and phenotypic characteristics (age, height, weight, and parity), level of socioeconomic status (upper class, middle class, or lower class (the subjects themselves ranked their socioeconomic status)), dietary habits, sun exposure habits (20 min, 1 h, 2 h, >2 h, or no exposure), physical activity (no, yes), as well as possible complications of the present pregnancy and the taking or not of Vit D supplements. Physical activity was defined as bursts of activity of at least 15 min duration a day such as walking for 15 min. The mothers were divided into three age groups, 18–35 years (yr), 35–42 yr, and >42 yr. For each child, anthropometric and clinical data (gender, weight, height, and head circumference) were recorded. Neonate's growth parameters were collected immediately after birth by midwives, using calibrated instruments. Instruments such as measuring tapes and weighing scales were all validated before being used for this study.

The evaluation of maternal/neonatal Vit D concentrations was carried out according to the American Endocrine Society. Total serum 25-hydroxyvitamin D (D2 + D3) level (25(OH)D) was quantitatively determined and expressed as ng/mL. The following cut-offs were considered to qualitatively define the maternal Vit D status: (a) sufficiency (>30 ng/mL) [5]; (b) insufficiency (21–29 ng/mL) [5]; and (c) deficiency (<20 ng/mL) [5]. Here, perhaps there is another category d) of severe deficiency (<12 ng/mL) that could be added, based on a review by Amrein et al. [21] that reported on the current situation, worldwide, regarding 25(OH)D. The term VDD refers to serum 25(OH)D levels <30 ng/mL. According to the American Pediatric Endocrine Society, the newborns of the mothers of each category were also divided into (a) sufficiency (>30 ng/mL) [22]; (b) insufficiency (16–29 ng/mL); (c) deficiency (<15 ng/mL) [22]; and (d) severe deficiency (≤ 12.5 ng/mL) [23]. In our sample, the pregnant women were divided into two seasonal periods based on the sunshine of Greece. From a climatic point of view, based on the Hellenic National Meteorological Service (HNMS) 2020, we divided the year into two seasons: The warm, rainless, abundantly sunny season, which lasts from April to mid-October was defined as Group A, and the cold, rainy and sunless season, from mid-October to the end of March, was defined as Group B [24]. In this way, we quantified sunlight exposure. Mother–infant pairs were categorized into seasonal pairs (Group A and Group B).

Data were processed using IBM SPSS Statistics 26 software and Microsoft EXCEL (v.2010; Microsoft Corp Redmond). The results are presented as means \pm standard deviations (SD) or by frequencies and percentages, as appropriate. The normality of maternal Vit D levels was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. Quantitative results of Vit D values in the mother–infant pair were transformed into qualitative variables assessing sufficiency, insufficiency, deficiency, and severe deficiency of maternal and neonatal concentrations. The Student's *t*-test (for normally distributed data) or the Mann–Whitney *U*-test (for non-normally distributed data) were used for comparisons. Differences in frequencies were evaluated using the Chi-square test. The Chi-square test was used to find an association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations. The Pearson correlation coefficient was used to determine the strength of association between 25(OH)D Vit D concentrations in the pregnant mother–infant pair. The distribution of maternal demographic characteristics on the mothers' 25(OH)D concentrations was compared between groups using the Kruskal–Wallis *H*-test. Multiple comparisons were adjusted with the Bonferroni calculation. Multivariate logistic regression analysis was applied to investigate the relationship. All *p*-values less than 0.05 ($p < 0.05$) were defined as statistically significant.

3. Results

Most of the demographic characteristics of the 248 participants (pregnant women) are shown in (Table 1). Most pregnant women (78.62%) (195/248) belonged to the 18–35 age group. In the present study, a large number of the subjects (41.93%) (104/248) were from the middle socioeconomic class. The mean BMI was 24.93 Kg/m². All measurements on neonates were carried out immediately after delivery. Their mean birth weight was

3163 ± 562 g, mean birth height was 50.57 ± 4.30 cm, and mean head circumference (HC) was 34.05 ± 1.60 cm. Both the maternal and neonatal serum 25(OH)D concentrations in blood samples were measured. Mean overall maternal 25(OH)D concentrations, including the standard deviation (SD), were 20.27 ± 11.6 ng/mL, with a confidence interval (CI) of 95% (95% CI: 1.18–1.45), while those of the neonates in umbilical cord blood were 14.47 ± 8.5 ng/mL (95%CI: 0.79–1.04), both approaching the boundaries of deficiency of 25(OH)D. The mean level of maternal and neonatal 25(OH)D concentrations in women who did not receive Vit D supplements throughout their pregnancy were approximately 16.92 ± 9.57 ng/mL (deficiency or insufficiency) and 12.64 ± 8.06 ng/mL (deficiency or insufficiency), respectively. The mean of maternal and neonatal 25(OH)D concentrations in women who received Vit D prenatally were 26.92 ± 12.43 ng/mL (insufficiency or sufficiency) and 18.10 ± 8.24 ng/mL (insufficiency), respectively. We carried out two independent *t*-tests, one for mothers and one for neonates. These tests were conducted to determine whether there was indeed a statistically significant difference between mean maternal 25(OH)D concentrations when mothers-to-be did or did not take prenatal vitamin D supplementation, and similarly, whether there was indeed a statistically significant difference in neonatal 25(OH)D concentrations in neonates whose mothers did or did not receive Vit D supplementation. In this way, we examined whether prenatal Vit D supplements had an effect on neonatal and maternal 25(OH)D concentrations. The dependent variable was either the maternal or neonatal 25(OH)D concentration while the independent variable was the categorical two-level variable, which was the intake or not of Vit D supplements. In both cases, given that the *p*-value [Sig (2-tailed)] was <0.05, we rejected the null hypothesis and concluded that for expectant mothers who took Vit D supplements and their respective neonates, 25(OH)D mean sample concentrations indeed differed between them when compared with the mean sample 25(OH)D measurements of those expectant mothers who did not receive Vit D supplements and their respective neonates (Table 2).

Table 1. The association between maternal 25(OH)D concentrations and demographic and obstetrical characteristics. N represents the sample size from each category.

Maternal Characteristic	25(OH)D Status (ng/mL)					X ² / <i>p</i> -Value
	Severe Deficiency n = 70	Deficiency n = 73	Insufficiency n = 62	Sufficiency n = 43	Total n = 248	
Maternal age [Years (Yrs)]						0.052
18–35	62 (88.57%)	53 (72.60%)	50 (80.64%)	30 (69.76%)	195 (78.62%)	
35–42	7 (10.01%)	16 (21.91%)	9 (14.51%)	13 (30.23%)	45 (18.14%)	
>42	1 (01.42%)	4 (05.47%)	3 (04.83%)	0 (0.00%)	8 (03.22%)	
Body mass index (BMI) [Kg/m ²]						0.722
Underweight (<18.5)	6 (08.57%)	5 (06.84%)	5 (08.06%)	4 (09.30%)	20 (08.06%)	
Healthy weight (18.5–24.9)	36 (51.42%)	42 (57.53%)	38 (61.29%)	23 (53.48%)	139 (56.04%)	
Overweight (25–29.9)	8 (11.42%)	10 (13.69%)	6 (09.67%)	8 (18.60%)	32 (12.90%)	
Obesity (≥30)	19 (27.14%)	16 (21.91%)	13 (20.96%)	7 (16.27%)	55 (22.17%)	
Groups						0
Group A	20 (28.57%)	27 (36.98%)	38 (61.29%)	28 (65.11%)	113 (45.56%)	
Group B	50 (71.42%)	46 (63.01%)	24 (38.70%)	15 (34.88%)	135 (54.43%)	
Parity						0.004
Primiparous	44 (62.85%)	32 (43.83%)	39 (62.90%)	23 (53.48%)	138 (55.64%)	
Multiparous	26 (37.14%)	41 (56.16%)	23 (37.09%)	20 (46.51%)	68 (27.41%)	
Socioeconomic status						0.202
Upper class	21 (30.01%)	15 (20.54%)	9 (14.51%)	16 (37.20%)	61 (24.59%)	
Middle class	47 (67.14%)	54 (73.97%)	53 (85.48%)	27 (62.79%)	181 (72.98%)	
Lower class	2 (02.85%)	4 (05.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (02.41%)	

Table 1. Cont.

Maternal Characteristic	25(OH)D Status (ng/mL)				Total n = 248	X ² /p-Value
	Severe Deficiency n = 70	Deficiency n = 73	Insufficiency n = 62	Sufficiency n = 43		
Weight gain in pregnancy						0.088
Normal	24 (34.28%)	35 (47.94%)	29 (46.77%)	13 (30.23%)	101 (40.72%)	
Underweight	23 (32.85%)	20 (27.39%)	9 (14.51%)	16 (37.20%)	68 (27.41%)	
Overweight	22 (31.42%)	20 (27.39%)	24 (38.70%)	13 (30.23%)	79 (31.85%)	
Type of delivery						0.566
Normal	31 (44.28%)	25 (34.24%)	27 (43.54%)	19 (44.1%)	102 (41.12%)	
Cesarean	39 (55.71%)	48 (65.75%)	35 (56.45%)	24 (55.81%)	146 (58.87%)	
Direct sun exposure						0.014
20 min	19 (27.14%)	26 (35.61%)	16 (25.80%)	14 (32.55%)	75 (30.24%)	
1 h	19 (27.14%)	16 (21.91%)	21 (33.87%)	21 (48.83%)	77 (31.04%)	
2 h	7 (0.1%)	5 (6.84%)	3 (4.83%)	3 (6.97%)	18 (7.25%)	
>2 h	10 (14.28%)	20 (27.3%)	11 (17.74%)	4 (9.30%)	45 (18.14%)	
No exposure	15 (21.42%)	6 (8.21%)	11 (17.74%)	1 (2.32%)	33 (13.30%)	
Activity						0.508
NO	66 (94.28%)	67 (91.78%)	56 (90.32%)	37 (86.04%)	226 (91.12%)	
YES	4 (5.71%)	6 (8.21%)	6 (9.67%)	6 (13.95%)	22 (8.87%)	
Smoking						0.002
NO	29 (41.42%)	48 (65.75%)	42 (67.74%)	30 (69.76%)	149 (60.08%)	
YES	41 (58.57%)	25 (34.24%)	20 (32.25%)	13 (30.23%)	99 (39.91%)	
Total	70	73	62	43	248	

There is statistical significance when the p-value ≤ 0.05.

Table 2. Investigation, using the independent samples t-test, of the existence of a statistically significant difference between the mean values of maternal or neonatal 25(OH)D concentrations when expectant mothers took or did not take prenatal vitamin D supplementation.

		Independent Samples t-Test							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-Tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Maternal 25(OH)D	Equal variances assumed	3474	.64	-7.002	246	p < 0.0001	-999.625	142.770	-1,280.833	-718.417
	Equal variances not assumed			-6.431	132.332	p < 0.0001	-999.625	155.444	-1,307.100	-692.149
Neonatal 25(OH)D	Equal variances assumed	270	.604	-5.002	246	p < 0.0001	-546.785	109.306	-762.079	-331.491
	Equal variances not assumed			-4.966	161.263	p < 0.0001	-546.785	110.107	-764.222	-329.348

Based on our sample, the percentage of VDD, including deficiency (<20 ng/mL) and severe deficiency (<12 ng/mL) of 25(OH)D, in mothers in Greece was found to be 58% (143/248). If we add insufficiency of 25(OH)D (<30 ng/mL), 25% (62/248), total maternal VDD increases to 83%, while only the remaining 17% of pregnant women samples exhibit 25(OH)D sufficiency. For newborns, VDD, including deficiency (<15 ng/mL) and severe deficiency (<12.5 ng/mL), was recorded at 66% (163/248). Similarly, if we add insufficiency of 25(OH)D (<30 ng/mL), 29% (72/248), total neonatal VDD increases to 95%, while only the remaining 5% (13/248) of neonates exhibit sufficiency (Table 3).

Table 3. The evaluation of maternal/neonatal 25(OH)D concentrations. N represents the sample size.

Maternal 25(OH)D and Neonatal 25(OH)D Cross-Tabulation						
		Neonatal 25(OH)D				Total
		Severe Deficiency	Deficiency	Insufficiency	Sufficiency	
Maternal 25(OH)D	Severe deficiency	67	3	0	0	70
	Deficiency	48	17	4	4	73
	Insufficiency	5	21	35	1	62
	Sufficiency	0	2	33	8	43
Total	N	120	43	72	13	248

There was a statistically significant direct correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations (p -value/ p) of Chi-square test = 0 <0.001) (Table 4). Rejecting the null hypothesis of independence of variables, we inferred an association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations. In fact, the correlation between them is characterized as strong, based on the Pearson correlation coefficient = 0.8 (Table 5). This is also supported graphically, as the nebula of observations is approximated by a straight line passing through the origin of the axes (Figure 2). When mothers had a sufficiency of 25(OH)D (43/248), their newborns did not inherit the same trend but exhibited 25(OH)D insufficiency (33/248). The same phenomenon in which all newborns tend to have even lower 25(OH)D values in relation to maternal concentrations was observed even when women receive Vit D in their pregnancy. It was obvious that even when women had 25(OH)D sufficiency (26/83), benefiting from Vit D supplementation, prenatally, neonatal 25(OH)D levels were insufficient (<30 ng/mL) in 73% of cases (Table 6). In our study, 83/248 pregnant women received prenatal Vit D supplements while 165/248 received no supplement of any kind. For those who received Vit D supplements during their pregnancy, newborn 25(OH)D concentrations continued to follow their mother's concentrations of 25(OH)D in exactly the same way as mentioned above. When mothers had a severe deficiency of 25(OH)D in their serum (8/83), their newborns, 87.5% (7/8), also had a severe deficiency of 25(OH)D. When mothers had a deficiency of 25(OH)D (17/83), their neonates, 59% (10/17), had even more severe deficiency and 29% (5/17) deficiency of 25(OH)D. When mothers had insufficiency of 25(OH)D levels (32/83) in their neonates, 50% (16/32) had 25(OH)D insufficiency. Finally, pregnant women with 25(OH)D sufficiency (26/83) gave birth to neonates with insufficiency of 25(OH)D in 73% (19/26) of the cases.

Table 4. Correlation with Chi-square test results of maternal-neonatal 25(OH)D concentrations.

	Chi-Square Test		
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)
Pearson Chi-square	204.653	9	<0.001
Likelihood ratio	243.064	9	<0.001
Linear-by-linear association	151.838	1	<0.001
N of valid cases (n)	248		

On average, in the winter period, both the maternal and neonatal 25(OH)D mean values indicated a deficiency of 25(OH)D, 16.96 ± 9.6 ng/mL and 12.87 ± 8.2 ng/mL, respectively (Table 7). However, Group A had mean values that show an insufficiency, with the maternal mean value at 24.22 ± 12.57 ng/mL and the neonatal mean value at 16.37 ± 8.55 ng/mL (Table 7). The percentage of VDD and insufficiency of 25(OH)D (<30 ng/mL) of our total number of samples per seasonal period was 75% for mothers (85/113) and 92% for neonates (105/113) in the summer period (Group A). Similarly, in the winter period (Group B), this percentage was 89% (120/135) for mothers and 96% (130/135) for neonates.

Table 5. Correlation of maternal-neonatal 25(OH)D with Pearson coefficient.

	Correlations		Neonatal 25(OH)D
	Maternal 25(OH)D		
Maternal 25(OH)D	Pearson correlation	1	0.800
	Sig. (2-tailed)		<0.001
	n	248	248
Neonatal 25(OH)D	Pearson correlation	0.800	1
	Sig. (2-tailed)	<0.001	
	n	248	248

If $r = \pm 1$, there is a perfect linear correlation.

If $-0.3 \leq r \leq -0.1$ or $0.1 \leq r < 0.3$, there is no linear correlation. However, this does not mean that there is no other kind of correlation between the two variables.

If $-0.5 < r \leq -0.3$ or $0.3 \leq r < 0.5$, there is a weak linear correlation.

If $-0.7 < r \leq -0.5$ or $0.5 \leq r < 0.7$, there is an average linear correlation.

If $-0.8 < r \leq -0.7$ or $0.7 \leq r < 0.8$, there is a strong linear correlation.

If $-1 < r \leq -0.8$ or $0.8 \leq r < 1$, there is a very strong linear correlation.

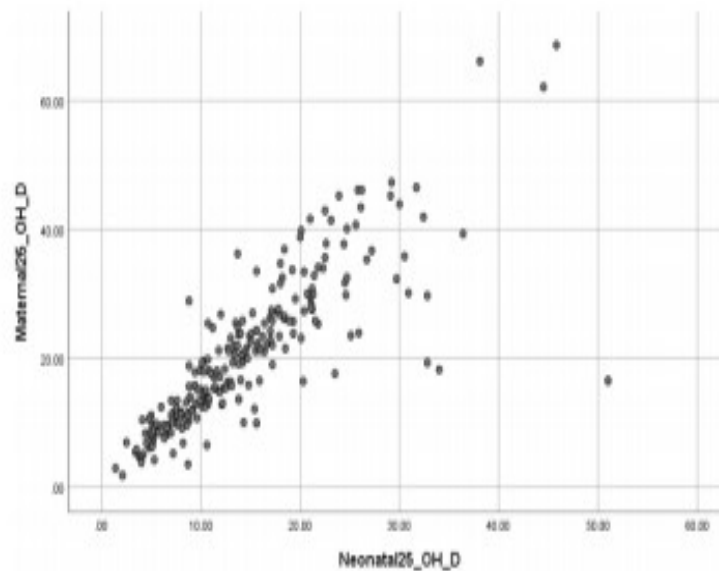


Figure 2. Scatter plot of correlation between maternal-neonatal 25(OH)D levels. The correlation between them is characterized as strong, as the nebula of observations is approximated by a straight line passing through the origin of the axes.

Table 6. Correlation between maternal-neonatal 25(OH)D concentration levels of pregnant women taking supplemental vitamin D.

Maternal 25(OH)D and Neonatal 25(OH) Cross-Tabulation						
		Neonatal 25(OH)D			Total	
		Severe Deficiency	Deficiency	Insufficiency		Sufficiency
Maternal 25(OH)D	Severe deficiency	7	1	0	0	8
	Deficiency	10	5	1	1	17
	Insufficiency	2	14	16	0	32
	Sufficiency	0	1	19	6	26
Total (n)		19	21	36	7	83

Table 7. Prevalence of 25(OH)D maternal and neonatal concentrations in two seasonal periods.

Group A (Summer Period): April to Mid-October			
Group A Chi-Square Test			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)
Pearson Chi-Square	96.825	9	<0.001
Likelihood ratio	112.710	9	<0.001
Linear-by-linear association	72.511	1	<0.001
N of valid cases (n)	113		
Group B (winter period): 15th October to End of March			
Group B Chi-Square Test			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)
Pearson Chi-Square	120.096	9	<0.001
Likelihood ratio	128.987	9	<0.001
Linear-by-linear association	72.178	1	<0.001
N of valid cases (n)	135		
Seasonal Periods (Group A and Group B) and Maternal 25(OH)D			
Chi-Square Test			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)
Pearson Chi-Square	23.124	3	<0.001
Likelihood ratio	23.512	3	<0.001
Linear-by-linear association	21.253	1	<0.001
N of valid cases (n)	135		

Maternal 25(OH)D concentrations were associated with parity ($p = 0.004$), smoking ($p = 0.002$), hours of sun exposure ($p = 0.014$), seasonal birth group ($p < 0.001$), and marginally with maternal age ($p = 0.052$). Socioeconomic status (upper class, middle class, or lower class) and type of delivery (normal or cesarean section) were $p = 0.202$ and $p = 0.566$, respectively, whereas weight gain ($p = 0.088$), physical activity (0.508), and BMI ($p = 0.722$) was not statistically significant at $p < 0.05$ level via Chi-square analysis (Table 1).

4. Discussion

The results of the present study provide a novel insight into the association of maternal and neonatal 25(OH)D concentrations at birth in the Mediterranean country of Greece, where conditions for the synthesis of Vit D are favorable due to sun exposure. Furthermore, our investigation allowed us to analyze the status of 25(OH)D and thus the prevalence of VDD at birth in Greece. To date, most observational studies have been carried out in Asian countries and although they recognize the association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations and the possibility that maternal VDD is a predisposing risk factor (RF) for neonatal VDD, more clinical studies are needed in Greece in order to reveal any association.

Some of the main strengths of our study are that it was an investigation with a large number of samples that added evidence to both maternal and neonatal VDD for Greece, which until now had been minimally studied. It is worth noting that, as previously noted, most other studies were conducted in Asian countries. Our study was a cross-sectional study that concerned only the Greek population or people who have resided permanently in Greece for more than ten years and have obviously benefited from the Mediterranean sun in the synthesis of Vit D. Our study highlighted a high prevalence of VDD in Greece (Table 3) and a strong association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations (Tables 4 and 5). These observations reflect previous reports of widespread VDD in Europe and the USA [21]. If this strong correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations (Table 5) is confirmed by future clinical studies, it would be of interest

to develop a prenatal pregnancy selection program regarding maternal VDD early or during pregnancy that could predict neonatal VDD and its consequences at birth. Such a program would be useful in daily clinical practice. Healthcare professionals would be able to contribute to the appropriate management of maternal VDD throughout pregnancy in order to avoid neonatal VDD. When required, healthcare professionals would be able to prescribe Vit D supplementation or recommend Vit D from nutritional sources. To correct maternal VDD, it is deemed imperative to administer the correct dose of Vit D supplementation to the mother at the appropriate time during pregnancy. However, prospective clinical studies are required to support or reject our findings. Palacios and Gonzalez [25] described a high prevalence (>20%) of 25(OH)D < 30 nmol/L among pregnant women and infants in many countries, including South Asia and the Middle East. Up to 60% of women in India and 86% of infants in Iran had 25(OH)D < 30 nmol/L. Arora et al. [26] investigated Vit D status in mothers and their newborns in northern India. Their study showed a high prevalence of VDD in pregnant women. Moreover, cord blood 25(OH)D was strongly correlated with maternal serum values of 25(OH)D. A similar result was seen in a very recent study by Rabbani et al. [27] that showed a high prevalence of VDD in pregnant women and their newborns and a strong positive association between maternal and newborn 25(OH)D levels. Another recent study by Ghafarzadeh et al. [28] appeared to concur with the aforementioned studies that the mean concentration of Vit D in pregnant women and infants is low and is directly correlated with umbilical cord blood Vit D levels. The study by Esmeraldo et al. [29] also showed a strong positive correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations, with higher values in newborns. The highest 25(OH)D concentrations were found in small for gestational age (SGA) infants at term age. They speculated that their findings may have been influenced by newborn body composition. Several randomized controlled trials (RCTs) have shown that prenatal Vit D supplementation contributes to increased neonatal cord 25(OH)D concentrations [30]. Lee et al. [31] investigated the association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations in 40 healthy, predominantly black, mother–infant pairs who received a daily prenatal multivitamin. In this study, they defined VDD for values <30 nmol/L. It was found that in 50% of mothers and 65% of their newborn infants who were more deficient than their mothers, there was a positive correlation between maternal and infant 25(OH)D plasma concentrations. Therefore, they considered that maternal VDD may be an important RF for the development of rickets in children. The study by Tsetendaba et al. [32] found a strong correlation between the amount of Vit D in the mother and in the newborn. They hypothesized that the mother's Vit D intake was related to Vit D levels in the mother's blood. However, it is difficult to draw conclusions on the need for Vit D intake during pregnancy due to the heterogeneous design of the studies in terms of the length of VDD, regimen of Vit D intake, and other potential confounding factors. Maghbooli et al. [33] confirmed the positive correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations in blood samples of 552 Iranian pregnant women and their newborns. In fact, in this study, the prevalence of newborn VDD was much higher compared with maternal 25(OH)D levels (66.8% and 93.3%, respectively) than in the study by Lee et al. [31]. However, even though the most recent study by Arora et al. [26] found a high correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations, umbilical cord 25(OH)D levels were slightly lower.

The present study, as far as we know, is the third one conducted in Greece. The first study was conducted by Karras et al. [13], with only 60 mothers and their newborns. Karras et al. [13] showed that, apart from being a reliable marker of Vit D maternal status, 25(OH)D comprises a significant parameter in predicting neonatal 25(OH)D₃ concentrations, which constitutes the major neonatal Vit D form. Our study selected a larger sample size of 248 pregnant women and their neonates in order to contribute evidence to the small amount of existing literature; however, our results demonstrate the same findings in that there is a strong correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations. Consequently, previous findings are now more reliable. In order to clarify the association, in our

investigation we divided our sample into two seasonal periods (Table 7), with or without sunlight, taking into account the administration or not of prenatal Vit D supplements. The seasonal effect appeared to be significant, both on maternal and neonatal 25(OH)D levels. We found that in the winter period, both the maternal and neonatal 25(OH)D concentrations indicated a deficiency of 25(OH)D (Table 7). Our study revealed that indeed winter months are considered risk factors (RF) for both maternal and neonatal VDD at birth. A higher prevalence of VDD at birth was observed, not only in those women who did not receive Vit D supplements, as mentioned above, but also especially, in the autumn and winter months from October 15 to the end of March (Group B) (Table 7). As revealed, especially during the winter months, newborns are a group at a higher risk than their pregnant mothers of developing severe 25(OH)D deficiency, especially when the mother does not take a Vit D supplement during pregnancy. At least this is what was seen with regard to the administration of formulations with 400–800 IU of Vit D, which the doctors in our clinic used in the present study. In the future, it is possible that administering higher doses of Vit D supplementation to pregnant women, especially in the winter months, to correct VDD would lead to more reliable conclusions about the potential, additional benefit in improving both fetal and neonatal 25(OH)D concentrations, given the correlation of maternal and neonatal 25(OH)D levels. In conclusion, besides administering supplemental Vit D, which seems to increase maternal and neonatal 25(OH)D concentrations (Table 6), the season of gestation must also be taken into account so that health professionals may recommend the optimum dosage regimen for pregnant women, carefully considering that in a Mediterranean country like Greece, the population seems to achieve higher 25(OH)D levels in the summer period. Conversely, in winter, it is more necessary for Greek women to bolster their Vit D through supplements as they exhibit higher VDD levels due to lower sun exposure. The second study was conducted by Nikolaidou et al. [18], who tried to determine the actual situation in Greece. They evaluated serum 25(OH)D concentrations in 123 healthy mother–infant pairs from a public hospital in the sunny Athenian region but none of the mothers had been prescribed Vit D supplements as in our study. Our findings concurred with previous studies in Greece about a definite high prevalence of VDD in women and in their newborns at birth (Table 3). It is notable that in a Mediterranean country, like Greece, our study showed that the total VDD, adding insufficiency, deficiency, and severe deficiency, approached 83% in mothers and an impressive 95% in newborns. We also found, like others [13,18], a strong positive correlation between maternal and cord blood 25(OH)D plasma concentrations (Table 5). The correlation between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations is characterized as strong based on the Pearson correlation coefficient = 0.8 (Table 4). At this point, we have to mention that Lee et al. [31] and Maghbooli et al. [33] observed that infants had lower 25(OH)D concentrations compared with their mothers (Table 6) in an Asian population, which we likewise observed in Greece. Taking into account the fact and supported by the findings of our study, Vit D intake of 400–800 IU seemed to help the mother–infant pair, mainly by increasing the mean of the 25(OH)D maternal–infant concentrations. However, even though pregnant women took Vit D supplementation, we observed the same phenomenon; the prevalence of newborn VDD was much higher compared with maternal 25(OH)D levels. We hypothesized that newborns do not seem to be completely covered by the administration of exogenous Vit D intake of their mothers, at least with regard to the administration of formulations with 400–800 IU of Vit D, which the doctors in our clinic used in the present study. Although neonatal 25(OH)D concentrations increased after prenatal Vit D intake of 400–800 IU/day of their mothers, they never reached sufficient levels of 25(OH)D, unlike their mothers who reached them. This may be another indication that employing higher doses of Vit D supplements in pregnant women may well result in a greater increase in maternal–neonatal concentrations. Our findings are inconsistent with the study by Esmeraldo et al. [29] who recorded higher levels of 25(OH)D in newborns compared with maternal levels, while we observed the opposite. However, their findings referred to SGA infants. It is probable, as they mentioned,

To date, Vit D supplementation has not necessarily been part of prenatal care programs. Due to the limited evidence currently available to directly assess the benefits and drawbacks of Vit D supplementation, the use of this intervention during pregnancy as part of routine antenatal care is also not recommended (conditional recommendation). In the case of documented deficiency of 25(OH)D, Vit D supplements may be given at the current RNI (200 IU) per day as recommended by the World Health Organization (WHO)/FAO [34] or according to national guidelines. The US National Academy of Sciences states 400 IU/day as the minimum recommended dietary reference intake for prevention for newborns and infants up to 12 months of age, and 600 IU/day for pregnant and lactating women during pregnancy. Although, in the past years, several researchers from around the world supported revised guidelines for a higher amount of Vit D during pregnancy and lactation [35,36], newer research such as that of May Loong Tan et al. [37] considered that maternal higher dose supplementation (≥ 4000 IU/day) produced similar infant 25(OH)D levels as infant supplementation of 400 IU/day. The Endocrine Society Clinical Practice Guideline suggests that pregnant and lactating women require at least 600 IU per day of Vit D and recognize that at least 1500–2000 IU per day of Vit D may be needed to maintain a blood level of 25(OH)D above 30 ng/mL [5]. According to the article of Jouanne et al. [38], the current recommended Vit D intake amounts are set at 400–600 IU/day [38]. However, this intake is often insufficient, particularly during the third trimester and during the months of low sunshine [38]. When Vit D is only administered in the third trimester, 1000 IU/day is then necessary to obtain concentrations of 25(OH)D within normal limits in the mother and in the cord blood. The same results can be obtained with a single dose of 2000 IU administered at the start of the seventh month [38]. According to the WHO, for pregnant women with suspected VDD, Vit D supplements may be given at the current recommended nutrient intake of 200 IU/day [39]. This may include women in populations where sun exposure is limited [39]. In Greece, most public hospitals recommend Vit D supplementation to newborns regardless of whether they are breastfed. All infants born in our hospital's maternity clinic are advised to start receiving a Vit D supplement containing 400 IU of Vit D within days of birth. Information related to the common practice of administering Vit D supplements to infants was corroborated and confirmed by the Director of the Pediatric Clinic of Tzaneio General Hospital, Piraeus, Dr. George Triantafyllidis. For infants, Vit D is included in most nonprescription infant multiVit drops [39]. This is a common practice in most public hospitals in Greece. In Greece, infant drops are available that contain only Vit D. In our study, while the administered dose of 400–800 IU/day seems to cover pregnant women, elevating 25(OH)D concentrations, it does not particularly cover their newborns, who seem unaffected and continue to have VDD. From our study, it appeared that the epidermal composition and dietary intake of Vit D in the susceptible population of pregnant women are insufficient, even in our own sunny country of Greece. It must be mentioned that during the winter months, the prevalence of maternal VDD showed elevated values (75% VDD (Group A) vs. 88% VDD (Group B) ($p = 0.00$)), while conversely, the prevalence of neonatal VDD was seemingly unaffected (92% VDD (Group A) vs. (96% VDD Group B) ($p = 0.001$)) by the lack of sunlight. Possibly, neonates are not particularly affected by seasonal fluctuations and through some mechanism maintain a steady minimum level of 25(OH)D, irrespective of the winter or summer periods that markedly influence their mothers.

On the other hand, some of the disadvantages of our study are that a sample of four hundred people would have been ideal to reduce the statistical error; however, we settled for a sample of 248 people due to the limited deliveries of our clinic but also because of the limited budget of the hospital, which could not provide us with more than 500 kits for measuring serum 25(OH)D. Moreover, due to the nature of this study, some limitations should be considered. Because our study is a cross-sectional one, no causal relationships

results do not imply that the recorded levels are typical for the entire period of pregnancy. Another limitation of our study is that we did not measure calcium and PTH levels in maternal-neonatal blood. Thus, the results should be interpreted with caution.

Since pregnant women in Greece are a high-risk group for VDD, these data justify the need for a program designed as a prenatal precursor to the healthcare model. Such a program could include preventive intervention elements that address specific activities in order to provide vitamin D sufficiency to pregnant women in support of optimal maternal and newborn health in pregnancy. In particular, pregnant women in Greece may need screening, especially during the winter months, prenatally, and at the beginning of gestation. Therefore, it is considered necessary to study maternal and neonatal 25(OH)D co-dependence and interdependence during pregnancy, in different weeks of pregnancy, and not only at birth, taking into account the mother's BMI, before and at the end of pregnancy, the frequency and time of sample taking, and the interpretation of the results in Greece, given the diversity in sunshine.

5. Conclusions

Within the scope of this cross-sectional study, a high prevalence of maternal and neonatal VDD status was observed in healthy pregnant Greek women at term at the specific time of childbirth. Given the strong association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations that we found in our investigation, mothers who received low doses of prenatal Vit D supplements (400–800 IU) increased both their own 25(OH)D concentrations and those of their newborns. Although prenatal Vit D supplements contributed to increases in both maternal and neonatal 25(OH)D concentrations, we observed that the prevalence of newborn VDD was much higher than maternal 25(OH)D levels. This was observed with regard to the administration of formulations with 400–800 IU of Vit D, which the doctors in our clinic used in the present study. Our study revealed that, indeed, winter months are considered risk factors (RFs) only for maternal but not for neonatal VDD at birth. Newborns do not seem to be particularly affected by seasonal variations. On the other hand, newborns are at a higher risk than their mothers of developing severe 25(OH)D deficiency, especially when the mother does not take a Vit D supplement during pregnancy. The magnitude of VDD suggests the need for public health intervention and planning strategies for the prevention of VDD. Therefore, the Greek government and health professionals should attach importance to the high prevalence of maternal VDD in pregnancy and take its prevention as a priority, as our findings suggest that maternal 25(OH)D levels play an important role in influencing neonatal Vit D status. More awareness of VDD, more screening, and more food fortification with Vit D may support important positive changes in both maternal and neonatal VDD status. Undoubtedly, Vit D supplementation can lead to an increase in both maternal and neonatal Vit D status in pregnancy. Health professionals should be encouraged to change the trends of individuals with increased BMI and decreased physical activity, which may compromise Vit D status. In conclusion, additional research is warranted to investigate the underlying mechanisms and therapeutic implications of these findings. Further prospective studies in Greece with higher administered doses of Vit D supplementation in pregnant women could guide us to possible additional benefits in neonatal umbilical cord 25(OH)D concentrations.

Author Contributions: Topic conceptualization, A.K.; literature research, A.K. and G.I.; visualization, A.K. and G.I.; investigation, A.K.; conceptualization and methodology, A.K. and G.I.; collected the results of the values of 25(OH)D, A.K.; resources, A.K., M.D., A.L., E.A., K.B., G.K. and G.I.; writing—original draft preparation, A.K.; writing—review and editing, A.K., M.D., A.L., E.A., K.B., G.K. and G.I.; data curation, A.K., M.D., E.A., A.L., G.K., K.B. and G.I.; software, A.K.; validation, M.D., A.L., E.A. and G.I.; formal analysis, A.K.; supervision, G.I.; project administration, A.K., M.D., A.L., E.A., G.K., K.B. and G.I.; funding acquisition, A.K., M.D., E.A. and G.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: Scientific council approval from the Scientific Council of Tzaneio Hospital, Piraeus, resulted from elections concluded on 28 March 2018 and was constituted in a body with Act Number 5844 of 29 March 2018 of the Director of the hospital. The scientific council, in accordance with strictly observing conditions of anonymity and the provisions of the General Data Protection Regulation, granted approval to carry out a sample check of Vit D status in pregnant women. Application number of request to collect data: 7380/27-5-2019. Approval number/date number 6/6 June 2019.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study. Written informed consent was obtained from each pregnant woman involved in this study regarding the publication of this paper.

Data Availability Statement: The data are not publicly available due to the Principle of Personal Data protection regulations but can be obtained upon a reasonable request to the corresponding author. Application number of Request to collect data: 7380/27 May 2019.

Acknowledgments: We sincerely thank the biochemical department of the Tzaneio General Hospital of Piraeus for the donation of five hundred serum 25(OH)D measurement kits.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Dominguez, L.J.; Farruggia, M.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Vitamin D sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* **2021**, *11*, 255. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Webb, A.R. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2006**, *92*, 17–25. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Springbett, P.; Buglass, S.; Young, A.R. Photoprotection and Vitamin D status. *J. Photochem. Photobiol. B* **2010**, *101*, 160–168. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lips, P.; Schoor, N.M.; Jongh, R.T. Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2014**, *1317*, 92–98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 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. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mostafa, W.Z.; Hegazy, R.A. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 793–804. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Galeazzi, T.; Quattrini, S.; Pjetraj, D.; Gatti, S.; Monachesi, C.; Franceschini, E.; Marinelli, L.; Catassi, G.N.; Lionetti, E.; Catassi, C. Vitamin D status in healthy Italian school-age children: A single-center cross-sectional study. *Ital. J. Pediatr.* **2023**, *49*, 27. [\[CrossRef\]](#)
- Fattah, A.; Abounoori, M. Transient osteoporosis of the hip: Physicians the occupation of a risk. *Clin. Case Rep.* **2021**, *9*, e04968. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Asadi-pooya, K.; Graves, L.; Greene, L.W. Transient osteoporosis of the hip: Review of the literature. *Osteoporos. Int.* **2017**, *28*, 1805–1816. [\[CrossRef\]](#)
- Amegah, A.K.; Klever, M.K.; Wagner, C.L. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0173605. [\[CrossRef\]](#)
- Lo, T.; Wu, T.; Li, P.; Ding, D. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Tzu Chi Med. J.* **2019**, *31*, 201–206. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Urrutia, R.P.; Thorp, J.M. Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **2012**, *24*, 57–64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Karras, S.N.; Shah, I.; Petroczi, A.; Goulis, D.G.; Bili, H.; Papadopoulou, F.; Harizopoulou, V.; Tarlatzis, B.C.; Naughton, D.P. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: Implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. *Nutr. J.* **2013**, *12*, 77. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang, J.Y.; Lucey, A.J.; Horgan, R.; Kenny, L.C.; Kiely, M. Impact of pregnancy on vitamin D status: A longitudinal study. *Br. J. Nutr.* **2014**, *112*, 1081–1087. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Liu, N.Q.; Hewison, M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys.* **2012**, *523*, 37–47. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Shin, J.S.; Choi, M.Y.; Longtine, M.S.; Nelson, D.M. Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta. *Placenta* **2010**, *31*, 1027–1034. [\[CrossRef\]](#)
- Cashman, K.D.; Sheehy, T.; O’Neill, C.M. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur. J. Nutr.* **2019**, *58*, 433–453. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nicolaidou, P.; Hatzistamatiou, Z.; Papadopoulou, A.; Kaleyias, J.; Floropoulou, E.; Lagona, E.; Tsagris, V.; Costalos, C. Low vitamin D Status in Mother-Newborn Pairs in Greece. *Calcif. Tissue Int.* **2006**, *78*, 337–342. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

19. Monthly Climate in Piraeus, Attica, Greece. Available online: <https://nomadseason.com/climate/greece/attica/piraeus.html> (accessed on 4 November 2023).
20. Ministry of Health and Ministry of Education and Culture. National Nutrition Guide for Women, Pregnant and Breastfeeding, Institute for Preventive Environmental & Occupational Medicine, Prolepsis 1999 (Updated in 2014). Available online: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines/regions/countries/greece/tr/> (accessed on 1 January 2014).
21. Amrein, K.; Scherkl, M.; Hoffmann, M.; Neuwersch-Sommeregger, S.; Köstenberger, M.; Berisha, A.T.; Martucci, G.; Pilz, S.; Malle, O. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2020**, *74*, 1498–1513. [CrossRef]
22. Surve, S.; Chauhan, S.; Amdekar, Y.; Joshi, B. Vitamin D deficiency in Children: An update on its Prevalence, Therapeutics and Knowledge gaps. *Indian J. Nutr.* **2017**, *4*, 167. Available online: <https://www.opensciencepublications.com/fulltextarticles/IJN-2395-2326-4-167.html> (accessed on 23 August 2017).
23. Misra, M.; Pacaud, D.; Petryk, A.; Collett-Solberg, P.; Kappy, M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics* **2008**, *122*, 398–417. [CrossRef] [PubMed]
24. HNMS, Climatology. Hellenic National Meteorological Service (HNMS) 2020. Available online: <http://www.emy.gr> (accessed on 1 January 2020).
25. Palacios, C.; Gonzalez, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *144 Pt A*, 138–145. [CrossRef]
26. Arora, S.; Goel, P.; Chawla, D.; Huria, A.; Arya, A. Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns and Its Association with Pregnancy Outcomes: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India. *J. Obstet. Gynecol. India* **2018**, *68*, 389–393. [CrossRef] [PubMed]
27. Rabbani, S.; Afaq, S.; Fazil, S.; Khattak, M.I.; Yousafzai, Y.M.; Habib, S.H.; Lowe, N.; U-Haq, Z. Correlation between maternal and neonatal blood Vitamin D level: Study from Pakistan. *Matern. Child Nutr.* **2021**, *17*, e13028. [CrossRef] [PubMed]
28. Ghafarza deh, M.; Shakarami, A.; Tarhani, E.; Yari, E. Evaluation of the prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant women and its correlation with neonatal Vitamin D levels. *Clin. Nutr. Open Sci.* **2021**, *36*, 91–97. [CrossRef]
29. Esmeraldo, C.U.; Martins, M.E.P.; Maia, E.R.; Leite, J.L.A.; Ramos, J.L.S.; Gonçalves, J., Jr.; Neta, C.M.; Suano-Souza, E.I.; Sami, R.O. Vitamin D in Term Newborns: Relation with Maternal Concentrations and Birth Weight. *Ann. Nutr. Metab.* **2019**, *75*, 39–46. [CrossRef] [PubMed]
30. Sablok, A.; Batra, A.; Thariani, K.; Batra, A.; Bharti, R.; Aggarwal, A.R.; Kabi, B.; Chellani, H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin. Endocrinol.* **2015**, *83*, 536–541. [CrossRef]
31. Lee, J.M.; Smith, J.R.; Philipp, B.L.; Chen, T.C.; Holick, M.F. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin. Pediatr.* **2007**, *46*, 42–44. [CrossRef] [PubMed]
32. Tsendamba, N.; Zagd, G.; Radnaa, O.; Baatar, N.; Nemekhee, O. Correlation Between Maternal-Nonatal Vitamin D Status and its Related to Supplementation in Mongolian Pregnant Women. *Int. J. Innov. Res. Med. Sci.* **2022**, *7*, 622–627. [CrossRef]
33. Maghbooli, Z.; Hossein-Nezhad, A.; Shafaei, A.R.; Karimi, F.; Madani, F.S. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* **2007**, *7*, 1. [CrossRef]
34. World Health Organization (WHO). Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women. 2012. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85313/1/9789241504935_eng.pdf (accessed on 1 January 2012).
35. Hollis, B.W.; Wagner, C.L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, *79*, 717–726. [CrossRef] [PubMed]
36. Dravta, J.; Merten, S.; Ackermann-Lieblich, U. Vitamin D supplementation in Swiss infants. *Swiss Med. Wkly.* **2006**, *136*, 473–481. [CrossRef] [PubMed]
37. May Loong, T.; Abrams, S.A.; Osborn, D.A. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, *12*, CD013046. [CrossRef] [PubMed]
38. Jouanne, M.; Oddoux, S.; Noël, A.; Voisin-Chiret, A.S. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients* **2021**, *13*, 692. [CrossRef]
39. Kluwer, W. Patient Education: Vitamin D Deficiency (Beyond the Basics)—UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-beyond-the-basics#H13> (accessed on 16 May 2023).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Proceeding Paper

How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality? [†]

Artemida Kalkinari ^{1,*,} Maria Dagla ^{1,2,} Alkaterini Lykavidou ^{1,} Konstantinos Baglanos ²
and Georgios Iatrouk ^{1,3}

¹ Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, 26504 Athens, Greece; ar.kalkinari@uniwa.gr (A.K.); mdagla@uniwa.gr (M.D.); alkaterini@uniwa.gr (A.L.)

² Biochemistry Department of Thessaloniki General Hospital, 55131 Thessaloniki, Greece; kbaglanos@thessaloniki.gov.gr

³ Correspondence: giatrouk@uniwa.gr; Tel: +30-011-260122

[†] Presented at the 36th International Conference on Meteorology, Climatology and Atmospheric Physics—COMICAP 2023, Athens, Greece, 28–29 September 2023.



Citation: Kalkinari, A.; Dagla, M.; Lykavidou, A.; Baglanos, K.; Iatrouk, G. How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality?. *Environ. Sci. Proc.* **2023**, *26*, 127. <https://doi.org/10.3390/escp20230127>

Academic Editor: Konstantinos Moustakas and Panagiotis Nastos

Published: 3 September 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: During the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic, lockdown was implemented, which likely reduced maternal 25(OH)D levels in pregnancy due to reduced sun exposure from social distancing measures and confinement at home. At the same time, however, due to the lockdown and the ban on the free movement of vehicles, the emissions of many atmospheric pollutants also decreased. We know that air pollution and low ground level ultraviolet B radiation (UVB, 290–315 nm) can deteriorate the body's vitamin D status in healthy women living in a polluted area, which plays a significant independent role in vitamin D deficiency (VDD) and, hence, residence can be one of the main reasons of vitamin D status in women. The reduction in air pollution likely produced positive changes in maternal 25(OH)D levels. Methods: We studied serum 25(OH)D in mothers who are fit for delivery, with stratified random sampling, from 27 September 2019 to April 14, 2021. We divided our sample into the pre-COVID period and the post-COVID period. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels on the mother were converted to qualitative variables as missing lack of 25(OH)D, adequacy, deficiency and severe deficiency of maternal concentrations and, thus, defined. The results of 25(OH)D are presented as means ± standard deviations or by frequencies and percentages. The Chi-square test was used to find an association between maternal 25(OH)D concentrations within the COVID-19 period. Results: The results of our study showed a paradox. The mean values of 25(OH)D levels of the mothers were statistically significantly higher during the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 period. Conclusions: In conclusion, pregnant women should be encouraged to lead a healthier lifestyle, avoid being outside during rush hours, take nature walks, not smoke, eat less, take leisurely morning walks in the sun, and taking their vitamin D supplements, which are recommended according to the gestational age, imitating all that they did during the pandemic, in order to avoid VDD.

Keywords: pregnancy; vitamin D levels; mothers; indoor; COVID-19; air pollution

1. Introduction

During the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic, a lockdown was implemented and came into force on March 23 as a logical continuation of the course of the virus in Greece, which likely reduced maternal vitamin D (25(OH)D) levels in pregnancy due to reduced sun exposure from social distancing measures and confinement at home. As far as we know, vitamin D production is mainly through skin synthesis when exposed to the sun's ultraviolet (UV) light, 290–315 nm in length [1]. This is probably enhanced by pregnancy itself, since, according to studies, the prevalence of vitamin D deficiency (VDD) in the general population is very high, and pregnancy is one of the known risk factors

(RFs) for this deficiency, with VED being reported between 47 and 83% in pregnant black and white women, respectively [2]. At the same time, however, due to the lockdown and the ban on the free movement of vehicles, the emissions of many atmospheric pollutants also decreased.

Atmospheric pollution is one of the main factors that determine the extent of solar ultraviolet B radiation (UVB) radiation reaching the earth's surface, resulting in insufficient radiation, which leads to reduced skin synthesis of vitamin D [3]. Husseinparah et al. [4], who tried to determine whether air pollution and low ground levels of UVB light (UVB; 280–315) can deteriorate the body's vitamin D status in healthy women, saw that living in a polluted area plays a significant independent role in VED and, hence, where they reside can potentially be one of the main reasons of vitamin D status in women. Several studies have associated maternal VED with undesirable effects during pregnancy [5–8] and other disorders in neonates [7,9,10]. The reduction in air pollution likely produced positive changes in maternal 25(OH)D levels. Ambient air pollution in urban and industrial areas in Greece was a serious environmental problem that was connected with rapid urbanization of cities, an archaic housing development without basic infrastructures, and an expansion of the motor vehicle fleet in urban regions [11]. Athens, in particular, witnessed severe air pollution problems in the 1960s and 1970s and the formation of the infamous brown-yellow smog [11]. But in recent years, the air quality in Greece has greatly improved in most urban areas because of better fuels, a gradual replacement of old polluting vehicles, and the benefits that resulted from the lockdown, as already mentioned [11]. As a result, the prevalence of hypovitaminosis D in city dwellers can be twice that of rural residents [9]. After accounting for meteorological variations, lockdown events brought about by the global response to the COVID-19 pandemic have resulted in unprecedented reductions of the population-weighted concentration of nitrogen dioxide and particulate matter levels by about 60% and 31%, respectively, in 34 countries, with mixed effects on ozone [12]. The study by Givvas et al. [13] supported all of the above for Greece as well. As the lockdown in Greece also brought about an improvement in air pollution levels [13], we took for granted the improvement of air pollution in this period.

We hypothesized that, due to quarantine, lockdown, and the restrictions on going out of the house, the accompanying lower solar exposure would reduce the 25(OH)D levels in the mother–infant pair. Did the reduction in air pollution actually improve the 25(OH)D levels of both the mother and the newborn? If air pollution in Greece is recognized as an independent factor for VED, it is possible to abate it through government interventions and warnings, thereby reducing the adverse effects of VED on the health of pregnant women and their newborns.

2. Materials and Methods

We conducted an observational study of 268 Greek pregnant mothers, who delivered in the obstetrics and gynecology clinic of the Tzaneio General Hospital of Piraeus from September 2019 until January 2022. In this study, all parents signed an informed consent form. This study was approved by the scientific committee of the Tzaneio General Hospital of Piraeus. The bibliography was created from international databases, such as PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase, to identify relevant studies from September 2019 to January 2022, without restriction on language, population, or year. We searched for studies assessing any effects of air pollution on maternal vitamin D status, considering maternal 25(OH)D concentrations in pregnancy, as well as in take or non-prenatal vitamin D supplementation, alone or in combination with other vitamins or metals (Ca, Mg, Zn). Season, time of day, cloudiness, smog, skin melanin content, and sunscreen were among the factors also assessed as potentially influencing UV exposure and vitamin D synthesis. The data collected were assessed by two researchers to improve the quality of the research. We studied serum 25(OH)D on the mother with stratified random sampling. We divided our sample into the pre-COVID period and the post-COVID period. The Chi-square test was used to find an association between maternal 25(OH)D concentrations within the

COVID-19 period. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels on the mother were converted to qualitative variables assessing lack of 25(OH)D, adequacy, deficiency, and severe deficiency of maternal concentrations and, thus, defined in that way. Additionally, the means \pm standard deviation (SD) of maternal 25(OH)D levels are presented by frequency and percentages. $p \leq 0.05$ indicated a statistically significant association. Participants with medical conditions or taking drugs that affect vitamin D status were excluded.

Maternal vitamin D concentrations were evaluated according to the American Endocrine Society. The parturients were divided into those with (a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (>30 ng/mL) [14]; (b) deficiency of vitamin 25(OH)D (21–29 ng/mL) [14]; and (c) lack of vitamin 25(OH)D (<20 ng/mL) [14]. Perhaps another category should be included: (d) significant vitamin deficiency. Aminin et al. [15] provided a review of the current situation in the world. Here, perhaps there is another category (d) severe vitamin deficiency 25(OH)D (<12 ng/mL) that could be added, given a review by Aminin et al. [15], which informed about the current situation, worldwide, regarding 25(OH)D and the risks arising from its severe lack, with a dramatic increase in the risk of mortality, infections, but also many other diseases [15]. A deficiency and severe deficiency of 25(OH)D was defined for clinical hypovitaminosis.

3. Results

A statistical study was performed to demonstrate whether Greek mothers' 25(OH)D levels differed in the pre-COVID versus post-COVID period. Our sample involved 93 pregnant mothers from the pre-COVID-19 period and 155 pregnant mothers in the COVID-19 period. In the pre-COVID-19 period, the mean of maternal 25(OH)D levels was 17.32 ± 10.12 ng/mL (95%CI: 0.87–4.30) (Table 1) and in the COVID-19 period and after it was 22.04 ± 12.08 ng/mL (95%CI: 1.28–4.61) (Table 2). The mean value of the mother's 25(OH)D levels after COVID-19 was 4.72 units higher than the mean of maternal 25(OH)D levels in the pre-COVID-19 period. A statistical test was performed to investigate the existence of statistical significance. The normality of the sample was tested with the Kolmogorov-Smirnov test (Table 3) and although a significance level of 5% was found, the average values of 25(OH)D levels of the mothers did not follow a normal distribution, since the statistical significance was calculated as zero. Therefore, in order to study whether there is a statistically significant difference in the mean values of the pre- and post-COVID-19 period, the non-parametric Mann-Whitney U test was used (Table 3). The test showed that the difference in mean values between maternal vitamin D levels in pre- and post-COVID-19 was statistically significant. Because the *p*-value (*p*) was $p < 0.002$, this led to the rejection of the null hypothesis. Therefore, the existence of a statistically significant difference in the average values of the maternal 25(OH)D levels in the pre- and post-COVID-19 period was proved.

Table 1. Comprehensive display of all the statistics on maternal 25(OH)D levels for the pre-COVID-19 period and the COVID-19 period.

		Pre-COVID-19 Period	
		Statistic	Maternal 25(OH)D
N		Valid	93
		Missing	0
	Mean		17.3203
	Std. Error of Mean		1.04907
	Median		15.0000
	Mode		8.00
	Std. Deviation		10.11970
	Variance		102.409
	Range		0.00
	Minimum		1.00
	Maximum		47.30
	Sum		1610.60

Table 1. Cont.

COVID-19 and after period			
N	Statistic		Maternal SFCID IS
	Valid	Missing	
	Mean		110367
	Std. Error of Mean		0.07059
	Median		105000
	Mode		5.00 a
	Std. Deviation		11.09196
	Variance		144.016
	Range		64.00
	Minimum		3.00
	Maximum		69.00
	Sum		3414600

Table 2. Confidence intervals (CI) for maternal means of SFCID in the pre- and post-COVID-19 period.

Pre-COVID-19				
Maternal SFCID	Descriptives		Statistic	Std. Error
	Mean			
	Mean		10960	0.10982
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10849	
		Upper Bound	11071	
	5% Trimmed Mean		10400	
	Median		10000	
	Variance		110	
	Std. Deviation		10.4889	
	Minimum		0.00	
	Maximum		3.00	
	Range		3.00	
	Interquartile Range		2.00	
	Skewness		0.57	0.30
	Kurtosis		-0.97	0.65
COVID-19 and After				
Maternal SFCID	Descriptives		Statistic	Std. Error
	Mean			
	Mean		14516	0.09419
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13917	
		Upper Bound	15115	
	5% Trimmed Mean		14462	
	Median		10000	
	Variance		116	
	Std. Deviation		10.7886	
	Minimum		0.00	
	Maximum		3.00	
	Range		3.00	
	Interquartile Range		1.00	
	Skewness		0.61	0.35
	Kurtosis		-1.87	0.80

Table 3. Kolmogorov–Smirnov Test and Mann–Whitney U Test.

Group Statistics					
Maternal 25(OH)D	COVID	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
	before COVID period	98	17.3168	8.11873	1.08887
after COVID period	118	22.0887	12.0886	0.97069	

One-Sample Kolmogorov–Smirnov Test		
Maternal 25(OH)D		
N	Mean	Std. Deviation
318	20.2985	11.59804
Most Extreme Differences		
	Positive	0.092
	Negative	−0.097
Test Statistics		
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0.002

Ranks				
Maternal 25(OH)D	COVID-19	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	before COVID period	98	10598	989.00
after COVID period	118	11561	1400.00	
	Total	218		

Mann–Whitney U Test	
Test Statistics	
Maternal 25(OH)D	
Mann–Whitney U	545.000
Wilcoxon W	989.000
Z	−3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.002

4. Discussion

It is plausible that the paradoxical fact of higher vitamin D in Greek mothers during the COVID-19 period can be explained by three factors. First of all, it could be due to quarantine, during which many people, thus, including expectant mothers, sent the required SMS messages to allow them to get out of their houses for physical exercise or individual sports. If we combine the fact that this walk or exercise was taken in the morning hours, since physical presence at work had been suspended and most people carried out their work mainly online, there was flexibility for these activities or sports to be completed in the morning hours and to benefit from the advantages of the sun, resulting in an abundant production of vitamin D in the skin. Secondly, another possible reason for the higher vitamin D levels in expectant mothers in this period may have been their fear of contracting COVID-19 and, therefore, being more regular in taking vitamin D or taking multivitamin supplements with vitamin D. Finally, we should not forget that the traffic ban improved the air quality, with the result that the synthesis of 25(OH)D, through the sun, is more effective.

5. Conclusions

In conclusion, pregnant women should be encouraged to exercise and take leisurely walks in the sun, similar to those short but sun-filled morning walks they took during the pandemic. It is necessary to inform pregnant women about all the benefits of vitamin D and not just about its contribution to immunity to viruses, as it seems that when they thought they were at risk, they took a more conscientious approach. Finally, in general, the state should try to regulate the traffic load and give incentives to citizens to change existing vehicles, aiming for cleaner and more efficient engine operation, resulting in less air pollution. Thus, the optimal health of individuals will be achieved, reaping the maximum benefits of vitamin D.

Author Contributions: A.K. conceived the topic; A.K., M.D. and G.L. retrieved the literature; A.K. wrote the paper; K.R. collected the results of the values of 25(OH)D; M.D., A.L. and G.L. provided relevant methodological support and supervision. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The scientific council of Tuzuno Hospital, Pirana, resulted from elections conducted on 3/28/2019 and was constituted in a body with Act Number 3944 of 20-1-2019 of the Director of the hospital. The scientific council, in accordance with strictly observing conditions of anonymity and the provisions of the General Data Protection Regulation, granted approval to carry out a sample check on pregnant women on the status of vitamin D. Application number of request to collect data 7360/27-5-2019. Approval Number/Data Number 4/6 June 2019.

Informed Consent Statement: A written informed consent was obtained from each pregnant woman involved in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Dominguez, L.J.; Faruggia, M.; Yimone, N.; Barbagallo, M. Vitamin D sources, Metabolism, and Deficiency. Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* **2021**, *11*, 255. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38932115/> (accessed on 20 April 2023). [CrossRef] [PubMed]
- Mattagh, A.; Davoodvand, A.; Saleh, S.S. Association between vitamin D level in mother's serum and the level of vitamin D in the serum of pre-term infants. *BMC Public Health* **2023**, *23*, 97. Available online: <https://link.springer.com/doi/10.1186/s12889-023-03874-0> (accessed on 2 March 2023). [CrossRef] [PubMed]
- Khalaf, M. *The Impact of Air Pollution on Health, Economy, Environment and Agricultural Sources*; InTech: Rijeka, Croatia, 2011; ISBN 978-953-307-238-0.
- Hosseiniyeh, R.; Puz, S.J.; Heibandah, M.; Moghbel, N.; Asghari, S.; Azizi, F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross-sectional study. *BMC Public Health* **2020**, *19*, 318. Available online: <https://rc.lib.uma.edu/2020/04/> (accessed on 29 August 2023). [CrossRef] [PubMed]
- Farah, A.; Abouamer, M. Transient osteoporosis of the hip: Physicians the occupation of at risk. *Clin. Case Rep.* **2021**, *9*, e03968. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3469446/> (accessed on 15 October 2021). [CrossRef] [PubMed]
- Asadi-Pooya, A.; Graves, L.; Greene, L.W. Transient osteoporosis of the hip: Review of the literature. *Osteoporos. Int.* **2017**, *28*, 885–896. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2831897/> (accessed on 1 June 2023). [CrossRef] [PubMed]
- Lo, T.; Wu, T.; Li, B.; Ding, D. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Tzu Chi Med. J.* **2019**, *31*, 201–206. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967246/> (accessed on 1 October 2019).
- Amegah, A.K.; Klevo, M.K.; Wagner, C.L. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0173485. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2806225/> (accessed on 17 March 2017). [CrossRef] [PubMed]
- Ureña, R.R.; Thorp, J.M. Vitamin D in Pregnancy: Current concepts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **2012**, *24*, 57–64. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2232773/> (accessed on 1 March 2021). [PubMed]
- Shaker, A.B.; Kesteven, B.; Levin, G.; Hedraji, A.N.; Parry, B.M.; Szosvick, D.S.; de Boer, L.J. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study. *Am. J. Epidemiol.* **2014**, *174*, D63–D72. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2211244/> (accessed on 15 December 2013). [PubMed]
- Yalavardi, A.; Vlachogianni, T.; Loupas, S.; Rontzikis, C. Atmospheric Pollution in Urban Areas of Greece and Economic Crisis: Trends in Air Quality and Atmospheric Pollution Data, Research and Adverse Health Effects. **2015**. Available online: <https://www.researchgate.net/publication/280496107> (accessed on 1 November 2023).
- Yenig, Z.S.; Arsan, K.; Choudhury, S.; Lelevel, J. COVID-19 lockdowns cause global air pollution declines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 8984–8990. [CrossRef] [PubMed]
- Grivas, G.; Athanasiopoulos, E.; Kakouli, A.; Bakoyi, J.; Liakakou, E.; Stavroulas, I.; Kalkasouras, E.; Bougiatiou, A.; Katsanika, D.G.; Rantmet, M.; et al. Integrating in situ Measurements and City Scale Modelling to Assess the COVID-19 Lockdown Effect on Emissions and Air Quality in Athens, Greece. *Atmosphere* **2020**, *11*, 1178. [CrossRef]

14. 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. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *93*, 1911–1930. Available online: <https://pubs.endo.rg.org/1161666> (accessed on 1 July 2023). [PubMed]
15. Ameen, K.; Schenk, M.; Hoffmann, M.; Neuwirth-Sommeregger, S.; Kosterhagen, M.; Berisha, A.T.; Mattiazzi, G.; Pilz, S.; Male, O. Vitamin D deficiency 2023: An update on the current status worldwide. *Exp. J. Clin. Nutr.* **2023**, *7*, 148–153. Available online: <https://pubs.endo.rg.org/1161666> (accessed on 1 November 2023). [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

Are Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels a Predisposing Risk Factor for Neonatal Growth? A Cross-Sectional Study

Artemisia Kokkinari *, Maria Dagla , Evangelia Antoniou , Aikaterini Lykeridou and Georgios Iatrakis

Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, 12243 Athens, Greece; mariadagla@uniwa.gr (M.D.); lianton@uniwa.gr (E.A.); klyker@uniwa.gr (A.L.); giatrakis@uniwa.gr (G.I.)

* Correspondence: akokkinari@uniwa.gr; Tel.: +30-6942265122

Abstract: Background: Neonatal bone mass may potentially be influenced by existing maternal vitamin D (25(OH)D) levels. Few studies evaluated maternal vitamin D deficiency (VDD) with neonatal anthropometrics such as weight, height and head circumference (HC), especially in Greece, which is a Mediterranean country with plenty of sunshine and consequently benefits the synthesis of 25(OH)D. We investigated this potential association in Greece, taking into account the administration or not of prenatal vitamin D supplements. The purpose of our study is to ascertain if there is a possible association between maternal VDD and neonatal specific anthropometric characteristics (weight, height and HC) at birth. If this is confirmed by future clinical studies, it would be of interest to develop a prenatal pregnancy selection program that would detect VDD early or during pregnancy in order to improve fetal-neonatal development in a Mediterranean country like ours. Methods: We performed a cross-sectional study on 248 early early term infants (after 37 + 0 to 38 + 6 weeks of gestation) but also on full-term infants (after 39 to 40 weeks of gestation) and their Greek mothers from September 2019 to January 2022. Blood samples of 25(OH)D were taken from the mother at the beginning of labor and cord blood was taken from the newborn. Pregnant women were divided into two groups: those who received or did not receive a normal dose of calcium (500 mg/day) and vitamin D supplements (400–800 IU/day) as instructed by their treating physicians. Results: Our findings revealed a positive association between maternal VDD and low neonate birth weight (LBW) in women receiving vitamin D during pregnancy and no association between maternal VDD and neonatal height or head circumference (HC) at birth. Conclusions: Overall, this study highlighted the association between maternal VDD at the end of gestation and LBW neonates born to mothers who received vitamin D supplementation. We did not find any correlation in two of the three somatometric characteristics studied, height and HC. In any case, more clinical studies are needed to further corroborate any potential association of maternal VDD with other neonatal somatometric characteristics.

Keywords: pregnancy; maternal 25(OH)D concentrations; neonatal 25(OH)D concentrations; fetal blood; vitamin D deficiency; somatometric characteristics



Citation: Kokkinari, A.; Dagla, M.; Antoniou, E.; Lykeridou, A.; Iatrakis, G. Are Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels a Predisposing Risk Factor for Neonatal Growth? A Cross-Sectional Study. *Clin. Pract.* 2024, 14, 265–279. <https://doi.org/10.3390/clinpract14010021>

Academic Editor: Giustino Varrassi

Received: 2 January 2024

Revised: 29 January 2024

Accepted: 1 February 2024

Published: 5 February 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Vitamin D (25(OH)D) requirements during pregnancy are greater, as evidenced by the physiologically higher levels of 1,25(OH)₂D, the major circulating form of vitamin D, seen in the second and the third trimesters of pregnancy [1]. We know that pregnancy modifies maternal levels of 25(OH)D and maternal calcium, with the ultimate goal of fetal calcium homeostasis. When maternal levels of 25(OH)D are insufficient, levels of maternal parathyroid hormone (PTH) increase to stimulate the bone absorption of fetal calcium and maintain its levels so as to cover the developing fetus [2]. Maintaining calcium concentrations in pregnancy is vital, as it appears to play an important role in fetal bone development. However, the effect of vitamin D supplementation on fetal bone development during pregnancy is unclear [3]. Although most observational studies recognize the

important role of vitamin D in pregnancy and the possibility that vitamin D deficiency (VDD) is responsible for the unwanted complications of pregnancy, both in the mother and in the newborn [4], more clinical studies are needed, which may indicate the role of maternal 25(OH)D levels in the anthropometric characteristics of the newborn.

The results of a Greek study by Papadakis et al. [5] showed a seasonal variance of serum 25(OH)D concentrations in Athens, Greece, 37.9° north (N) of the Equator. Given this condition, the lowest 25(OH)D levels in serum concentrations are observed during the winter and early spring months. Greece extends between latitudes 34° and 42°, and the climate is typical of the Mediterranean region, with mild and rainy winters, relatively hot and dry summers and abundant sunshine during most of the year (Hellenic National Meteorological Service/HNMS) [6]. From a climatic point of view, the year can be divided into two main seasons: the cold and rainy season that lasts from mid-October to the end of March and the hot and dry season that lasts from April to October. Precipitation, even during the winter season, does not last for many days, and neither does the sky remain cloudy for long. Winter storms often cease in January or on the first days of February at the latest and are succeeded by sunny days, known since ancient times as the Halcyon Days. Therefore, the weak effect of sunlight, for the given latitude of Athens, could be a possible explanation for why serum 25(OH)D levels are higher in February compared to January and March. Full cloud cover reduces UV energy by 50%. Shade, including that from severe pollution, reduces UV energy by 60% (Hellenic National Meteorological Service/HNMS) [6]. Hosseini et al. [7], who tried to determine whether air pollution and low ground levels of UVB light (UVB; 290–315) can deteriorate the body's vitamin D status in healthy women, saw that living in a polluted area plays a significant independent role in VDD and, hence, where they reside can potentially be one of the main influencers of vitamin D status in women. Season, time of day, cloud cover, smog, skin melanin content and sunscreens are among the factors that influence UV exposure and vitamin D synthesis [8]. Inadequate radiation or the insufficient cutaneous absorption of UVB is one of the cardinal causes of VDD [7]. There are a lot of studies that dealt with the seasonal variations of serum 25(OH)D and its correlation with UV radiation dose [9] but also with physical activity [10]. However, there are quite a few studies that claimed that the prevalence of VDD had no seasonal variation and remained stable, even in a sunny climate [9,11,12]. The results of the epidemiological study by Xyda et al. [13] demonstrate the burden of 25(OH)D deficiency in two sunny Mediterranean countries, Greece and Cyprus. They showed that the prevalence of VDD is extremely high in both population samples. The study by Dimakopoulos et al. [14] assessed the vitamin D status of the adult Greek population in relation to dietary intake, sun exposure and other factors, using data from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). To our knowledge, this was the first study that aimed to identify factors associated with 25(OH)D concentration < 20 ng/mL in Greek adults. The HNNHS measurements showed that despite the abundant sun in Greece, 36% of adults had an insufficient concentration of 25(OH)D in serum (12–19.9 ng/mL), and 28.8% had an insufficient concentration, i.e., a concentration < 20 ng/mL. Many factors that could help improve vitamin D status were modifiable, including weight management, increased physical activity, skin exposure to sunlight and the use of supplements. Despite the study's null findings between serum 25(OH)D concentration and dietary vitamin D intake, the latter was extremely low in almost the entire population, so they concluded that efforts to increase vitamin D intake are also required. Consequently, food fortification and vitamin D supplements are two options towards that goal. In addition, longer but safe sun exposure could offer an additional effective and low-cost strategy for VDD prevention.

In 2010, the Food and Nutrition Board at the Institute of Medicine of the National Academies established that an adequate intake of vitamin D during pregnancy was 600 international units (IU) per day [15]. Most prenatal vitamins typically contain 400 IU of vitamin D per tablet [15]. The authors of a recent clinical report from the Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics suggested that a daily intake higher than that recommended by the Food and Nutrition Board may be needed to maintain

maternal 25(OH)D sufficiency [15]. Although data on the safety of higher doses are lacking, most experts agree that supplemental vitamin D is safe in dosages up to 4000 IU per day during pregnancy or lactation. Recommendations concerning routine vitamin D supplementation during pregnancy beyond that contained in a prenatal vitamin should await the completion of ongoing randomized clinical trials [15]. The Greek National Nutrition Guide for pregnant and lactating women of the Institute of Preventive Environmental and Occupational Medicine warns about the need to take a vitamin D supplement during pregnancy; the WHO mentions the possibility of using a vitamin D supplement to adequately cover the intake of the above vitamin (FAO/WHO, 2004) [16].

The review by Harvey et al. [17] showed a modest positive association between maternal 25(OH)D levels and neonatal birth weight based on three observational studies. The study by Khalessi et al. [18] claimed that maternal VDD may increase the risk of having a low birth weight (LBW) neonate, and therefore, modifying maternal nutrition behavior and vitamin D levels could be beneficial to prevent LBW neonates. The study by Dalgard et al. [19] investigated whether insufficient cord 25(OH)D levels during early development could potentially negatively affect offspring development. They argued that umbilical cord 25(OH)D concentrations were positively related to neonatal length but not to birth weight and head circumference (HC). Neonates whose umbilical 25(OH)D concentrations were <12 nmol/L were 0.49 cm shorter than neonates with umbilical 25(OH)D levels >50 nmol/L (95%CI: -0.85 – 0.12). Another clinical study by Moradi et al. [20] showed that mothers of newborns with HC <33 cm had significantly lower 25(OH)D levels compared to mothers of newborns with normal HC ($p = 0.007$). A cross-sectional study, similar to ours, by Viljakainen et al. [21] determined the association of mothers' vitamin D status with bone variables of their newborns in order to assess whether maternal vitamin D status is prognostic to neonatal skeletal development. Their results suggested that maternal vitamin D status affected bone mineral accrual, such as bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC) and the cross-sectional area (CSA) of their fetus during the intrauterine period and influenced bone size of their neonates. Kılıcaslan et al. [22], who also evaluated the association of maternal 25(OH)D levels with neonatal parameters at birth, argued that the height ($p = 0.004$), HC ($p = 0.003$) and chest circumference ($p = 0.005$) of newborns whose mothers received vitamin D supplementation was higher compared to mothers who did not. This appears to be explained by the fact that maternal 25(OH)D levels were significantly higher in pregnant women who received vitamin D supplementation during pregnancy ($p < 0.001$). The clinical study by Motamed et al. [4] evaluated the effectiveness of vitamin D supplementation of 1000 IU and 2000 IU in pregnancy in modulating maternal 25(OH)D levels, 25(OH)D concentrations in the umbilical cord, inflammatory biomarkers and adverse maternal–neonatal outcomes. Pregnant women receiving a 2000 IU vitamin D supplement gave birth to infants with significantly higher weight, length and HC compared to those infants whose mothers received a 1000 IU vitamin D supplement. However, in this study, maternal 25(OH)D was assessed not at birth but at the beginning of pregnancy and at 32 weeks of gestation. Vafaei et al. [3] evaluated the effect of low-dose vitamin D supplementation during pregnancy on fetal bone anthropometric aspects. They compared giving pregnant women vitamin D supplementation of either 1000 IU/day or placebo/day. What they found was that there was no statistically significant difference between the two doses in the cephalic length (CRL) ($p = 0.93$) and fetal thigh length (FL) ($p = 0.54$) of the newborns in the first trimester of pregnancy. However, there was a statistically significant difference in higher measures of these characteristics in the second and third trimesters of pregnancy ($p < 0.001$) in newborns whose mothers received a vitamin D supplement of 1000 IU compared with those whose mothers received a placebo.

In contrast to all of the above, Thompson et al. [23], who assessed the causal effects of maternal 25(OH)D levels and calcium supplementation on offspring birth weight in pregnancy, found no effect on birth weight in otherwise healthy neonates. The study by Almidani et al. [24] reached a similar conclusion; the association of neonatal birth weight with maternal 25(OH)D levels during pregnancy was statistically insignificant for both early term (after 37 + 0 to 38 + 6 weeks of gestation) and full-term infants (after 39 to 40 weeks

of gestation). The clinical study by Hajhashemi et al. [25] tested the administration of a higher vitamin D dose supplement of 4000 IU/day for 10 weeks in pregnant women with VDD. They argued that although a higher dose supplement was clearly more beneficial than sun exposure (30 min daily on 30% of body surface area, in direct sunlight, summer, from 10 a.m. to 4 p.m.) in increasing maternal levels of 25(OH)D ($p < 0.001$), it did not appear to be associated with a difference in the height ($p = 0.118$), weight ($p = 0.245$) and HC ($p = 0.681$) of the newborn. The study by Gale et al. [26] suggested that exposure to higher maternal concentrations of 25(OH)D during pregnancy (>75 nmol/L) does not influence the neonate's growth. It is worth mentioning that a clinical study by Aji et al. [27], based on its findings, may change the conditions in prenatal control after further research. The study by Aji et al. [27] examined the interaction between genetic variants involved in vitamin D synthesis and metabolism with maternal levels of 25(OH)D on neonatal anthropometric characteristics. This study showed that there was no significant relationship between maternal levels of 25(OH)D and anthropometric characteristics of the newborn ($p > 0.05$). However, when calculated and studied simultaneously, the genetic risk score (GRS) showed a statistically significant association with maternal levels of 25(OH)D in the third trimester of pregnancy ($p = 0.004$). And while the association of GRSs and anthropometric measurements did not exist alone, there was an interaction of GRSs and maternal 25(OH)D levels on neonatal HC ($p = 0.030$). Mothers of infants with an HC < 35 cm had significantly lower 25(OH)D levels if they carried >4 alleles compared to those who carried <3 .

This observational study aims to evaluate any likely correlation between maternal VDD and neonatal anthropometrics (weight, height and HC) at birth while simultaneously evaluating the corresponding effects of vitamin D intake on this potential association by examining the samples of pregnant Greek women and their neonates, who benefited from the sun and Greece's Mediterranean climate.

2. Materials and Methods

The present study is a cross-sectional, observational study that was conducted from September 2019 to January 2022 at the Tzaneio General Hospital of Piraeus. Criteria for participation in the present study were pregnant Greek women (≥ 37 weeks of gestation) giving birth at the Obstetrics and Gynecology clinic of the Tzaneio General Hospital of Piraeus who had a singleton live birth. Exclusion criteria were women taking medications that could potentially affect vitamin D levels (corticosteroids, anti-epileptics, anti-tuberculosis, anti-fungals) or those receiving higher doses of 25(OH)D supplementation (>800 IU). Pregnant women with a known medical history of rheumatoid arthritis, thyroid, parathyroid or adrenal disorders, liver or kidney failure, metabolic bone disease, type 1 DM and malabsorption (pancreatic failure, fibrocystic disease, celiac disease) were also excluded. This study was designed to describe if there is a possible association between maternal VDD and neonatal neonatal-specific anthropometric characteristics (weight, height and HC) at birth, taking into account the administration or not of prenatal vitamin D supplements.

Data were collected from 248 healthy Greek mother–newborn pairs at birth. We performed a study on 248 early-term infants (after $37 + 0$ to $38 + 6$ weeks of gestation), but also in full-term infants (after $39 + 0$ to 40 weeks of gestation) and their Greek mothers in order to reveal any association between maternal VDD and neonatal specific anthropometric characteristics (weight, height and HC). The study was performed on maternal blood samples at the scheduled time of laboratory tests that are always performed before delivery and cord blood from the newborn immediately after ligation at the end of labor. A total of 5 mL of both mother's and neonate's cord blood were collected, labeled and sent to laboratory to measure 25(OH)D levels. The analysis of maternal 25(OH)D levels was a single test and was conducted only on the day of the delivery. We did not analyze maternal 25(OH)D levels at the beginning or throughout pregnancy. All collected blood samples were processed within the collection day. Both the maternal and neonatal blood samples were sent to the biochemistry laboratory of the Tzaneio General Hospital of Piraeus to

measure 25(OH)D levels. We used a 25(OH)D ELISA kit, which was a complete kit for the quantitative determination of 25(OH)D in human plasma and serum samples.

The sample size was initially determined to achieve its main objectives. The representativeness of the sample, not its size, is the most important measure and offers an increase in the degree of validity and reliability of a study [28]. More specifically, certain statistical rules were followed to ensure that the sample size was sufficient to perform the necessary statistical analyses that might show associations between maternal 25(OH)D levels and neonatal anthropometric characteristics. A sample of four hundred people would have been ideal; however, we settled for a sample of 250 people, not only because of the limited deliveries of our clinic but also because of the limited budget of the hospital and their subsequent inability to provide us with more than 500 kits to measure serum 25(OH)D. The evaluation of maternal/neonatal vitamin D concentrations was made according to the American Endocrine Society. All mothers were grouped according to 25(OH)D levels into those with (a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (>30 ng/mL) [29], (b) a deficiency of vitamin 25(OH)D (21–29 ng/mL) [29], (c) a lack of vitamin 25(OH)D (<20 ng/mL) [29]. Here, perhaps there is another category (d) of severe vitamin deficiency 25(OH)D (<12 ng/mL) that could be added, given a review by Amrein et al. [30], which informed the current situation worldwide, regarding 25(OH)D and the risks arising from its severe lack, with a dramatic increase in the risk of mortality, infections but also many other diseases [30]. The newborns of the mothers of each category were also divided into newborns with (a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (>30 ng/mL) [31], (b) vitamin 25(OH)D deficiency (16–29 ng/mL), (c) a lack of vitamin 25(OH)D (<15 ng/mL) [31], again according to the adequacy criteria of the American pediatric endocrine society. As with the adults, one more category could be added, (d) severe vitamin deficiency 25(OH)D (≤ 12.5 ng/mL) [32] or 25(OH)D (<10 ng/mL), given the most recent review of Bragger et al. [33] in which 25(OH)D levels in 248 maternal blood samples and cord blood levels of their newborns were studied. Maternal VDD was defined for values < 30 ng/mL, while values of ≥ 30 ng/mL were defined as adequate. Each mother's results were accompanied by a detailed medical and personal questionnaire. Immediately after delivery, the somatometric characteristics of the newborn were collected. The recorded value of each neonatal's somatometric characteristic was the average of three measurements taken either with a tape measure for the height and HC or with a well-calibrated scale for neonatal birth weight. Accurate measurement of birth weight required that neonates be weighed within one hour of birth. All measurements were made by midwives immediately after labor. The height of the neonate was measured from the top of their head to the bottom of one of their heels, while HC, the occipitofrontal circumference, was measured from above the supra-orbital ridge and around the occipital prominence. All other information related to the presence or absence of factors influencing the possible relationship of maternal VDD with neonate's somatometric characteristics were drawn from a detailed medical history and a personal questionnaire that, as mentioned, accompanied each mother's results. Maternal medical history included the presence or absence of GDM; preexisting diseases such as rheumatoid arthritis, thyroid, parathyroid or adrenal disorders, liver or kidney failure, metabolic bone disease, type 1 DM and malabsorption (pancreatic failure, fibro-cystic disease, celiac disease) that could potentially affect vitamin D levels; intake of any medication during and outside pregnancy; changes in maternal weight and body mass index (BMI) during pregnancy; intake or not of vitamin D supplements as well as possible complications of the present pregnancy.

Investigation was carried out to understand if maternal VDD is an independent risk factor (RF) for reduced fetal–neonatal growth. Pregnant women received or did not receive a prenatal supplementation with a regular dose of calcium (500 mg/day) and vitamin D (400–800 IU/day), as instructed by their treating physicians. In our study, some of the doctors in our clinic administered vitamin D, and some did not. Under no circumstances were we able to modify this practice, which is in accordance with the guidelines of the Greek Ministry of Health that states that doctors may administer vitamin D supplements as required [16]. The only thing we did was to record which women

took supplements. Immunological tests were used to measure maternal blood 25(OH)D levels. For this reason, we divided our sample into two groups: pregnant women who received vitamin D supplements and pregnant women who did not receive vitamin D supplements during pregnancy. After that, we examined the correlation of each of the somatometric characteristics with maternal VDD separately in each group. In order to find if there is a correlation, we used the Chi-square test to examine whether exposure to a risk factor (RF) leads to a particular outcome. We hypothesized that the RF is maternal VDD, and the outcome is either the birth of low birth weight (LBW) neonates or the birth of neonates with low height (<47 cm) or neonates with small HC (<33 cm). LBW neonates refer to neonates with birth weights <2500 g. These neonates may be small for gestational age (GA) or have intrauterine growth restriction. Obviously, there are other factors besides maternal VDD that may have led to reduced somatometric characteristics, such as the presence of gestational diabetes mellitus (GDM), maternal BMI at the beginning of pregnancy, weight gain during pregnancy, the sex of the child, smoking, caffeine intake, physical exercise of the pregnant woman, maternal age, father's height, socioeconomic status and neonatal's 25(OH)D levels. All these factors were studied by multiple regression analysis to explain the statistical probability of each factor acting on the specific studied anthropometric characteristic.

Data were processed using IBM SPSS Statistics 26 software. Results of maternal and neonatal 25(OH)D levels are presented as means \pm standard deviations (SD) or by frequencies and percentages. First of all, the study evaluated the mean maternal serum vitamin D level in all Greek mothers. As we said, depending on the mother's 25(OH)D level, all mothers were categorized into adequate, deficient, severely deficient and lack of 25(OH)D. The Chi-square test was applied where applicable. We used Chi-square test to find out if maternal vitamin D intake during pregnancy (after 20 weeks of gestation) affects the somatometrics of the newborn (neonatal weight, height and head circumference). We then divided our sample into two groups of pregnant women who received vitamin D 400–800 IU and those who did not. We sought whether exposure of the newborn to maternal VDD results in lower body weight, smaller HC or smaller height of newborns in each group separately. We also used Chi-square test to determine if the factors from the above association are associated. Therefore, in the group where pregnant women were receiving vitamin D, we performed three different Chi-square tests for each one of the three somatometric characteristics of neonates to be examined, and similarly, three tests were examined, respectively, for each newborn somatometric characteristic in the group of mothers who did not receive vitamin D. As maternal VDD we defined 25(OH)D levels (<30 ng/mL) and as adequacy levels (\geq 30 ng/mL). We sought to find whether there were significant statistical differences between maternal VDD and neonates with height < 47 cm or neonates with height \geq 47 cm, neonates with head circumference (HC) <33 cm or neonates with HC \geq 33 cm and neonates with birth weight < 2500 g and \geq 2500 g. Multiple regression analysis was used to assess the statistical significance of other factors beyond maternal VDD and vitamin D intake that may also influence somatometric characteristics. These analyses were recorded in three separate tables. Each analysis had a different anthropometric characteristic (weight, height and head circumference) as a dependent variable. The independent, dichotomous variables we included in each table were the presence or absence of GDM, maternal BMI at the beginning of pregnancy (<25 or >25), weight gain during pregnancy (>14 kg or <14 kg), maternal vitamin D intake (yes, no), maternal 25(OH)D (>30 ng/mL or <30 ng/mL), neonatal 25(OH)D (>30 ng/mL or <30 ng/mL), gender of the child (male, female), smoking (yes, no), caffeine intake (yes, no), physical activity of the pregnant woman (increased, decreased), mother's age (>35 years, <35 years), father's height (>1.75 cm, <1.75cm) and economic status (good, poor). Maternal BMI was calculated from weight and height measurements recorded on their first and last visit to our hospital. According to the criteria of the WHO [34], normal BMI was (<25), overweight was (25–30) and obese was (>30). Pregnant women received or did not receive a regular dose of calcium (500 mg/day) and vitamin D (400–800 IU/day) supplementation,

according to the instructions of their treating physicians. The personal questionnaire included maternal demographic and phenotypic characteristics, maternal dietary habits, smoking, caffeine intake, physical activity, educational level, socioeconomic status and husband's height. The result of the analysis in each table could predict the probability of each independent variable influencing the respective anthropometric characteristics. To determine the statistical significance of each independent variable, the p value was considered. All p -values less than 0.05 ($p \leq 0.05$) were defined as statistically significant.

3. Results

Based on our sample, the percentage of clinical hypovitaminosis 25(OH)D, including a lack (<20 ng/mL) and severe deficiency (<12 ng/mL) of 25(OH)D, in mothers in Greece was found to be 58% (143/248). If we add the simple deficiency of 25(OH)D (<30 ng/mL), 25% (62/248), total maternal VDD increases to 83%, while only the remaining 17% of pregnant women samples exhibited 25(OH)D adequacy. Both maternal and neonatal 25(OH)D levels benefited from prenatal supplemental vitamin D intake. The mean of maternal and neonatal 25(OH)D concentrations in women who received vitamin D prenatally were 26.92 ± 12.43 ng/mL and 18.10 ± 8.24 ng/mL, respectively, vs. 16.92 ± 9.57 ng/mL and 12.64 ± 8.06 ng/mL in women and newborns who did not receive vitamin D.

Our study revealed no association between maternal VDD and neonatal height or HC. More specifically, maternal VDD does not appear to be associated with a reduction in neonatal HC at birth. The association of maternal vitamin D status (VDD or not) with neonatal HC (<33 or ≥ 33) immediately after delivery is demonstrated in Table 1. In the group of mothers who received vitamin D supplementation during pregnancy ($n = 83$) and had maternal VDD, 16 neonates were born with HC < 33 cm compared with 41 cases with HC ≥ 33 cm. A Chi-square test analysis gave a p -value ($p = 0.172$) $> 0.05\%$. In the group of mothers who did not receive vitamin D supplementation during pregnancy ($n = 165$) and had maternal VDD, 40 neonates were born with HC < 33 cm compared with 108 cases with HC ≥ 33 cm. The Chi-square test analysis gave a p -value ($p = 1$) $> 0.05\%$. Based on the p values of the Chi-square tests, we could not reject the null hypotheses, and therefore, we accepted that maternal VDD does not lead to a reduced HC of newborns for both groups. Similarly, maternal VDD does not appear to be associated with reduced height at birth. The association of maternal vitamin D status (VDD or not) with neonatal height (<47 cm or ≥ 47 cm) immediately after delivery is shown in Table 2. In the group of mothers who received vitamin D supplementation during pregnancy ($n = 83$) and had maternal VDD, 6 neonates were born with reduced height < 47 cm compared with 51 cases with neonatal height ≥ 47 cm. A Chi-square test analysis gave a p -value ($p = 0.462$) $> 0.05\%$. Thus, we could not reject the null hypothesis and, therefore, accepted that maternal VDD does not lead to reduced neonatal height at birth in infants of mothers who received vitamin D supplements during pregnancy. In the group of mothers who did not receive vitamin D supplementation during pregnancy ($n = 165$) and had maternal VDD, 15 neonates were born with neonatal height < 47 cm compared with 133 cases with HC ≥ 47 cm. A Chi-square test analysis gave a p -value ($p = 0.002$) $< 0.05\%$. That being the case, we initially rejected the null hypothesis and, therefore, accepted that maternal VDD leads to a reduced height in newborns at birth whose mothers did not receive vitamin D supplements during pregnancy. However, because the Odds Ratio was 1.133 and the 95% Confidence Interval (CI) was between 0.953 to 1.348, which included the value 1, we remained in the null hypothesis that there is a high probability that maternal VDD is not related to reduced height in newborns at birth whose mothers did not receive vitamin D supplements during pregnancy.

Table 1. Correlation of maternal VDD with neonatal head circumference (HC) in two different groups of mothers who took vitamin D supplements in pregnancy and mothers who did not.

Group of Mothers Who Received Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	2.612	1	0.106		
Continuity Correction	1.866	1	0.172		
Likelihood Ratio	2.556	1	0.110		
Fisher's Exact Test				0.135	0.087
Linear-by-Linear Association	2.581	1	0.108		
No. of Valid Cases	83				
Group of Mothers Who Did Not Receive Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	0.044	1	0.834		
Continuity Correction	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	0.043	1	0.836		
Fisher's Exact Test				0.781	0.517
Linear-by-Linear Association	0.043	1	0.835		
No. of Valid Cases	165				

Table 2. Correlation of maternal VDD with neonatal height in two different groups of mothers who took vitamin D supplements in pregnancy and mothers who did not.

Group of Mothers Who Received Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	1.177	1	0.278		
Continuity Correction	0.541	1	0.462		
Likelihood Ratio	1.117	1	0.291		
Fisher's Exact Test				0.308	0.227
Linear-by-Linear Association	1.163	1	0.281		
No. of Valid Cases	83				
Group of Mothers Who Did Not Receive Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	17.625	1	0.000		
Continuity Correction	9.170	1	0.002		
Likelihood Ratio	9.312	1	0.002		
Fisher's Exact Test				0.010	0.010
Linear-by-Linear Association	17.519	1	0.000		
No. of Valid Cases	165				

On the other hand, our study revealed a statistically significant relationship between maternal VDD and LBW neonates (Table 3). In our study, our findings demonstrated a positive association between maternal VDD and LBW neonates whose mothers received vitamin D during pregnancy. In the group of mothers who received vitamin D supplementation during pregnancy (n = 83) and had maternal VDD, 4 LBW neonates were born compared with 53 cases with normal birth weight ≥ 2500 g. A Chi-square test analysis gave

a p -value ($p = 0.001$) $< 0.05\%$. As a result, we rejected the null hypothesis and accepted that maternal VDD leads to LBW newborns whose mothers received vitamin D supplements during pregnancy. In the group of mothers who did not receive vitamin D supplementation during pregnancy ($n = 165$) and had maternal VDD, 0 newborns were born with a newborn weight < 2500 g compared with 17 cases with a newborn weight ≥ 2500 g. The Chi-square test analysis gave a p -value ($p = 0.352$) $> 0.05\%$. Therefore, we accepted that maternal VDD is not related to the birth weight of newborns born to mothers who did not receive vitamin D supplements during pregnancy.

Table 3. Correlation of maternal VDD with neonatal weight in two different groups of mothers who took vitamin D supplements in pregnancy and mothers who did not.

Group of Mothers Who Received Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	14.179	1	0.000		
Continuity Correction	10.947	1	0.001		
Likelihood Ratio	14.990	1	0.000		
Fisher's Exact Test				0.001	0.001
Linear-by-Linear Association	14.008	1	0.000		
No. of Valid Cases	83				
Group of Mothers Who Did Not Receive Vitamin D Supplements					
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi-Square	1.895	1	0.169		
Continuity Correction	0.867	1	0.352		
Likelihood Ratio	3.429	1	0.064		
Fisher's Exact Test				0.370	0.181
Linear-by-Linear Association	1.884	1	0.170		
No. of Valid Cases	165				

Although pregnant women's intake of vitamin D supplements during pregnancy increased their serum 25(OH)D levels, it was statistically significantly associated only with neonatal birth weight and not with neonatal birth height or HC. Through multiple regression analysis, we revealed the statistical possibility of factors other than maternal vitamin D intake that may be associated with neonatal anthropometric characteristics. Neonatal HC appeared to be related to initial pregnancy weight ($p = 0.032$), maternal weight gain ($p = 0.045$), husband's height ($p = 0.025$), child's gender ($p = 0.000$) and mother's activity ($p = 0.007$) (Table 4). Neonatal weight was statistically significantly associated with GDM ($p = 0.016$), child's gender ($p = 0.002$) and maternal weight at the beginning of pregnancy ($p = 0.013$) (Table 5). Finally, neonatal height was statistically significantly associated with GDM ($p = 0.02$) and neonatal sex (0.006) (Table 6).

Table 4. The descriptive statistics of head circumference (HC) with selected parameters.

	Dependent Variable: Head Circumference (HC)				
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Independent variables (Constant)	33.574	0.748		44.885	0.000
GDM	0.335	0.298	0.068	1.126	0.261
BMI beginning of pregnancy	-0.058	0.038	-0.237	-1.501	0.135

Table 4. Cont.

Dependent Variable: Head Circumference (HC)					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
maternal D	-0.255	0.283	-0.059	-0.903	0.368
neonatal D	-0.100	0.467	-0.013	-0.214	0.831
husband height	0.006	0.003	0.139	2.249	0.025
maternal age	0.120	0.195	0.037	0.616	0.538
weight gain in pregnancy	0.006	0.003	0.122	2.016	0.045
initial pregnancy weight	0.029	0.014	0.340	2.163	0.032
financial situation	-0.233	0.219	-0.069	-1.068	0.287
smoking	0.338	0.213	0.103	1.589	0.114
mother's activity	-0.975	0.361	-0.170	-2.705	0.007
child gender	-0.797	0.195	-0.248	-4.088	0.000
vitamin D intake	-0.033	0.213	-0.010	-0.154	0.878
caffeine	-0.315	0.210	-0.098	-1.503	0.134

The statistical significance is indicated in the table as positive when the *p*-value ≤ 0.05.

Table 5. The descriptive statistics of neonatal weight with selected parameters.

Dependent Variable: Neonatal Weight					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Independent Variables (Constant)	2986.019	267.694		11.155	0.000
GDM	259.427	106.671	0.152	2.432	0.016
BMI beginning of pregnancy	-23.166	13.767	-0.273	-1.683	0.094
maternal D	-21.490	101.254	-0.014	-0.212	0.832
neonatal D	65.106	167.211	0.025	0.389	0.697
husband height	0.954	1.003	0.061	0.951	0.342
maternal age	54.149	69.956	0.048	0.774	0.440
weight gain in pregnancy	0.876	1.091	0.050	0.803	0.423
initial pregnancy weight	12.207	4.862	0.406	2.511	0.013
financial situation	-136.430	78.236	-0.115	-1.744	0.083
smoking	44.758	76.106	0.039	0.588	0.557
mother's activity	-227.807	129.021	-0.114	-1.766	0.079
child gender	-214.013	69.779	-0.191	-3.067	0.002
vitamin D intake	109.121	76.250	0.096	1.431	0.154
caffeine	-61.784	75.049	-0.055	-0.823	0.411

The statistical significance is indicated in the table as positive when the *p*-value ≤ 0.05.

Table 6. The descriptive statistics of neonatal height with selected parameters.

Dependent Variable: Neonatal Height					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Independent Variables (Constant)	51.456	2.136		24.088	0.000
GDM	-1.067	0.830	-0.081	-1.285	0.020
weight gain in pregnancy	0.009	0.009	0.063	1.007	0.315
BMI beginning of pregnancy	0.015	0.043	0.022	0.343	0.732
maternal vitamin D	0.021	0.040	0.057	0.528	0.598
neonatal vitamin D	-0.013	0.053	-0.025	-0.239	0.812
financial situation	0.117	0.607	0.013	0.193	0.847
husband height	0.002	0.008	0.015	0.232	0.817
smoking	0.285	0.598	0.032	0.476	0.634
vitamin D intake	-0.077	0.613	-0.009	-0.126	0.900

Table 6. Cont.

	Dependent Variable: NeonatalHeight				
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
mother's activity	−3.962	1.004	−0.257	−3.948	0.080
child gender	−1.503	0.542	−0.174	−2.772	0.006
caffeine	−0.125	0.575	−0.014	−0.218	0.828
maternal age	0.576	0.546	0.067	1.055	0.293

The statistical significance is indicated in the table as positive when the p-value ≤ 0.05.

4. Discussion

Few studies evaluate maternal VDD with neonatal anthropometrics such as weight, height and HC in Mediterranean countries. This research was designed to investigate the maternal status of VDD at the time of delivery in healthy pregnant Greek mothers and to document whether this is related to the somatometric characteristics of their newborns. We also examined whether the above relationship is likely to be affected by prenatal vitamin D supplementation. In order to demonstrate the role of maternal VDD in the somatometric characteristics of newborns at birth, prospective clinical studies are definitely required to support or reject any conclusions of our research. If a correlation is proven between maternal VDD and neonatal somatometric characteristics, it would be of interest to develop a prenatal pregnancy selection program which will monitor and accordingly adjust VDD early or during pregnancy in order to improve fetal–neonatal development. Given the benefit of sunlight in vitamin D synthesis in a Mediterranean country like Greece, such a program would enable health professionals to correct the levels of vitamin D in pregnant women, if deemed necessary, through the recommendation of more appropriate vitamin D supplements. Contrary to expectations, a high prevalence of maternal VDD was seen in Greek women at birth. Furthermore, maternal VDD at birth did not appear to be related to the offspring's neonatal height and HC but probably only to their neonatal weight, measured immediately after birth.

Due to the nature of the study, some limitations should be considered. Because our study is a cross-sectional one, no causal relationships can be drawn. One of the main drawbacks of our study was a relatively small sample size. A sample of four hundred people would be ideal; however, we settled for a sample of 250 people, not only because of the limited deliveries at our clinic but also because of the limited hospital budget and their subsequent inability to provide us with more than 500 kits for measuring serum 25(OH)D. According to Gonsuch et al. [35], a sample size of one hundred individuals is considered necessary to perform factorial statistical analyses. Our sample selection may not be ideal, but it seems consistent with the sample size used by previous cross-sectional studies in a similar research field and topic, such as the study by Khalessi et al. [18] that was performed on 100 pregnant women at term and on 100 newborns born to these mothers, the study by Viljakainen et al. [21] that was performed on 125 pregnant women and their neonates and the study by Kilicaslan et al. [22] that was performed on 100 pregnant women and their 100 newborns. But because, according to McNutt [36], the sample size of a study depends on the incidence of the disease in the unexposed population, and because the incidence of VDD is considered quite high, our sample is again considered too small to answer the research questions, reduce errors and draw safe statistical conclusions, which can be generalized to the general population [37,38]. Furthermore, we did not measure maternal PTH, calcium and phosphorus values, which are related to 25(OH)D levels. Several other limitations that might have biased our results was the fact that the analysis of maternal 25(OH)D levels was a single test and was not conducted at the start or during pregnancy but only on the day of delivery and, as such, does not imply that the recorded levels are typical for the entire period of pregnancy. For example, other studies, such as that of Miliku et al. [39], examined whether maternal 25(OH)D levels in the second trimester of pregnancy

influenced fetal growth patterns and birth outcomes. Indeed, they suggested that when maternal 25(OH)D levels were low in the second trimester, fetuses had smaller HC, length and birth weight ($p < 0.05$) in the third trimester. In contrast, in our study, we found no relevant differences between maternal 25(OH)D levels and neonatal HC or neonatal height at birth, but we found a statistically significant association of maternal VDD with neonatal weight in measurements made at the end of pregnancy (for maternal 25(OH)D levels) and immediately after birth (for neonatal 25(OH)D levels). If more than one measurement of the maternal status of 25(OH)D was performed during pregnancy and not only at the time of delivery, a statistically significant association of maternal VDD with the other two neonatal characteristics (height and HC) under examination might have emerged. Another shortcoming of our study is that we did not perform a nutritional assessment of the pregnant mothers, as diet is one of the determinants of the condition of 25(OH)D levels. In addition, our doctors used low doses of (400–800 IU) vitamin D supplements. Although, in our study, we were able to find an association of maternal VDD at delivery only with neonatal birth weight, our finding seemed compatible with the study of Kılıcaslan et al. [22], who also evaluated the association of maternal 25(OH)D levels with neonatal parameters at birth and argued that height, HC and chest circumference of newborns whose mothers received vitamin D supplementation were higher compared to mothers who did not. This appears to be explained by the fact that maternal 25(OH)D levels were significantly higher in pregnant women who received vitamin D supplementation during pregnancy. It is likely that the ideal administered dosage of vitamin D and the correct timing of its initiation in pregnancy may have an important impact on newborn somatometry. If we had administered a higher dose of vitamin D supplementation, this could possibly have engendered changes in the rest of the somatometric characteristics of the newborn we were studying, as well as in further neonatal development. However, even Vaziri et al. [40], who evaluated the effect of vitamin D supplementation of 2000 IU in the mother–newborn pair in late pregnancy (at 26–28 weeks of gestation until delivery), did not find any effect on somatometric measurements of the newborns and in the bone mass improvement of the newborn. The review by Harvey et al. [17] showed a modest positive association between maternal 25(OH)D levels and neonatal birth weight based on three observational studies. Although there was modest evidence to support a relationship between maternal 25(OH)D levels and offspring birth weight, bone mass and serum calcium concentrations, these findings were limited by their observational nature (birth weight, bone mass) or the risk of bias and the low quality of the studies (calcium concentrations). Therefore, caution is advised when formulating final conclusions or generalizing our results.

5. Conclusions

Our study highlighted that maternal VDD in healthy pregnant Greek women at birth does not appear to play a statistically significant role in all the anthropometric characteristics we studied except for neonatal birth weight. We demonstrated a direct correlation between maternal VDD at the end of gestation and LBW neonates, indicating a positive connection between neonatal birth weight and serum 25(OH)D levels in mothers who received vitamin D supplementation. It was considered plausible that this occurred because vitamin D supplementation increased maternal 25(OH)D levels. Consequently, we observed that a possible correction of maternal 25(OH)D levels could prevent impaired neonatal growth. In any case, further prospective studies are needed to further clarify the specifics of the role of maternal VDD on neonatal somatometric characteristics and to determine the adequate values of 25(OH)D concentrations required during pregnancy, taking into account other factors that seem to influence fetal–neonatal growth. In such studies, the frequency, ideal dose and time of sampling play a decisive role, as well as increased sunshine.

Author Contributions: Conceived the topic, A.K.; retrieved the literature, A.K. and G.I.; visualization, A.K. and G.I.; investigation, A.K.; conceptualization and methodology, A.K. and G.I.; wrote the paper, A.K.; collected the results of the values of 25(OH)D, A.K.; resources, A.K. and G.I.; writing—original draft preparation, A.K.; writing—review and editing, A.K., M.D., E.A., A.L. and G.I.; data curation,

A.K., G.I., M.D. and E.A.; software, A.K.; validation, M.D., A.L., E.A. and G.I.; formal analysis, A.K.; supervision, A.L., M.D., E.A. and G.I.; project administration, A.K., M.D., A.L., E.A. and G.I.; funding acquisition, A.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Scientific Council Approval: The scientific council of Tzaneio Hospital, Piraeus, resulted from elections concluded on 28 March 2018 and was constituted in a body with Act Number 5844 of 29-3-2018 of the Director of the hospital. The scientific council, in accordance with strictly observing conditions of anonymity and the provisions of the General Data Protection Regulation, granted approval to carry out a sample check of vitamin D status in pregnant women. Approval Number/Date: This study design was approved by the scientific council of Tzaneio Hospital, Piraeus (No. 6/6 June 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent was obtained from each pregnant woman involved in the study to publish this paper.

Data Availability Statement: The data are not publicly available due to the Principle of Personal Data protection regulations but can be obtained upon a reasonable request to the corresponding author. Application number of Request to collect data: 7380/27 May 2019.

Acknowledgments: We sincerely thank the biochemical department of the Tzaneio General Hospital of Piraeus for the donation of five hundred serum 25(OH)D measurement kits.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Mithal, A.; Kalra, S. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **2014**, *18*, 593–596. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285272> (accessed on 1 September 2014).
- Roth, D.E.; Morris, S.K.; Zlotkin, S.; Gemand, A.D.; Ahmed, T.; Shanta, S.S.; Papp, E.; Korsiak, J.; Shi, J.; Islam, M.M.; et al. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 535–546. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089075> (accessed on 9 August 2018). [CrossRef]
- Vafaei, H.; Assadi, N.; Kasraeian, M.; Shahraki, H.R.; Bazrafshan, K.; Namaei, N.I. Positive effect of low dose vitamin D Supplementation on growth of fetal bones: A randomized prospective study. *Bone* **2019**, *122*, 136–142. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798000> (accessed on 1 May 2019). [CrossRef] [PubMed]
- Motamed, S.; Nikooyeh, B.; Kashanian, M.; Hollis, B.W.; Neyestani, T.R. Efficacy of two different doses of oral vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers and maternal and neonatal outcomes. *Matern. Child. Nutr.* **2019**, *15*, e12867. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250540> (accessed on 5 September 2019). [CrossRef] [PubMed]
- Papadakis, G.; Keramidis, I.; Kakava, K.; Pappa, T.; Villiotou, V.; Manitarou, P.; Kalaitzidou, S.; Triantafyllou, E.; Kaltzidou, V.; Pappas, A. Vitamin D and seasonal variation among Greek female patients with osteoporosis. *In Vivo* **2015**, *29*, 409–413. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977390> (accessed on 1 May 2015). [CrossRef] [PubMed]
- Hellenic National Meteorological Service/HNMS. Climatology, HNMS, Hellenic National Meteorological Service. 2015. Available online: <https://www.emy.gr> (accessed on 1 January 2024).
- Hosseiniapanah, F.; Pour, S.H.; Heibatollahi, M.; Moghbel, N.; Asefzade, S.; Azizi, F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross sectional study. *BMC Public Health* **2010**, *10*, 519. Available online: <https://ncbi.nlm.nih.gov/20799984> (accessed on 29 August 2010). [CrossRef] [PubMed]
- Heidari, B.; Mirghassemi, M.B.H. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Casp. J. Intern. Med.* **2012**, *3*, 535–540. Available online: <https://ncbi.nlm.nih.gov/24009930> (accessed on 1 September 2012).
- Costanzo, P.R.; Elias, N.O.; Rubinsztein, J.K.; Garcia Basa vilbaso, N.X.; Piacentini, R. Ultra violet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxy-vitamin D in healthy young adults in Buenos Aires. *Medicina* **2011**, *71*, 336–342. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893446> (accessed on 1 January 2024).
- Farrell, S.W.; Meyer, K.J.; Leonard, D.; Shuval, K.; Barkow, C.E.; Pavlovic, A.; DeFina, L.; Haskell, W.L. Physical Activity, Adiposity, and Serum Vitamin D Levels in Healthy Women: The Cooper Center Longitudinal Study. *J. Women's Health* **2022**, *31*, 957–964. [CrossRef] [PubMed]
- González-Parra, E.; Avila, E.J.; Mahillo-Fernández, I.; Lertisco, C.; Gracia, C.; Egido, J.; Ortiz, A.; Arduan, A.O. High prevalence of winter 25-hydroxyvitamin D deficiency despite supplementation according to guidelines for hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* **2012**, *16*, 945–951. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22644091> (accessed on 1 December 2012). [CrossRef]
- Kashi, Z.; Saeedian, F.S.; Akha, O.; Gorgi, M.A.H.; Emadi, S.F.; Zakeri, H. Vitamin D deficiency prevalence in Summer compared to Winter in a city with high humidity and sultry climate. *Endokrinol. Pol.* **2011**, *62*, 249–251. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717408> (accessed on 1 January 2024).

13. Xyda, S.E.; Kotsa, K.; Doumas, A.; Papanastasiou, M.; Samoufias, G.; Garyfallos, A.A. The prevalence of Vitamin D deficiency in a Greek and Cypriot population sample. *Endocr. Abstr.* **2018**, *56*, P212. Available online: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p212> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef]
14. Dimakopoulos, I.; Magriplis, E.; Mitsopoulou, A.-V.; Karageorgou, D.; Bakogianni, I.; Micha, R.; Michas, G.; Chourdakis, M.; Ntouriopi, T.; Tsaniklidou, S.-M.; et al. Association of serum vitamin D status with dietary intake and sun exposure in adults. *Clin. Nutr. ESPEN* **2019**, *34*, 23–31. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677707> (accessed on 1 December 2019). [CrossRef] [PubMed]
15. ACOG. Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy/ACOG, ACOG/Clinical 2011, Number 495 (Reaffirmed 2021). Available online: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2011/07/vitamin-d-screening-and-supplementation-during-pregnancy> (accessed on 1 January 2024).
16. Ministry of Health and Ministry of Education and Culture. National Nutrition Guide for Women, Pregnant and Breastfeeding, Institute for Preventive Environmental & Occupational Medicine, Prolepsis 1999 (Updated in 2014). Available online: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines/regions/countries/greece/fr/> (accessed on 1 January 2024).
17. Harvey, N.C.; Holroyd, C.; Ntani, G.; Javaid, K.; Cooper, P.; Moon, R.; Cole, Z.; Tinati, T.; Godfrey, K.; Dennison, E.; et al. Vitamin D Supplementation in pregnancy: A systematic review. *Health Technol. Assess.* **2014**, *18*, 1–190. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025896> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef] [PubMed]
18. Khalesi, N.; Kalani, M.; Araghi, M.; Farahani, Z. The relationship between Maternal Vitamin D Deficiency and Low Birth Weight Neonates. *J. Family Reprod. Health* **2015**, *9*, 113–117. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622309> (accessed on 1 July 2014). [PubMed]
19. Dalgard, C.; Petersen, M.S.; Steuerwald, U.; Weihe, P.; Grandjean, P. Umbilical Cord Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Relation to Birthweight, Head Circumference and Infant Length at Age 14 Days. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* **2016**, *30*, 238–245. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038010> (accessed on 1 May 2016). [CrossRef] [PubMed]
20. Moradi, A.; Zadeh, F.S. The relationship between maternal vitamin D level with infants' birth-weight, height and head circumference at birth. *J. Pren. Epidemiol.* **2020**, *5*, e17. Available online: https://www.researchgate.net/publication/354567402_The_relationship_between_maternal_vitamin_D_level_with_infants%27%80%99_birth_weight_height_and_head_circumference_at_birth (accessed on 1 January 2020). [CrossRef]
21. Viljakainen, H.T.; Saario, E.; Hytirannti, T.; Miettinen, M.; Surcel, H.; Mäkitie, O.; Andersson, S.; Laitinen, K.; Lamberg-Allardt, C. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 1749–1757. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139235> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef] [PubMed]
22. Kılıcaslan, A.O.; Kutlu, R.; Kılınç, I.; Özberk, D.I. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2018**, *31*, 1727–1734. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475394> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef]
23. Thompson, W.D.; Tyrrell, J.; Borges, M.C.; Beaumont, R.N.; Knight, B.A.; Wood, A.R.; Ring, S.M.; Hattersley, A.T.; Freathy, R.M.; Lawlor, D.A. Association of maternal circulating 25(OH)D and calcium with birth weight: A mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002828. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211782> (accessed on 1 April 2010). [CrossRef]
24. Almidani, E.; Barkoumi, A.; Elsaaidawi, W.; Al Aliyan, S.; Kattan, A.; Alhazzani, F.; Jabr, M.H.; Binmanee, A.; Alsahan, N.; Alazmeh, S. Maternal Vitamin D levels and Its Correlation with Low Birth Weight in Neonates: A Tertiary Care Hospital Experience in Saudi Arabia. *Cureus* **2021**, *13*, e14528. Available online: <http://www.cureus.com/articles/54013-maternal-vitamin-d-levels-and-its-correlation-with-low-birth-weight-in-neonates-a-tertiary-care-hospital-experience-in-saudi-arabia#!> (accessed on 16 April 2021). [CrossRef]
25. Hajhasshemi, M.; Khorsandi, A.; Haghollahi, F. Comparison of sun exposure versus vitamin D supplementation for pregnant women with vitamin D deficiency. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2019**, *32*, 1347–1352. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141476> (accessed on 1 April 2019). [CrossRef] [PubMed]
26. Gale, C.R.; Robinson, S.M.; Harvey, N.C.; Javaid, M.K.; Jiang, B.; Martyn, C.N. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2008**, *62*, 68–77. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311057> (accessed on 1 January 2008). [CrossRef]
27. Aji, A.S.; Erwinda, E.; Rasyid, R.; Yusrawati, Y.; Malik, S.G.; Alathari, B.; Lovegrove, J.A.; Lipoeto, N.I.; Vimalaswaran, K.S. A genetic approach to study the relationship between maternal Vitamin D status and newborn anthropometry measurements: The vitamin D pregnant mother (VDPM) cohort study. *J. Diabetes Metab. Disord.* **2020**, *19*, 91–103. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32548071> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef] [PubMed]
28. Sarma, S.K.; Mudgal, S.K.; Thakur, K.; Gaur, R. How to calculate sample size for observational and experimental nursing research studies? *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* **2020**, *10*, 1–8. [CrossRef]
29. 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. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368> (accessed on 1 July 2011). [CrossRef] [PubMed]

30. Amrein, K.; Scherkl, M.; Hoffmann, M.; Neuwersch-Sommeregger, S.; Köstenberger, M.; Berisha, A.T.; Martucci, G.; Fliz, S.; Malle, O. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2020**, *74*, 1498–1513. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959942> (accessed on 1 January 2024). [CrossRef] [PubMed]
31. Surve, S.; Chauhan, S.; Amdekar, Y.; Joshi, B. Vitamin D deficiency in Children: An update on its Prevalence, Therapeutics and Knowledge gaps. *Indian J. Nutri.* **2017**, *4*, 167. Available online: <https://opensciencepublications.com> (accessed on 1 January 2024).
32. Misra, M.; Pacaud, D.; Petryk, A.; Collett-Solberg, E.; Kappy, M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics* **2008**, *122*, 398–417. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559> (accessed on 1 August 2008). [CrossRef]
33. Braegger, C.; Campoy, C.; Colomb, V.; Decsi, T.; Domellof, M.; Fewtrell, M.; Hojsak, I.; Mihatsch, W.; Molgaard, C.; Shamir, R.; et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2013**, *56*, 692–701. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708639> (accessed on 1 June 2013). [CrossRef]
34. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Consultation on Obesity 1999. Available online: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Obesity:+Obesity:+Preventing+and+Managing+the+Global+Epidemic&publication_year=2000& (accessed on 1 January 2024).
35. Gorsuch, R.L. *Factor Analysis*; Lawrence Erlbaum Associates: Mahwah, NJ, USA, 1983; ISBN 0-89859-202-X. [CrossRef]
36. McNutt, L.A.; Woolson, R.F. Sample Size for Prospective and Retrospective Studies: The 2 × 2 Table. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **1988**, *9*, 562–566. Available online: <https://www.jstor.org/stable/info/10.2307/30144196> (accessed on 1 December 1988). [CrossRef]
37. Freiman, J.; Chalmers, T.C.; Smith, H.; Kuebler, R.R. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 “negative” trials. *N. Engl. J. Med.* **1978**, *299*, 690–694. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/355881> (accessed on 28 September 1978). [CrossRef]
38. Moher, D.; Dulberg, C.S.; Wells, G.A. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *272*, 122–124. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015121> (accessed on 13 July 1994). [CrossRef]
39. Miliku, K.; Vinkhuyzen, A.; Blanken, L.M.; McGrath, J.J.; Eyles, D.W.; Burne, T.H.; Hofman, A.; Tiemeier, H.; AP Steegers, E.; Gaillard, R.; et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *103*, 1514–1522. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099250> (accessed on 1 June 2016). [CrossRef] [PubMed]
40. Vaziri, F.; Nasiri, S.; Tavana, Z.; Dabaghmanesh, M.H.; Sharif, F.; Jafari, P. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: In Iranian pregnant mothers. *BMC Pregnancy Childbirth* **2016**, *16*, 239. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544544> (accessed on 20 August 2016). [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Systematic Review

The Association between Vitamin D Intake and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review

Antemisia Kolkini^{1,*}, Maria Dagla¹, Aikaterini Lykeridou¹, Georgios Iatrakis¹

¹Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, 22511 Athens, Greece

*Correspondence: akolkini@uniwa.gr (Antemisia Kolkini)

Academic Editor: Johannes Ditt

Received: 19 January 2021; Revised: 17 February 2021; Accepted: 20 February 2021; Published: 7 July

Abstract

Background: Several studies have focused on the role of vitamin D in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) but also in improving or preventing the unwanted perinatal outcomes of GDM. Even today, efforts to clarify the relationship between vitamin D deficiency (VDD) in pregnancy and GDM continue. **Methods:** We conducted research to search for systematic reviews (SRs) of randomized controlled trials (RCTs), in databases at Pubmed, Google Scholar, Web of Science, Science Direct, Embase, Cochrane, Crossref and CAS, published from 2016 to 2021. These concerned maternal vitamin D status or taking vitamin D supplements, alone or in combination with other vitamins or minerals in pregnancy and their association with GDM. We used the AMSTAR (assessment of multiple systematic reviews) scoring scale quality and scoring checklist, which assessed the quality of each SR, at low/medium or high level. **Results:** Seven SRs of RCTs involving 7962 participants were selected. The results suggest that if pregnant women with GDM take vitamin D supplements, they improve blood vitamin D levels, as well as biomarkers related to blood glucose. It was also shown that pregnant women with GDM who took vitamin D supplements (1000–4762 IU/day) improved the primary GDM outcome measures, such as fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum insulin and hemostatic model of assessment of insulin resistance (HOMA-IR). In addition, improvements were observed in their lipid profile markers, such as total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein levels (HDL) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Also, the adverse outcomes of GDM in both the mother and the newborn appear to have decreased. However, there are studies that do not support the therapeutic effect of vitamin D intake by pregnant women with GDM. **Conclusions:** The conclusion, taking vitamin D, during pregnancy, for the prevention or treatment of GDM, is controversial and the real benefit unclear. Further RCTs are necessary.

Keywords: pregnancy; vitamin D; GDM

1. Introduction

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with numerous actions that are not only related to bone health and calcium metabolism. Vitamin D is enzymatically converted in the liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), the main form of circulation of vitamin D [1]. There are two (commercially) available forms, D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). Vitamin D has a direct effect on the differentiation of chondrocytes and osteoblasts to bone formation, as well as the metabolism of calcium and phosphorus, with its more specific action on their intestinal and renal reabsorption [2]. Low levels of vitamin D in the blood have been associated with the pathogenesis or progression of various chronic diseases, such as diabetes mellitus (DM) type 2 [3,4], metabolic syndrome (MS), obesity [5], cardiovascular diseases [4,6], certain cancers [7] but also autoimmune diseases such as type 1 DM, multiple sclerosis, Crohn's disease, psoriasis vulgaris, etc. [8].

Several studies have associated the pregnant mother's low vitamin D with undesirable effects during pregnancy, such as preeclampsia, cesarean section (C-section), transient osteoporosis of the hip (TOH) [9,10], gestational diabetes mellitus (GDM) [1], premature birth [11], increased

likelihood of birth of children with type 1 DM, Low Birth Weight (LBW), neonatal hypokalemia attacks, small for gestational age (SGA), low neonatal immunization, decreased pulmonary maturation [9], bronchial asthma, allergic rhinitis and others [12] in their newborns. At this point it is worth clarifying that not only low vitamin D but also pregnancy itself, especially during its last months, is responsible for transient osteoporosis of the hip [9,10].

GDM is a common medical condition in pregnancy, and its complications affect both the mother and the fetus. GDM is defined as any degree of glucose intolerance developing or first detected during pregnancy [13] and usually subsides after birth. A more contemporary definition of DM, from the American Diabetes Association (ADA), is "diabetes diagnosed in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy" that was not clearly present prior to gestation [14,15]. More generally, GDM was called glucose intolerance, which is first initiated or diagnosed during pregnancy, regardless of its course after childbirth. However, the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) in 2010 proposed a change in terminology. Thus, according to the IADPSG, a diagnosis of GDM can be made in women who have any of the following crite-

ria: Fasting plasma glucose ≥ 92 mg/dL but <126 mg/dL at any gestational age [16] or glucose levels 153–199 mg/dL, which were measured 2 hours after recharging 75 g of glucose [17].

The ADA/ADAIDPSG diagnostic protocol recommends the following: (1) Investigation in the first trimester of pregnancy to identify women with conspicuous, undiagnosed DM, with fasting glucose ≥ 126 mg/dL, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ or accidental blood glucose ≥ 200 mg/dL [17]. A single confirmed positive test result is enough to diagnose overt diabetes. (2) Universal screening of all pregnant women, without a pre-existing diagnosis of obvious diabetes, between 24 and 28 weeks of pregnancy. Screening consists of a scheduled oral glucose tolerance test of 75 g (OGTT) and the collection of three glucose samples (fasting, 1 and 2 hours after glucose overload respectively) where the normal ranges are, respectively, ≤ 92 , ≤ 180 and ≤ 153 mg/dL. A single positive value, higher than the aforementioned limits, is sufficient to diagnose GDM [17]. This protocol was proposed by the ADA in January 2011 [17]. After a critical review, the World Health Organization (WHO) also proposed changes to the diagnostic protocol of maternal hyperglycemia, differentiating DM in pregnancy (DM during pregnancy) from GDM. According to the revised WHO guidelines, regardless of gestational age, the diagnosis of DM, during pregnancy, is made on the basis of fasting glucose ≥ 126 mg/dL, glucose ≥ 200 mg/dL measured 2 hours after loading glucose 75 g or a random blood glucose measurement ≥ 200 mg/dL, associated with clinical symptoms [17]. On the other hand, the diagnosis of GDM is confirmed with fasting glucose values of 92–125 mg/dL or glucose levels of 153–199 mg/dL, which were measured 2 hours after charging 75 g of glucose [16, 17].

Among the main consequences of GDM are increased risks of preeclampsia, large-sized neonates for gestational age (LGA), Caesarian delivery and related morbidities [17]. GDM is closely related to the risk of pancreatic cancer. In fact, GDM may precede the diagnosis of pancreatic cancer for many years [18]. Other common side effects, in addition to those mentioned above, include an increased risk of birth trauma, macrosomy, neonatal hypoglycemia episodes and respiratory distress syndrome and/or prematurity, which increase the risk of perinatal death. Children of mothers with GDM have a higher risk of developing obesity and metabolic syndrome (MS), which also affects adulthood. Also, mothers with GDM are at increased risk of developing type 2 DM, MS, as well as preeclampsia in later life [17].

In most cases, hyperglycemia is the result of reduced glucose tolerance, due to dysfunction of pancreatic beta cells, against the background of chronic insulin resistance [19]. The prevalence of GDM has increased by more than 30% within the last two decades, in some countries, including developing countries [20]. It is estimated that 16.5% of pregnancies worldwide are complicated with GDM, a fig-

ure that is burdened by the escalating increase in obesity [19]. Maternal overweight/obesity, advanced gestational age, previous history of GDM, family history of type 2 DM and ethnicity are key risk factors for GDM [21].

Maternal concentrations of 25(OH)D have been positively associated with insulin sensitivity and preprandial and postprandial glucose concentrations in the middle of pregnancy [22]. Vitamin D deficiency in pregnancy has been associated with glucose intolerance and GDM, according to a recent meta-analysis, which assessed vitamin D deficiency with the risk of GDM [23]. The result seems to be a two-way street, as low values of vitamin D concentrations appear to increase GDM and women with GDM were much more likely to experience vitamin D deficiency compared to pregnant controls [23]. In pregnancy, the placenta of women with GDM are characterized by increased expression of glucose transporters (GLUT) GLUT1 and GLUT3 in the basal syncytiotrophoblast [24]. In these cases the placenta acts as a glycemic buffer: once glucose enters the fetal circulation, it is used to meet acute fetal and energy requirements [25]. The proportion of glucose that is not metabolized is stored in various fetal tissues, mainly in the liver, heart and skeletal muscles. Excess glucose is converted to glycogen [25]. Maternal hyperglycemia and hyperinsulinemia also increase oxygen consumption in the tissues, which is responsible for the consequent hypoxemia of the fetoplacental unit, the upward regulation of specific hormones and inflammatory cytokines that most likely leads to placental neovascularization and hypervascularization [25].

Given that 25(OH)D is directly related to the parathyroid hormone (PTH), a recent study by Saito *et al.* [25] investigated increased expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and parathyroid hormone (PTH)/PTH-rP receptors and its placental receptor PTHrP/PTH-rP receptor PTH-R1, in women with GDM. PTH-rP is produced by the uterus, placenta, fetal membranes (amnion and chorion) and developing fetus and plays an important role in fetal growth and development, through the stimulation of placental calcium transport, vasodilation of the uteroplacental vasculature, and regulation of cellular growth and differentiation [25]. It proved that, in women with GDM, placental expression of PTH and PTH-rP are associated with adverse perinatal effects, PTH-rP positive placentas were characterized by a higher incidence of 1 min Apgar Score < 7 and maternal obesity, while PTH-R1 positives, with a higher incidence of lower mean percentage weight, on the third trimester ultrasound and a lower fetal/placental weight ratio [25].

However, there is also the opposite view that maternal vitamin D levels are not correlated with the serum glucose or insulin levels of pregnant women or their newborns, as argued by the study of Nash *et al.* [26], which aimed to determine the prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women, but also to identify any correlations, between

maternal levels of vitamin D and plasma glucose and insulin of the mother and newborn. Because of these conflicting views regarding the relationship between low vitamin D and glucose metabolism, the aim of this systematic review is to research the existence or not of a correlation between 25(OH)D and GDM. Especially, this systematic review aims at evaluating the role of maternal vitamin D levels, in women with GDM, and the contribution of supplemental vitamin D, alone or in combination with other vitamin or mineral supplements, Calcium (Ca), Magnesium (Mg), Zinc (Zn) or even probiotics, in the prevention or improvement of unwanted perinatal effects of GDM, at any gestational age of the woman, thus helping health professionals make decisions on whether or not they need to administer vitamin supplements preventively in pregnancy, in order to avoid GDM or targeted to pregnant women with GDM, to reduce the undesirable effects on both the mother and the newborn.

2. Materials and Methods

This study concerns a systematic review of the most valuable systematic reviews (SRs) based on the AMSTAR (assessment of multiple systematic reviews) scoring criteria [27]. A literature search was carried out to identify systematic randomised controlled trials (RCTs) concerning the maternal status of vitamin D or the taking of vitamin D supplements, alone or in combination with other vitamins or minerals (Ca, Mg, Zn) in pregnancy and their association with GDM. The data collected were evaluated by two researchers to enhance the quality of the research. In early September 2022, we conducted research to search for indexed SRs in databases in PubMed, Google Scholar, Web of Science, Science Direct, Embase, Cochrane, CINAHL and CAS, published from 2016 to 2021. The keywords were: "pregnancy and vitamin D supplementation" and "GDM".

2.1 Inclusion - Exclusion Criteria

The criteria for participation in this study were SRs with RCTs, from 2016 to 2021, which cited data on the maternal status of vitamin D or the intake of vitamin D supplements, alone or in combination with other vitamins, minerals (Ca, Mg, Zn) or probiotics in pregnancy and their association with GDM. Exclusion criteria were studies that were not published in English, animal studies, studies on biological fluids other than blood, studies that were not the primary ones, case studies or editorials.

Two of the authors of this systematic review separately checked the titles, the summaries and the entire text concerning studies that deal with the subject of the review, taking into account the predefined inclusion criteria (Fig. 1). The same authors evaluated the SRs which were included in terms of their quality, using the AMSTAR scoring scale. In the researchers' view, the original and worthwhile SRs were evaluated, emphasizing the SRs whose rating was medium and high.

2.2 Eligibility of Studies

We include original SRs from RCTs, which evaluated taking vitamin D supplements alone or in combination with other vitamins, at any gestational age. The effect of this intake on GDM was examined. The vitamin supplements administered to SRs involved taking any dose of vitamin D compared to placebo or other dosage and/or other type of vitamin, mineral (Ca, Mg, Zn) or probiotic. We evaluated and read the titles, summaries and entire texts where they were found, to see which studies met the eligibility criteria.

2.3 Evaluation of the Quality of Studies

Using the AMSTAR quality control and scoring list [27], the scope of the study, the population, the type of intervention, the control group, the admission and exclusion criteria, the results and the timing of the survey were evaluated in each SR. The authors' bibliography search strategy (if, for example, they searched for data for the research question in at least two databases, whether they provided keywords, whether they searched within 24 months of completing the review, whether they set publication restrictions such as language) was also evaluated. Finally, the data analysis method was evaluated—whether quantitative data were used to reduce the bias of the study, whether there was a reference to sources of funding that were potential sources of conflicts of interest, whether reference was made to whether the authors provided a satisfactory explanation and discussion of any heterogeneity arising from the SR results, whether a meta-analysis was carried out, whether two or more authors of the study considered eligibility of the studies included in each SR concerned, whether they provided and justified a list of excluded studies and whether they assessed the risk of bias. The low quality of an SR was rated 0-4, the medium quality with 5-8 and the high quality with 9-11 [28]. The main results refer to measures concerning maternal and neonatal concentrations of 25(OH)D, in umbilical cord blood samples and GDM.

3. Results

This SR compiles and evaluates the results of other SRs of randomised studies. These SRs addressed either the role of 25(OH)D in the prevention of GDM, or the role of 25(OH)D in improving the effects of GDM in pregnancy [29-34]. The improvement concerns any beneficial effect from taking vitamin D supplements, on the perinatal effects of both the mother and the newborn or the improvement of the glycaemic profile of mothers with GDM. The prevention of GDM involves the association of low 25(OH)D levels, otherwise healthy pregnant women, with the development of GDM in pregnancy. In our SR the inclusion criteria were pregnant with GDM (normal or high risk of GDM), without taking into account gestational age. These pregnant women were taking any vitamin D supplement, with no dose limitation, (high or low). Daily doses typically ranged between 200-5000 international units (IU), no daily dosing

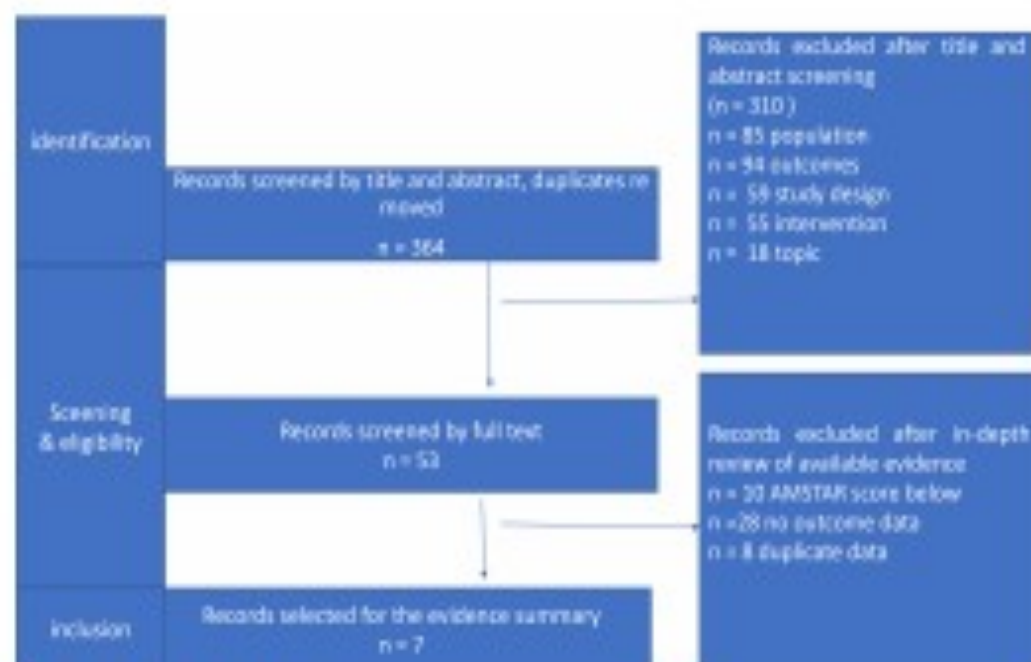


Fig. 1. Flow diagram of screening decisions.

(eg, daily, weekly) and no specific route of administration, compared to either a sample of pregnant women taking a placebo or any kind of vitamin D supplement.

Most of the SRs we included evaluated the role of 25(OH)D in improving the effects of GDM in pregnancy. The SR of Ojo *et al.* [29] showed that taking vitamin D supplements (1000–4762 IU/day) was enough to improve glycaemic control in women with GDM (Table 1, Ref. [29–35]). Vitamin D intake was associated with a decrease in fasting blood glucose (FBG), on average (Mean Deviation) 0.46 mmol/L (95% confidence interval (95% CI): -0.68 to -0.25), glycosylated haemoglobin (HbA1c) by 0.37 (95% CI: -0.65 to -0.09) and serum insulin concentration by 4.10 μ U/mL (95% CI: -5.50 to -2.71) compared to the control group. Wang *et al.* [30], with a large-sized SR (including most of the SRs we evaluate in this SR) [29, 31–33], and a very large number of participants evaluated the overall therapeutic effects of vitamin D intake in women with established GDM. It is noted that they also recognize the positive effect of vitamin D supplements on glycaemic control, but also on the general improvement of the effects of GDM, on pregnancy and on both the mother and the newborn (Table 1). Overall, vitamin D intake by pregnant women with GDM significantly reduced both fasting plasma glucose (FBG) by mean deviation (MD): -4.020 mg/dL (95% CI: -4.343 to -6.99), and serum insulin concentration by MD: -5.02 (95% CI: -6.83 to -3.20), as well as homeostasis model of assessment of insulin resistance (HOMA-IR) by MD: -1.06 mg/dL (95% CI: -1.40 to -0.72). In addition, pregnant women with GDM who received vitamin D

supplements had significantly fewer adverse maternal outcomes (Table 1) including cesarean section (CT) (relative risk (RR): 0.74, 95% CI: 0.63–0.89) and childbirth bleeding (RR: 0.47, 95% CI: 0.22–1.00). At the same time, several adverse neonatal complications were equally significantly reduced (Table 1) including neonatal hyperbilirubinemia (RR: 0.47, 95% CI: 0.33–0.67), very large in size children (RR: 0.53, 95% CI: 0.38–0.89), polyhydramnios (RR: 0.42, 95% CI: 0.24–0.90) and perinatal birth (RR: 0.43, 95% CI: 0.26–0.72). There appeared to be no statistically significant difference in the risk of hypoglycaemia in newborns (RR: 0.82, 95% CI: 0.52–1.29). This SR added that the intake of vitamin D by pregnant women with GDM, in addition to improving glycaemic control, reduces both the adverse maternal and neonatal effects, compared to the control group that was given dummy vitamins, minerals or no vitamin supplements. Jaharjoo *et al.* [31] also evaluated the impact of vitamin D intake on both the maternal and the neonatal outcomes of pregnant women with GDM. Their SR compared taking a vitamin D supplement, by pregnant women with GDM, compared to taking placebo or without taking any supplement. It confirmed that vitamin D administered to pregnant women with GDM reduced neonatal hyperbilirubinemia (Table 1), improved maternal serum levels of FBG, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein levels (LDL), high-density lipoprotein levels (HDL), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) but it did not appear to affect insulin, serum thyroglobulin (TG) levels, the mother's HOMA-IR, or neonatal hypoglycaemia. Finally, it in no way elucidated the role that vitamin D intake plays in

Table 1. Results of SIs of randomized studies.

Review	Number of studies (n studies)	Effect size (95% Confidence Interval of 95% CI)	Heterogeneity I squared (%)	Statistical significance	Quality research evaluation
		Risk ratio (RR) (random effects)		Calculated by forest plot model of assessment reliability (p-value)	
SIs of RCTs		Odds Ratio (OR) Mean Deviation (MD)			Level of evidence (GRADE)
Oguz et al. [24]	With supplemented with vitamin D and 133 participants as control	Fasting blood glucose (FBG)	8% (e17%)	OR) p < 0.001 (++)	Low
		(95% CI -6.3 to -6.2)			
		Glycated Hemoglobin (GHb)		OR) p < 0.01 (++)	
		(95% CI -6.3 to -6.0)			
		Serum insulin		Serum insulin (p < 0.001) (++)	
		(95% CI -0.38 to -0.7)			
Yang et al. [30]	WZWB	Fasting blood glucose (FBG)	8%	OR) p < 0.001 (++)	Medium
		(95% CI -1.01 to -0.96)			
		Serum insulin	7%	Serum insulin (p < 0.001) (++)	
		(95% CI -6.33 to -3.26)			
		Model of assessment of insulin resistance	7%	HOMA-IR (p < 0.001) (++)	
		(HOMA-IR) (95% CI -4.18 to -6.72)			
		NEONATAL RESULTS		NEONATAL RESULTS	
		Congenital deafness (Cochlear)	0%	Cochlear p < 0.001 (++)	
		(OR) 0.75, 95% CI 0.61 to 0.93			
		Childbirth hemorrhages	0%	Childbirth Hemorrhages	
		(OR) 0.47, CI 0.22 to 1.00		(p = 0.05) (++)	
		Hospitalization after childbirth	0%	Hospitalization after Childbirth	
		(OR) 0.11, 95% CI 0.02 to 0.69		(p = 0.01) (++)	
		NEONATAL RESULTS		NEONATAL RESULTS	
		Neonatal Hypoglycemia	0%	Hypoglycemia neonata	
		(OR) 0.07, 95% CI 0.01 to 0.68		(p < 0.001) (++)	
		Large size newborns	0%	Large size newborns	
		(OR) 0.39, 95% CI 0.01 to 0.89		(p = 0.01) (++)	
		Polycythemia	0%	Polycythemia	
		(OR) 0.02, 95% CI 0.01 to 0.09		(p = 0.002) (++)	
Proteinuria	0%	Proteinuria			
(OR) 0.01, 95% CI 0.00 to 0.07		(p = 0.002) (++)			
Fetal Dysphasia	0%	Fetal Dysphasia			
(OR) 0.06, 95% CI 0.01 to 0.69		(p = 0.01) (++)			
Hypoglycemia Risk	0%	Hypoglycemia Risk			
(OR) 0.02, 95% CI 0.00 to 0.29		(p = 0.00) (++)			

Table 1. Continued.

Review	Number of studies/ participants	Effect size +95% Confidence Interval (95% CI)	Heterogeneity I squared (%)	Statistical significance	Quality research evaluation Level of evidence (GRADE)
		Risk ratio (RR), random effects Mean Ratio (MR) Mean Deviation (MD)		Calculated p value as a result of assessment reliability (p value)	
Mokapi et al [10]	1 (1) 6	MATERIAL RESULTS		MATERIAL RESULTS	Low
	1 study with 223 participants	FBG	0%	FBG	
		MD = 22.4 (95% CI = 11.81 to 34.99)		p < 0.001 (†)	
	1 study with 223 participants	Total cholesterol (TC)	70%	TC	
		MD = 24.77 (95% CI = 12.37 to 37.17)		p < 0.001 (†)	
	1 study with 223 participants	Low density lipoprotein (LDL)	47%	LDL Cholesterol	
		MD = 18.42 (95% CI = 11.87 to 24.97)		p < 0.001 (†)	
	1 study with 223 participants	High density lipoprotein (HDL)	0%	HDL	
		MD = 1.79 (95% CI = 1.28 to 2.30)		p = 0.001 (†)	
	2 study with 226 participants	Hypertensivity Control score (hsCRP)	0%	hsCRP	
		MD = 1.31 (95% CI = 0.11 to 2.51)		(p = 0.01) (†)	
		Non-random Model of Assessment of meta evidence (RoB2) NR	95%	RoB2 NR	
		MD = 4.19 (95% CI = 2.79 to 5.59)		(p = 0.10) (†)	
		Fasting insulin	97%	Fasting insulin	
		MD = 4.79 (95% CI = 3.39 to 6.19)		(p = 0.10) (†)	
	RoB2 NR	95%	RoB2 NR		
	MD = 4.39 (95% CI = 2.79 to 5.99)		(p = 0.10) (†)		
	NON-RAND. RESULTS		NON-RAND. RESULTS		
2 study with 226 participants	Non-rand II type 2 diabetes	0%	Hypertension score		
	RR = 0.31 (95% CI = 0.11 to 0.81)		(p = 0.01) (†)		
	Hypoglycemia Risk		Hypoglycemia Risk		
	MD = 6.82 (95% CI = 4.81 to 8.83)	37%	(p = 0.70) (†)		

Table 1. Continued.

Review	Number of included studies	Effect size (95% Confidence Interval (95% CI))		Heterogeneity I-squared (%)	Statistical significance	Quality assessment score
		Risk ratio (RR) random effects				
		Odds Ratio (OR)	Mean Deviation (MD)			
	1071	RR0	RR0	12.9%	RR0	Low
	133 pregnant with GDM	Insulin	Insulin	17.9%	$p < 0.001$ (*)	
	and 37 pregnant as a control group	RR0.64R (95% CI = 0.11 to 0.12)	RR0.64R (95% CI = 0.11 to 0.12)	17.9%	$p < 0.001$ (*)	
Abdoulvackil [12]		RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	17.9%	$p < 0.001$ (*)	
		RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	0%	$p < 0.001$ (*)	
		RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	76.0%	$p < 0.001$ (*)	
		Quantitative rates of insulin sensitivity (HOMA-IR)	Quantitative rates of insulin sensitivity (HOMA-IR)	64.0%	RR0.144R (95% CI = 0.11 to 0.13)	
		TC	TC	8%	Total Cholesterol ($p < 0.02$) (*)	
		Tg (mmol/L)	Tg (mmol/L)	64.0%	Triglycerides ($p < 0.02$) (*)	
		HDL	HDL	0%	HDL ($p < 0.01$) (*)	
		HDL	HDL	0%	HDL ($p < 0.07$) (*)	
		LDL	LDL	15.0%	LDL ($p < 0.001$) (*)	
		LDL	LDL	15.0%	LDL ($p < 0.001$) (*)	
		Observational studies	Observational studies	26.2%	OR0 ($p < 0.001$) (*)	
Zhang et al [13]		RR0	RR0	6.0%	RR0 ($p < 0.001$) (*)	
		RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	6.0%	RR0 ($p < 0.001$) (*)	
		RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	6.0%	RR0 ($p < 0.001$) (*)	
		RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	RR0 (95% CI = 0.07 to 0.12)	0%	RR0 ($p < 0.001$) (*)	

Table 1. Continued.

Review	Number of studies/ total sub	Effect size (95% Confidence Interval (95% CI))		Heterogeneity I-squared (%)	Statistical significance	Quality remarks (GRADE)
		Risk ratio (RR) (random effects)	Odds Ratio (OR)			
Zhang <i>et al.</i> [10]		Mean Duration (SD)				
		MD: -6.08 (95% CI: -6.23 to -6.11)			<i>p</i> = 63 (+)	
		RR		43.6%	RR	
		MD: -6.07 (95% CI: -6.23 to -6.20)			<i>p</i> = 6.00 (+)	
		Fasting plasma glucose (FPG)		46.2%	RR	
		MD: -6.10 (95% CI: -6.36 to -6.03)			<i>p</i> < 6.00 (+)	
		HRHAAR		16.5%	HRHAAR	
		MD: -6.33 (95% CI: -6.94 to -6.00)			<i>p</i> < 6.00 (+)	
		Concomitant protein (COP)		22.2%	COP	
		MD: -6.70 (95% CI: -7.11 to -6.27)			<i>p</i> = 6.00 (+)	
		TC		0%	TC	
					<i>p</i> = 6.00 (+)	
			IDL			
			<i>p</i> = 6.00 (+)			
			Heterosides Model of Assessment for Overall function (HRHAAR)			
			25.7%	HRHAAR		
			MD: -6.64 (95% CI: -7.01 to -6.11)		<i>p</i> = 62 (+)	
			Intestinal Capacity (IC)		46.7%	
				<i>p</i> = 63 (+)		
			Hexidine (glycol) (HG)		14.7%	
				<i>p</i> = 6.00 (+)		
	10/20	MATERNAL RESULTS				High
Ponlopaporn <i>et al.</i> [11]		Highest Cerebral 25(OH)D3 intervention postpartum control group				
		MD: 6.63 (95% CI: 6.62 to 6.67)			<i>p</i> < 0.0000 (+)	
		Prevalence				
		RR: 63 (95% CI: 63 to 63)		21%	<i>p</i> = 6.00 (+)	
		Gestational Diabetes Mellitus (GDM)				
		RR: 64 (95% CI: 63 to 62)		0%	<i>p</i> = 6.00 (+)	
Frequency of Appearance of Cerebral						
RR: 67 (95% CI: 67 to 67)		0%	<i>p</i> = 6.00 (+)			
		NEONATAL RESULTS				
		Higher Birth Weight of Intervention groups Control group				

Table 1. Continued.

Review	Number of included studies	Effect size (95% Confidence Interval (95% CI))		Heterogeneity (I ²)	Statistical significance	Quality assessment (GRADE)
		Risk ratio (RR) random-effects	95% CI			
Pain (RCTs)		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
Pain (observational [1])		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
Pain (observational [2])		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
Pain (observational [3])		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	
		1.00	0.99 (0.97, 1.01)	0%	$p < 0.0001$ (*)	

the prevention of GDM, Akbari *et al.* [20], in their attempt to summarize the effect of vitamin D supplementation on glucose homeostasis parameters and lipid metabolic profile of pregnant women with GDM, found no beneficial effect on the concentrations of FPG, insulin, hyperglycemia, HbA1c, triglycerides and total high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels. The only point it seemed to agree with the aforementioned meta-analysis was that it improved the levels of HOMA-IR (standardized mean difference (SMD): -0.06, 95% CI: -0.14 to -0.18). What this SR probably added was that there was a statistically significant increase in the quantitative index of insulin sensitivity (QUICKI-quantitative insulin sensitivity check index) (SMD:-0.71, 95%CI:0.26 to 1.20), improvement of LDL cholesterol levels (SMD:-0.33, 95% CI: -0.58 to -0.07), but also a significant increase in the Homeostasis Model of Assessment for β -cell function (HOMA- β) (SMD:-0.52, 95% CI: -0.79 to -0.25). However, it is considered a low-reliability SR. Pires-López *et al.* [21], with a fairly large SR (18RCTs/259 participants), none of which are included in this SR, also evaluated the effect of vitamin D intake in pregnant mothers with GDM and the corresponding maternal and neonatal outcomes. They considered that although the intake of vitamin D by pregnant women significantly increased maternal 25(OH)D serum levels, compared to the control group, it did not seem to affect other maternal outcomes (preeclampsia, premature birth, GDM, C-section) or neonatal outcomes (SGA, LBW). It only supported the fact that infants born to mothers receiving vitamin D in pregnancy had significantly higher weight and birth length, compared to the control group (Table 1).

Jin *et al.* [22] studied the effect of other forms of dietary supplements compared to vitamin D intake, on glucose metabolism in women with GDM. They used 13 RCTs with 754 participants in their meta-analysis. They found that, compared to placebo, Ω 3, Mg, vitamin D, Zn and probiotics were more beneficial in improving FPG, serum insulin and HOMA-IR. The analysis showed that vitamin D intake was superior to Ω 3 (-1.68 ng/dL, 95% CI: -5.77 to -1.51), Zn (-5.71 ng/dL, 95% CI: -10.19 to -1.23), probiotics (-6.76 ng/dL, 95% CI: -10.02 to -3.50) but also placebo (-4.13 ng/dL, 95% CI: -14.55 to -9.70) to improve FPG, while Mg intake was more beneficial in reducing serum insulin compared to probiotics (-6.10 μ U/mL, 95% CI: -9.32 to -0.88) and placebo (-7.80 μ U/mL, 95% CI: -9.32 to -0.88). Thirteen studies were included in the Jin *et al.* (2020) [22] SR, most of which were conducted in Iran. Although it could be considered a high-quality SR, due to the number of participants and its novelty of comparing, for the first time, the effects of different nutritional strategies on the maintenance of metabolic glucose homeostasis, it is considered of medium quality. Although participants were asked to maintain their usual physical activity and dietary intake, each country has different dietary habits

and different medications in pregnancy care. The participants were women with GDM, so the majority of intervention durations in the studies were around six weeks, which may have influenced the conclusion. Finally, most of the studies were placebo-controlled trials. In these, the number of clinical trials in the pairs studied and comparison of different dietary supplement strategies was limited, so more direct evidence of different dietary strategies is needed to further validate any conclusions in the future.

In the SR of Zhang *et al.* [23], vitamin D supplements were administered during pregnancy to prevent or treat GDM. They included an unprecedented large sample, with 25 RCTs, when the largest study of the past included a maximum number of studies of 20 RCTs. For the first time, biomarkers that had not been studied were evaluated. In addition, this study used RCTs, in which no research participant had been informed about the levels of vitamin D in her blood, to avoid the Hawthorne Phenomenon, which is the tendency of some people to work harder and perform more when observed. No statistically significant difference in the effect of vitamin D intake on HOMA- β , HbA1C, TAG and TAG concentrations was shown. While it appeared that vitamin D reduced the risk of GDM (RR = 0.78, 95% CI: 0.30-1.34), it was not clear whether vitamin D intake was effective in preventing it. This study reinforced the view that low levels of vitamin D, in the blood, are associated with a higher risk of GDM (OR: 1.850, 95%CI 1.471-2.328). On the other hand, in women with diagnosed GDM, the level of vitamin D was lower than in the control group. At this point it should be remembered that not even the SR of Jhanjoo *et al.* [21], that was not included in the SR of Zhang *et al.* [23] enlightened us about the role that vitamin D intake plays in the prevention of GDM. Finally, in this SR as well, vitamin D level was associated with FPG and HOMA-IR ($r = -0.100$ and $r = -0.151$ respectively), while the association between vitamin D level and fasting insulin may be obscured by publication bias. Taking vitamin D in pregnancy seemed to improve 25(OH)D blood levels, as well as biomarkers related to blood glucose, such as fasting insulin levels (FINS), FPG, HOMA-IR, but also other markers, such as glutathione (GSH), which is a marker of oxidative stress, the inflammatory index of C-reactive protein (CRP) and blood lipids.

4. Discussion

In conclusion, it appeared that pregnant women with GDM who took vitamin D supplements (1000-4762 IU/day) improved their glycemic indices [23]. Vitamin D intake was effective in the main outcome measures of GDM such as FPG [29,30], HbA1c, serum insulin [28] and HOMA-IR [30,31] (Table 2, Ref. [29-31]). In addition, improvements were shown in their lipid profile indices, such as TC, LDL, HDL and hs-CRP [31]. Furthermore, taking vitamin D supplements in women with diagnosed GDM, seems to significantly reduce both the adverse

Table 2. The role of vitamin D in preventing GDM and ameliorating the effects of GDM in pregnancy.

The role of vitamin D in the prevention of GDM	The role of vitamin D in reducing the negative effects on the mother	The role of vitamin D in reducing adverse effects in neonates	The role of vitamin D in reducing other indications
FPG [34,35,36]	Cesarean [38]	neonatal hyperbilirubinemia [30,31]	CRP [33]
HOMA-IR [30,32,34,35]	child birth bleeding [30]	very large in size children [30]	GSH [33]
FBS [36]		Fetal hypopnea [30]	TC [36]
FPG [34,36,38]		polyhydramnios [30]	LDR [34,37]
HOMA-IR [32]		preterm birth [30]	HR [33]
QUICKI [32]		higher birth weight [33]	hsCRP [33]
HbA _{1c} [30]		higher birth length [33]	Head lipids [33]
Systemic insulin concentration [34,36,38]			

GDM, gestational diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; FBS, fasting blood sugar; FPG, fasting blood glucose; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin function; QUICKI, quantitative index of insulin sensitivity; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; Cesarean, Cesarean section; CRP, C-reactive protein; GSH, glutathione; TC, total cholesterol; LDR, low dose lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; hsCRP, high sensitive C-reactive protein.

maternal and neonatal effects. A decrease in possible adverse maternal outcomes was observed (Table 1), including KT and child birth bleeding [30], but also in adverse neonatal complications, including neonatal hyperbilirubinemia [30,31], very large children [30], poly-hydramnios [30] and preterm birth [30] (Table 2).

Despite the fact that remarkable reviews were included at the same time each of them brought several disadvantages related to their methodological design. The SR of Ojo *et al.* [39] included a limited number of studies, with a small number of participants, therefore a greater probability of error and less accuracy. The SR of Wang *et al.* [30] was considered a fairly reliable study, as it included large sample size, medium quality, and relatively low heterogeneity of its RCTs. However, the RCTs it evaluated varied in the doses, route of administration and duration of intervention of the administered vitamin D supplements. The interventions involved either only the administration of vitamin D or in combination with other vitamin or mineral supplements, this was likely to create confusion in the interpretation of the results, about which of all the supplements creates any beneficial effects on GDM, but also in both the maternal and neonatal effects. In this study, a secondary analysis was carried out to see if vitamin D alone or in combination with other vitamins or minerals brought any beneficial effects, but nevertheless, there was still ambiguity. Pregnant women with GDM used different doses of vitamin D. The researchers divided their results into two groups, one group was administered a dose of 25(OH)D <300 IU/day while the second group was administered a dose of 25(OH)D ≥300 IU/day. In both test groups, vitamin D intake improved FPG, HOMA-IR, C-section risk and premature birth. However, when the dose was 25(OH)D <300 IU/day, there were no significant effects on neonatal hypoglycaemia and large neonates. The duration of the intervention, which was also varied, did not seem to influence the beneficial effects of vitamin D intake on FPG, insulin

concentration, HOMA-IR and neonatal hypoglycaemia. Finally, it appeared that, oral but not intramuscular administration (IM) of vitamin D could reduce FPG in participants. Of course, this may have been due to only two studies involving IM administration, but also to the fact that in the IM administration group, obese participants with body mass index (BMI) 28.9 ± 4.8 were enrolled in one study, which could affect the effect of taking vitamin D supplementation on glucose-insulin homeostasis in this group.

In addition, it is worth mentioning the effects of other forms of dietary supplements, vitamins or minerals, always compared to vitamin D intake, on glucose metabolism in women with GDM. Omega 3 Mg, vitamin D, Zn and probiotics are much more beneficial in improving FBS, serum insulin and HOMA-IR, than a placebo [3-8]. Taking a vitamin D supplement is superior to Omega 3, Zn, probiotics, and placebo in improving FPG, while taking Mg is more beneficial in reducing serum insulin, compared to probiotics [3-8]. In conclusion, it was shown that taking vitamin D significantly reduce FPG and regulate HOMA-IR [3-8]. Mg intake is superior to other vitamins or minerals, in lowering serum insulin [3-8]. However, synergistically taking the aforementioned vitamins and minerals, simultaneously with vitamin D, opens up other horizons in the prevention of GDM, as it seems to have an effect on the maintenance of glucose homeostasis in patients with GDM and can be considered an adjunct therapy. Although participants were asked to maintain their usual physical activity and dietary intake, each country has different eating habits and different medications in pregnancy care. Undoubtedly, nutrition control is the main treatment and treatment of GDM [30]. Jin *et al.* [30] included three studies, most of which were done in Iran. Although it could be considered a high-quality SR, due to the number of participants and its innovation to compare, for the first time, the effects of different dietary strategies on maintaining metabolic glucose homeostasis, it is considered of medium quality. The participants were

women with GDM, so the majority of the duration of intervention in the studies was around six weeks, which may have influenced the conclusion. Finally, most of the studies were trials, controlled with placebo. In these, the number of clinical trials in the pairs studied and comparing different dietary supplement strategies was limited, so more direct evidence of different dietary strategies is needed to further validate any conclusions in the future. In any case, studies such as *Lin et al.* [10], with a large number of participants, could potentially offer important information to the scientific community for clinical practice applications, on condition that they are as homogeneous as possible. Differences in the physical activity, diet of pregnant women or taking different medicinal intake may cause significant differences in the regulation of glucose homeostasis, which may create uncertainty as to the clinical relevance of the results and potentially affect their universality. In addition, some of the studies have fewer samples and some often carry a high risk bias, due to the lack of concealment of distribution and blindness in evaluating the results. There should be greater homogeneity in the inclusion criteria for GDM and the types and doses of dietary supplements in each study. In the future, more high-quality studies (more data provision), larger-scale (a larger number of studies) and better planning (to reduce heterogeneity) are needed to validate the data provided by the study. It is necessary to record important information, which is at the same time confounding factors and concerns either the mother (per diet, the time of gestation - childbirth, the increase in her body weight in pregnancy, the duration of pregnancy, the nationality of the pregnant woman and the characteristics of her skin) or the newborn. Furthermore, it is advisable to avoid differences in the quantification of 25(OH)D, which arise using another method. For example, the research of *Pérez-López et al.* [11], which lacked important information and used another method to quantify 25(OH)D. All of the *Aharoni et al.* [11] SRs involved pregnant women with GDM. Therefore, its effects cannot be generalized to pregnant women with normal glucose metabolism or normal 25(OH)D levels. Also the same SR had significant heterogeneity between its studies, had a fairly short duration of intervention and a very small sample size. An additional disadvantage is that vitamin D was administered either in the form of D2 or in the form of D3, in any dose, by any route of administration (oral or intramuscular) and at any frequency (e.g., 3 times a day, 3 times a week, 3 times a month or even with a "bolus" administration of one or two times at most). Thus, the results obtained from each study should be thoroughly studied.

Other studies did not seem to endorse the therapeutic effect of vitamin D intake by pregnant women with GDM, on parameters related to glucose homeostasis [12], lipid metabolic profile [13], but also adverse maternal and neonatal outcomes (preeclampsia, premature birth, GDM, G-section, SGA, LBW neonates). The SR of *Akhari et al.*

[12] found no beneficial effect on either FPG, insulin, hypoglycaemia and HbA1c concentrations, nor triglycerides and total HDL, only an improvement in LDL cholesterol levels, a statistically significant increase in QUICKI, an improvement in the levels of HOMA-IR, but also a significant increase in HOMA-β. Although this SR was a preliminary study, with a small sample size, it certainly needed more research in the future to confirm or reject its claims. It is considered a low reliability study, with high heterogeneity and very small sample size. The duration of administration of supplements to pregnant women ranged from 6 weeks to three months. The SR of *Pérez-López et al.* [11] only showed that neonates born to mothers whose oral vitamin D during pregnancy had a significantly higher birth weight and length, compared to the control group (Table 1), without any other clinical conclusion. But, although at first sight, it seemed quite remarkable, it bore several limitations. All RCTs included in the study differed in terms of doses, types of vitamin D supplements, duration of intake, gestational age at first administration, and heterogeneity. They administered either vitamin D2 or D3, alone or in combination with multivitamins, calcium or iron, against placebo or no intervention. All women received a standard prenatal multivitamin with 400 IU D3, with an additional vitamin D3 supplement with 0 IU (placebo), 1000 IU or 3600 IU, in order to be covered with a total of 400 IU, 2000 IU and 4000 IU vitamin D respectively. The start of vitamin D intake was between 8-28 weeks of gestation. Some RCTs started taking supplements in the second half of pregnancy, with the result that many clinical conditions (e.g., preeclampsia and GDM) could practically not be avoided, as the various biochemical, metabolic and vascular changes had already occurred. Since many studies have been carried out in developing countries, in the population under study it was not possible to exclude the possibility of maternal and child malnutrition, with the natural consequence that the contribution of vitamin D supplementation was powerless to neutralize the basic nutritional status.

The administration of vitamin D to pregnant women to prevent GDM seems to be gaining ground. Low levels of vitamin D in the blood are associated with a higher risk of GDM. On the other hand, in women with diagnosed GDM, vitamin D levels appear lower compared to women who do not have GDM. Taking vitamin D in pregnancy seemed to improve blood vitamin D levels [13,15] but also biomarkers related to blood glucose (FINS, FPG, HOMA-IR), as well as other markers, for example GSH (marker of oxidative stress), the inflammatory marker of CRP, but also blood lipids [15]. In the study of *Zhang et al.* (2018) [15], vitamin D supplements were administered during pregnancy to prevent or treat GDM. They included an unprecedented large sample, with 25 RCTs, when the largest study of the past included a maximum number of studies of 20 RCTs. For the first time, biomarkers that had not been studied and there were very minor errors were evaluated. In addition,

this study used RCTs, in which no research participant had been informed about the levels of vitamin D in her blood, to avoid the Hawthorne effect. Hawthorne effect is a phenomenon that reveals the tendency of some people to work harder and perform more when observed. In the current situation, pregnant women might have done the right thing in order to increase vitamin D.

Intervention by healthcare professionals in recommending vitamin D intake in pregnancy could improve blood vitamin D levels and therefore levels of blood sugar-related biomarkers FINS, FPG, HOMA-IR, but also other indicators such as GSH (an indicator of oxidative stress), CRP (an indicator of inflammation) and blood lipid.

5. Conclusions

In conclusion, taking vitamin D during pregnancy for the prevention or treatment of GDM, is controversial and the real benefit unclear. Further RCTs are necessary, with better methodology and design, which will improve the available data and clarify the advantages of taking it, in both any unwanted maternal and neonatal results, in pregnancy. The benefit, if any, of starting vitamin D supplements, prenatally or early in pregnancy, should be clarified, using stable doses of vitamin D. Finally, to determine the ideal beneficial dose of vitamin D for the sensitive period of pregnancy, which will lead to the maximum benefits, in terms of its outcome, but also to the reduction of any side effects from its overdose.

Any clinical conclusions should be interpreted with caution. Although taking vitamin D seems to have significant benefits in pregnant women with GDM [11], it is necessary, as said, to weigh the benefits of such intervention given any side effects. Also, it is necessary to investigate the ideal Daily Intake (DI) of vitamin D in women with GDM, by conducting further studies, knowing that the management of GDM so far is mainly pharmaceutical, with pharmaceutical preparations such as insulin or metformin. With a better understanding of the mechanism by which 25(OH)D affects GDM and glucose metabolism, it is possible that GDM can be prevented, especially in women with a history of GDM or with risk factors. The ultimate goal is to help the scientific community and the relevant health professionals, in making correct decisions. Larger, multinational studies are needed.

The recommendations of health professionals in the preventive administration of vitamin D in pregnancy, could improve the levels of vitamin D in the blood and therefore prevent the occurrence of GDM, improve the levels of biomarkers related to blood sugar, such as FINS, FPG and HOMA-IR, but also other beneficial indicators such as GSH (an indicator of oxidative stress), CRP (an indicator of inflammation) and blood lipid. Ideally, the vitamin D dose should be defined or at least delimited so as to not only provide the optimum benefit to minimize or eradicate possible side effects of GDM for the expectant mother and newborn

child but also pave the way for the prevention of GDM. Finally, it could constitute a new therapeutic approach to GDM, ideally together with a balanced and appropriate diet for GDM.

Abbreviations

VDD, vitamin D deficiency; GDM, gestational diabetes mellitus; SRs, systematic reviews; RCTs, randomized controlled trials; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D₃; D₃, ergocalciferol; D₂, cholecalciferol; DM, diabetes mellitus; MS, metabolic syndrome; C-section, cesarean section; TOB, transient osteoporosis of the hip; GLUT, glucose transporter; LBW, low birth weight; SGA, small for gestational age; ADA, American Diabetes Association; IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; LGA, large-sized neonates for gestational age; Ca, Calcium; Mg, Magnesium; Zn, Zinc; AMSTAR, assessment of multiple systematic reviews; CI, confidence interval; RR, risk ratio; OR, odds ratio; MD, mean deviation; FBG, fasting blood glucose; FPG, fasting plasma glucose; HOMA-IR, homeostasis model of assessment for insulin resistance; CRP, C-reactive protein; IM, intramuscular administration; BMI, body mass index; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein levels; HDL, high-density lipoprotein levels; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; FINS, fasting insulin levels; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; HOMA-β, homeostasis model of assessment for β-cell function; RDI, reference daily intake.

Author Contributions

AK conceived the topic; AK, MD and GI retrieved the literature; AK wrote the paper; MD, AL and GI provided relevant methodological support and supervision. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics Approval and Consent to Participate

Not applicable.

Acknowledgment

Not applicable.

Funding

This research was funded by the Special Account for Research Grants of the University of West Africa.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Supplementary Material

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1002/imr.1234>.

References

[1] Dominguez EJ, Farruggio M, Veronesi N, Bahuguna R. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*, 2021; 11: 235.

[2] Bialek DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2012; 13: 1-16.

[3] Lee TH, Wu TY, Li PC, Ding DC. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Chin Yi Xue Za Zhi*, 2019; 31: 201-206.

[4] Morita A, Nishimura N, Tani H, De Cretonne MP, Saugy R, De Cretonne B. Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. *Minerva Endocrinologica*, 2019; 44: 213-230.

[5] Fukuda Y, Matsuda T, Uchida K, Tsuboya K, Nita K. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 2012; 51: 101-105.

[6] Shady Y, Thomson BB, Liemong A. Vitamin D: Cardiovascular Disease and Risk Factors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017; 990: 221-230.

[7] Brown RH. Vitamin D, calcium, and dysregulated phosphate metabolism. *Endocrine*, 2019; 63: 230-243.

[8] Madaoui G, Benassi A, Negrini S, Gucci M, Baroni M, Pappalardo E. Emerging role of vitamin D in osteoporosis treatment: An update on its use and therapeutic implications. *Autoimmunity Reviews*, 2019; 18: 102190.

[9] Fattah A, Alhussaini M. Transient osteoporosis of the hip: Physicians the occupation of at risk. *Clinical Case Reports*, 2021; 9: 464903.

[10] Anandapany K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. *Osteoporosis International*, 2017; 28: 1003-1008.

[11] Arora AB, Khan MK, Wagner CL. Maternal vitamin D deficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE*, 2017; 12: e0171605.

[12] Urali R, Thappan J. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2017; 24: 37-44.

[13] Saravanan MJ, Ganesan HM, Gnanapavan S, Verma J, Cantwell DN, de Souza Costa RA, et al. Drug therapy protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (ADIS/GADA, 2011) and its use in the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGM) and on the perinatal outcomes. *Diabetologia & Metabolic Syndromes*, 2017; 9: 2.

[14] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*, 2021; 44(1): 5-13.

[15] American Diabetes Association. 2(c) Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2019; 38: 50-516.

[16] Ishikawa G. Gestational Diabetes, for High-Risk Pregnancy. *Zendai in Medical Education Affairs*, 2021.

[17] Drossard C, Nathan DM, Wexler DJ, Baron RW. Update: Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention. *Update 2020*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-2020> [Accessed 19 January 2021].

[18] Perini M, Tury SB, Kirschner C, Dotsch L, Yanai R, Tirum E, et al. Gestational diabetes as a risk factor for perinatal outcomes: a prospective cohort study. *BMJ Medicine*, 2020; 3: 21.

[19] Phelan M, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickson SB. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 19: 3342.

[20] Ramasamy R, Maniyan L, Sivita K, Selvaraj S, Vela K, Ravi J, et al. Relationship between GSK3 gene polymorphism and gestational diabetes mellitus and its pregnancy outcomes. *Meta Gene*, 2021; 20: 100306.

[21] Malayan HZ, Catalano R, Zhang C, Deyou G, Malhotra ER, Daines R. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019; 5: 47.

[22] Chikwehigbo RI, McElhuff P, McElhuff A. Maternal vitamin D deficiency, obesity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 2019; 25: 670-674.

[23] Wang L, Zhang C, Song Y, Zhang Z. Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Archives of Medical Science: AMS*, 2019; 36: 742-751.

[24] Maghbrah J, Hossain-Sabbah A, Karim F, Shafiq AN, Lailiana B. Correlation between vitamin D deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes and Endocrinology Research*, 2019; 2: 4: 25-32.

[25] Sarita A, Ishiyama M, Tanihara T, Moroi S, Ito G, Fukuda Y, et al. PTHrP and PTH-related protein in women with pregnancy complicated by gestational diabetes: New insights into the pathophysiology of hyperglycemia in pregnancy. *Diagnosis (Basel, Switzerland)*, 2021; 11: 1104.

[26] Nishi A, Akiyama S, Kato S. Prevention of vitamin D deficiency in pregnant mothers in Japan and an emerging disease: calcium deficiency in pregnancy and its effects. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2019; 32: 2132-2135.

[27] Shea BJ, Hamel C, Wells G, Thayer L, Grimshaw J, et al. A risk of bias tool for randomised controlled trials: the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2009; 62: 1051-1056.

[28] Page MJ, McKenzie N, Brown J, Gilchrist I, Altman DG, et al. The PRISMA 2020 Statement: reporting guidelines for reporting systematic reviews. *BMJ Medical Research Methodology*, 2021; 19: 36.

[29] Qiu Q, Walden SM, Thompson T, Yang H. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Randomized Controlled Trial in Obstetrics and Gynecology*, 2019; 16: 1736.

[30] Wang M, Chen J, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Liu F, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2021; 40: 1149-1157.

[31] Johnson F, Farhat Ghaffar A, Shalwan S, Dabbas N, Mataral and Nour al-Hadad in Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2019; 71: 141-149.

[32] Akbari M, Mehrabi M, Lankarani KB, Taheri R, Samimi M, Karimi M, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrine and Metabolic Research*, 2017; 49: 617-633.

[33] Ponce-Lopez R, Ponce-Lopez V, Muro-Gonzalez E, Domínguez-Elizaga W, Tena-Sempere M, et al. 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*, 2019; 110: 1275-1284.

[34] Jin S, Shi L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo J, et al. Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2020; 2020: 602475.

[35] Zhang Y, Gong Y, Xie H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data from a meta-analysis of 10,000. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019; 123: 794-799.



(RESEARCH ARTICLE)



The possible impact of COVID-19 pandemic on serum vitamin D levels on newborns in Greece

Artemisia Kokkinari ^{1*}, Maria Dagla ¹, Aikaterini Lykeridou ¹, Kostas Bagianos ², Evangelia Antoniou ¹ and Georgios Iatrakis ¹

¹ Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, Athens, 12243, Greece.

² Biochemical Department of Tzaneio Piraeus General Hospital, Piraeus, Greece.

World Journal of Advanced Research and Reviews, 2023, 20(03), 1405–1413

Publication history: Received on 05 November 2023; revised on 18 December 2023; accepted on 20 December 2023

Article DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.3.2558>

Abstract

Background: Very few studies have evaluated the probable role of the period of 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic on neonatal 25(OH)D levels. Vitamin D status in the fetus and newborn is largely determined by the vitamin D status of the mother. A recent study in Greece witnessed an unexpected rise in maternal 25(OH)D levels in pregnancy during the COVID-19 period. Consequently, it remains unclear whether neonatal 25(OH)D levels decreased due to reduced sun exposure in the COVID-19 period or followed their unexpected maternal findings.

Methods: We studied neonatal 25(OH)D levels in cord blood specimens at birth in 246 neonates of Greek mothers with stratified random sampling, from September 2019 to January 2022. We divided our samples into the pre-COVID-19 period and the post-COVID-19 period. Chi-square test was used to find an association between neonatal 25(OH)D concentrations throughout the COVID-19 period. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels on newborns were transformed into qualitative variables assessing lack of 25(OH)D, adequacy, deficiency and severe deficiency and thus defined in that way. All other results of 25(OH)D levels are presented as means \pm standard deviations (SD) or by frequencies and percentages.

Results: The results in neonates exhibited a similar pattern to that of their mothers'. The mean serum values of 25(OH)D levels of the newborns were statistically significantly higher during the COVID-19 period compared to the pre-COVID-19 period.

Conclusions: Although during the COVID-19 period lower maternal and therefore neonatal 25(OH)D levels were expected, these were higher and because of these findings, we can only make assumptions. Without a doubt, further investigation is required.

Keywords: Pregnancy; Vitamin D Levels; Neonatal 25(OH)D Levels; Infants; COVID-19

1. Introduction

Globally, in December 2019, a rapidly spreading, severe virus causing a particularly severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged as the 2019 coronavirus disease (COVID-19) [1]. Greek government took controlling measures known as lockdown. The new reality in Greece, lockdown, came into force on March 23. Lockdown in our country lasted 42 days (March 23 to May 4). Despite the importance of these controlling measures, during the COVID-19 pandemic, prolonged confinement at home could adversely affect the health and development of individuals.

*Corresponding author: Artemisia Kokkinari.

Copyright © 2023 Author(s) retain the copyright of this article. This article is published under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

Thus, people who are confined to their homes for long periods of time, since they are more likely to exercise less, eat unhealthily, and get less exposure to sunlight, may put them at greater risk of vitamin D deficiency (VDD) [2,3,4].

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with numerous actions. Vitamin D is enzymatically converted in the liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), the main form of circulation of vitamin D [5]. A person's vitamin D adequacy can be assessed by measuring serum 25(OH)D concentrations. Vitamin D3 production is mainly through skin synthesis when the skin's 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) is exposed to the sun's ultraviolet (UV) light, 290-315 nm [5]. There are two (commercially) available forms, D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). Despite the importance of this vitamin for health, VDD, throughout the Western world, is very common. In fact, regarding this issue, there was recent talk of a "European pandemic" [6]. Contrary to expectation, for eastern and southern Mediterranean regions and despite apparent sunshine, a high prevalence of low vitamin D status is observed [7]. Some researchers suggest that adequate vitamin D synthesis requires 5-30 minutes of sun exposure, without sunscreen, especially between 10 am and 4 pm, daily or at least twice a week, on the face, hands, or arms and legs [8, 9]. The results of a Greek study by Papadakis et al [10], show a strong correlation between season and a given latitude, highest of the tropics (Athens, Greece: 37.9° North (N) of the Equator), with serum 25(OH)D concentrations. Given this condition, the lowest 25(OH)D levels in serum concentrations are observed during the winter and early spring months. From a climatic point of view, the year can be divided into two main seasons, the cold and rainy season that lasts from mid-October to the end of March and the hot and dry season that lasts from April to October (Hellenic National Meteorological Service/HNMS) [11]. Inadequate radiation or insufficient cutaneous absorption of UVB is one of the cardinal causes of VDD [12]. Season, time of day, cloud cover, smog, skin melanin content, and sunscreens are among the factors that influence UV exposure and vitamin D synthesis [13]. Sunlight exposure results in sustained levels of available 25(OH)D concentrations, compared to orally administered vitamin D supplementation [14]. The contribution of vitamin D3 from dietary sources is less important because foods containing vitamin D3 are not daily dietary choices [5]. At times, there has been much debate as to whether vitamin D intake from the diet or from a supplement is the same as skin production of vitamin D3 [15]. It has been observed that vitamin D3 produced in the skin lasts 2-3 times longer in the blood stream, compared to its oral ingestion [15].

According to studies, the prevalence of VDD in the general population is very important and pregnancy is one of the known risk factors (RFs) for this deficiency, and in general VDD has been reported between 47 and 83% in black and white pregnant women respectively [16]. Vitamin D status in the fetus and newborn is largely determined by the vitamin D status of the mother [16]. Since VDD is prevalent in mothers, many infants are also at risk of deficiency and insufficiency of vitamin D levels [16]. Therefore, when we assume that mothers will suffer much more from VDD, during the corona period, due to theoretically less sun exposure that deteriorate vitamin D synthesis to the skin, with the same rationale we imagine that newborns will suffer the same, due to the quarantine and restrictions on movement from home. Although infant exposure to UVB radiation can produce vitamin D, the American Academy of Pediatrics (AAP) advises parents to keep infants under 6 months out of direct sunlight, wear protective clothing, hats and apply sunscreen to small areas of exposed skin when sun exposure is unavoidable [17]. Vitamin D content of human milk is related to maternal vitamin D concentrations [18]. Most research provides evidence that breast milk has many unique characteristics, with many strong maternal and environmental influences, than previously recognized [19]. Neither excessive maternal intake of nutrients, including vitamin D, nor moderate, inadequate dietary intake is capable of appreciably affecting nutrient transfer to infants unless it persists for a long time [19]. COVID-19 and the resulting lockdown have reduced traffic load and therefore air pollution levels. Atmospheric pollution is one of the main factors that determine the extent of solar UVB radiation reaching the earth's surface resulting in insufficient radiation, which leads to reduced skin synthesis of vitamin D [20].

We evaluated neonatal 25(OH)D levels at birth. This study was conducted to evaluate the role of the COVID-19 period on 25(OH)D levels of neonates born to Greek mothers or to mothers living in Greece for the past ten years taking into account the administration or not of prenatal vitamin D supplements during pregnancy, the role of the season and the hours of sunshine. The aim was to determine whether neonatal 25(OH)D levels exhibited a similar unexpected rise in maternal 25(OH)D levels during the pandemic period found in a previous study of ours [21].

2. Materials and methods

We conducted a cross-sectional study of 246 neonates of Greek mothers or mothers who had lived in Greece for more than 10 years. These neonates were born in the obstetrics and gynecology clinic of the Tzaneio General Hospital of Piraeus, from September 2019 until January 2022. We studied serum 25(OH)D levels on the newborn at birth, with stratified random sampling. The study was performed on neonatal cord blood samples that were always collected at birth, immediately after ligation, at the end of labor. Circulating levels of neonatal 25(OH)D in full-term pregnancies (after the 37th week) were studied. The exclusion criteria were neonates from pregnant women who were taking

medicine that could potentially affect vitamin D levels (corticosteroids, anticonvulsants, antituberculars, antifungals), or were being given higher doses of supplement 25(OH)D (>800 IU). Also excluded were neonates from pregnant women with a known history of rheumatoid arthritis, thyroid, parathyroid or adrenal disorders, liver or kidney failure, metabolic bone disease, DM type 1 and malabsorption syndromes (pancreatic insufficiency, fibrocystic disease and celiac disease).

Immunological tests were used to measure neonatal 25(OH)D levels. All other information related to the presence or absence of factors influencing neonatal 25(OH)D levels to the pre and post COVID-19 period were drawn from a detailed medical history and a personal questionnaire that were accompanying each mother's results. We divided our samples into the pre-COVID period (September 2019 to March 2020) and the post-COVID period (March 2020 and beyond). We assessed maternal 25(OH)D concentrations in pregnancy, as well as intake or non-prenatal vitamin D supplementation, alone or in combination with other vitamins or metals (Ca, Mg, Zn). Season group, smog, skin melanin content, and sunscreens were among the factors also assessed as potentially influencing UV exposure and vitamin D synthesis. The data collected were assessed by two researchers to improve the quality of the research. Bibliography was searched in international databases such as PubMed, Web of Science, Cochrane Library and Embase, to identify relevant studies without restriction on language, population or year. We searched for studies assessing any effects of COVID-19 period on neonatal levels of 25(OH)D in all countries including Greece.

Our samples were divided into two seasonal periods, the cold and rainy one lasting from mid-October to the end of March, named group A and the hot and dry season lasting from April to October, named group B. Neonatal 25(OH)D concentrations were evaluated according to the American Endocrine Society. The newborns of the mothers of each category were also divided into newborns with: a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (>30 ng/ml) [22], b) vitamin 25(OH)D deficiency (16-29 ng/ml), c) lack of vitamin 25(OH)D (<15 ng/ml) [22] again according to the adequacy criteria of the American pediatric endocrine society (Table 1). As in adults, one more category could be added: d) severe vitamin deficiency 25(OH)D (≤ 12.5 ng/ml) [23] or 25(OH)D (<10ng/ml) given the most recent review of Braegger et al [24]. A deficiency and severe deficiency of 25(OH)D was defined for clinical hypovitaminosis.

Data were processed using IBM SPSS statistics 26 software. Chi-square test was used to find an association between neonatal 25(OH)D concentrations within the COVID-19 period. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels on the newborn were converted to qualitative variables assessing lack of 25(OH)D, adequacy, deficiency and severe deficiency of neonatal concentrations and thus defined in that way. Also, the means \pm standard deviations (SD) of neonatal 25(OH)D levels are presented by frequencies and percentages. A statistical test was performed to check for the existence of statistical significance. The normality of the sample was tested. The neonatal 25(OH)D values did not follow a normal distribution, therefore, in order to study whether there is a statistically significant difference in the mean values, of the pre- and the post-COVID-19 period, the non-parametric Mann-Whitney U test was used. All p-values less than 0.05 ($P \leq 0.05$) were defined as statistically significant. We also carried out two multiple regression analyses in our study, one for the pre-COVID-19 period and one for the post-COVID-19 period in order to examine other contributory factors in neonatal 25(OH)D levels. Multiple regression model was used to assess the association between neonatal 25(OH)D levels with the other factors that could potentially influencing UV exposure and vitamin D synthesis (season group, smog, skin melanin content, vitamin D intake and sunscreens). As we said these analyses were recorded in two separate tables one for the pre-COVID-19 period and one for the post-COVID-19 period. Each analysis had neonatal 25(OH)D levels as a dependent variable. In each table, we included the season group, smog, skin melanin content, pregnant women's vitamin D intake and sunscreens as independent variables. The result of the analysis in each table could predict the probability of each independent variable influencing the respective neonatal 25(OH)D levels. To determine the statistical significance of each independent variable, the p value ≤ 0.5 was considered.

3. Results

A statistical study was performed to demonstrate whether newborns' 25(OH)D levels differed in the pre-COVID-19 versus post-COVID-19 period. Our sample involved 92 newborns, from the pre-COVID-19 period and 154 newborns in the COVID-19 period. In the pre-COVID-19 period, the mean of neonatal 25(OH)D levels was 12.88 ± 8.70 ng/ml (95%CI: 11.09 - 14.68) and in the post-COVID-19 period was 15.42 ± 8.27 ng/ml (95%CI: 14.10 - 16.73) (Table 1). The Mann-Whitney U test showed that the difference in mean values between neonatal 25(OH)D levels in the pre- and the post-COVID-19 period was statistically significant (Table 2). Because the P value (P) was $P = 0.005$ that it was < 0.05 , the null hypothesis that the mean values of the two samples were the same was rejected. Therefore, the existence of a statistically significant difference in the average values, of the neonatal 25(OH)D levels, in the pre- and the post-COVID-19 period was proved.

As we said we also carried out two multivariate analyses in our study, one for the pre-COVID-19 period and one for the post-COVID-19 period in order to examine other contributory factors in neonatal 25(OH)D levels. In these analyses we assessed maternal intake or not of supplemental vitamin D, the seasonal group that the neonates belonged to, dependent on when they were born, skin type of the mother, smoking and alcohol consumption all of which could influence to neonatal 25(OH)D levels. In this way we investigated other parameters that possibly co-determined neonatal 25(OH)D levels. In the pre-COVID-19 period, maternal skin colour ($P=0.026$), intake or not of supplemental vitamin D by pregnant mothers ($P=0.015$) and seasonal period ($P=0.035$) seemed to contribute to neonatal 25(OH)D levels as their P value was $<0.05\%$ and therefore statistically significant. However, after adjusting for the covariates, the impact of the COVID-19 period on neonatal 25(OH)D levels is evident and statistically significant only for supplemental vitamin D intake during pregnancy ($P=0.000$). It seems that a smoking mother ($P=0.052$) is marginally statistically not significant while season ($P=0.082$) and skin pigmentation ($P=0.545$) are both statistically not significant all of which do not seem to influence neonatal 25(OH)D levels.

Table 1 Comprehensive display of all the statistics on the newborn 25(OH)D levels, for the pre-COVID-19 period and the COVID-19 period

Descriptives for the pre-COVID 19 period					
			Statistic	Std. Error	
neonatal_25(OH)D	Mean			12.8828	0.90313
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		11.0891	
		Upper Bound		14.6765	
	5% Trimmed Mean			11.9429	
	Median			11.6000	
	Variance			75.855	
	Std. Deviation			8.70946	
	Minimum			1.40	
	Maximum			51.00	
	Range			49.60	
	Interquartile Range			10.05	
	Skewness			2.073	0.250
	Kurtosis			6.599	0.495
Descriptives for the COVID-19 period and after					
			Statistic	Std. Error	
neonatal_25(OH)D	Mean			15.4174	0.66416
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		14.1054	
		Upper Bound		16.7295	
	5% Trimmed Mean			14.8430	
	Median			14.0000	
	Variance			68.372	
	Std. Deviation			8.26877	
	Minimum			3.40	
	Maximum			45.80	
	Range			42.40	

	Interquartile Range	11.30	
	Skewness	1.055	0.195
	Kurtosis	1.249	0.387

Table 2 Mann-Whitney U Test

	Neonatal 25(OH)D
Mann-Whitney U	5659.000
Wilcoxon W	10030.000
Z	-2.831
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.005

	COVID-19	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Neonate's 25(OH) D	pre COVID-19 period	92	107.85	10030.00
	post COVID-19 period	154	134.49	20846.00
	Total	246		

Table 3 The multiple regression analysis of neonatal 25(OH)D levels in the pre-COVID-19 period and the COVID-19 period. Neonatal 25(OH)D levels in the pre-COVID-19 period

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	20.943	5.810		3.604	0.001
	Intake of vitamin D	4.901	1.966	0.260	2.493	0.015
	Seasonal Group	-2.308	2.459	-0.095	-0.939	0.031
	Skin melanin content	-4.735	2.090	-0.230	-2.265	0.026
	Smoking	-0.311	1.162	-0.027	-0.268	0.789
	Sunscreen	0.644	1.414	0.047	0.456	0.650

a. Dependent Variable: neonatal_25(OH)D levels

Neonatal 25(OH)D levels in the COVID-19 period and after						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	18.066	3.259		5.543	.000
	Intake of vitamin D	4.730	1.305	0.276	3.624	.000
	Seasonal Group	-2.261	1.290	-0.133	-1.753	.082

	Skin melanin content	-0.890	1.466	-0.048	-0.607	.545
	Smoking	1.561	0.796	0.153	1.961	0.052
	Sunscreen	-1.980	1.166	-0.136	-1.699	0.091

Dependent Variable: neonatal_25(OH)D levels

4. Discussion

The purpose of our study was to determine neonatal 25(OH)D levels at birth in a sunny Mediterranean country like Greece and to assess the role of COVID-19 period on neonatal 25(OH)D levels. Our results show that neonatal 25(OH)D levels increased during the post-COVID-19 period, consistent with an increase in maternal 25(OH)D levels that was seen in the study of Kokkinari et al [21]. The mean value of the neonatal 25(OH)D levels, after COVID-19, was 2.54 units higher than the mean of neonatal 25(OH)D levels in the pre-COVID-19 period. Yet, it is unknown what triggered the increased maternal and neonatal levels of 25(OH)D levels during the pandemic period.

There is no other published study during the period pertaining to neonatal 25(OH)D levels and consequently we are unable to compare our results with other similar studies. Whatever studies concerning neonates during the COVID-19 period referred to two-month-old neonates and above and as a result we are unable to compare the results with ours since at the age of two-months there are many more factors besides maternal 25(OH)D levels that have an impact on neonatal 25(OH)D levels such as their diet (breastfeeding or milk formulas) and their exposure to the sun. In the multivariate analyses of both the pre and post-COVID-19 periods another paradox was observed. The seasonal group that the neonates belonged to and maternal skin pigmentation were found to be non-statistically significant prognostic factors for increase in neonatal 25(OH)D levels. Therefore season and related sunlight during the COVID-19 period left neonate 25(OH)D levels unaffected something which definitely did not occur in the pre-COVID-19 period. Yu et al [25] noticed, as we did, a disorder in the annual variability of 25(OH)D levels that lacked, as in our study, the characteristic seasonality of 25(OH)D levels during the pandemic. What is perplexing is what was it that increased maternal and neonatal 25(OH)D levels during the corona-virus period, as what we knew to date about the involvement of sunshine, seasonality and skin pigmentation did not seem to apply to this period. On the contrary, these factors seem to leave 25(OH)D levels unaffected. What we also do not know is whether neonatal 25(OH)D levels, in this particular period of the coronavirus, increased because of the increase in 25(OH)D of their mothers, or whether the fetus-neonates themselves developed, for some reason, a separate pathway of 25(OH)D metabolism through the placenta. All this requires further research and well-devised and organized studies.

During the COVID-19 it is credible to assume that the Corona-virus period brought about changes in people's habits and these are probably responsible for the increase in neonatal 25(OH)D levels. The paradoxical fact of higher vitamin D on the newborns, in the COVID-19 period, could it be the change in the mother's habits during the pandemic, the improvement in the quality of air (the reduction in air pollution) and other unexplored factors contributed to improved 25(OH)D levels. Expectant mothers, sent the required SMS messages to allow them, to get out of their house, for physical exercise or individual sports. If we combine the fact that this walk or exercise was taken in the morning hours, since physical presence at work had been suspended and most people carried out their work mainly online, there was flexibility for these activities or sports to be done in the morning hours and to benefit from the advantages of the sun, resulting in an abundant production of vitamin D in the skin [23]. Another possible reason for the higher vitamin D levels in expectant mothers and thus in their newborns, in this period, may have been their fear of contracting COVID-19 and therefore being more regular in taking vitamin D or taking multivitamin supplements with vitamin D [21]. Finally, another possible explanation is the fact that immunity of the mother-newborn couple, during the sensitive COVID-19 period, may have increased either due to a possible previous illness of the mothers from Corona-virus or due to the vaccination of a large part of the pregnant women who may have also affected neonates and triggered an increase in both maternal and neonatal 25(OH)D levels since 25(OH)D is associated with the immune response [26] of the mother and perhaps through an additional activation path of vitamin D metabolism across the placenta. Therefore, more studies are necessary, in order to have reliable results. More studies, involving the mother-newborn pair are also necessary, in populations that have been vaccinated or are for some reason in an immune response state in order to cross-check whether there is an increase in neonatal 25(OH)D levels. In our own study in the Corona-virus period, our questionnaire was designed in the pre-Coronavirus period and as such did not have the provision to record which pregnant women had been ill, which were vaccinated and if these are a function of increased 25(OH)D levels. Also, the correlation between maternal and neonatal 25(OH)D levels should be clarified, in periods when an increased immune response is needed, in order to create new prenatal programs aimed at supporting maternal and neonatal 25(OH)D concentrations with aim for more improved outcomes for mother and infant.

Therefore, more studies in Greece are necessary, in order to have reliable results.

5. Conclusions

Our study sought to assess the status of neonatal 25(OH)D levels and the role of COVID-19 on them at birth in a sample of neonates born to Greek mothers in a Mediterranean country such as Greece, which benefits from abundant sun in the synthesis of vitamin D. Our results showed that neonatal 25(OH)D levels increased in the post-COVID-19 period. If we accept the positive correlation between maternal and neonatal 25 levels reported by a number of studies, our results seem to be in agreement with the study by Kokkinari et al [21] which revealed an increase in maternal 25(OH)D levels. As we said before, it is unknown what triggered the elevated neonatal levels of 25(OH)D during the pandemic period. If this is indeed the case, it is quite possible to hypothesize a possible protective effect of high levels of vitamin D in preventing not only the period of the coronavirus involved in a severe course of inflammation but also for any inflammatory condition. More studies, involving the mother-newborn pair are also necessary, in populations that have been vaccinated or are for some reason in an immune response state in order to cross-check whether there is an increase in neonatal 25(OH)D levels. If the increase in neonatal 25(OH)D concentrations during a period of increased immunological demands is finally confirmed, it is very likely that an administered vitamin D supplement to the mothers, amount and dose that remains to be clarified with other further studies, would be beneficial.

Compliance with ethical standards

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Statement of ethical approval

The scientific council of Tzaneio Hospital, Piraeus resulted from elections concluded on 3/28/2018 and was constituted in a body with Act Number 5844 of 29-3-2018 of the Director of the hospital. The scientific council, in accordance with strictly observing conditions of anonymity and the provisions of the General Data Protection Regulation, granted approval to carry out a sample check on pregnant women, on the status of vitamin D.

Application number of Request to collect data: 7380/27-5-2019

Approval Number/Date: Number 6 / June 6, 2019

Statement of informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study

Funding

This research received no external funding.

Author Contributions

AK conceived the topic; AK, MD, AL and GI retrieved the literature; AK wrote the paper; KB collected the results of the values of 25(OH)D; MD, AL, EA and GI provided relevant methodological support and supervision. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

- [1] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM et al, Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology*. 2020; 296: E15-E25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083985>
- [2] Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM et al, Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: A position statement. *Med J Aust*. 2012; 196(11): 686-687 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22708765>

- [3] Yu L, Ke HJ, Che D, Luo SL, Guo Y, Wu JL, Effect of Pandemic-Related Confinement on Vitamin D Status Among Children Aged 0-6 Years in Guangzhou, China: A cross-Sectional Study. *Risk Manag Health Policy*. 2020; 13: 2669-2675 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239928>
- [4] Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F, Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet*. 2020; 395(10228): 945-947 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145186>
- [5] Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M, Vitamin D sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021; 11(4): 255 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924215>
- [6] Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J et al, Vitamin D Deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(4): 1033-1044 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864360>
- [7] Manios Y, Moschos G, Lambrinou C, Tsoutsouloupoulou K, Binou P et al, A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr*. 2018; 57(6): 2001-2036 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090332>
- [8] Holick MF, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-281 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462>
- [9] Bouillon R, Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(8): 466-479 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387318>
- [10] Papadakis G, Keramidis I, Kakava K, Pappa T, Viliotou V et al, Vitamin D and seasonal variation among Greek female patients with osteoporosis. *In Vivo*. 2015; 29(3): 409-413 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977390>
- [11] Hellenic National Meteorological Service/HNMS, Climatology. 2015; HNMS, Hellenic National Meteorological Service, <https://www.emy.gr>
- [12] Hosseini F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F, The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 519 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20799984>
- [13] Heidari B, Mirghassemi MBH, Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian J Intern Med*. 2012; 3(4): 535-540 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24009930>
- [14] Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J, Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 1993; 91(6): 2552-2555 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8390483>
- [15] Wacker M, Holick MF, Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatol Endocrinol*. 2013; 5(1): 51-108 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494042>
- [16] Motlagh AJ, Davoodvandi A & Saeieh SE, Association between vitamin D level in mother's serum and the level of vitamin D in the serum of pre-term infants. *BMC Pediatrics*. 2023, 23(97) <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-023-03854-0>
- [17] Davis CD, Dwyer JT, The "sunshine vitamin": benefits beyond bone? *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(21): 1563-1565 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971523>
- [18] Dawodu A, Tsang RC, Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr*. 2012; 3(3): 353-361 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585912>
- [19] Picciano MF, Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48(1): 53-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236733>
- [20] Khalaf M, The impact of Air Pollution on Health. *Economy, Environment and Agricultural Sources*. 2011; <https://doi.org/10.5772/17838>
- [21] Kokkíniari A, Dagla M, Lykeridou A, Bagianos K, Iatrakis G, How Did the COVID-19 Lockdown Affect Maternal Vitamin D (25(OH)D) Levels in Pregnant Women through Improved Air Quality? *Environ Sci Proc*. 2023; 26(1): 147 <https://www.mdpi.com/2673-4931/26/1/147>
- [22] Surve S, Chauhan S, Amdekar Y, Joshi B, Vitamin D deficiency in Children: An update on its Prevalence, Therapeutics and Knowledge gaps. *Indian J Nutri*. 2017; 4(3): 167 <https://opensciencepublications.com>
- [23] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M, Vitamin D deficiency in children and its management: review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2): 398-417 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559>

- [24] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M et al, Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(6): 692-701 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708639>
- [25] Yu L, Ke HJ, Che D, Luo SL, Guo Y, Wu JL, Effect of Pandemic-Related Confinement on Vitamin D Status Among Children Aged 0-6 Years in Guangzhou, China: A cross-Sectional Study. *Risk Manag Health Pol.* 2020; 13: 2669-2675 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239928>
- [26] Kojima H, Takeda Y, Muromoto R, Takahashi M, Hirao T, Takeuchi S et al, Isoflavones Enhance Interleukin-17 Gene Expression via Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptors α and γ . *Toxicology.* 2015; 329: 32-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583575>

The association between Vitamin D deficiency of the mother and the newborn with neonatal hyperbilirubinemia: A case-control study

Artemisia Kokkinari ^{1,*}, Maria Dagla ¹, Aikaterini Lykeridou ¹, Kostas Bagianos ², Evangelia Antoniou ¹ and Georgios Iatrakis ¹

¹ Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica, Athens, 12243, Greece.

² Biochemical Department of Tzaneio Piraeus General Hospital, Piraeus, Greece.

World Journal of Advanced Research and Reviews, 2023, 20(02), 1005–1016

Publication history: Received on 13 September 2023; revised on 24 October 2023; accepted on 26 October 2023

Article DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.2.2153>

Abstract

Background: Very few studies have evaluated the possible relationship of Vitamin D / (25(OH)D) deficiency (VDD) of the mother and the newborn with neonatal jaundice. If VDD is determined as a predisposing risk factor (RF) for neonatal jaundice and affects the frequency of its occurrence, the detection of this deficiency may prove effective in predicting the onset of neonatal jaundice but also in significantly preventing it and therefore reducing morbidity and mortality from neonatal hyperbilirubinemia.

Materials and Methods: We conducted a study of 246 newborns and their Greek mothers, who were born in the obstetrics and gynecology clinic of Tzaneio Hospital of Piraeus, from September 2019 until January 2022. Results of total bilirubin (TBIL) and 25(OH)D vitamin levels are presented as means \pm standard deviations (SD) or as frequencies and percentages. Chi-Square Test was used to find an association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations with TBIL. P value (P) <0.05 indicated a statistically significant association.

Results: The results of the study showed that, there does not seem to be a statistically significant correlation of VDD of both the maternal and the neonatal vitamin's D results with neonatal hyperbilirubinemia, as neither newborns with a low risk of hyperbilirubinemia, nor those with a moderate and high risk of hyperbilirubinemia had a higher risk of neonatal jaundice. Accordingly, maternal VDD before delivery was not shown to affect rates of neonatal jaundice.

Conclusions: In conclusion, it was observed that newborns who themselves or their mothers have VDD are not at greater risk of the adverse effects of neonatal jaundice.

Keywords: Pregnancy; Vitamin D; Bilirubin; Neonatal jaundice

1. Introduction

Vitamin D (25-hydroxyvitamin D/25(OH)D) is a fat-soluble vitamin with numerous actions that are not only related to bone health and calcium metabolism [1]. A few studies have also evaluated the possible association between VDD of the mother or the newborn with neonatal jaundice [2, 3, 4]. Huang et al [4] showed that vitamin D level of newborns with hyperbilirubinemia is 7.1 ng/ml lower than that of healthy newborns. A hypothetical relationship between vitamin D and bilirubin can be explained by the synthesis of both entities in the liver [2], although the metabolism of both compounds occurs through different pathways in the liver, they can affect each other's metabolism, which remains to be proven [2]. Aletayeb et al [3] studied bilirubin and additional factors that could potentially be related to vitamin D, such as calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatic salts (Alkaline phosphatase/ALP's) and parathyroid hormone

*Corresponding author: Artemisia Kokkinari

(PTH), but none seemed to be statistically significantly correlated with the mother's and her newborn vitamin D levels. Currently, as there are other studies that do not confirm this correlation [5], there is an ambiguity concerning a possible association between them, thus, this correlation remains to be elucidated. Very few studies have evaluated this relationship and further research is necessary.

Neonatal hyperbilirubinemia leads to jaundice of the newborn, defined as the supple complexion of the skin and its conjunctiva [6]. It is caused by an imbalance between the production and conjugation of bilirubin [7]. While approximately 60% of term and 80% of preterm newborns develop clinical jaundice in the first week [4, 8] after birth, in most cases, it is a mild, transient, and self-limiting condition and disappears without treatment referred to as physiological jaundice [8]. Moderately preterm infants, 30 to 35 weeks gestational age (GA) remain at increased risk for adverse outcomes, including acute bilirubin encephalopathy (ABE) relative to term infants [9]. Due to the possible toxicity of bilirubin, newborns should be monitored to avoid major neurological problems [10]. Knowing that a total serum bilirubin (TSB) or for others total plasma bilirubin (TBIL) level is not the most precise indicator of neurotoxicity, the role of expanded biomarkers or a "bilirubin panel" has yet to be validated in prospective studies [10]. Olusanya et al [11] found a wide variation in the number and type of risk factors (RFs) associated with severe neonatal hyperbilirubinemia. Boskabadi et al [12] considered in their study that the most common maternal RFs for neonatal jaundice were prematurity, blood type incompatibilities, preeclampsia, hypertension, diabetes mellitus, vaginal bleeding, delivery problems (type of delivery, labor injuries, delivery at home, skin ecchymosis and cephalohematoma), mothers and community cultural beliefs (use of traditional supplements), breast problems and decrease in breastfeeding [12]. Olusanya et al [11] determined perinatal and neonatal factors include gender, birth asphyxia, multiple gestation, GA <37 weeks, infection or elevated bilirubin levels in the first hours of life, severe anemia, acidosis, low birth weight, hypothermia, free bilirubin and serum aflatoxin [11]. In general, a number of other predisposing factors in the occurrence of jaundice are reported such as maternal diabetes, race, prematurity, height, male sex, drugs, trisomy 21, delayed meconium passage and family history of jaundice [11]. Type of delivery can be among the controversial factors [13]. The first step in prevention of all of these are the identification of predisposing factors.

This study was carried out in order to evaluate the relationship and investigate a possible association between maternal - neonatal 25(OH)D concentrations in serum, with neonatal hyperbilirubinemia, in newborns, of Greek mothers. If we identify with this study maternal or neonatal VDD as one more predisposing factor in predicting the occurrence and prevention of such risks in neonates, it would be important in reducing morbidity and mortality of hyperbilirubinemia. Diagnosis and timely treatment of neonatal jaundice for the prevention of dangerous side effects of pathological neonatal jaundice remain a serious debate.

2. Materials and methods

We conducted a study of 246 newborns and their Greek mothers, who were born in the obstetrics and gynecology clinic of Tzaneio Hospital of Piraeus, from September 2019 to January 2022. The criteria for participation in the present study were newborns born in the maternity clinic of the Tzaneio General Hospital of Piraeus, from Greek mothers, in any way of childbirth. The exclusion criteria were women who were taking medicine that could potentially affect vitamin D levels (corticosteroids, anticonvulsants, antituberculars, antifungals), or were being given higher doses of supplement 25(OH)D (>800 IU). Also excluded were pregnant women with a known history of rheumatoid arthritis, thyroid, parathyroid or adrenal disorders, liver or kidney failure, metabolic bone disease, DM type 1 and malabsorption syndromes (pancreatic insufficiency, fibrocystic disease and celiac disease). The decisions for any medical intervention (bilirubin measurement, frequency of measurements, initiation of neonatal phototherapy (NNPT), etc.) were made by the responsible neonatologists of the Clinic in accordance with the current protocols for the treatment of neonatal jaundice and were in no way influenced by the researchers or by the purposes of the study. Since the study was conducted with the aim of determining whether there is an association between VDD and TBIL in newborns with jaundice, who need NNPT, we had to rely on specific sources that mark the start of NNPT internationally [14, 15]. These sources define which bilirubin values signal the initiation of NNPT [14, 15] and what is defined as VDD. We evaluated the effect of both the mother's and the newborn's VDD on neonatal jaundice while any predisposing RFs of neonatal hyperbilirubinemia were taken into account. Neonatal hyperbilirubinemia was evaluated based on the values of TBIL on the third day of life of the newborns, based on the hyperbilirubinemia detection diagrams adopted by our country and applied to its population. Since, the measurement of TBIL was done percutaneously, it was based on the diagram of Varvarigou et al [14]. This diagram of boundaries for the onset of NNPT was used by the Hellenic Neonatal Society to establish general principles and guidelines, as a single national recommendation, for the prevention, detection and treatment of hyperbilirubinemia, in newborns with GA \geq 35 weeks, in order to clarify the limits of the onset of NNPT.

Neonates that were evaluated for bilirubin, were divided into three groups who based on the curves of Varvarigou et al [14], had elevated bilirubin values (outside the normal range) and needed NNPT while at the same time taking into

account the existence or not of RFs. The first group concerns newborns with a low risk of developing a high bilirubin value, requiring NNPT (≥ 38 weeks, without RFs). The second group concerns newborns with a moderate risk of developing a high bilirubin value, who require NNPT (≥ 38 weeks, with RFs) or (35-37 weeks, without RFs). Finally, the third group concerns newborns, with a higher risk of developing a high bilirubin value, who require NNPT (35-37 weeks, with RFs). Since, the measurement of TBIL was done percutaneously, it was based on the diagram of Varvarigou et al [14]. If it needed to be measured, with blood sampling, we used the diagram of Bhutani et al [15]. The TSB of the newborn diagram of Bhutani et al [15], was also used to assess the risk of severe hyperbilirubinemia, with an assessment of the risk of severe jaundice. According to the diagram, at 72 hours of life of the newborn, if the capillary bilirubin is < 11 mg/dL, it carries a 0% risk of jaundice and simple monitoring of the newborn is recommended. If the bilirubin capillary level is between 11 - 13.5 mg/dL, there is a 2% risk and a repeat measurement of TBIL at 48 hours or a review by a pediatrician is recommended. If the bilirubin capillary level is between 13.5 - 16 mg/dL, signalling a 13% risk and a repeat measurement of TBIL within 24 hours is required. If the capillary bilirubin level is > 16 mg/dL, repeat TBIL within 12 hours extend stay in the maternity hospital. The evaluation of the bilirubin in newborns was done on their third day of life, percutaneously, as we said, using a transdermal bilirubinometer, by the midwives of the department. The use of transdermal TBIL levels measurement is a reliable and easy to use method and has significantly reduced the frequency of blood collection for its measurement [16]. The transcutaneous bilirubin (TCB) levels were performed with the portable transdermal bilirubinometer Bilicheck (Philips Respironics, Koninklijke, Philips Electronics N.V, Eindhoven, the Netherlands), in appropriate lighting conditions and in accordance with the measurement recommendations of this device. TCB levels were repeated by blood serum level measurements (spectrometric method) of TSB levels when the transdermal measurement was ≥ 15 mg/dL in newborns that were under NNPT or the TBIL was at the limits of initiation of NNPT or exchange blood transfusion (EBT) and finally, if the measurement of TBIL was done in newborns, with jaundice during the first 24 hours. Serum bilirubin measurements by taking blood, were performed in two capillaries, through skin puncture and the average of the two measurements was obtained. The blood samples of the mother-newborn couple, in order to estimate the 25(OH)D of the serum, were taken again by the midwives, for the mothers upon arrival at the maternity hospital, along with the rest of the preoperative examination, before childbirth, and for the newborns, at birth, from the umbilical cord. The processing of blood samples was made by the biochemical laboratory of Tzaneio General Hospital of Piraeus.

The evaluation of maternal/neonatal vitamin D concentrations was made according to the American Endocrine Society. The parturients were divided into those by: a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (> 30 ng/ml) [17] b) deficiency of vitamin 25(OH)D (21-29 ng/ml) [17], c) lack of vitamin 25(OH)D (< 20 ng/ml) [17]. Here, perhaps there is another category d) of severe vitamin deficiency 25(OH)D (< 12 ng/ml) that could be added, given a review by Amrein et al [18], which informed about the current situation, worldwide, regarding 25(OH)D and the risks arising from its severe lack, with a dramatic increase in the risk of mortality, infections, but also many other diseases [18]. The newborns of the mothers of each category were also divided into newborns with: a) adequate levels of vitamin 25(OH)D (> 30 ng/ml) [19], b) vitamin 25(OH)D deficiency (16-29 ng/ml), c) lack of vitamin 25(OH)D (< 15 ng/ml) [19] again according to the adequacy criteria of the American pediatric endocrine society. As in adults, one more category could be added: d) severe vitamin deficiency 25(OH)D (≤ 12.5 ng/ml) [20] or 25(OH)D (< 10 ng/ml) given the most recent review of Braegger et al [21]. A deficiency and severe deficiency of 25(OH)D was defined for clinical hypovitaminosis. Data were processed using IBM SPSS statistics 26 software. Results of serum bilirubin and 25(OH)D vitamin levels are presented as means \pm standard deviations (SD) or as frequencies and percentages. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels in the mother-newborn pair were replaced to qualitative variables assessing adequacy, lack, deficiency and severe deficiency of maternal and neonatal concentrations and thus defined in that way. In the same way, the quantitative results of bilirubin levels, in the mother-newborn pair, were reduced to qualitative variables and evaluated as jaundice, non-jaundice. Chi-Square Test was used to find an association between maternal and neonatal 25(OH)D concentrations. $P < 0.05$ indicated a statistically significant association.

3. Results

In the first group of newborns, with a low risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, without RFs) to initiate NNPT, there were 121 of the 246 newborns, 49% of the newborns of the study (Table 1). From these newborns, 47% (57/121) of them had a severe VDD, 14% (18/121) had a lack of 25(OH)D, 31% (38/121) had deficiency of 25(OH)D and 6% (8/121) had adequacy of 25(OH)D. From 61% of newborns with clinical hypovitaminosis 25(OH)D (severe deficiency, lack), only 1% (1/75) had high bilirubin values, which based on the curve of Varvarigou et al [14], needed NNPT, so the clinical hypovitaminosis 25(OH)D of newborns does not seem to be associated with high bilirubin values requiring NNPT, (P -value (P) = 0.769). But also the VDD of the mother (Table 2), do not seem to be associated with high bilirubin values of the newborn (P = 0.423), as from the 52% (64/121) of the mothers who had clinical hypovitaminosis 25(OH)D, only 1 of their respective 64 newborns, had an increased bilirubin value with the need to start NNPT.

In the second group of newborns, with a moderate risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, with RFs) or (35-37 weeks without RFs) to initiate NNPT (Table 3), there were 80 of the 246 newborns (≥ 38 weeks, with RFs), 32% of the newborns of the study (Table 3.1). From these newborns, 50% (40/80) of them had a severe VDD, 20% (16/80) had a lack of 25(OH)D, 27% (22/80) had deficiency of 25(OH)D and 2.5% (2/80) had adequacy of 25(OH)D. From 70% (56/80) of newborns with clinical hypovitaminosis 25(OH)D only 12% (7/56) had high bilirubin values, which based on the curve of Varvarigou et al [14], needed NNPT. Therefore, the clinical hypovitaminosis 25(OH)D on the newborn's third day of life, does not seem to be associated with high bilirubin values requiring NNPT ($P = 0.720$) (Table 3.1). 18 of the 246 newborns with a moderate risk of hyperbilirubinemia (35-37 weeks, without RFs) to initiate NNPT comprised 7% of the newborns of the study (Table 3.2). From these newborns, 61% (11/18) of them had a severe VDD, 11% (2/18) had a lack of 25(OH)D, 16% (3/18) had deficiency of 25(OH)D and 11% (2/18) had adequacy of 25(OH)D. From 72% (13/18) of newborns with clinical hypovitaminosis 25(OH)D, 0% (0/13) had high bilirubin values, which based on the curve of Varvarigou et al [14], needed NNPT (Table 3). Not here either, the clinical hypovitaminosis 25(OH)D of newborns does not seem to be associated with high bilirubin values requiring NNPT ($P = 0.151$) (Table 3.2). Equally, there wasn't correlation between the mother's vitamin D levels and neonatal hyperbilirubinemia in this group, neither for neonates ≥ 38 weeks with RFs, ($P = 0.263$) (Table 4.1) nor for neonates 35-37 weeks, without RFs, ($P = 0.295$) (Table 4.2).

Finally, in the third group of newborns, with a higher risk of hyperbilirubinemia (35-37 weeks with RFs) for starting NNPT, there were 27 of the 246 newborns, 10% of the newborns of the study (Table 5). 62% (17/27) of these newborns had clinical hypovitaminosis 25(OH)D, but only 17% (3/17) of them had an increased bilirubin value, with the need to start NNPT. No correlation between the mother's vitamin D levels and neonatal hyperbilirubinemia was also shown in, with 59% (16/27) of mothers who had clinical hypovitaminosis 25(OH)D, having newborns who by 11% (2/17) only, have increased bilirubin values with the need to start NNPT (Table 6). Therefore, the clinical hypovitaminosis 25(OH)D, both of the mothers ($P = 0.252$) (Table 6) and the newborns ($P = 0.463$) (Table 5), do not seem to be associated with high bilirubin values requiring NNPT.

Table 1 represents First group. Newborns with low risk for hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, without RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of newborns above with their bilirubin values, for the start of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 1 Newborns with a low risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 Weeks), without RFs

Neonate's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		BILIRUBIN		Total
		Not jaundice	jaundice*	
Neonate's Vitamin D	Severe deficiency	56	1	57
	Lack	18	0	18
	Deficiency	38	0	38
	Adequacy	8	0	8
Total		120	1	121

*In Table 1. For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns with a low risk, ≥ 38 Weeks, without RFs, is above the curve of the diagram (≥ 18 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT, while not jaundice is when the TBIL ≤ 18 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, so they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.132	3	0.769
Likelihood Ratio	1.515	3	0.679
Linear-by-Linear Association	.907	1	0.341
N of Valid Cases	121		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the P value ≤ 0.05			

Table 2 represents First group. Mother's of newborns with low risk for hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, without RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of mothers above, with the bilirubin values of newborns for the start of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 2 Mother's of newborns with a low risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 Weeks), without RFs

Mother's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		Bilirubin		Total
		Non jaundice	jaundice*	
Mother's vitamin D	Severe Deficiency	31	1	32
	Lack	32	0	32
	Deficiency	28	0	28
	Adequacy	29	0	29
Total		120	1	121

*In Table 2. For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns with little risk without RFs, is above the curve of the diagram (≥ 18 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when TBIL ≤ 18 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, so they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.804	3	0.423
Likelihood Ratio	2.683	3	0.443
Linear-by-Linear Association	1.666	1	0.197
N of Valid Cases	121		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the P value ≤ 0.05			

Table 3 represents Second group. Newborns with moderate risk for hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, with RFs) or (35-37 weeks, without RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of newborns above with their bilirubin values, for the start of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 3 Newborns with a moderate risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks), with RFs

Neonate's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		BILIRUBIN		Total
		Not jaundice	jaundice*	
Neonate's Vitamin D	Severe deficiency	35	5	40
	Lack	14	2	16
	Deficiency	21	1	22
	Adequacy	2	0	2
Total		72	8	80

*In Table 3 For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns at moderate risk, ≥ 38 weeks, with RFs is above the curve of the diagram (≥ 15.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when TBIL ≤ 15.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, when they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.338	3	0.720
Likelihood Ratio	1.679	3	0.642
Linear-by-Linear Association	1.098	1	0.295
N of Valid Cases	80		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the P value ≤ 0.05			

Table 4 Newborns with a moderate risk of hyperbilirubinemia (35-37 Weeks), without RFs

Neonate's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		BILIRUBIN		Total
		Not jaundice	jaundice*	
Neonate's Vitamin D	Severe deficiency	11	0	11
	Lack	2	0	2
	Deficiency	2	1	3
	Adequacy	2	0	2
Total		17	1	18

*In Table 4 For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns with a moderate risk without RFs is above the curve of the diagram (≥ 15.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when the TBIL ≤ 15.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, so they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	5.294	3	0.151
Likelihood Ratio	3.905	3	0.272
Linear-by-Linear Association	1.274	1	0.259
N of Valid Cases	18		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the P value ≤ 0.05			

Table 5 represents Second group. Mother's of newborns with moderate risk for hyperbilirubinemia (≥ 38 weeks, with RFs) or (35-37 weeks, without RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of mothers above with their bilirubin values, for the start of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 5 Mother's of newborns with a moderate risk of hyperbilirubinemia (≥ 38 Weeks), with RFs

Mother's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		Bilirubin		Total
		Non jaundice	Jaundice*	
Mother's Vitamin D	Severe Deficiency	20	1	21
	Lack	24	6	30
	Deficiency	19	1	20
	Adequacy	9	0	9
Total		72	8	80

*In Table 5. For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns at moderate risk with RFs is above the curve of the diagram (≥ 15.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when TBIL ≤ 15.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, when they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.982	3	0.263
Likelihood Ratio	6.226	3	0.101
Linear-by-Linear Association	2.903	1	0.088
N of Valid Cases	80		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the p value ≤ 0.05			

Table 6 Mother's of newborns with a moderate risk of hyperbilirubinemia (35-37 Weeks), without RFs

Mother's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		Bilirubin		Total
		Non jaundice	Jaundice*	
Mother's Vitamin D	Severe Deficiency	6	0	6
	Lack	3	1	4
	Deficiency	6	0	6
	Adequacy	2	0	2
Total		17	1	18

*In Table 6. For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns at moderate risk with RFs is above the curve of the diagram (≥ 15.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when TBIL ≤ 15.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, when they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.706	3	0.295
Likelihood Ratio	3.225	3	0.358
Linear-by-Linear Association	.047	1	0.829
N of Valid Cases	18		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the p value ≤ 0.05			

Table 7 represents Third group. Newborns with high risk for hyperbilirubinemia (35-37 weeks with RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of newborns with their bilirubin values. Analysis in newborns above, for initiation of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 7 Newborns with a high risk of hyperbilirubinemia (35-37 weeks), with RFs

Neonate's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count				
		Bilirubin		Total
		Non jaundice	Jaundice*	
Neonate's Vitamin D	Severe Deficiency	9	2	11
	Lack	5	1	6
	Deficiency	5	4	9
	Adequacy	1	0	1
Total		20	7	27

*In Table 7. For the sake of brevity, jaundice is defined as the point when the TBIL of newborns at moderate risk with RFs is above the curve of the diagram (≥ 13.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT while not jaundice is when TBIL ≤ 13.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, when they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.569	3	0.463
Likelihood Ratio	2.700	3	0.440
Linear-by-Linear Association	.836	1	0.361
N of Valid Cases	27		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the p value ≤ 0.05			

Table 8 represents Third group. Mother's of newborns with high risk for hyperbilirubinemia (35-37 weeks, with RFs) [14]. Association of clinical hypovitaminosis 25(OH)D of mothers with the bilirubin values of their newborns. Analysis in newborns with a higher risk of hyperbilirubinemia (35-37 weeks, with RFs), for initiation of NNPT, in the third 24 hours of life.

Table 8 Mother's of newborns with a high risk of hyperbilirubinemia (35-37 Weeks), with RFs

Mother's vitamin D Bilirubin Crosstabulation				
Count		Bilirubin		Total
		Non jaundice	Jaundice*	
Mother's Vitamin D	Severe Deficiency	9	1	10
	Lack	5	1	6
	Deficiency	4	4	8
	Adequacy	2	1	3
Total		20	7	27

*In Table 8. For the sake of brevity, jaundice refers to when the TBIL of newborns at moderate risk with RFs is above the curve of the chart (≥ 13.5 mg/dL), at 72 hours of life, indicating which babies need NNPT and not jaundice when TBIL ≤ 13.5 mg/dL is below the diagram [14], at 72 hours of life, when they do not need NNPT.

Statistical significance was checked with Chi square test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.089	3	0.252
Likelihood Ratio	4.085	3	0.252
Linear-by-Linear Association	2.678	1	0.102
N of Valid Cases	27		
The statistical significance is indicated in the table as positive when the p value ≤ 0.05			

4. Discussion

Some of the main advantages of this study were its prospective design, its satisfactory sample size and the fact that it involved a single population, the Greek. These allowed us the qualitative and quantitative analysis of the possible association of VDD, of the mother-newborn pair, with neonatal hyperbilirubinemia. Over time, most corresponding studies looked for mean values \pm SD of maternal-neonatal 25(OH)D levels and corresponding values of neonatal bilirubin. However, these studies did not classify, like ours, vitamin D levels (adequacy, lack, deficiency, severe deficiency), but also they did not take into account, like we did, internationally recognized curves, to assess and evaluate the newborn hyperbilirubinemia, but they simply set specific values above which the neonate suffered from hyperbilirubinemia or subjectively assessed yellowish staining of the sclera and skin when the bilirubin exceeds the normal range, especially when the TBIL rose above 5 mg/dl [4]. Even worse, many of them excluded from their study neonates who had RFs for neonatal hyperbilirubinemia and did not take into account, like we did, the participation of RFs in the mechanism of development of neonatal hyperbilirubinemia. Only one study by Huang et al [4], evaluating the relationship between vitamin D levels and neonatal hyperbilirubinemia with a meta-analysis, included high-quality case-control studies that reduced bias and improved the reliability of the results, but the number of included articles were small, study population was newborns within one month of birth (compared to ours that studied on the third day) and they included diverse populations, thus impacting the quality of the research results. Four of the six included studies involved Asian populations. Different populations may have different results and are more likely to produce contradictory results. This is probably how we explain the opposite results of our study and theirs.

There did not appear to be an association between either maternal VDD and neonatal hyperbilirubinemia or between neonatal VDD with abnormal bilirubin levels. Therefore, VDD does not appear to be a RF for neonatal hyperbilirubinemia. Currently, assessment of the relationship between VDD and neonatal hyperbilirubinemia is unclear and controversial. Therefore, it is not possible to evaluate and design a preventive action plan for health professionals, with the aim of timely and effective taking of vitamin D supplements by pregnant women and newborns, which hypothetically could reduce the risk of neonatal hyperbilirubinemia. If it is finally proven, that VDD can affect the levels of neonatal bilirubin, important steps may be taken in the prevention, diagnosis and management of neonatal jaundice, as well as in avoiding its unwanted complications. If the aforementioned relationship holds true, perhaps it would be extremely helpful for health professionals to have a maternal screening test at the end of labor that could immediately diagnose newborns at risk of developing hyperbilirubinemia, as early treatment of neonatal jaundice for preventing the dangerous side effects of pathological neonatal jaundice would be extremely effective. There are few studies evaluating the mechanism of the relationship between VDD and neonatal hyperbilirubinemia. Probably, studying this correlation in different populations may produce different results, due to the specificity of vitamin D intake, according to region and ethnicity. In Greece, further studies are recommended, including follow-up studies after 15 days of age, where jaundice has usually gone away, and certainly, our findings should be investigated before vitamin D supplementation is started. So, in the future, further studies are deemed necessary that are more reliable and deal with a large multinational sample size.

Compliance with ethical standards

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Statement of ethical approval

The scientific council of Tzaneio Hospital, Piraeus resulted from elections concluded on 3/28/2018 and was constituted in a body with Act Number 5844 of 29-3-2018 of the Director of the hospital. The scientific council, in accordance with strictly observing conditions of anonymity and the provisions of the General Data Protection Regulation, granted approval to carry out a sample check on pregnant women, on the status of vitamin D.

Statement of informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study

Funding

This research received no external funding

Author Contributions

AK conceived the topic; AK, MD, AL and GI retrieved the literature; AK wrote the paper; KB collected the results of the values of 25(OH)D; MD, AL, EA and GI provided relevant methodological support and supervision. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

- [1] Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021; 11(4):255 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924215>
- [2] Bhat JA, Sheikh SA, Ara R. Correlation of 25-hydroxy vitamin D level with neonatal hyperbilirubinemia in term healthy newborn: A prospective hospital-based observation. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2021; 8(1):5-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718570>
- [3] Aletayeb SM, Dehdashtyan M, Aminzadeh M, Malekyan A, Jafrasteh S. Comparison between maternal and neonatal serum vitamin D levels in term jaundiced cases. *J Chin Med Assoc*. 2016; 79(11):614-617 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633666>
- [4] Huang J, Zhao Q, Li J, Meng J, Li S, Yan W et al. Correlation between neonatal hyperbilirubinemia and vitamin D levels: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021; 16(5):e0251584 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043645>
- [5] Mehrpishesh S, Memarian A, Mahyar A & Sadat Valiahdhi N. Correlation between serum vitamin D level and neonatal indirect hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1):178 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803223>
- [6] Lauer JB, Spector DN. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2011; 32(8):341-349 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807875>
- [7] Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Viley MT, Vreman HJ et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 2002; 110(4):e47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359820>
- [8] Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ancola PA. Neonatal Jaundice. StarPearls Publishing. 2022; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- [9] Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and Kernicterus in the moderately preterm infant. *Clin Perinatol*. 2013; 40(4):679-88 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182955>
- [10] Bhutani VK, Johnson LH. Newborn jaundice and kernicterus-health and societal perspectives. *Indian J Pediatr*. 2003; 70(5):407-416 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12841402>
- [11] Olusanya BO, Osibanjo FB, Shusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0117229 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675342>
- [12] Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med*. 2020; 23(2):128-140 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061076>
- [13] Mojtahedi SY, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Tavakolizadeh R. Risk Factors Associated with Neonatal Jaundice: A Cross-Sectional Study from Iran. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(8):1387-1393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159062>
- [14] Varvarigou A, Fouzas S, Mantagou L, Bougioukou D, Mantagos S. Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2009; 124:1052-1059
- [15] Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103(1): 6-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9917432>
- [16] Maisels MJ, Ostrea Jr EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004; 113(6):1628-1635 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173483>
- [17] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368>

- [18] Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, Berisha AT et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74(11):1498-1513 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959942>
- [19] Surve S, Chauhan S, Amdekar Y, Joshi B. Vitamin D deficiency in Children: An update on its Prevalence, Therapeutics and Knowledge gaps. *Indian J Nutri*. 2017; 4(3):167 <https://opensciencepublications.com>
- [20] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current Knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559>
- [21] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellöf M et al, Vitamin D in the healthy European paediatric population, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013, 56(6): 692-701 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708639>



¹Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of WestAttica, Athens, 12243, Greece

²Biochemical Department of Tzaneio Piraeus General Hospital, Piraeus, Greece

Introduction

Preterm birth (PTB) is the birth of a newborn that takes place before 37 weeks of gestation [1]. Globally, in 2005, PTB was the leading cause of neonatal morbidity and mortality, with a prevalence of 9.6% of the total birth rate, with long-term adverse health consequences [1]. Preterm labor can be spontaneous, either with the onset of contractions or premature rupture of membranes, or even more rarely due to cervical insufficiency. PTB is defined as sPTB (spontaneous Pre-term birth) when there are intact membranes or as PPRM (preterm prolabor rupture of membranes) with ruptured fetal membranes [2]. PTB appears to have a genetic predisposition to both of the aforementioned subtypes [2]. PTB can be caused iatrogenically, by

Methods

We searched the PubMed, Google Scholar, Web of Science, Science Direct, Embase, Cochrane, Crossref, and CAS databases for systematic reviews (SRs) of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies published from 2016 to 2021. These concerned the association of PTB with maternal 25(OH)D levels, at different gestational ages, with or without vitamin D supplementation or in combination with other vitamins or minerals. We used a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR), which rated the quality of each SR as low, average or high.

Results

The literature review revealed an association of prematurity with VDD, at values less than 30 ng/dl. Maternal 25(OH)D levels of <30 ng/dl had a greatly increased risk of PTB at a gestational age (GA) of <32-34 weeks. Generally, the risk of PTB was significantly reduced when maternal serum 25(OH)D concentrations were ≥40 ng/dl. In particular, 25(OH)D <20 ng/dl levels, in the second trimester of pregnancy, had an increased risk of preterm delivery. Vitamin D supplementation has been suggested as an intervention to protect against the risk of PTB. Vitamin D supplementation in pregnancy was associated with a reduced risk of PTB compared with no intervention or placebo. When vitamin D supplementation was administered to achieve a 25(OH)D

Conclusions

Any clinically conclusions should be interpreted with caution. Although taking vitamin D seems to have significant benefits in pregnant women with history of PTB, it is necessary, as said, to weigh the benefits of each intervention, given any side effects. Also, it is necessary to investigate the ideal Daily Intake (RDI) of vitamin D in women with history of PTB, by conducting further studies, knowing that so far there is no effective management of PTB with the currently available means. With a better understanding of the mechanism by which 25(OH)D affects PTB, it is possible that PTB can be prevented, especially in women with a history of PTB or with risk factors. The ultimate goal is to help the scientific community and the relevant health professionals, in making correct decisions. The recommendations of health professionals in the preventive administration of vitamin D in pregnancy, could improve the levels of vitamin D in the blood and therefore prevent the occurrence of PTB and the consequent morbidity and mortality of newborns.

¹Department of Midwifery, School of Health & Care Sciences, University of West Attica,
Athens, 12243, Greece

²Biochemical Department of Tzaneio Piraeus General Hospital, Piraeus, Greece

Introduction

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with numerous actions that are not only related to bone health and calcium metabolism. Vitamin D is enzymatically converted in the liver to 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), the main form of circulation of vitamin D [1]. There are two (commercially) available forms, D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). Vitamin D has a direct effect on the differentiation of chondrocytes and osteoblasts to bone formation, as well as the metabolism of calcium - phosphorus, with its more specific action on their intestinal and renal reabsorption [2]. Low levels of vitamin D in the blood have been associated with the pathogenesis or progression of various chronic diseases, such as diabetes mellitus (DM) type 2 [3, 4], metabolic syndrome

Methods

Bibliography was searched in international databases such as PubMed, Web of Science, Cochrane Library and Embase, to identify relevant studies, from September 2019 to January 2022, without placing a restriction on the language, population or year. Studies were sought concerning the evaluation of any relationship between 25(OH)D levels and the gender. Taking into account the maternal concentrations of 25(OH)D in pregnancy, as well as the intake or not of prenatal vitamin D supplements, alone or in combination with other vitamins or minerals (Ca, Mg, Zn). The data collected were evaluated by two researchers to enhance the quality of the research.

We conducted an observational study of 246 newborns and their Greek mothers

Results

Serum 25(OH)D concentrations in blood samples were measured to females and males neonates. Mean overall neonatal 25(OH)D concentrations to females, including the standard deviation (SD) were 14.59 ± 0.77 ng/ml, with a confidence interval of 95% (95%CI: 0.77 - 1.14), while those of the males in umbilical cord blood were 14.40 ± 0.76 ng/ml (95%CI: 0.71 - 1.04), both approaching the boundaries of lack of vitamin D. Based on our sample, the percentage of clinical hypovitaminosis 25(OH)D, including lack (<20 ng/ml) and severe deficiency (<12 ng/ml) of 25(OH)D, in neonates in Greece was found to be 69.3% to males and 61.6% to females (Table 1). Females had a lower rate of VDD than males, 13.7% versus (versus) 20.8% respectively (Table 1). There was not a

Conclusions

Our study revealed no relation between neonate's VDD and infant's gender, in Greece. If gender is identified as another independent risk factor (RF) for VDD, it may be possible to reduce the incidence of neonate's VDD by modifying it, giving the mothers suitable doses of vitamin D supplements. The effect of prenatal vitamin D supplementation on the occurrence of VDD will be evaluated since may be possible that the timely and effective intake of vitamin D supplements prenatally, in pregnant women or immediately after birth in the newborn itself, can reduce the risk of neonate's VDD.

Further studies are recommended and deemed necessary that deal with a large multinational sample size and consequently more reliable



How did the COVID-19 lockdown affect maternal 25(OH)D levels in pregnant women, through improved air quality?

Artemisia Kokkinari*¹, Maria Dagla¹, Aikaterini Lykeridou¹, Kostas Bagianos², Georgios Iatrakis¹

¹Department of Midwifery, School of Health & Care, University of West Attica, Athens, 12243, Greece

²Biochemical Department of Tzaneio Piraeus General Hospital, Piraeus, Greece

Introduction

During the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic, lockdown was implemented, which likely reduced maternal 25(OH)D levels in pregnancy due to reduced sun exposure from social distancing measures and confinement at home. At the same time, however, due to the lockdown and the ban on the free movement of vehicles, the emissions of many atmospheric pollutants also decreased.

Atmospheric pollution is one of the main factors that determine the extent of solar ultraviolet B radiation (UVB) radiation reaching the earth's surface resulting in insufficient radiation, which leads to reduced skin synthesis of vitamin D [1]. We know that air pollution and low ground level UVB (240 – 315) can deteriorate the body vitamin D status in healthy women living in a polluted area, which plays a significant independent role in Vitamin D Deficiency (VDD) and hence residence can be one of the main reasons of vitamin D status in women. The reduction in air pollution likely produced positive changes in maternal 25(OH)D levels. Ambient air pollution in urban and industrial areas in Greece was a serious environmental problem which was connected with rapid urbanisation of cities, anarchic housing development without basic infrastructures and an expansion of the motor vehicle fleet in urban regions. Athens in particular witnessed severe air pollution problems in the 1960s and 1970s and the formation of the infamous brown-yellow smog in Athens. But in recent years the air quality in Greece has greatly improved in most urban areas because of better fuels, a gradual replacement of old polluting vehicles and the benefits that resulted from the lockdown, as already mentioned [2]. As a result, the prevalence of hypovitaminosis D in city dwellers can be as high as twice that of rural residents [3]. After accounting for meteorological variations, lockdown events brought about by the global response to the COVID-19 pandemic has resulted in unprecedented reductions of the population-weighted concentration of nitrogen dioxide and particulate matter levels by about 60% and 92% respectively in 34 countries, with mixed effects on ozone [4]. The study of Quresh et al [4] supported all of the above for Greece as well. As the lockdown in Greece also brought about an improvement in air pollution levels [4], we took for granted the improvement of air pollution in this period.

We hypothesized that, due to quarantine, lockdown and the restrictions on going out of the house, the accompanying, lower solar exposure would reduce the 25(OH)D levels, in the mother-infant pair or did the reduction in air pollution actually improve the 25(OH)D levels of both the mother and the newborn? Hence, more studies are necessary in order to have

Methods

This study was conducted to assess the relationship and investigate the possible association between serum, maternal 25(OH)D concentrations and an improvement in air pollution, of Greek mothers. The aim was to determine whether the improvement of air quality due to reduced traffic load because of lockdown in the COVID-19 period reduced the incidence of maternal and thus neonatal VDD.

We studied serum 25(OH)D in mothers who came for delivery, with stratified random sampling, from 27 September 2019 to April 14, 2021. We divided our sample into the pre-Covid period and the post-Covid period. Quantitative results of 25(OH)D vitamin levels on the mother were converted to qualitative variables assessing lack of 25(OH)D, adequacy, deficiency and severe deficiency of maternal concentrations and thus defined. The results of 25(OH)D are presented as means ± standard deviations or by frequencies and percentages. Chi-square test was used to find an association between maternal 25(OH)D concentrations within the Covid-19 period.

Results

The results of our study showed a paradox. The mean values of 25(OH)D levels of the mothers were statistically significantly higher during the Covid-19 period compared to the pre-COVID-19 period.

In the pre-COVID-19 period, the mean of maternal 25(OH)D levels was 17.92 ± 10.12 ng/ml (95%CI: 0.87 – 1.90) and in the COVID-19 period and after it was 22.04 ± 12.08 ng/ml (95%CI: 1.21 – 1.63). The mean value of the mother's 25(OH)D levels after COVID-19, was 4.12 units higher than the mean of maternal 25(OH)D levels in the pre-COVID-19 period. A statistical test was performed to investigate the existence of statistical significance. The normality of the sample was tested with the Kolmogorov-Smirnov test and although a significance level of 5% was found, the average values of 25(OH)D levels of the mothers did not follow a normal distribution, since the statistical significance was calculated as zero. Therefore, in order to study whether there is a statistically significant difference in the mean values of the pre- and post-COVID-19 period, the non-parametric Mann-Whitney U test was used. The test showed that the difference in mean values between maternal vitamin D levels in pre- and post-COVID-19 was statistically significant. Because the P value (P) was $P < 0.002$, this led to the rejection of the null hypothesis. Therefore, the existence of a statistically significant difference in the average values, of the maternal 25(OH)D levels, in the pre- and post-COVID-19 period was proved.

Conclusions

It is plausible that the paradoxical fact of higher vitamin D on the Greek maternal 25(OH)D levels in the COVID-19 period, can be explained and by other factors and not only the traffic bans that improved the air quality, with the result that the synthesis of 25(OH)D, through the sun, is more effective. First of all, it could be due to quarantine, during which many people, thus including expectant mothers, sent the required SMS messages to allow them, to get out of their house, for physical exercise or individual sports. If we combine the fact that this walk or exercise was taken in the morning hours, since physical presence at work had been suspended and most people carried out their work mainly online, there was flexibility for these activities or sports to be done in the morning hours and to benefit from the advantages of the sun, resulting in an abundant production of vitamin D in the skin. Secondly, another possible reason for the higher vitamin D levels in expectant mothers, in this period, may have been their fear of contracting COVID-19 and therefore being more regular in taking vitamin D or taking multivitamin supplements with vitamin D. Hence, further studies are recommended.

If air pollution in Greece is recognized as an independent factor for VDD, it is possible to delete it through government interventions and warnings, thereby reducing the adverse effects of VDD on the health of pregnant women and their newborns.

Generally, pregnant women should be encouraged to lead a healthier lifestyle, avoid being outside during rush hour, take nature walks, not smoke, exercise, take leisurely morning walks in the sun and taking their vitamin D supplements which are recommended according to the gestational age, imitating all that they did during the pandemic, in order to avoid VDD. Finally, in general and much more if it is proved, the state should try to regulate the traffic load and give incentives to citizens to change existing vehicles aiming for cleaner and more efficient engine operation, resulting in less air pollution. Thus, the optimal health of individuals will be achieved, reaping the maximum benefits of vitamin D.

References

- [1] Khalaf, M. The Impact of Air Pollution on Health, Economy, Environment and Agricultural Source 2014. <http://doi.org/10.7717/aj.1133>
- [2] Vlahogiannis, A, Vlahogiannis, T, Loukaki, S, Petros, C. Meteorological Pollution in Urban Areas of Greece and Economic Crisis: Trends in air quality and atmospheric pollution data, research and adverse health effects, 2015 <http://www.scribd.com/document/251111111/1133>

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

