



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μελέτη του μεταβολισμού ασβεστίου (Ca, PTH) και των επιπέδων της βιταμίνης D [25(OH)D] σε παιδιά και εφήβους στη μετά-COVID-lockdown εποχή κατά τα έτη 2022 και 2023»

Λούτσου Μαρία

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^{ος} Μέλος	Δημήτριος Παπαδημητρίου
(Επιβλέπων)	Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Μέλος	Βασιλική Σπηλιώτη
	Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών
3^{ος} Μέλος	Δημήτριος Χρύσης
	Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

«Calcium metabolism and incidence of subclinical hyperparathyroidism in children and adolescents in post-COVID-lockdown period »

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	6
Λέξεις Κλειδιά.....	7
Abstract.....	8
Keywords.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
Βιταμίνη D.....	11
Μορφές και πηγές βιταμίνης D.....	11
Μεταβολισμός βιταμίνης D.....	12
Δράσεις της βιταμίνης D.....	14
Μέτρηση βιταμίνης D.....	16
Ανεπάρκεια βιταμίνης D.....	18
Παθήσεις των παραθυρεοειδών - Υπερπαραθυρεοειδισμός.....	23
Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός.....	23
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.....	24
Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.....	25
Υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός.....	25
Πανδημία Covid-19 Ελλάδα.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
Σκοπός.....	29
Μεθοδολογία.....	29
Στατιστική ανάλυση.....	30
Αποτελέσματα.....	31
Συζήτηση.....	43
Συμπεράσματα.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	52

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο ολοκλήρωσης του Προγράμματος Σπουδών με τίτλο «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ», του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς όλα τα πρόσωπα που συνέβαλαν καθοριστικά στην επιστημονική και ακαδημαϊκή υποστήριξη αυτής της προσπάθειας.

Πρωτίστως, οφείλω να εκφράσω την ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή Δημήτριο Παπαδημητρίου για την εμπιστοσύνη που επέδειξε προς το πρόσωπό μου, καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγηση, την επιστημονική εποπτεία και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, οι οποίες συνέβαλαν ουσιαστικά στην αρτιότητα της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, καθηγήτρια κα Σπηλιώτη και τον καθηγητή κ. Χρυσή, για την αποδοχή συμμετοχής τους στη διαδικασία αξιολόγησης της εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την καθηγήτρια κα Γριβέα, διευθύντρια του ΠΜΣ για τη συνεχή καθοδήγηση και στήριξη κατά τη διάρκεια του εκπαιδευτικού προγράμματος σπουδών.

*«Έπιστήμη ποιητική εὐδαιμονίας»
Πλάτων*

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ενεργός βιταμίνη D είναι μια στεροειδής ορμόνη ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Δεδομένου ότι τουλάχιστον το 80% των ημερήσιων αναγκών βιταμίνης D προσλαμβάνεται μέσω ηλιακής έκθεσης, οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στο μεταβολισμό του ασβεστίου αναμένονται να είναι σημαντικές.

Σκοπός - Μεθοδολογία: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση των επιπέδων του μεταβολισμού του ασβεστίου και ο προσδιορισμός της επίπτωσης του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού - υποκλινικής ραχίτιδας ($PTH \geq 45$ pg/ml και φυσιολογικά επίπεδα Ca ορού) σε παιδιά και εφήβους στη μετά COVID-19 περίοδο (έτη 2022 και 2023). Ανακτήθηκαν ανώνυμα δεδομένα σχετικά με παραμέτρους του μεταβολισμού του ασβεστίου από 1.138 παιδιά, τα οποία εξετάστηκαν για πρώτη φορά σε εξωνοσοκομειακή παιδιατρική ενδοκρινολογική κλινική κατά την περίοδο (2022, 2023). Τα όρια της βιταμίνης 25(OH)D καθορίστηκαν ως εξής: έλλειψη [$25(OH)D \leq 20$ ng/ml], ανεπάρκεια [$25(OH)D < 30$ ng/ml] και επάρκεια [$25(OH)D \geq 30$ ng/ml]. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν παιδιά με γνωστή οστική ή νεφρική νόσο. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα XLSTAT PREMIUM-AI version 2023.1.4 (copyright Addinsoft).

Αποτελέσματα: Συνολικά, το 60.8% των παιδιών είχε ανεπάρκεια και έλλειψη βιταμίνης D. Η επίπτωση της ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D φάνηκε να αυξάνεται σημαντικά από τη βρεφική έως την παιδική και εφηβική ηλικία ($p < 0.005$). Κατά την εφηβεία, η μέση συγκέντρωση 25(OH)D ήταν κατά 2 ng/ml υψηλότερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια ($p < 0.05$). Ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ 25(OH)D και του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI SDS), ($R^2 = 0.02$, $p < 0.001$). Όπως αναμένετο, τα επίπεδα 25(OH)D ήταν χαμηλότερα το χειμώνα σε σύγκριση με το καλοκαίρι. Συνολικά, το 21.5% των παιδιών παρουσίασε υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό από τους οποίους: 45.1% είχε έλλειψη και 28.4% ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τέλος, ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και PTH, με την PTH να σταθεροποιείται (plateau) σε τιμές $25(OH)D > 40$ ng/ml ($p < 0.001$).

Συμπεράσματα: Σε σύγκριση με δεδομένα προ-πανδημίας (2016–2018), όπου σε δείγμα 3.060 παιδιών, μόνο το 5.1% παρουσίασε υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό, συμπεραίνουμε ότι η επίπτωση του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού αυξήθηκε σημαντικά σε εφήβους και παιδιά μετά την πανδημία, με πιθανές απρόβλεπτες συνέπειες για την υγεία των οστών.

Λέξεις Κλειδιά

Βιταμίνη D

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Ραχίτιδα

Υποκλινικός Υπερπαραθυρεοειδισμός

Οστική υγεία

Abstract

Introduction: Vitamin D is a steroid hormone, essential for the immune system and bone health. Given that sun exposure is meant to provide at least 80% of daily vitamin D requirements, the COVID-19 pandemic is likely to have a considerable influence on calcium metabolism.

Aim- Methodology: The goal of the current study is to correlate the levels of calcium metabolism and to assess the occurrence of subclinical hyperparathyroidism-subclinical rickets ($\text{PTH} \geq 45$ pg/ml and normal serum Ca levels) in children and adolescents in the post-COVID-19 period (years 2022 and 2023). We retrieved anonymized data on calcium metabolism parameters from 1138 children, seen for the first time in the outpatient pediatric endocrinology clinic during the post-COVID-19 period (2022, 2023). Vitamin D [25(OH)D] cut-offs were defined as deficiency ≤ 20 ng/ml, insufficiency < 30 ng/ml and sufficiency ≥ 30 ng/ml. Children with known bone or kidney disease were excluded from the study. The statistical analysis was performed with the program XLSTAT PREMIUM-AI version 2023.1.4 (copyright Addinsoft).

Results: Overall, 60.8% of children had $25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/ml. Vitamin D deficiency and insufficiency increased significantly from infancy through childhood and adolescence ($p < 0.005$). In adolescence, mean $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations were 2 ng/ml higher in males than in females ($p < 0.05$). Regression analysis between $25(\text{OH})\text{D}$ and BMI SDS showed a statistically significant negative correlation ($R^2 = 0.02$, $p < 0.001$). As expected, $25(\text{OH})\text{D}$ decreased over winter and autumn and increased in spring and summer. Overall, 21.5% of patients had subclinical hyperparathyroidism ($\text{PTH} > 45$ pg/ml): 45.1% and 28.4% of them had vitamin D deficiency and insufficiency, respectively. Regression analysis showed a negative correlation between vitamin D and PTH, practically reaching a plateau above 40 ng/ml for $25(\text{OH})\text{D}$ concentrations ($p < 0.001$).

Conclusion: Compared to data before the pandemic (2016-2018), among 3060 children studied, only 5.1% had subclinical hyperparathyroidism, showing a dramatic deterioration of calcium and vitamin D parameters, with possible unforeseen consequences in bone health.

Keywords

Vitamin D

Vitamin D deficiency

Rickets

Subclinical Hyperparathyroidism

Bone health

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βιταμίνη D

Με τον όρο βιταμίνες εννοείται μία ομάδα οργανικών ενώσεων που δρουν ως συνένζυμα ή ένζυμα σε διάφορες αντιδράσεις και συμμετέχουν τόσο σε διάφορες μεταβολικές λειτουργίες όσο και στην ανάπτυξη. Με βάση τη δομή και τις χημικές τους ιδιότητες υπάρχουν δύο κύρια είδη βιταμινών: οι λιποδιαλυτές (A, D, E, K) και οι υδατοδιαλυτές (B, C). Συναντώνται σε ελάχιστες ποσότητες στον οργανισμό και δεν έχουν θερμιδική αξία. Η απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο με τη βοήθεια των χυλομικρών και της λεμφικής οδού και αποθηκεύονται στο λιπώδη και στο μυϊκό ιστό. Για το λόγο αυτό, υπερβολική λήψη και χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα [1].

Μορφές και πηγές βιταμίνης D

Η βιταμίνη D που ονομάζεται αλλιώς και βιταμίνη του ήλιου είναι η μόνη βιταμίνη που παράγεται μετά από έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία και δεν είναι απαραίτητη η διαιτητική της πρόσληψη. Η βιταμίνη D (καλσιφερόλη) είναι λιπόφιλη και περιλαμβάνει 2 κύριες μορφές την εργοκαλσιφερόλη (D2) και την χοληκαλσιφερόλη (D3). Η αλυσίδα C-17 (πλευρική περιοχή) είναι αυτή που διακρίνει τα δύο αυτά παράγωγα Βάσει των δομικών χαρακτηριστικών και των χημικών ιδιοτήτων καθορίζεται το μήκος απορρόφησης της βιταμίνης. Πάνω από πενήντα μεταβολίτες και ισομορφές της καλσιφερόλης έχουν ανακαλυφθεί, ωστόσο μόνο η εργοκαλσιφερόλη, η χοληκαλσιφερόλη και διάφορες προβιταμίνες με υδροξυλιωμένους μεταβολίτες υπάρχουν στα τρόφιμα [2].

Μορφές	Χημική σύνθεση	Συγκέντρωση στον ορό
Βιταμίνη D1	Μείγμα μοριακών ενώσεων της εργοκαλσιφερόλης με φωσφατίνη, 1:1	
Βιταμίνη D2	Εργοκοκαλσιφερόλη	1.6 ± 0.4 ng/mL
Βιταμίνη D3	Χοληκαλσιφερόλη	
Βιταμίνη D4	22-διϋδροεργοκαλσιφερόλη	
Βιταμίνη D5	Σιτοκαλσιφερόλη	
25(OH) Βιταμίνη D	Καλσιφεδιόλη	26.5 ± 5.3 ng/mL
1,25(OH) ₂ Βιταμίνη D	Καλσιτριόλη	34.1 ± 0.4 ng/mL

Πίνακας 1: Μορφές, χημική σύνθεση και συγκέντρωση στον ορό της βιταμίνης D

Η πρόσληψη της βιταμίνης μέσω της διατροφής είναι περιορισμένη, καθώς είναι διαθέσιμη σε λιγοστά τρόφιμα. Τα μανιτάρια με κύριους εκπροσώπους τα *C. arbuscula*, *thalli*, *Agaricus bisporus*, θαλασσινά όπως τόνος και σαρδέλες, κρόκοι αυγού, συκώτι αποτελούν διατροφικές πηγές βιταμίνης D. Το μωρουνέλαιο, τα ιχθυέλαια και ηπατέλαια περιέχουν ικανοποιητικές ποσότητες της βιταμίνης D. Άλλες τροφές που περιέχουν βιταμίνη D, είναι το βούτυρο, η μαργαρίνη, το τυρί. Τα τελευταία χρόνια μετά την ανακάλυψη των εξωσκελετικών δράσεων και των ευεργετικών ιδιοτήτων της βιταμίνης, η βιομηχανία τροφίμων έχει εμπλουτίσει τα προϊόντα σε περιεκτικότητα βιταμίνης. Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε ότι τα φρέσκα τρόφιμα αποτελούν πλουσιότερη πηγή βιταμίνης, ενώ σε επεξεργασμένες τροφές (τηγανητά ή ψητά) προσφορά της βιταμίνης μπορεί να μειωθεί κατά 30-40% [3].

Μεταβολισμός βιταμίνης D

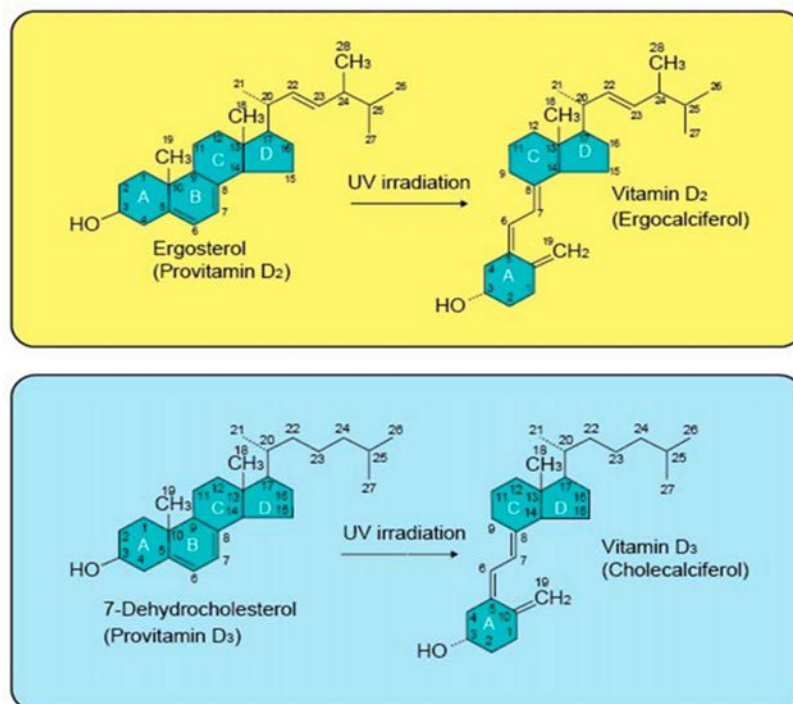
Το 80-90% των ημερήσιων αναγκών της βιταμίνης D προσλαμβάνεται από το δέρμα ως 7-δευδροχοληστερόλη (έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία) ενώ το υπόλοιπο 10-20% προσλαμβάνεται από τις τροφές ως εργοκαλσιφερόλη (D2) και χολεκαλσιφερόλη (D3). Στο δέρμα η χοληστερόλη μεταβολίζεται σε 7-δεϋδροχοληστερόλη. Η 7-δεϋδροχοληστερόλη με την έκθεση σε ηλιακό φως μετατρέπεται σε χοληκαλσιφερόλη (D3). Αυτή η διεργασία συνίσταται στη διάσπαση του δακτυλίου B της χοληστερόλης, στον ισομερισμό και στο σχηματισμό πιο σταθερής D3. Η μορφή αυτή με αύξηση της θερμότητας μετατρέπεται σε βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) [4]. Η ηλιοθεραπεία διάρκειας 15-20 λεπτών σε ημερήσια βάση είναι αρκετή για την σύνθεση 10.000 IU (250 μg) D3 [5]. Η υπόλοιπη ποσότητα της βιταμίνης D προσλαμβάνεται από τις τροφές, απορροφάται στο λεπτό έντερο και μέσω χυλομικρών εισέρχεται στην ηπατική κυκλοφορία. Η εργοκαλσιφερόλη (D2) βρίσκεται κυρίως σε φυτικά ενώ η χοληκαλσιφερόλη (D3) σε ζωικά προϊόντα [6]. Η βιταμίνη D που παράγεται στο δέρμα είναι λιπόφιλο μόριο, οπότε συνδέεται με την ειδική πρωτεΐνη μεταφορέα (DBP) και μεταφέρεται στο ήπαρ όπου λαμβάνει χώρα η 1^η υδροξυλίωση της βιταμίνης [25-υδροξυλάση στο κυτόχρωμα P450 (CYP)2R1 και CYP27A1] με παραγωγή της 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) καλσιφεδιόλης. Η 1^η υδροξυλίωση είναι αναπόφευκτη και συμβαίνει συνεχώς σε αντίθεση με την 2^η υδροξυλίωση (νεφρούς) που υπόκεινται σε αυστηρή ρύθμιση [7].

Το τελικό βήμα για την παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D επιτελείται στους νεφρούς. Αντίθετα με την ηπατική, η νεφρική υδροξυλίωση στη φλοιώδη μοίρα των νεφρών ρυθμίζεται με αυστηρό τρόπο. Το ένζυμο 1α-υδροξυλάση που είναι προϊόν έκφρασης του γονιδίου

CYP27B1 είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃. Η μεταγραφή του γονιδίου και κατ' επέκταση η σύνθεση του ενζύμου αυξάνεται παρουσία υπασβεστιαϊμίας, υποφωσφαταιμίας και αύξησης της PTH. Ακόμη, η ίδια η περίσσεια της 1,25(OH)₂D₃ αποτελεί σήμα αρνητικής ανατροφοδότησης και μείωσης του περαιτέρω μεταβολισμού της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υδροξυλίωση αναστέλλεται και η 25(OH)D μετατρέπεται σε 24,25(OH)₂D₃. Ο ρόλος του ανενεργού μεταβολίτη 24,25(OH)₂D₃ παραμένει άγνωστος [8].

Η 1,25(OH)₂D₃ καλσιτριόλη μετά τη σύνθεση της εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία και ασκεί τις δράσεις της σε όλο το σώμα και στα κύρια όργανα οστά, έντερο και νεφροί, μέσω σύνδεσης με τον πυρηνικό υποδοχέα βιταμίνης D (VDR). Η καλσιτριόλη έχει 1000 φορές μεγαλύτερη συγγένεια με το VDR σε σύγκριση με την 25(OH)D [9]. Η καλσιφεδιόλη 25(OH)D έχει ημιζωής 2–3 εβδομάδες. Η σταθερότητα αυτού του μεταβολίτη αποδίδεται κυρίως στην ισχυρή του συγγένεια με την πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D (VDBP) στο αίμα, με σταθερά διάστασης ~10⁻⁸ mol. ενώ για την καλσιτριόλη με χρόνο ημίσειας ζωής 4 ώρες, η σταθερά διάστασης με την VDBP είναι ~10⁻⁷ mol [8]. Ακόμη, όπως ήδη έχει αναφερθεί οι λιποδιαλυτές βιταμίνες μπορούν να αποθηκευτούν στο λιπώδη ιστό και να μειωθεί η βιοδιαθεσιμότητά τους, βέβαια η ακριβής δράση της βιταμίνης D στο λιπώδη ιστό παραμένει άγνωστη [10].

Το ένζυμο 1α-υδροξυλάση συντίθεται από πληθώρα ιστών που οδηγεί σε τοπική παραγωγή της καλσιτριόλης, ωστόσο σε κάθε περίπτωση πρέπει να υπάρχει αρκετό απόθεμα της καλσιφεδιόλης που θα χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα. Εκτός από τους νεφρούς ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D παράγεται και σε άλλα κύτταρα όπως μονοκύτταρα και μακροφάγα και σε κάθε περίπτωση η τοπική συγκέντρωση της καλσιτριόλης είναι μεγαλύτερη από αυτή στην κυκλοφορία [2]. Εκτός από την ενδοκρινή δράση, η καλσιτριόλη έχει και αυτοκρινείς και παρακρινείς δράσεις που θα αναλυθούν παρακάτω.



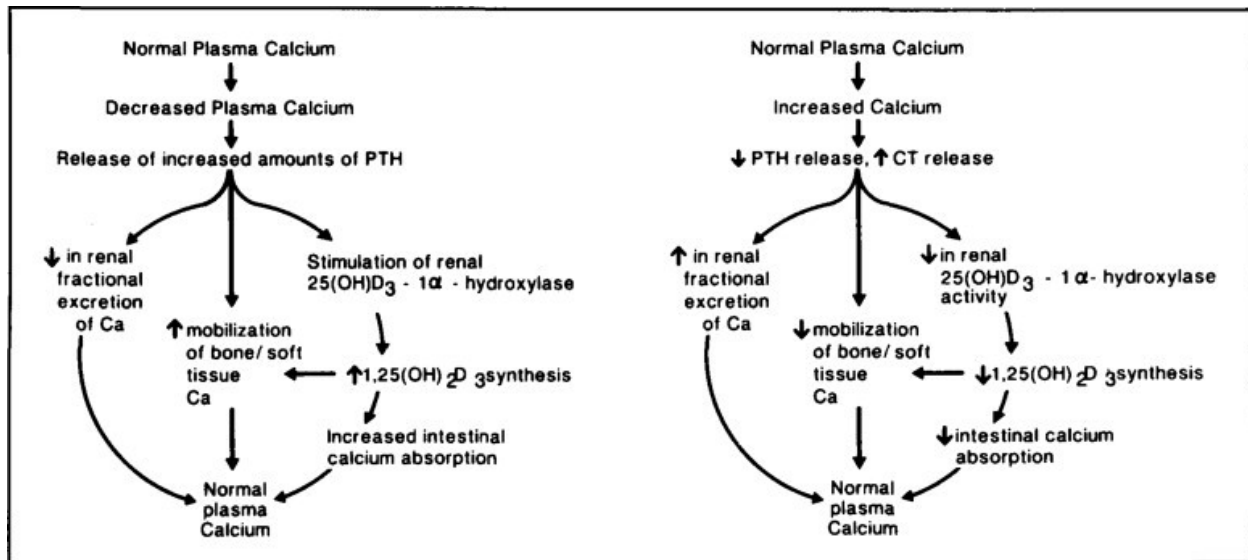
Εικόνα 1: Κύριες μορφές βιταμίνης D και χημική αντίδραση μετά την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας [2]

Εκτός από το λιπώδη ιστό η βιταμίνη D συσσωρεύεται και στους μύες. Η 25(OH)D κυκλοφορεί δεσμευμένη με τη σφαιρίνη της βιταμίνης D (DBP) σε ποσοστό 88% και μόνο το 0,03% είναι ελεύθερη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25(OH)D μειώνεται όταν αυξάνονται τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D. Η 1,25(OH)₂D είναι δεσμευμένη σε ποσοστό 85% και 0,4% ελεύθερη [11].

Δράσεις της βιταμίνης D

Η ανάπτυξη του σκελετού και ο έλεγχος της απορρόφησης του ασβεστίου αποτελούν τις κύριες δράσεις της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D προάγει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου και περιορίζει τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, όλες οι λειτουργίες της βιταμίνης διαμεσολαβούνται μέσω σύνδεσής της με τους VDRs υποδοχείς στον πυρήνα των κυττάρων. Η ενεργοποίηση των VDR, που λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, προσκολλάται σε θέσεις γονιδίων-στόχων και ρυθμίζει άμεσα την έκφραση βασικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ομοιοστασία του Ca. Οι υποδοχείς αυτοί ανευρίσκονται σε διάφορες περιοχές όπως καρδιά, εγκέφαλος, δέρμα, γονάδες, μαστό κα [12]. Όπως απεικονίζεται και στην εικόνα 2, η ενεργός βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στο έντερο και την επαναρρόφηση τους στους νεφρούς. Επιπρόσθετα, παίζει

σημαντικό ρόλο στην επιμετάλλωση των οστών, μέσω της παραθορμόνης (PTH) επάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από πρόδρομες μορφές και σε αυξημένες συγκεντρώσεις επάγει την οστική απορρόφηση μέσω αύξησης του RANKL μονοπατιού.

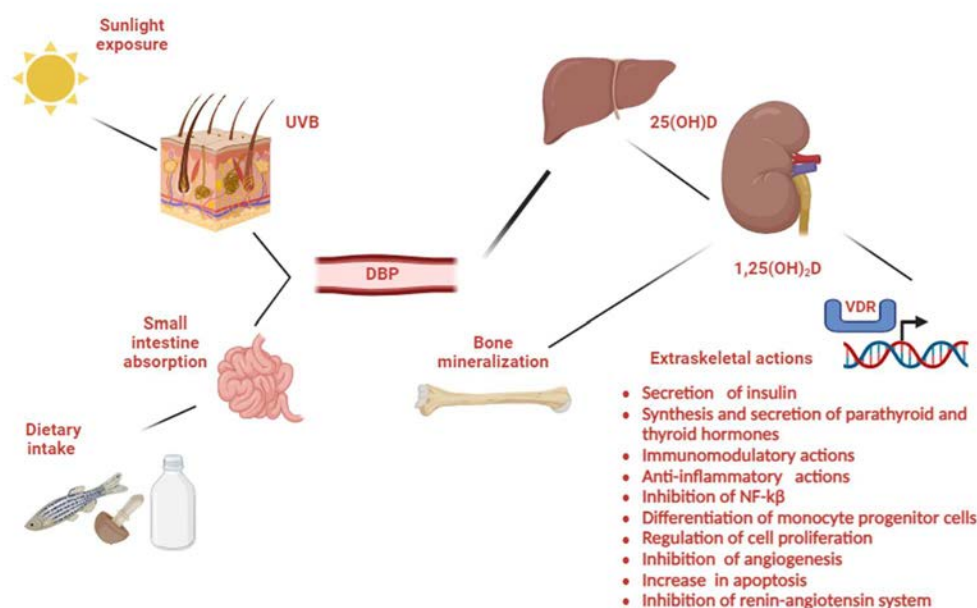


Εικόνα 2: Συμμετοχή βιταμίνης D στην ομοιοστασία του ασβεστίου: 1.Μείωση Ca ορού – αύξηση έκκρισης PTH με σκοπό την αύξηση της επαναρρόφησης του τόσο από τους νεφρούς όσο και από το έντερο 2.Η PTH αυξάνει την 1α-υδροξυλάση στους νεφρούς με αποτέλεσμα την αύξηση της καλσιτριόλης 3.Η καλσιτριόλη αυξάνει την εντερική απορρόφηση του Ca 4.Η καλσιτριόλη κινητοποιεί το ασβέστιο από τα οστά, μια διαδικασία που απαιτεί PTH 5.Το αυξημένο Ca ορού αναστέλλει την PTH με αποτέλεσμα τη μείωση της απόδοσης Ca και σύνθεσης 1,25(OH)₂D₃ [13]

Οι καταστάσεις που οδηγούν στην αύξηση της PTH, όπως η υπασβεστιαμία ή η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσουν σε 2/ΘΗ υπερπαραθυρεοειδισμό. Αξίζει να τονισθεί ότι, η PTH σε τιμές > 45pg/ml «αφαιρεί» Ca από τα οστά. Σε καταστάσεις όπου οι τιμές του Ca δεν επηρεάζονται αρκετά, υφίστανται ο Υποκλινικός Υπερπαραθυρεοειδισμός, μία κλινική οντότητα που δεν πρέπει να διαλάθει της προσοχής των κλινικών ιατρών και θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακαλυφθεί και εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, μέσω πυρηνικών υποδοχέων (Vitamin D - Receptor, VDR), ρυθμίζει την έκφραση μίας πληθώρας γονιδίων (0,8-5% των γονιδίων του ανθρώπινου οργανισμού). Οι VDR υποδοχείς ανευρίσκονται σε εξωσκελετικά όργανα όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος, η καρδιά, το δέρμα, ο μαστός, οι λείες μυϊκές ίνες. Τα όργανα αυτά αποτελούν θέσεις έκτοπης παραγωγής του ενζύμου 1α-υδροξυλάσης. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, ασκεί ποικίλες εξωσκελετικές δράσεις. Κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να έχει εξωσκελετικές

επιδράσεις. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της βιταμίνης D, ενώ η ανεπάρκειά της έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, ΣΔ τύπου 1, πολλαπλή σκλήρυνση και επιρρέπεια σε λοιμώξεις [14]. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τις ευεργετικές δράσεις της βιταμίνης D και έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση με καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου, πολλαπλή σκλήρυνση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ΙΦΝΕ (Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου) και με τη ψωρίαση. Στα πλαίσια της πανδημίας, μελέτες έδειξαν ότι επαρκή επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με μειωμένα περιστατικά κλινικά σοβαρής νόσου Covid-19 καθώς και με μειωμένη θνητότητα [15].



Εικόνα 3: Μεταβολισμός βιταμίνης D και εξωσκελετικές δράσεις

Μέτρηση βιταμίνης D

Ο υπολογισμός των ορίων και των επιπέδων της βιταμίνης D καθώς και η χρήση του κατάλληλου μεταβολίτη της αποτελούν πρόκληση στην επιστημονική κοινότητα. Για την εκτίμηση της επάρκειας της βιταμίνης χρησιμοποιούνται τα επίπεδα της 25(OH)D για δύο λόγους: πρώτον ανιχνεύεται σε συγκέντρωση έως και 1000 φορές μεγαλύτερη από ότι η καλσιτριόλη, δεύτερον έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και τρίτον το μόριο της 25(OH)D είναι πιο σταθερό από την 1,25(OH)₂D₃. Οι συγκεντρώσεις 25(OH)D μπορούν να εκφραστούν είτε σε ng/mL είτε σε nmol/L (1 ng/mL = 2,496 nmol/L). Αυτός ο συμβολισμός αναφέρεται και στις δύο

κυκλοφορούσες μορφές της βιταμίνης D, την 25(OH)D₃ και την 25(OH)D₂ που αντικατοπτρίζουν τα αποθέματα της στον οργανισμό. Επίσης, τα επίπεδα 1,25(OH)₂D μειώνονται μόνο όταν τα επίπεδα 25(OH)D είναι κάτω από 4 ng/mL, συνεπώς δεν μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη επάρκειας [16].

Ο υπολογισμός της 25(OH)D περιλαμβάνει το μέρος της βιταμίνης που είναι συνδεδεμένη με την VDBP (περίπου 85%–90%), την 25(OH)D που συνδέεται με λευκωματίνη (10 %–15%) και την 25(OH)D που δεν είναι δεσμευμένη (<1%). Η συνολική συγκέντρωση 25(OH)D συχνά συσχετίζεται με την ελεύθερη συγκέντρωση 25(OH)D, εκτός από καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη όπου οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών-φορέων υφίστανται σημαντικές αλλαγές ή σε ηπατική ή νεφρική νόσο [17].

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψιν και επηρεάζουν τη σύνθεση, την απορρόφηση και το μεταβολισμό της βιταμίνης D.

- Περιβαντολογικοί - γεωγραφικές διαφορές μεταξύ χωρών - UV index
- Πολιτιστικοί και θρησκευτικοί – τύπος ένδυσης (γυναίκες στη Μέση Ανατολή)
- Πρόληψη μελανώματος - χρήση αντηλιακού
- Βρέφη που αποκλειστικά θηλάζουν
- Κύηση
- Χρώση δέρματος (άτομα με σκούρο δέρμα συνθέτουν λιγότερη βιταμίνη)
- Ηλικιωμένοι (μειωμένη ικανότητα σύνθεσης)
- Γενετικοί παράγοντες (μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη DBP)
- Χρόνια Νεφρική Νόσος (μειωμένη σύνθεση ενζύμου 1^α-υδροξυλάσης)
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης λίπους- κυστική ίνωση - χολοστατικά νοσήματα (η βιταμίνη D είναι λιπόφιλη)
- ΙΦΝΕ (μειωμένη απορρόφηση και αυξημένη αποβολή)
- Ανεπάρκεια μαγνησίου
- Παχυσαρκία (εναπόθεση και αποθήκευση βιταμίνης στο λιπώδη ιστό)
- Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αντι-οιστρογόνα, γλυκοκορτικοειδή, έναντι TB, ορλιστάτη, χολυστυραμίνη μέσω πιθανώς αύξησης του καταβολισμού της βιταμίνης)

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Παιδο-ενδοκρινολογικής Εταιρίας ορίζονται οι εξής καταστάσεις:

- Επάρκεια: $[25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/ml}]$.
- Ανεπάρκεια: $[20 < 25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}]$
- Έλλειψη: $[25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/ml}]$

Τιμές $25(\text{OH})\text{D} > 50 \text{ nmol/L}$ ($<20 \text{ ng/ml}$) θεωρούνται οι ελάχιστες δυνατές για τη διατήρηση της υγείας των οστών και την πρόληψη της ραχίτιδας, καθώς αποτελούν τα βέλτιστα όρια για την επαρκή απορρόφηση του Ca από το έντερο. Τιμές $>20 \text{ ng/ml}$ είναι οι ελάχιστες δυνατές για τη διατήρηση των εξωσκελετικών δράσεων της βιταμίνης [18] [19].

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στην προσπάθεια καθορισμού των ποσοτήτων πρόσληψης της βιταμίνης D ανά ημέρα, συμπεριλαμβανόμενων διάφορων παραμέτρων όπως η εποχή του χρόνου, η ηλικία κα. [20]. Η Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) καθόρισε τις ημερήσιες ανάγκες της βιταμίνης D ανά ηλικιακή ομάδα ώστε τα επίπεδα στον ορό να διατηρούνται πάνω από 20 ng/ml . Οι συστάσεις έχουν ως εξής:

- Βιταμίνη D 400IU/μέρα: για βρέφη 1-12 μηνών
- Βιταμίνη D 600IU/ μέρα: για παιδιά 1-16 ετών

Συστήνεται σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών, σε έφηβους και ενήλικες η πρόσληψη τουλάχιστον 600 IU ημερησίως στα πλαίσια πρόληψης της ραχίτιδας [21].

Τα αίτια ανεπάρκειας αναφέρθηκαν παραπάνω μαζί με τους παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιοστάση (σύνθεση-πρόσληψη-απορρόφηση-καταβολισμός) της βιταμίνης D. Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό αξίζει να σημειώσουμε την αναγκαιότητα των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D σε έγκυες και βρέφη. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η κύρια πηγή βιταμίνης D για το έμβryo προέρχεται από τη μητέρα, μέσω του ομφάλιου λώρου [22]. Ο θηλασμός και η πρόσληψη βιταμίνης από τη μητέρα επηρεάζουν τα επίπεδα του νεογνού-βρέφους στη μεταγεννητική περίοδο. Το μητρικό γάλα έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε D που σε συνδυασμό με τις συστάσεις για αποφυγή ηλιακή έκθεση των βρεφών αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπάρκειας στα βρέφη. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι ακόμη και εάν η θηλάζουσα μητέρα λαμβάνει συμπληρώματα βιταμίνης D, πολλές φορές δεν αρκεί για να καλυφθούν οι ανάγκες ενός βρέφους [22].

Επιπτώσεις ανεπάρκειας

Το φάσμα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D κυμαίνεται από υποκλινικές περιπτώσεις έως σοβαρή συμπτωματική ραχίτιδα. Κόπωση, ευερεθιστότητα, καθυστέρηση έκφυσης οδόντων, καθυστέρηση βόδισης και ανάπτυξης και κοντό ανάστημα αποτελούν κάποια από τα συμπτώματα της υποβιταμίνωσης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε ραχίτιδα, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεοπόρωση. Λαμβάνοντας υπόψιν τις εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης, σε περιπτώσεις ανεπάρκειας αυξάνεται η επίπτωση διαφόρων νοσημάτων [12].

Ραχίτιδα

Η ραχίτιδα αποτελεί τον κλινικό φαινότυπο της βαριάς υποβιταμίνωσης και ορίζεται ως η ελλιπής εναπόθεση μεταλλικών αλάτων στον αυξητικό χόνδρο των οστών και συνεπώς εξ ορισμού αναφέρεται σε παιδιατρικό πληθυσμό. Η αντίστοιχη νοσολογική οντότητα που συναντάται στους ενήλικες αφορά το σύνολο του ώριμο οστού και καλείται οστεομαλακία. Η αιτιοπαθολογική ταξινόμηση της ραχίτιδας περιλαμβάνει: α) σιτιογενή (λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D και σπανιότερα Ca) β) διαταραχές μεταβολισμού της βιταμίνης D γ) την υποφωσφαταιμική δ) υποφωσφατασία [23].

Η κλινική εικόνα της ραχίτιδας χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ήπια υποτονία και κρανιόφθοση στη νεογνική ηλικία, ενώ αργότερα εμφανίζεται μετωπιαία προπέτεια και καθυστέρηση σύγκλεισης πρόσθιας πηγής. Η διεύρυνση της περιοστικής περιοχής των μεταφύσεων προκαλεί κλινικά το ραχιτικό κομπολόι στις πλευροchonδρικές αρθρώσεις και το ραχιτικό βραχιόλι στον καρπό. Ο θώρακας έχει κωδωνοειδή παραμόρφωση με προπέτεια στέρνου και οι κνήμες εμφανίζουν κύρτωση. Μεγαλύτερα παιδιά εμφανίζουν κυφοσκολίωση, κοντό ανάστημα και επιρρέπεια σε κατάγματα. Σε περιπτώσεις βαριάς έλλειψης όπου μπορεί να συνυπάρχει και σοβαρή υπασβεστιαμία μπορεί να προκληθούν σπασμοί, υποτονία, άπνοια καρδιακές αρρυθμίες κα. Ακόμη, παιδιά με ραχίτιδα έχουν αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις [21].



Εικόνα 4: Αδελφή (δεξιά) και αδελφός (αριστερά) ηλικίας 4 ετών και 6.5 ετών, αντίστοιχα, με κλασικά γόνατα και κυρτά πόδια, καθυστέρηση ανάπτυξης και άλλα σκελετικές παραμορφώσεις [24].

Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται ακτινογραφικά. Οι ακτινογραφίες των μακρών οστών δείχνουν διαπλάτυνση και κυπελλοειδή παραμόρφωση των μεταφύσεων με γενικευμένη οστεοπενία. Τα εργαστηριακά ευρήματα επιβεβαιώνουν τη διάγνωση και βοηθούν στην αιτιολογική διερεύνηση της ραχίτιδας. Η ALP είναι συνήθως αυξημένη για την ηλικία, με εξαίρεσή την σπάνια περίπτωση της υποφωσφατασίας όπου μπορεί να είναι μηδενικά. Το Ca είναι φυσιολογικό ή χαμηλό και τα επίπεδα του P χαμηλά. Η PTH είναι αυξημένη, εκτός από τις περιπτώσεις υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας, ενώ τα επίπεδα της 25(OH)D είναι χαμηλά σε περιπτώσεις ανεπάρκειας της και ιδιαίτερα αυξημένα σε αντίσταση [21]. Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της οστικής ευθραστότητας, η αύξηση της οστικής πυκνότητας, η μείωση της PTH και η μείωση της οστεομαλακίας.

Υποβιταμίνωση και Πανδημία Covid-19

Η υποβιταμίνωση αυξάνει την επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Η καλσιτριόλη πιστεύεται ότι ασκεί προστατευτική δράση στη φλεγμονή των πνευμόνων [15]. Ανάμεσα στις ανοσολογικές δράσεις της βιταμίνης D συμπεριλαμβάνονται η μείωση της IL-6 και της INF-γ, δύο κυτταροκίνες που έχουν συσχετιστεί με αρνητική πρόγνωση της λοίμωξης Covid-19. Στα πλαίσια της πανδημίας, μελέτες έδειξαν ότι επαρκή επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με μειωμένα περιστατικά κλινικά σοβαρής νόσου Covid-19 καθώς και με μειωμένη θνητότητα [15]. Σε μία

μελέτη ασθενών-μαρτύρων, έγινε σύγκριση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό παιδιών με Covid-19 και υγιών και βρέθηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού και επίπεδα βιταμίνης D στην ομάδα ασθενών με Covid-19 [25]. Ερευνητές προσπάθησαν να αξιολογήσουν την προστατευτική δράση της βιταμίνης D στην μείωση της σοβαρότητας και της θνητότητας της λοίμωξης Covid-19 και πρότειναν τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως συμπληρωματική θεραπεία [26], [27]. Ο εγκλεισμός και τα μέτρα περιορισμού κατά τη διάρκεια της πανδημίας επηρέασαν την πρόσληψη της βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών θα αναλυθούν στο κομμάτι της συζήτησης.

Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 109 παιδιά με Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (PIMS-TS) με μέση ηλικία 8.9 έτη, το 69% είχε επίπεδα 25(OH)D <50 nmol/L. Τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D σχετίστηκαν με αυξημένους δείκτες φλεγμονής (φερριτίνη, d-dimers) και λεμφοπενία και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη βιβλιογραφία σχετικά με την ευεργετική δράση της βιταμίνης D στην αντιμετώπιση της λοίμωξης Covid-19 [28].

Ανεπάρκεια βιταμίνης D: Επιδημιολογία και Δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό

Η υποβιταμίνωση D θεωρείται πλέον επιδημία, επηρεάζοντας πάνω από ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι σε όλο τον κόσμο [29]. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων της βιταμίνης D διαφέρουν σε μεγάλο ποσοστό μεταξύ των χωρών, γεγονός που προκαλεί σύγχυση αναφορικά με την εκτίμηση της επίπτωσης της ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό. Οι διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών μπορεί να αγγίζουν το 300% και οφείλονται τόσο στα διαφορετικά γεωγραφικά χαρακτηριστικά κάθε χώρας όσο και στην απουσία καθολικού ποσοτικού προσδιορισμού σε κέντρο αναφοράς. Για αυτό και κρίνεται αναγκαία η προσπάθεια δημιουργίας κέντρου αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25(OH)D και τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων

Σε άλλη μελέτη που έλαβε χώρα στην Ελλάδα το 2019 σε 3.773 ενήλικες ασθενείς η μέση τιμή της 25(OH)D σε άντρες/γυναίκες = 16.67/16.74 ng/ml ήταν αρκετά χαμηλή, με πάνω από το 90% των συμμετεχόντων να καλύπτει το EAR (ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη) που ορίζεται στα 10μg/μέρα [30]. Υπολογίζεται ότι 50% των παιδιών 1-5 ετών και 70% παιδιών 6-11 ετών πάσχουν από ανεπάρκεια βιταμίνης D παγκοσμίως. Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 55.844 Ευρωπαίοι, το 13% του συνόλου είχε τιμές 25(OH) < 30ng/ml [31]. Σε μία μελέτη στην Ελλάδα, εκτιμήθηκε η επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε 73 επίτοκες με τα νεογνά τους και βρέθηκε ότι

πάνω από τα 2/3 και των δύο ομάδων είχαν επίπεδα 25(OH)D < 30 ng/ml. Ακόμη, νεογνά με μητέρες με έλλειψη 25(OH)D έχουν 89.5% πιθανότητα να παρουσιάσουν και αυτά έλλειψη [32]. Σε μετα-ανάλυση που αφορούσε παιδιά ηλικίας 4-54 μηνών, το 96% των παιδιών που είχαν ανεπάρκεια της 25(OH)D ήταν αποκλειστικώς θηλάζοντα νεογνά [33]. Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα από μία άλλη έρευνα όπου ποσοστά των αποκλειστικώς θηλαζόντων νεογνών με επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 10 ng/mL, ανέρχονταν στο 98% [34].

Σε άλλη μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα το 2011 στην Αθήνα με 625 ενήλικες συμμετέχοντες, η επίπτωση της ανεπάρκειας της 25(OH)D υπολογίσθηκε στο 57.7% με εμφανή υπεροχή τους χειμερινούς μήνες [35]. Για αρκετά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι υπερ-εκτιμάται (over-screening) και υπερ-θεραπεύεται (over-treating) η ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Σε άλλη έρευνα στην Αθήνα (Ιανουάριος-Μάρτιος 2017), το 92.2% των συμμετεχόντων (n=271) είχαν 25(OH)D<30 ng/ml και το 39.5% σοβαρή έλλειψη 25(OH)D<12 ng/ml [36]. Σε άλλη μελέτη στην Ελλάδα, η μέση τιμή της 25(OH)D σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ιδρύματα ήταν 19nmol/L σε σύγκριση με το γενικό υγιή πληθυσμό 67.6 nmol/L. Ακόμη, το 60% των ασθενών σε ιδρύματα με τιμές 25(OH)D < 19nmol/L είχαν αυξημένα επίπεδα PTH (> 4pmol/L) και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Για αυτό και συστήνεται η ποσοτική μέτρηση της 25(OH)D και της PTH σε όλους τους νοσηλευόμενους σε ιδρύματα ασθενείς και η χορήγηση συμπληρωμάτων και ασβεστίου [37].

Παραδόξως, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος της 25(OH)D και η χορήγηση συμπληρωμάτων έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια ιδίως μετά το 2020, τα επίπεδα της 25(OH)D παραμένουν σταθερά χαμηλά. Η αύξηση της χρήσης συμπληρωμάτων τη χρονική αυτή περίοδο μπορεί να συνδέεται με τη θετική συσχέτιση της χορήγησης της 25(OH)D και της πρόγνωσης της λοίμωξης Covid-19. Ωστόσο, σε μία μελέτη βρέθηκε ότι, ανεξαρτήτως της χορήγησης ή μη συμπληρωμάτων τα επίπεδα της 25(OH)D είναι χαμηλά. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση της συνεχούς λήψης >12 μήνες και σε αυξημένες δόσεις > 3000IU/μέρα [38].

Άλλη μελέτη σε ηλικιωμένους Αθηναίους υπολόγισε την ελάχιστη τιμή της 25(OH)D (80nmol/L) όπου αρχίζει και αυξάνεται η PTH. Το 20% των ηλικιωμένων είχε σοβαρή έλλειψη της 25(OH)D με αύξηση της PTH και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [39]. Στα πλαίσια σύγκρισης των επιπέδων της 25(OH)D σε αγροτικό και αστικό πληθυσμό της Θεσσαλίας δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0.05$) [40]. Εντυπωσιακά επίσης είναι τα αποτελέσματα μίας άλλης έρευνας στον ελληνικό πληθυσμό, όπου το 63% των ερωτηθέντων δεν

γνώριζε τα επίπεδα της 25(OH)D στον οργανισμό του και δεν προέβη ποτέ σε εργαστηριακό έλεγχο [41]. Σε μία μελέτης κοόρτης που διεξήχθη 2007-2009 και συμμετείχαν 2.386 ελληνόπουλα ηλικίας 9-13 ετών, το 52.5% είχε ανεπάρκεια της 25(OH)D και παραδόξως ο επιπολασμός ήταν μεγαλύτερος την άνοιξη συγκριτικά με τους χειμερινούς μήνες [42]. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της 25(OH)D σε 376 ελληνόπουλα υπολογίσθηκε στο 66.2% με τα μικρότερα επίπεδα της 25(OH)D να ανιχνεύονται το μήνα Ιανουάριο. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ή μείωση των επιπέδων της 25(OH)D μετά από εφαρμογή αντηλιακού στην παραλία [43].

Διαχείριση ανεπάρκειας βιταμίνης D

Σε κάθε περίπτωση διάγνωσης ανεπάρκειας της βιταμίνης D θα πρέπει να διενεργείται περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος (Ca, φωσφόρος, PTH, ALP, νεφρική, ηπατική λειτουργία). Η θεραπευτική προσέγγιση έχει ως εξής: 50.000IU κάθε εβδομάδα για 8 εβδομάδες ή 5.000-6.000 IU ημερησίως και έπειτα δόση συντήρησης με στόχο την επίτευξη επιπέδων 25(OH)D 30-40 ng/ml. Η συνέχιση υψηλής δόσης πάνω από 8 εβδομάδες δεν έχει δείξει όφελος. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε 3 μήνες [26].

Παθήσεις των παραθυρεοειδών - Υπερπαραθυρεοειδισμός

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός οφείλεται σε υπέρμετρη παραγωγή PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η συχνότητα του κυμαίνεται 0.03-0.3% στο γενικό πληθυσμό και αυξάνεται με την ηλικία. Η επίπτωση στις γυναίκες είναι διπλάσια. Είναι αποτέλεσμα πιο συχνά αδενώματος (80%), είτε πολλαπλών αδενωμάτων (5%), ή διάχυτης υπερπλασίας (15%) ή καρκινώματος των παραθυρεοειδών αδένων (<1%). Η νόσος μπορεί να εμφανισθεί και στα πλαίσια του συνδρόμου της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN1, MEN2A. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία του αυξημένου Ca ορού. Ανεξαρτήτως της αιτίας η κλινική συμπτωματολογία είναι κοινή. Οι ασθενείς μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί και η διάγνωση να γίνει σε προληπτικό τυχαίο έλεγχο. Η νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, πεπτικά έλκη, νευροψυχιατρικές διαταραχές, καρδιακές επιπλοκές όπως ταχυκαρδία και υπετροφία αριστερής κοιλίας, μυϊκά άλγη αποτελούν κάποια από τα πιο κοινά συμπτώματα της νόσου. Το αυξημένο Ca, ALP και PTH και ο μειωμένος φωσφόρος αποτελούν κλασσικά εργαστηριακά ευρήματα του νοσήματος. Η υποπεριοστική αφαλάτωση των οστών, η οστεοπενία, οι καφεοειδείς όγκοι (κοιλότητες

διεγείρει την έκκριση της PTH. Η κλινική εικόνα δεν διαφέρει από εκείνη του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ωστόσο, συμπτώματα όπως μυϊκά και οστικά άλγη, έντονος κνησμός αναφέρονται πιο συχνά σε δευτεροπαθή ενώ οι ψυχιατρικές διαταραχές δεν είναι τόσο συχνές όπως στον πρωτοπαθή. Η θεραπεία έγκειται στην θεραπεία της υποκείμενης νόσου με στόχο της μείωση της PTH και την αναστολή της οστικής απορρόφησης [44] [46].

Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ένα ποσοστό ασθενών με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό αναπτύσσουν αυτονομία των παραθυρεοειδών αδένων με παθολογική ανεξέλεγκτη έκκρισης της PTH. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται στο 30% ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η πλειονότητα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί παρά τα αυξημένα επίπεδα Ca. Η θεραπεία είναι κυρίως συντηρητική ενώ χειρουργείο συστήνεται στο 10% περίπου των ασθενών με εμμένουσα οστεοδυστροφία [46].

Υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός

Τα τελευταία 15 χρόνια έχει περιγραφεί μία νέα οντότητα στο φάσμα του υπερπαραθυρεοειδισμού, ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός. Πρόκειται για μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης PTH > 45 ng/mL, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου αίματος σε 3 διαδοχικές μετρήσεις σε διάστημα 3-6 μηνών και αποκλεισμό άλλων αιτιών δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει δημοσιευτεί από το 2008 με στόχο τον περαιτέρω χαρακτηρισμό αυτής της διαταραχής. Σε δύο προηγούμενες μελέτες, οι Cusano και συν μελέτησαν την αιτιολογία και τη διαχείριση της νόσου [47]. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού καθίστανται δύσκολη για δύο λόγους: πρώτον, ο ποσοτικός προσδιορισμός του ορού 25(OH)D έχει χαμηλή ακρίβεια λόγω της μεγάλης διακύμανσης, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον αποκλεισμό ανεπάρκειας βιταμίνης D και δεύτερον το ιονισμένο ασβέστιο ορού απαιτεί ταχεία επεξεργασία μετά τη λήψη του, κάτι που μπορεί επηρεάσει τα αποτελέσματα [48].

Ο επιπολασμός κυμαίνεται στο 0.4% με 0.6% του πληθυσμού [47], [53]. Ωστόσο, τα επιδημιολογικά δεδομένα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν με επιφύλαξη καθώς αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Η άποψη αυτή ενισχύεται καθώς σε μία μελέτη με δετή παρακολούθηση ασθενών με πρωταρχική διάγνωση υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού, το 75% αποδείχθηκε μελλοντικά ότι έπασχε από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [47]. Μελέτες αναφέρουν πως αποτελεί τον προκάτοχο της κλασσικής μορφής του υπερπαραθυρεοειδισμού, καθώς σε περίπου 15% των ασθενών μπορεί να εξελιχθεί σε τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Το 1988, οι Rao et al πρότειναν για πρώτη φορά μια διφασική εξέλιξη του υπερπαραθυρεοειδισμού. Πρότειναν ότι τα επίπεδα PTH είναι αυξημένα κατά την αρχική φάση, αλλά το ασβέστιο του ορού παραμένει εντός του εύρους αναφοράς. Αυτή η πρώτη φάση είναι γενικά ασυμπτωματική και δεν είχε αναγνωριστεί ως πρόδρομη ή πρώιμη μορφή υπερπαραθυρεοειδισμού μέχρι πρόσφατα. Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει την υπερασβεστιαμία μαζί με αυξημένα επίπεδα PTH και θεωρείται ο κλασσικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός [54]. Τα αυξημένα επίπεδα της PTH οδηγούν σε συνεχή οστεοκλαστική δραστηριότητα και οστική απορρόφηση. Στον παρακάτω πίνακα επισημαίνονται οι πιο συχνές επιπλοκές της νόσου.

Κλασσικές Επιπλοκές	
Οστεοπόρωση-οστεοπενία-κατάγματα	Amaral et al [49] Cakir et al [50] Siprova et al. [51] Marques et a [52]
Νεφρολιθίαση	Amaral et al [49] Siprova et al. [51] Marques et a [52]
Μη κλασσικές επιπλοκές	Πιθανός μηχανισμός
Υπέρταση	Οι υποδοχείς PTH1R στο αγγειακό ενδοθήλιο μπορεί να αυξήσουν την αγγειοσύσπαση οδηγώντας σε αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος
Υπεραλδοστερονισμός	Τα επίπεδα της PTH συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, μέσω άμεσης δράσης της PTH στα επινεφρίδια
Καρδιοαγγειακό κίνδυνο	Τα αυξημένα επίπεδα PTH έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες- υπετροφία της αριστερής κοιλίας και αρρυθμίες
Υπεργλυκαιμία	Τα αυξημένα επίπεδα PTH έχουν συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία
Μυϊκή λειτουργία	Η μυϊκή αδυναμία είναι συχνότερη σε ασθενείς με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.
Ανοσολογική διαταραχή και μικροβίωμα εντέρου	Η ανοσολογική λειτουργία και η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την πρόγνωση της νόσου. Αυτό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση

Πίνακας 2: Οι κλασσικές και μη κλασσικές επιπλοκές του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού [55]

Σε μία μελέτη που διεξήχθη στη χώρα μας, προ της πανδημίας COVID-19 (2016-2018) όπου συμμετείχαν 3060 υγιή παιδιά, 5.1% των παιδιών διαγνώσθηκαν με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό (PTH > 45pg/mL) και το 40% εξ αυτών είχε τιμές βιταμίνης 25(OH)D <30 ng/mL. Σε όλους τους ασθενείς μετά από θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D και Ca, οι τιμές της PTH επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Οπότε και προτάθηκε σε όλα τα παιδιά να γίνεται ταυτόχρονη μέτρηση Ca, βιταμίνης 25(OH)D και PTH και επί διάγνωσης υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού να χορηγείται θεραπεία με συμπληρώματα βιταμίνης D και Ca [56].

Πανδημία Covid-19 Ελλάδα

Δεδομένου ότι το 80% των ημερήσιων αναγκών βιταμίνης D προσλαμβάνεται μέσω έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στις τιμές της βιταμίνης D αναμένεται να είναι σημαντικές. Η πανδημία σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2019 και έληξε το Μάιο του 2023. Η Πανδημία COVID-19 προκλήθηκε από τον Κορονοϊό SARS-CoV-2, ο οποίος εξαπλώθηκε στη χώρα μας από τις 26 Φεβρουαρίου 2020 και έπειτα. Μετά την επιβεβαίωση των πρώτων κρουσμάτων στη χώρα μας, επιβλήθηκαν άμεσα μέτρα περιορισμού στην κυκλοφορία, στη μετακίνηση των πολιτών, στα σχολεία, στα πανεπιστήμια και τέθηκε σε εφαρμογή η εξ αποστάσεως τηλεργασία και τηλεεκπαίδευση προς έλεγχο την πανδημίας. Η έναρξη των μέτρων περιορισμού (lockdown) ξεκίνησε το 2020 και έληξε το 2021. Η επιβολή των μέτρων οδήγησε σε μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και επομένως σε μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες συσχέτισης των τιμών της βιταμίνης D στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά την πανδημία και όπως αναμένεται παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων ανεπάρκειας της βιταμίνης D και ανάγκης για θεραπεία [57], [58], [59]. Ωστόσο δεν έχουν πραγματοποιηθεί ανάλογες μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό στη χώρα μας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Λαμβάνοντας υπόψιν τη σπουδαιότητα τόσο της βιταμίνης D και όσο και της ομοιόστασης του Ca στην οστική ανάπτυξη κατά τη παιδική ηλικία σε συνδυασμό με τις αλλαγές που επέφερε η πανδημία COVID-19, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση των παραμέτρων του μεταβολισμού του ασβεστίου και ο προσδιορισμός της επίπτωσης της ανεπάρκειας της 25(OH)D και του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού-υποκλινικής ραχίτιδας σε παιδιά και εφήβους στη μετά COVID-19 περίοδο (έτη 2022 και 2023).

Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία αναδρομική μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με χρήση ανώνυμων εργαστηριακών τιμών από παιδιά που εξετάστηκαν για πρώτη φορά και για οποιοδήποτε λόγο στο εξωτερικό παιδιατρικό - παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο τα έτη 2022 και 2023, τα δεδομένα των οποίων έχουν καταχωρηθεί στο Registered Freeware λογισμικό Growth Analyzer EPRS software (version 4.2.7). Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή του φύλου, της ηλικίας, του μήνα εξέτασης, του σταδίου εφηβείας, του BMI SDS (Body Mass Index Standard Deviation Score) και των επιπέδων του Ca (ασβέστιο), P (φωσφόρος), ALP (αλκαλική φωσφατάση), βιταμίνη 25(OH)D, PTH (παραθορμόνη).

Η ταξινόμηση σε προεφηβεία και εφηβεία έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια Tanner, με χρήση ορχιδόμετρου στα αγόρια. Για τα κορίτσια > 8 ετών και τα αγόρια > 9 ετών, η έναρξη της εφηβικής ηλικίας ορίστηκε ως στάδιο Tanner B2 για τα κορίτσια και όγκος όρχεων >3ml για τα αγόρια (G2) [60]. Τα όρια της βιταμίνης 25(OH)D καθορίστηκαν με βάση τις οδηγίες της Παιδιατρικής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας (Endocrinology Society) σε: έλλειψη [$25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/ml}$], ανεπάρκεια [$25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$] και επάρκεια [$25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/ml}$] [60]. Τα όρια της PTH ορίστηκαν ως εξής: $\text{PTH} \leq 15 \text{ pg/ml}$ (χαμηλή), $\text{PTH} \leq 35 \text{ pg/ml}$ (βέλτιστη), $\text{PTH} < 45 \text{ pg/ml}$ (φυσιολογική), $\text{PTH} \geq 45 \text{ pg/ml}$ (αυξημένη), $\text{PTH} \geq 65 \text{ pg/ml}$ (πολύ αυξημένη) [61], η μέτρηση της οποίας (intact PTH) έγινε με χημειοφωταύγεια. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε συσχέτιση όλων των παραμέτρων του μεταβολισμού Ca με το μήνα ελέγχου, το BMI και προσδιορίστηκε η επίπτωση του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού – υποκλινικής ραχίτιδας σε παιδιά και εφήβους.

Ασθενείς με ιστορικό νοσημάτων που επηρεάζουν το μεταβολισμό Ca και τα επίπεδα της 25(OH)D (ηπατική ή νεφρική νόσο, ΙΦΝΕ, σ. δυσασπορρόφησης) καθώς και ασθενείς που λάμβαναν τη στιγμή της εξέτασης συμπληρώματα με 25(OH)D, κορτικοειδή, βαρβιουρικά,

φαινομένου κα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η μελέτη έχει λάβει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (No 6/03-04-2025).

Στατιστική ανάλυση

Περιγραφική στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Μέτρα θέσης και διασποράς όπως μέση τιμή (mean), τυπική απόκλιση (standard deviation - SD), ελάχιστη και μέγιστη τιμή χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών.

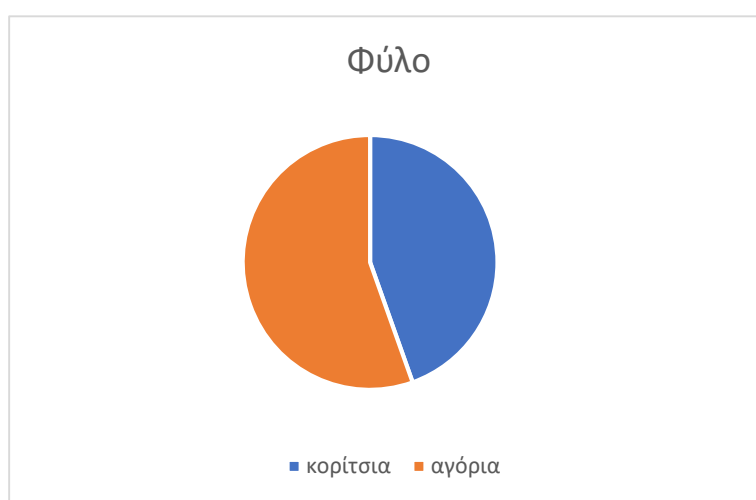
Αναλόγως, διενεργήθηκε παραμετρικός έλεγχος Student t-test (two-tailed) δύο κατευθύνσεων για συνεχή δεδομένα, για τη σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ δύο δειγμάτων και ανάλυση διακύμανσης σε πάνω από δύο δείγματα με ANOVA. Ακόμη, πραγματοποιήθηκε chi-square test για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών. Όλοι οι υπολογισμοί για την πιθανότητα απόρριψης της αρχικής υπόθεσης H_0 βασίστηκαν σε δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο 5% ($p\text{-value} < 0.05$). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας της κατανομής κατά Kolmogorov–Smirnov και έπειτα υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης (Spearman's correlation coefficient). Πρόκειται για μη παραμετρικό τεστ που εφαρμόζεται σε συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Τέλος, πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση (linear regression) για τη συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών με τη μέθοδο stepwise, η οποία είναι μία στατιστική μέθοδος για την ανάλυση της σχέσης που υπάρχει μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών X (independent or input variable) και μιας εξαρτημένης μεταβλητής Y (dependent or response variable).

Τα αποτελέσματα απεικονίστηκαν σε διαγράμματα διασποράς με τα ζεύγη (x , y) των παρατηρήσεων σε ένα σύστημα ορθογώνιων αξόνων (scatter plot). Σε κάθε περίπτωση υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης R^2 (R-squared), ο οποίος εκφράζει σε ποιο βαθμό η μεταβλητότητα της εξαρτημένης μεταβλητής εξηγείται από τη μεταβλητότητα της ανεξάρτητης. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα XLSTAT PREMIUM-AI version 2023.1.4 (copyright Addinsoft).

Αποτελέσματα

Από 2032 καταγραφές ασθενών, 1138 παιδιά πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και σε 986/1138 υπήρχαν δεδομένα για όλες τις παραμέτρους μεταβολισμού Ca. Συνολικά, συμμετείχαν 1138 παιδιά με μέση ηλικία ($\pm$ SD) 9.30 ± 3.75 έτη [εύρος 1 μηνός – 16 έτη]. Συγκεκριμένα, 631/1138 (55%) ήταν αγόρια και 507/1138 (45%) κορίτσια (**διάγραμμα 1**). Μέση τιμή ($\pm$ SD) βιταμίνης 25(OH)D 29.60 ± 12.40 ng/ml, PTH 34.72 ± 16.70 pg/ml, Ca 9.83 ± 0.54 mg/dl, P 5.01 ± 0.58 mg/dl και ALP 254.21 ± 119.23 IU/L. Ακόμη υπολογίσθηκε η μέση τιμή ($\pm$ SD) BMI SDS 0.61 ± 1.35 (**πίνακας 3**).

Διάγραμμα 1: Κατανομή με βάση το φύλο.



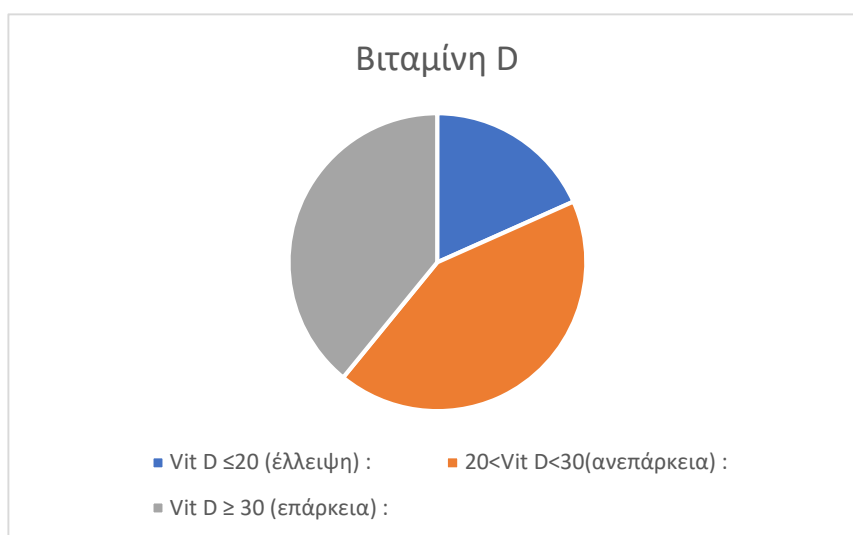
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
BMI SDS	0.61	1.35	-4.13	4.24
Vit D (ng/ml)	29.66	12.38	0.30	107.00
PTH (pg/ml)	34.72	16.70	5.40	137.80
Ca (mg/dl)	9.83	0.54	4.50	12.00
P (mg/dl)	5.01	0.58	3.00	7.50
ALP (iu/l)	254.21	119.23	5.20	986.00

Πίνακας 3: Ηλικία και παράμετροι μεταβολισμού Ca.

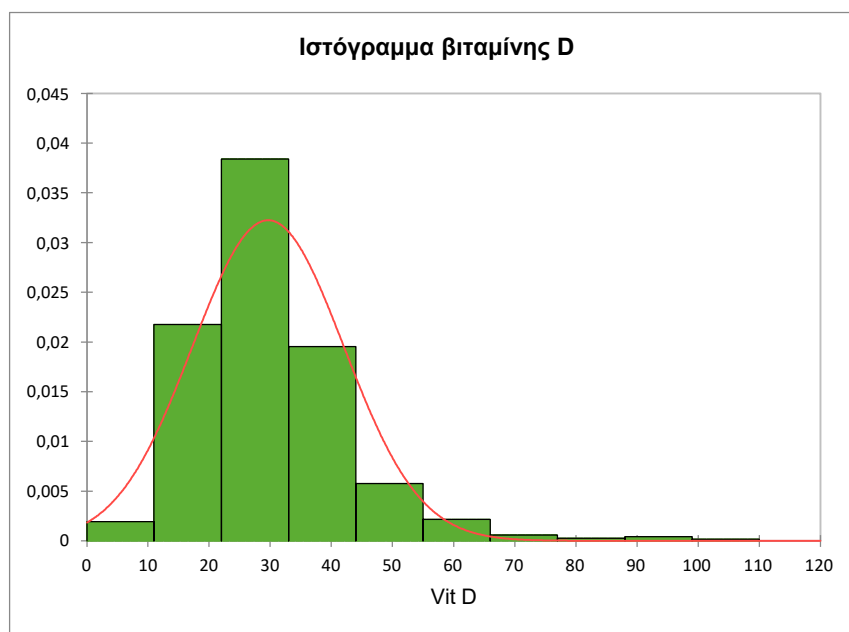
Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D σε: έλλειψη [$25(\text{OH})\text{D} \leq 20$ ng/ml], ανεπάρκεια [$25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/ml] και επάρκεια [$25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ ng/ml]

και με βάση τα επίπεδα της PTH σε: $PTH \leq 15$ pg/ml (χαμηλή), $PTH \leq 35$ pg/ml (βέλτιστη), $PTH < 45$ pg/ml (φυσιολογική), $PTH \geq 45$ pg/ml (αυξημένη), $PTH \geq 65$ pg/ml (πολύ αυξημένη). Έλλειψη βιταμίνης 25(OH)D σημειώθηκε σε 209/1138 ασθενείς (18.3%), ενώ ανεπάρκεια σε 484/1138 (42.5%). Συνολικά, το 60.8% των ασθενών είχαν μη φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D, όπως φαίνεται και στο ιστόγραμμα κατανομής της 25(OH)D (**Διάγραμμα 2 και Ιστόγραμμα 1**).

Διάγραμμα 2: Κατανομή με βάση τα επίπεδα της 25(OH)D.



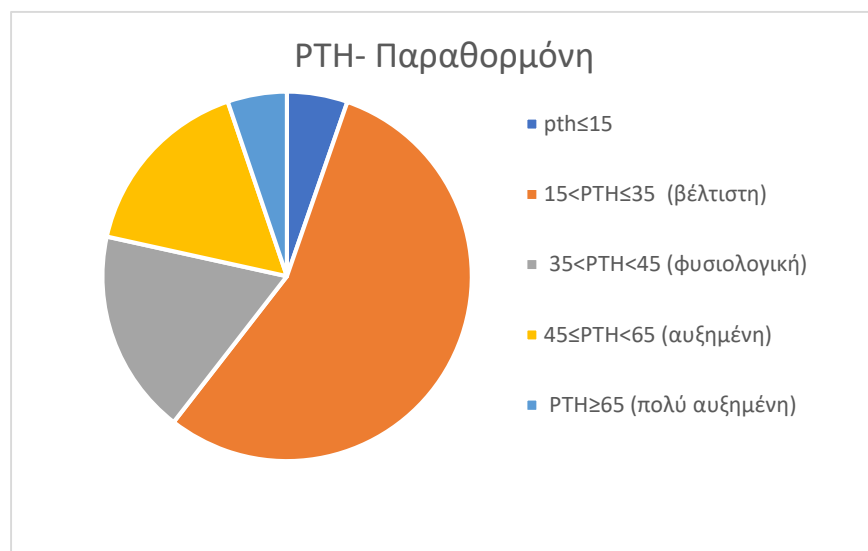
Ιστόγραμμα 1: Κατανομή 25(OH)D.



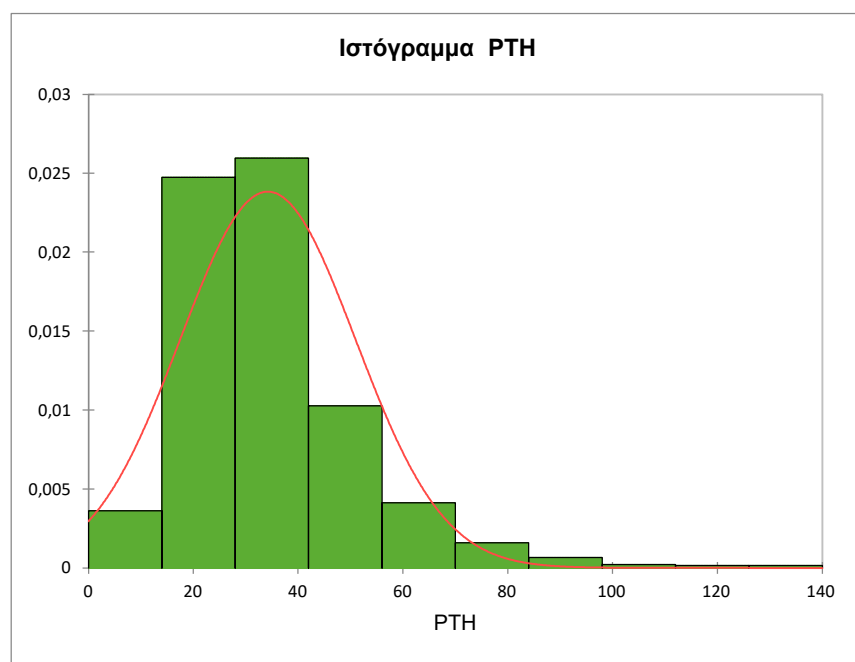
Όσον αφορά την επίπτωση του υπερπαραθυρεοειδισμού, τιμές $PTH \geq 45$ pg/ml ανιχνεύθηκαν σε 186/1138 ασθενείς (16.3%) (ήπιος υπερπαραθυρεοειδισμός) ενώ $PTH \geq 65$ pg/ml

σε 60/1138 ασθενείς (5.2%) (σημαντικός υπερπαραθυρεοειδισμός). Αυξημένη PTH είχε συνολικά το 21.5% των ασθενών (Διάγραμμα 3 και Ιστόγραμμα 2).

Διάγραμμα 3: Κατανομή με βάση τα επίπεδα της PTH.



Ιστόγραμμα 2: Κατανομή PTH



Στην ομάδα των αγοριών 43.7% και 39.1% είχε ανεπάρκεια και έλλειψη, αντίστοιχα. Στην ομάδα των κοριτσιών 41% και 39% είχε ανεπάρκεια και έλλειψη, αντίστοιχα (Πίνακας 4). Δεν

υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανεπάρκειας/έλλειψης βιταμίνης D και φύλου ($p>0.05$).

	<i>ΕΠΑΡΚΕΙΑ</i>	<i>ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</i>	<i>ΕΛΛΕΙΨΗ</i>	
	25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml	25(OH)D $<$ 30 ng/ml	25(OH)D $\leq$ 20 ng/ml	
ΚΟΡΙΤΣΙΑ				
v=507	19.9%	41.0%	39.0%	
ΑΓΟΡΙΑ				<i>p-value</i>
v=631	17.1%	43.7%	39.1%	0.44

Πίνακας 4: Βιταμίνη 25(OH)D και φύλο

Στην ομάδα των αγοριών 16.5% και 6% είχε υπερπαραθυρεοειδισμό και σημαντικό υπερπαραθυρεοειδισμό, αντίστοιχα. Στην ομάδα των κοριτσιών 16.1% και 4.5% είχε υπερπαραθυρεοειδισμό και σημαντικό υπερπαραθυρεοειδισμό, αντίστοιχα (**Πίνακας 5**). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του υπερπαραθυρεοειδισμού και του φύλου ($p>0.05$)

	PTH$\leq$15 pg/ml	PTH$\leq$35 pg/ml	PTH$<$45 pg/ml	PTH$\geq$45 pg/ml	PTH$\geq$65 pg/ml	
ΚΟΡΙΤΣΙΑ						
v=507	5.0%	53.6%	18.5%	16.5%	6.0%	
ΑΓΟΡΙΑ						<i>p-value</i>
v=631	5.0%	56.2%	17.4%	16.1%	4.5%	0.74

Πίνακας 5: Παραθορμόνη PTH και φύλο

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανά ηλικιακή ομάδα σε: βρεφική ηλικία < 1 έτους, νηπιακή ηλικία 1-5 ετών, 6-12 παιδική ηλικία, 13-16 ετών εφηβική ηλικία. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση

της μέσης τιμής 25(OH)D με την ηλικία ($p<0.05$). Συγκεκριμένα, παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία, η μέση τιμή της 25(OH)D μειώνεται (**Πίνακας 3**), με τις χαμηλότερες τιμές να παρατηρούνται στην εφηβεία (28.7 ± 12.16). Η ανεπάρκεια και η έλλειψη βιταμίνης D αυξήθηκαν σημαντικά από τη βρεφική ηλικία έως την παιδική ηλικία και την εφηβεία ($p<0.005$). Ανεπάρκεια και έλλειψη βιταμίνης D παρατηρήθηκαν στο 23.9% και 40.5% των παιδιών ηλικίας 13-16 ετών και στο 16.9% και στο 45.5% των παιδιών ηλικίας 6-12 ετών, αντίστοιχα. Στην ηλικιακή ομάδα 1-5 ετών, το 36.7% και το 16.2% των παιδιών ήταν ανεπαρκή και ανεπαρκή, αντίστοιχα. Όσον αφορά τα βρέφη, το 60% είχε επάρκεια βιταμίνης D και το 39.4% είχε τιμές 25(OH)D < 30 ng/ml (**Πίνακας 6**). Συγκεκριμένα, το 45.5% και το 40.5% των παιδιών ηλικίας 6-12 ετών και 12-16 ετών αντίστοιχα είχαν ανεπάρκεια 25(OH)D (**Πίνακας 6**).

Ηλικία	n	Mean $\pm$ SD 25(OH)D	Επάρκεια	Ανεπάρκεια	Έλλειψη
<1 έτη	33	38.70 $\pm$ 19.30	60.0%	27.3%	12.1%
1-5 έτη	166	31.10 $\pm$ 13.60	46.9%	36.7%	16.2%
6-12 έτη	663	29.50 $\pm$ 11.50	37.5%	45.5%	16.9%
13-16 έτη	276	28.70 $\pm$ 12.16	35.5%	40.5%	23.9%
p-value (μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων)		$p<0.01$	$p<0.005$		

Πίνακας 6: Επίπτωση ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D ανά ηλικιακή ομάδα

Ο έλεγχος με chi-square test (**Πίνακας 7**) έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σταδίου στην εφηβείας και της 25(OH)D και της PTH ($p<0.001$).

	Προε-εφηβεία N=269	Εφηβεία N=869
25(OH)D		
Επάρκεια	13.0%	19.9%
Ανεπάρκεια	36.8%	44.3%
Έλλειψη	49.8%	35.7%
<i>p-Value</i>	<i>p<0.001</i>	
PTH		
PTH ≤ 15 pg/ml	11.8%	3.3%
PTH ≤ 35 pg/ml	63.9%	52.3%
PTH < 45 pg/ml	13.7%	19.2%
PTH ≥ 45 pg/ml	8.5%	18.7%
PTH ≥ 65 pg/ml	1.8%	6.3%
<i>p-Value</i>	<i>p<0.001</i>	

Πίνακας 7: 25(OH)D (ng/ml) και PTH (pg/ml) με βάση το στάδιο εφηβείας ($p<0.001$)

Ο μέσος όρος $\pm$ SD της 25(OH)D και της PTH δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικοί μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στην προεφηβική ηλικία ($p>0.05$) σε αντίθεση με την εφηβεία ($p<0.001$) (πίνακας 8). Συγκεκριμένα, στην εφηβεία, οι μέσες συγκεντρώσεις 25(OH)D ήταν περίπου 2 ng/ml υψηλότερες στα αγόρια από ότι στα κορίτσια ($p<0.05$).

	Προεφηβεία N=269	
	25(OH)D Mean±SD [Range]	PTH Mean±SD [Range]
Κορίτσια	33.42± 12.68 [9.46-90.60]	28.92±13.68 [6.10-88.10]
Αγόρια	31.26±15.02 [8.34-107.00]	27.20±12.64 [5.40-71.60]
<i>p-Value</i>	<i>p</i> >0.05	
	Εφηβεία N=869	
	25(OH)D Mean±SD [Range]	PTH Mean±SD [Range]
Κορίτσια	27.90±12.34 [0.30-107.00]	37.62±17.74 [9.80-113.80]
Αγόρια	29.52±11.24 [5.90-85.00]	36.20±18.84 [9.30-137.80]
<i>p-Value</i>	<i>p</i> <0.05	

Πίνακας 8: Mean ± SD (range) 25(OH)D (ng/ml) και της PTH (pg/ml) με βάση το φύλο και το στάδιο εφηβείας

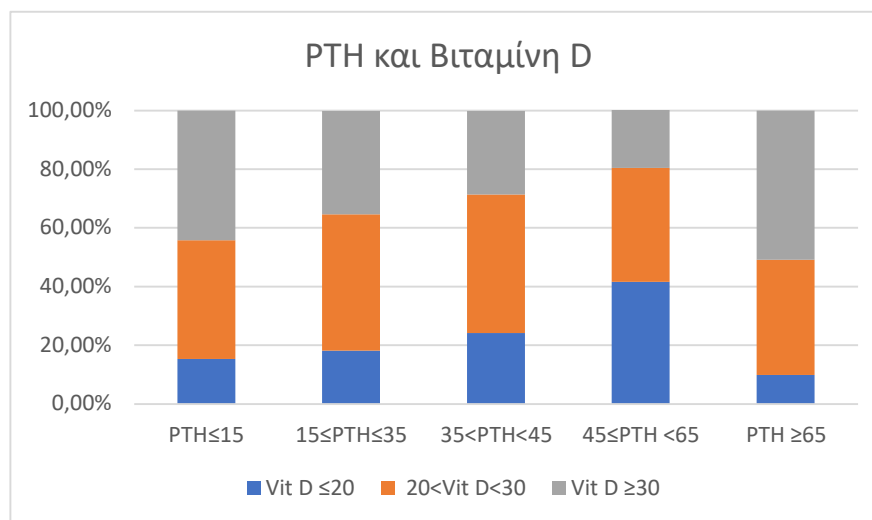
Από τους 186 ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό και συγκεκριμένα επίπεδα PTH ≥ 45 pg/ml, 45/186 (24.2%) είχαν έλλειψη και οι 88/186 (47.4%) είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης 25(OH)D, ενώ το υπόλοιπο 28.4% είχε φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Συνολικά το 71.6% είχε μη φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D < 30 ng/ml. Από τους 60 ασθενείς με σημαντικό υπερπαραθυρεοειδισμό (PTH ≥ 65 pg/ml), οι 25/60 (41.6%) είχαν έλλειψη, οι 23/60 (38.4 %) είχαν ανεπάρκεια, ενώ το υπόλοιπο 20% είχε φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D. Αξίζει να σημειωθεί ότι 61 ασθενείς είχαν επίπεδα PTH ≤ 15 pg/ml και 6/61 (9.8%) είχαν έλλειψη και 24/61 (39.2%) είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης 25(OH)D (**Πίνακας 9**). Στον **Πίνακα 9** απεικονίζεται η επίπτωση της ανεπάρκειας και έλλειψης της 25(OH)D στις διάφορες ομάδες ασθενών που ταξινομήθηκαν με βάση τις τιμές της PTH.

Ομάδες ασθενών	Vit D ≤20 (έλλειψη)	Vit D <30 (ανεπάρκεια)	Vit D ≥30 (επάρκεια)	<i>P value</i>
PTH ≤15 n=61	9.8%	39.2%	51.0%	<0.05
PTH ≤35 n=627	15.3%	40.5%	44.2%	
PTH <45 n=204	18.2%	46.5%	35.3%	
PTH ≥45 n=186	24.2%	47.4%	28.4%	>0.05
PTH ≥65 n=60	41.6%	38.4%	20.0%	>0.05

Πίνακας 9: Επίπτωση έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης 25(OH)D στις διάφορες ομάδες με βάση τις τιμές της PTH

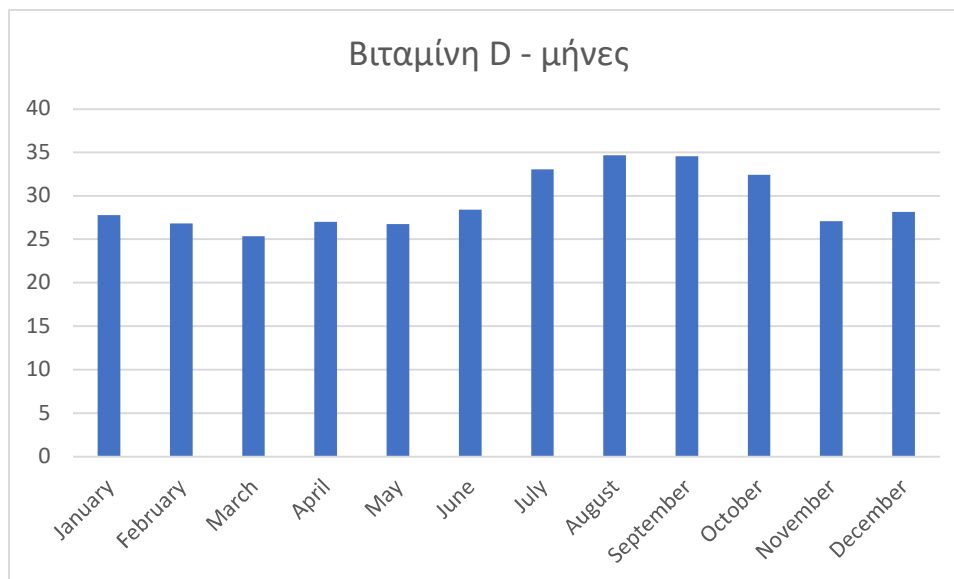
Στους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό (τιμές PTH ≥ 45 pg/ml) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D ($p > 0.05$). Σε κανένα από τους 61 ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό, η χαμηλή PTH δεν είναι αποτέλεσμα υπερβιταμίνωσης (τιμές 25(OH)D > 100 mg/dl) [62]. Συγκεκριμένα 29/61(51%) ασθενείς είχαν PTH ≤ 15 pg/ml και 25(OH)D ≥ 30 mg/dl. Σε αυτούς τους 29 ασθενείς υπολογίστηκε η τιμή $\pm$ SD βιταμίνης 25(OH)D 47.7 ± 17.64 με εύρος [31-107 mg.dl]. Παρατηρούμε στο **διάγραμμα 4** ότι πάνω από το 1/3 των ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν τιμές 25(OH)D < 30 ng/ml.

Διάγραμμα 4: Επίπτωση έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης 25(OH)D βάση τις τιμές της PTH



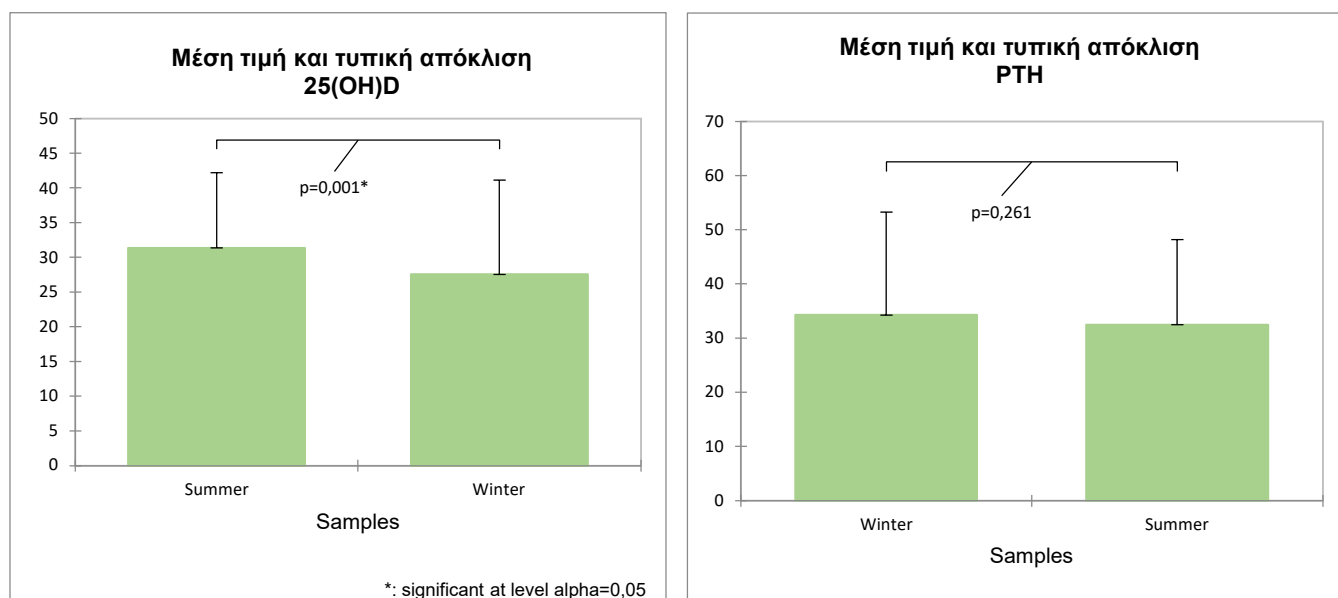
Ακολουθεί η κατανομή της μέσης τιμής της 25(OH)D ανά μήνα του ημερολογιακού έτους
Διάγραμμα 5. Παρατηρούμε πτωτική πορεία το χειμώνα και το φθινόπωρο και αυξητική τάση το καλοκαίρι και την άνοιξη.

Διάγραμμα 5: Μέση τιμή 25(OH)D ανά μήνα έτους



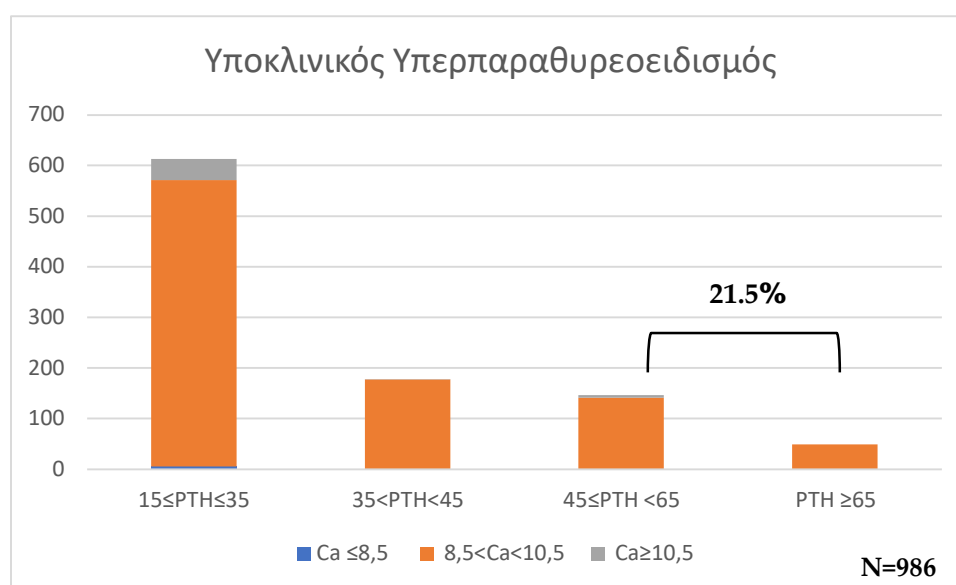
Ακολούθησε έλεγχος με t-test της PTH και της 25(OH)D μεταξύ χειμώνα και καλοκαιριού (**Διάγραμμα 6**). Φάνηκε ότι η PTH δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο εποχών ($p>0.05$) σε αντίθεση με τη 25(OH)D ($p<0.001$).

Διάγραμμα 6: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση 25(OH)D και PTH χειμώνα και καλοκαίρι



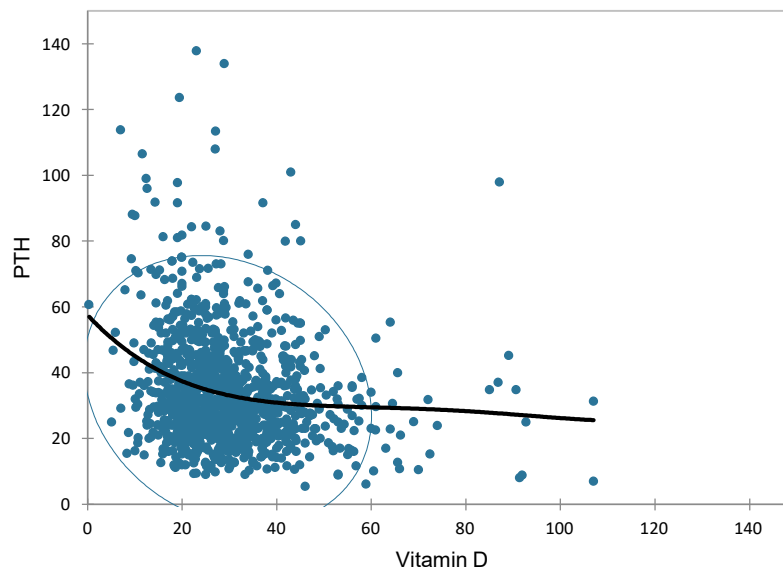
Υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός ανιχνεύθηκε σε σημαντικό αριθμό ασθενών: 207/986 (21.5%), το 70% των οποίων είχε $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/dl}$ (Διάγραμμα 7). Ασθενείς με $\text{Ca} > 10,5 \text{ mg/dl}$ επανεξετάστηκαν για να αποκλειστεί η επίμονη υπερασβεστιαμία. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου μετά από επανέλεγχο.

Διάγραμμα 7: Επίπτωση υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού



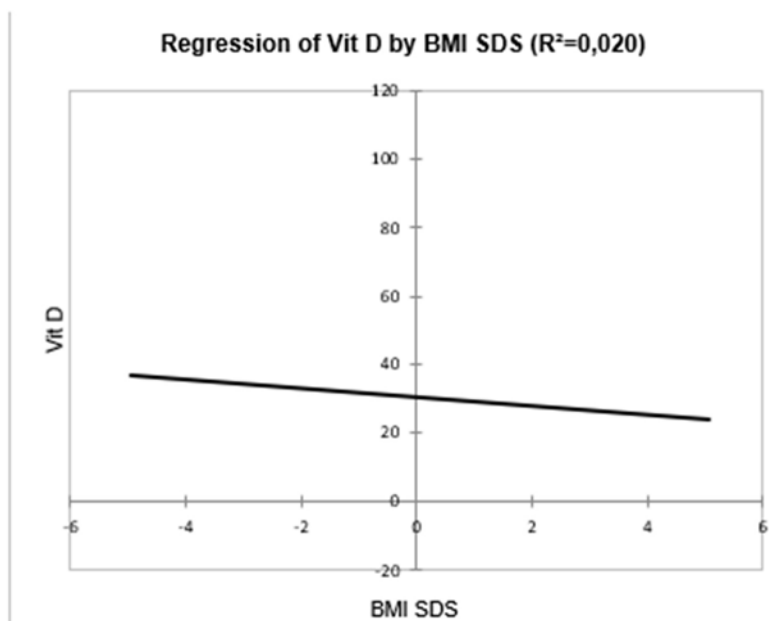
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας της κατανομής της $25(\text{OH})\text{D}$ κατά Kolmogorov–Smirnov και έπειτα υπολογίσθηκε ο συντελεστής συσχέτισης (Spearman's correlation coefficient). Διαπιστώσαμε ότι υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση της PTH με την $25(\text{OH})\text{D}$ ($p < 0.001$). Η συσχέτιση αυτή δεν είναι ακριβώς γραμμική. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι σε τιμές $25(\text{OH})\text{D} < 40 \text{ ng/ml}$ η PTH αρχίζει και αυξάνεται (plateau) (Διάγραμμα 8).

Διάγραμμα 8: Scatter plot PTH και βιταμίνης D



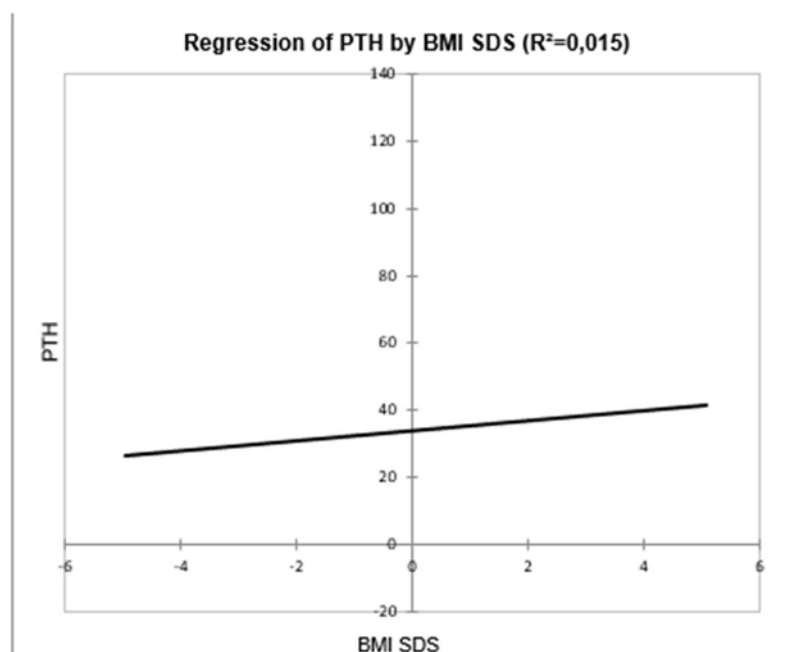
Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος με υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (Spearman) της 25(OH)D και του BMI SDS. Όπως φαίνεται και στο **διάγραμμα 9**, υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της 25(OH)D και του BMI ($p < 0.05$) (**διάγραμμα 9**).

Διάγραμμα 9: Μονοπαραγοντική ανάλυση βιταμίνης D και BMI SDS



Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος με υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (Spearman) της PTH και του BMI SDS. Όπως φαίνεται και στο **διάγραμμα 10**, υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της PTH και του BMI ($p<0.05$) (**διάγραμμα 10**).

Διάγραμμα 10: Μονοπαραγοντική ανάλυση PTH και BMI SDS



Συνολικά, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (60.8%) είχαν μειωμένα επίπεδα 25(OH)D και το 1/5 αυτών είχε υπερπαραθυρεοειδισμό, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο και το στάδιο εφηβείας. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της 25(OH)D και της ηλικίας. Όπως αναμενόταν, παρατηρήσαμε μείωση στα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D κατά τους χειμερινούς μήνες και αύξηση το καλοκαίρι με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.001$). Επιπλέον, υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός ανιχνεύθηκε σε σημαντικό αριθμό ασθενών (20.1%), 70% εκ των οποίων είχαν τιμές βιταμίνης 25(OH)D < 30 ng/dl. Όπως αναμέναμε ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση τόσο μεταξύ της PTH και της βιταμίνης 25(OH)D ($p<0.001$). Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι τιμές 25(OH)D < 40ng/ml οδηγούν σε σταδιακή αύξηση της PTH, η οποία μεγιστοποιείται σε τιμές 25(OH)D < 30ng/ml. Με άλλα λόγια, η μείωση της βιταμίνης 25(OH)D οδηγεί σε αύξηση της PTH και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Τέλος, υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της 25(OH)D και του BMI ($p<0.005$).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, έχει αναδρομικό χαρακτήρα και, το πιο σημαντικό, οι εργαστηριακές δοκιμές δεν διενεργήθηκαν σε ένα μόνο εργαστήριο αναφοράς. Επιπλέον, η μελέτη δεν συμπεριέλαβε μετρήσεις του μαγνησίου ορού [66] και της αναλογίας ασβεστίου προς κρεατινίνη σε πρωινό δείγμα ούρων, παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την PTH [70][71].

Από την άλλη πλευρά, παρά το χαμηλό επιπολασμό του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού στο γενικό πληθυσμό, στην παρούσα μελέτη ανιχνεύσαμε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών. Ακόμη, ο μεγάλος αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ενισχύει τα αποτελέσματα μας και βοηθά στη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σίγουρα, περαιτέρω έρευνες και μετα-αναλύσεις χρειάζονται για να εκτιμήσουν την επίπτωση του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Συζήτηση

Η βιταμίνη D αποτελεί μια στερεοειδής ορμόνη ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Ρυθμίζει τα επίπεδα του φωσφόρου και του ασβεστίου στο αίμα συμβάλλοντας στην υγιή αύξηση του αναπτυσσόμενου σκελετού. Η υποβιταμίνωση D θεωρείται πλέον πανδημία επηρεάζοντας πάνω από ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως [29]. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων της βιταμίνης D διαφέρουν σε μεγάλο ποσοστό μεταξύ των χωρών, γεγονός που προκαλεί σύγχυση αναφορικά με την εκτίμηση της επίπτωσης της ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό. Οι διακυμάνσεις αυτές είναι σημαντικές και οφείλονται τόσο στα διαφορετικά γεωγραφικά χαρακτηριστικά κάθε χώρας όσο και στη διαφορετική ευαισθησία των εργαστηριακών μεθόδων που χρησιμοποιούνται. Ωστόσο, η μέτρηση μόνο των συγκεντρώσεων 25(OH)D, χωρίς την αξιολόγηση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH), δίνει μια ελλιπή εικόνα του ίδιου του μεταβολισμού του ασβεστίου. Δεδομένου ότι το 80% των ημερήσιων αναγκών βιταμίνης D προσλαμβάνεται μέσω έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, οι επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στις τιμές της βιταμίνης D αναμένεται να είναι σημαντικές. Στην παρούσα εργασία καταγράψαμε τις τιμές της 25(OH)D, της PTH και των υπόλοιπων παραμέτρων μεταβολισμού του Ca σε 1138 υγιή παιδιά στη μετά Covid-19 περίοδο 2022-2023.

Στη μελέτη μας, το 18.3% και το 42.5% των ασθενών παρουσίαζαν έλλειψη και ανεπάρκεια βιταμίνης D, αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο είναι ότι πάνω από το 60% των συμμετεχόντων είχαν τιμές 25(OH)D < 30 ng/ml, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ

αγοριών και κοριτσιών. Ωστόσο, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της ηλικίας ($p < 0.05$): οι ασθενείς στις ηλικιακές ομάδες 1–5 ετών, 6–11 ετών και 12–16 ετών εμφάνιζαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D, με ποσοστά 52.9%, 62.4% και 64.4% να παρουσιάζουν έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D, αντίστοιχα. Αντίθετα, κατά τη βρεφική ηλικία (< 1 έτους), το 60% των παιδιών είχαν επάρκεια βιταμίνης D με μέση τιμή 25(OH)D στα 38,7 ng/ml, λαμβάνοντας βέβαια υπόψη τον μικρό αριθμό ασθενών αυτής της ηλικιακής ομάδας ($n=33$). Ένας σημαντικός παράγοντας που πιθανώς συμβάλλει στα υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D κατά τη βρεφική ηλικία σε σύγκριση με την παιδική και εφηβική ηλικία είναι η παγκόσμια σύσταση για ημερήσια χορήγηση 400 IU βιταμίνης D από τη γέννηση σε όλα τα παιδιά (ανεξάρτητα από το αν θηλάζουν) [65]. Σε μία μελέτη στην Ελλάδα, εκτιμήθηκε η επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε 73 επίτοκες με τα νεογνά τους και βρέθηκε ότι πάνω από τα 2/3 και των δύο ομάδων είχαν επίπεδα 25(OH)D < 30 ng/ml. Ακόμη, νεογνά με μητέρες με έλλειψη 25(OH)D έχουν 89.5% πιθανότητα να παρουσιάσουν και αυτά έλλειψη [32]. Σε μετα-ανάλυση που αφορούσε παιδιά ηλικίας 4-54 μηνών, το 96% των παιδιών που είχαν ανεπάρκεια της 25(OH)D ήταν αποκλειστικώς θηλάζοντα νεογνά [33]. Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα από μία έρευνα όπου το ποσοστό των αποκλειστικώς θηλαζόντων νεογνών με επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 10 ng/mL, ανέρχονταν στο 98% [34]. Σε μία άλλη μελέτη με 303 βρέφη ηλικίας 2-24 μηνών (2019-2020) παρατηρήθηκε μείωση της μέσης τιμής 25(OH)D κατά 6.32 nmol/L, με μεγαλύτερη επίπτωση στην ηλικία 2-6 μηνών συγκριτικά με προηγούμενα έτη [59].

Στη μελέτης μας διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της εφηβείας. Πιο ειδικά, στην προεφηβεία δεν φάνηκαν διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στη μέση τιμή της 25(OH)D ($p > 0.05$) ενώ στην εφηβεία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του φύλου, καθώς τα κορίτσια είχαν μέση τιμή 25(OH)D κατά 2ng/ml μικρότερη από τα αγόρια. Συμπεραίνουμε ότι τα κορίτσια στην εφηβεία είναι πιο επιρρεπή σε ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα μας συνάδουν με τη βιβλιογραφία καθώς σε μία μελέτη με 384 υγιή παιδιά (2029-2020) ηλικίας 7-16 ετών, πάνω από το 50% είχαν τιμές 25(OH)D < 30 ng/ml, με αυξημένη επίπτωση στην ηλικιακή ομάδα 7-11 ετών και μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των κοριτσιών και των υπέρβαρων παιδιών. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της 25(OH)D και στο στάδιο της εφηβείας στο σύνολο των ασθενών [66]. Ωστόσο, οι Cediel και συν. παρατήρησαν επίσης ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό

μειώθηκαν από 32.2 ± 8.9 ng/mL πριν την ήβη (Tanner I) σε 25.2 ± 8.3 ng/mL κατά την έναρξη της ήβης (Tanner II) [67]. Ακόμη, σε μία μετα-ανάλυση (2000-2022) όπου συμμετείχαν πάνω από 7εκατ. ασθενείς από 81 χώρες, το 76.6% είχαν τιμές $25(\text{OH})\text{D} < 75$ nmol/l [$25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/ml], με ήπια αρνητική τάση του επιπολασμού της ανεπάρκειας της $25(\text{OH})\text{D}$ το διάστημα 2011-2022. Ωστόσο, φάνηκε το γυναικείο φύλο να είναι πιο επιρρεπές στην ανεπάρκεια $25(\text{OH})\text{D}$ συγκριτικά με τους άνδρες [68].

Στη μελέτη μας, η ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ των επιπέδων $25(\text{OH})\text{D}$ και του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI SDS) έδειξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ($R^2 = 0,02$, $p < 0,001$). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν και άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία [73][76]. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη δερματική σύνθεση και εντερική απορρόφηση και διαταραχή του μεταβολισμού και της δέσμευσης της $25(\text{OH})\text{D}_3$ στον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα [70]. Οι υποδοχείς (VDR) υπάρχουν στα ανθρώπινα λιποκύτταρα και φαίνεται να επηρεάζουν τη λιπογένεση, τη λιπόλυση, τη λιπογένεση και τη μείωση της φλεγμονής του λιπώδους ιστού. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου [73] [78][79]. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της παχυσαρκίας, ενώ υπέρβαροι ασθενείς έχουν ανάγκη από μεγαλύτερες δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης ημερησίως [73].

Όπως αναμενόταν, τα δεδομένα μας έδειξαν εποχιακές διακυμάνσεις, με χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του χειμώνα και υψηλότερες το καλοκαίρι. Τα αποτελέσματα μας συνάδουν με ευρήματα πρόσφατης μελέτης από την Τουρκία—μια μεσογειακή χώρα με παρόμοια γεωγραφικά χαρακτηριστικά με τη χώρα μας—όπου οι εποχιακές διακυμάνσεις παρέμειναν, παρά τις γενικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις $25(\text{OH})\text{D}$ κατά την πανδημία COVID-19 [74].

Αξιοσημείωτο είναι ότι το 21.5% των ασθενών παρουσίασε αυξημένα επίπεδα $\text{PTH} \geq 45$ pg/ml: 186 από τους 246 (75%) εμφάνισαν υπερπαραθυρεοειδισμό ($\text{PTH} \geq 45$ pg/ml) και 60 από τους 246 (25%) σημαντικό υπερπαραθυρεοειδισμό ($\text{PTH} \geq 65$ pg/ml). Στους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, ένα σημαντικό ποσοστό 71.4% είχε επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/ml. Στον ήπιο υπερπαραθυρεοειδισμό: το 24.2% είχε έλλειψη βιταμίνης D και το 47.4% ανεπάρκεια, ενώ σε σημαντικό υπερπαραθυρεοειδισμό: το 41.4% είχε έλλειψη και το 38.4% ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η βέλτιστη τιμή της PTH ορίζεται ως η τιμή όπου επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ παροχής

ασβεστίου στα οστά και απορρόφησής του: μια τιμή 15–35 pg/ml υποδεικνύει ιδανικό ρυθμό οστικής ανακύκλωσης, τιμή 35–45 pg/ml υποδεικνύει φυσιολογική εναπόθεση οστού με διατήρηση της ισορροπίας, ενώ PTH > 45 pg/ml υποδεικνύει αυξημένη οστική απορρόφηση [47], [61]. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης αυξάνονται όταν οι συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό είναι < 30 ng/ml, και όταν οι συγκεντρώσεις πέφτουν κάτω από τα 20 ng/ml, η πτώση αυτή προκαλεί ταχεία αύξηση της PTH [61]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η PTH αρχίζει να αυξάνεται σε συγκεντρώσεις 25(OH)D < 40 ng/ml, με πιο έντονη αύξηση να παρατηρείται κάτω από τα 20 ng/ml (**διάγραμμα 8**). Έχει αποδειχθεί ότι η PTH στον ορό έχει αντίστροφη συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D τόσο σε ενήλικες [75] όσο και σε παιδιά στην περιοχή της Μεσογείου [61], όπως και στη Βόρεια Ευρώπη[53], [61].

Το Ca αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή έκκρισης της PTH, ενώ ακόμα και μικρές αλλαγές στη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca μπορεί να διεγείρουν την έκκριση της PTH σε μόνο λίγα λεπτά. Εάν η υπασβεσταιμία επιμένει, η αυξημένη PTH προκαλεί υπερτροφία των παραθυρεοειδών. Η εκτίμηση της PTH είναι αναγκαία κατά την αξιολόγηση παιδιών με παράγοντες κινδύνου οστικής νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για τις βέλτιστες τιμές της PTH στον ορό των υγιών παιδιών. Μελέτες έδειξαν ότι η τιμή της PTH επηρεάζεται από το φύλο, το BMI, την εφηβεία και την εποχή [53]. Ως βέλτιστη τιμή της PTH ορίζεται εκείνη η τιμή όπου η επιτυγχάνεται ισορροπία στην οστική προσφορά και απορρόφηση του Ca. Σε μία ιταλική μελέτη [61], όπου ελέγχθηκαν τα επίπεδα της PTH σε υγιή παιδιά με επίπεδα 25(OH) > 30ng/ml, έδειξε ότι οι τιμές της PTH στα παιδιά είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις κανονικές τιμές αναφοράς των ενηλίκων. Συγκεκριμένα, η τιμή PTH ≤ 15 pg/ml ορίστηκε ως χαμηλή με αύξηση της οστικής προσφοράς του ασβεστίου και υπασβεσταιμία, τιμή 15 < PTH ≤ 35 pg/ml ορίστηκε ως βέλτιστη, όπου διατηρείται το turnover των οστών, η τιμή 35 < PTH < 45 pg/ml ορίστηκε ως φυσιολογική όπου ενισχύεται η εναπόθεση Ca στα οστά, ωστόσο διατηρείται ισορροπία και PTH ≥ 45 pg/ml που ορίστηκε ως αυξημένη και συνδέεται με οστική απορρόφηση. Αυτά τα όρια εφαρμόστηκαν και στην παρούσα μελέτη.

Η περίοδος ανάπτυξης στην εφηβεία είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας (peak bone mass) [76]. Η επίτευξή της εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες, αλλά επηρεάζεται επίσης από διατροφικούς, μεταβολικούς-ενδοκρινικούς παράγοντες και τη σωματική δραστηριότητα. Η βιταμίνη D και η PTH αποτελούν τους βασικούς ορμονικούς ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού και της ομοιόστασης του ασβεστίου [77]. Διάφοροι παράγοντες όπως η

βιταμίνης D, η ηλικία, ο ΔΜΣ και το φύλο επηρεάζουν τα επίπεδα PTH [78]. Η αυξημένη επίπτωση έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό επηρεάζει την εκτίμηση του φυσιολογικού εύρους της PTH. Μελέτες δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα PTH μειώνονται κατά 25% μετά τον αποκλεισμό ασθενών με $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/dl}$. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν έντονα ότι η μέτρηση της βιταμίνης D θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό των τιμών αναφοράς για την PTH. Εάν διατηρηθεί το παλαιό εύρος αναφοράς, με την ανώτατη φυσιολογική τιμή της PTH στα 65 ng/ml , θα διαφύγουν περιπτώσεις ήπιου - υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού, υποεκτιμώντας τη συχνότητα της νόσου [76], [78].

Η διάγνωση του Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού βασίζεται σε ταυτόχρονα υψηλά επίπεδα ολικού ή ιονισμένου ασβεστίου (ή και τα δύο) και παραθορμόνης (PTH) [79]. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν οριακά εργαστηριακά ευρήματα, όπως φυσιολογικό ασβέστιο με αυξημένη PTH ή υπερασβεστιαμία με "οριακά" φυσιολογικά επίπεδα PTH και παρ' όλα αυτά πάσχουν από τη νόσο [80]. Ο φαινότυπος του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού είναι πλέον σχετικά καλά κατανοητός. Παρά τα οριακά εργαστηριακά αποτελέσματα, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν νεφρολιθίαση, οστεοπόρωση και κατάγματα, υποδεικνύοντας την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Το φάσμα του υπερπαραθυρεοειδισμού με υψηλό ασβέστιο στον ορό και φυσιολογικά επίπεδα PTH δεν έχει καθοριστεί πλήρως και μπορεί να σχετίζεται με παραλλαγές στον υποδοχέα ανίχνευσης ασβεστίου [80], [81].

Ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός ορίζεται από αυξημένα επίπεδα $\text{PTH} \geq 45 \text{ ng/ml}$ [56][61], φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου σε 3 διαδοχικές μετρήσεις μέσα σε διάστημα 3–6 μηνών, μετά τον αποκλεισμό αιτιών δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού [82]. Από το 2008 και μετά, έχουν δημοσιευτεί περιορισμένος αριθμός μελετών που στοχεύουν στον περαιτέρω χαρακτηρισμό αυτής της διαταραχής. Σε δύο προηγούμενες μελέτες, οι Cusano et al. μελέτησαν την παθογένεια και τη θεραπεία της νόσου [47]. Ήδη από το 1975 υπήρχε αναφορά για τη σχέση μεταξύ βιταμίνης D και PTH, καθώς και η παρατήρηση περιπτώσεων υπερπαραθυρεοειδισμού με φυσιολογικά επίπεδα Ca, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεταβολίτες της βιταμίνης D δεν επιδρούν μόνο από αλλαγές στο ασβέστιο του ορού, αλλά μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στην έκκριση της PTH [83]. Ο Maruani και οι συν. πρότειναν ότι ο μηχανισμός της παρουσίας φυσιολογικών επιπέδων Ca παρά τα υψηλά επίπεδα PTH οφείλεται σε αντίσταση στη δράση της PTH στα οστά και στους νεφρούς [84].

Λίγες πληθυσμιακές μελέτες έχουν εξετάσει τη συχνότητα του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού σε υγιή πληθυσμό, καθώς οι τιμές PTH σπάνια μετρούνται χωρίς υπερασβεστιαμία ή εμφανή κλινική υποψία. Η επίπτωση σε υγιή πληθυσμό είναι δύσκολο να καθοριστεί. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, η συχνότητα κυμαίνεται από 0.1% έως 0.7% [47], [85], [86]. Λίγες μελέτες έχουν μελετήσει τη φυσική πορεία του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού και τα αποτελέσματα από περιορισμένες ομάδες δείχνουν ότι πολλοί ασθενείς ενδέχεται να μην αναπτύξουν υπερασβεστιαμία [47], [51], [87]. Σε μια μελέτη 20 ασθενών με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό, κανένας δεν ανέπτυξε υπερασβεστιαμία σε διάστημα τεσσάρων ετών [87]. Στη μελέτη Dallas Heart Study, μόνο ένας από τους 64 ασθενείς με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό ανέπτυξε υπερασβεστιαμία μετά από οκτώ χρόνια. Υποστηρίζεται ότι ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί πρόιμη παραλλαγή του κλασικού υπερπαραθυρεοειδισμού [85]. Περιορισμός των παραπάνω μελετών είναι η μικρή διάρκεια παρακολούθησης. Είναι σαφές ότι η βιβλιογραφία για τον υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό επικεντρώνεται κυρίως σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και μικρότερες μελέτες από εξειδικευμένα κέντρα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη μελέτη που διερευνά τη συχνότητα της νόσου σε παιδιά και εφήβους στη χώρα μας. Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι ασθενείς με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό είναι πιθανό να είναι ασυμπτωματικοί, με πολύ χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης σε εμφανή νόσο [85], αν και οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι και επιπτώσεις στην υγεία παραμένουν απρόβλεπτοι [82].

Σε μελέτη μας που πραγματοποιήθηκε πριν από την πανδημία COVID-19 (2016–2018) και περιελάβανε 3060 υγιή παιδιά, η συχνότητα του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού ήταν 5.1%: εντοπίστηκαν 154 παιδιά με υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό (φυσιολογικά επίπεδα Ca), εκ των οποίων το 51% είχε επάρκεια βιταμίνης D (≥ 30 ng/ml) και το 49% έλλειψη (< 30 ng/ml) [56]. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, η PTH επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από χορήγηση χοληκαλσιφερόλης $\pm$ ασβεστίου, σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ραχίτιδας. Στις λίγες περιπτώσεις που δεν υπήρξε ανταπόκριση εντός 3 μηνών, η προσθήκη παρικοαλιτοόλης (0.05 mcg/ημέρα) οδήγησε σε εξομάλυνση της PTH και βελτιστοποίηση των δεικτών οστικής υγείας. Αξιοσημείωτα, ακόμα και σε παιδιά με επάρκεια βιταμίνης D, η θεραπεία με χοληκαλσιφερόλη $\pm$ ασβέστιο ομαλοποίησε τα επίπεδα PTH, υποδηλώνοντας ότι ο φυσιολογικός μεταβολισμός ασβεστίου δεν εξασφαλίζεται σε όλους τους ασθενείς, ακόμη και με επίπεδα

25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml, που κατοχυρώνουν την επάρκεια βιταμίνης D. Συνεπώς, η ταυτόχρονη μέτρηση της PTH μαζί με το Ca, P, ALP και τις συγκεντρώσεις 25(OH)D είναι απαραίτητη για πλήρη εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού [56], όπως ισχύει και για την εκτίμηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς με TSH και FT4. Σε πλήρη συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, οι Lu και συν. προτείνουν τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D όταν τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό είναι κάτω από 20 ng/ml [88]. Τέλος, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η συχνότητα του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού σε παιδιά και εφήβους στη χώρα μας τετραπλασιάστηκε κατά την περίοδο μετά την πανδημία σε σύγκριση με την προπανδημική περίοδο [56].

Δεδομένου ότι η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ευθύνεται περίπου για το 80% της καθημερινής παραγωγής βιταμίνης D, η πανδημία COVID-19 πιθανόν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα βιταμίνης D. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η πανδημία διήρκεσε από τον Δεκέμβριο του 2019 έως τον Μάιο του 2023. Στην Ελλάδα, όπου το πρώτο επιβεβαιωμένο κρούσμα COVID-19 αναφέρθηκε τον Φεβρουάριο του 2020, επιβλήθηκαν αυστηρά μέτρα περιορισμού – όπως απαγορεύσεις κυκλοφορίας, κλείσιμο σχολείων, εξ αποστάσεως εργασία και τηλεεκπαίδευση – τα οποία διήρκεσαν έως και το 2021. Τα μέτρα αυτά περιόρισαν σημαντικά την έκθεση στον ήλιο. Παρά τον τεκμηριωμένο ανοσορρυθμιστικό ρόλο της βιταμίνης D και την πιθανή προστατευτική της επίδραση έναντι του SARS-CoV-2 [89], δεν εκδόθηκαν συγκεκριμένες υγειονομικές συστάσεις για συμπληρώματα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής λόγω της πανδημίας – πολλές από τις οποίες συνεχίστηκαν ακόμη και μετά το τέλος της – είναι πιθανό να έχουν επιφέρει μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία. Η μείωση της υπαίθριας δραστηριότητας, ο περιορισμός κατ' οίκον και η μειωμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας πιθανόν συνέβαλαν στην υποδιάγνωση και υποθεραπεία της υποβιταμίνωσης D. Μελέτες επιβεβαίωσαν την αύξηση της συχνότητας έλλειψης βιταμίνης D στα παιδιά και τους εφήβους μετά την πανδημία [58], [59]. Για παράδειγμα, σε μελέτη στην Ινδία, το 100% των παιδιών που προσήλθαν με συμπτώματα όπως μυοπάθεια και οστικό άλγος μετά την πανδημία, είχαν επίπεδα 25(OH)D $<$ 30 ng/mL [57]. Αντίστοιχα, μελέτη από τη Βραζιλία ανέφερε μείωση της μέσης συγκέντρωσης 25(OH)D στους εφήβους από 31.14 ng/mL σε 24 ng/mL μετά την πανδημία [90]. Ο εγκλεισμός, η παρακολούθηση των μαθημάτων μέσω διαδικτυακής πλατφόρμας και η μείωση του παιχνιδιού σε εξωτερικούς χώρους οδήγησαν στην μειωμένη έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία με αποτέλεσμα τη μειωμένη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D.

Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας στην πανδημία [91]. Η καθιστική ζωή, τα βιντεοπαιχνίδια, οι κακές διατροφικές συνήθειες αποτελούν αίτια του φαινομένου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παχυσαρκία συνδέεται με μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό των παιδιών

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες συσχέτισης των τιμών της βιταμίνης D στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά την πανδημία και όπως αναμένεται παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων ανεπάρκειας της βιταμίνης D και ανάγκης για θεραπεία [57], [58], [59]. Ωστόσο δεν έχουν πραγματοποιηθεί ανάλογες μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό στη χώρα μας. Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη εκτίμησης του επιπολασμού της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού στη χώρα μας.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε την επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού στον παιδιατρικό πληθυσμό στην Ελλάδα στη μετα-COVID 19 εποχή. Διαπιστώθηκε ότι πάνω από το 60% των παιδιών είχε ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D, με σταδιακή επιδείνωση από τη βρεφική ηλικία έως την εφηβεία. Ανησυχητικά, πάνω από το 21% των παιδιών εμφάνισαν υποκλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό, με ποσοστό άνω του 70% αυτών των περιπτώσεων να έχει έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Σε σύγκριση με δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν από την πανδημία (2016–2018), παρατηρείται αξιοσημείωτη επιδείνωση των παραμέτρων του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η συχνότητα του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού στα παιδιά και τους εφήβους αυξήθηκε δραματικά, από 5.1% στην προ-πανδημική περίοδο σε 21.5% στη μετα-πανδημική. Δεδομένου ότι ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να επηρεάσει τη επιμετάλλωση των οστών και να εμποδίσει την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι επιβεβλημένες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός είναι δευτεροπαθής και υποχωρεί με κατάλληλη συμπληρωματική χορήγηση χοληκαλσιφερόλης και ασβεστίου. Συνεπώς, προτείνεται η ταυτόχρονη μέτρηση παραθορμόνης (PTH) και 25(OH)D για την πλήρη αξιολόγηση του μεταβολισμού του ασβεστίου. Επιπλέον, η παρουσία του υποκλινικού υπερπαραθυρεοειδισμού – όπως αποδεικνύεται αναλυτικά στη μελέτη μας – υποδηλώνει ότι η επάρκεια βιταμίνης D δεν είναι κατοχυρωμένη σε όλους, ακόμη και με συγκεντρώσεις 25(OH)D ≥ 30 ng/ml.

Η πανδημία COVID-19 και οι διαρκείς επιπτώσεις της επιδείνωσαν σημαντικά την ανεπάρκεια της βιταμίνης D στον πληθυσμό, επηρεάζοντας δυσμενώς τον μεταβολισμό του ασβεστίου, με ενδεχόμενες μακροχρόνιες συνέπειες στην υγεία των οστών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] D. D. Bikle, 'Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications', *Chemistry & Biology*, vol. 21, no. 3, pp. 319–329, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- [2] S. Sirajudeen, Shah, and A. Al Menhali, 'A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues', *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, p. 3832, Aug. 2019, doi: 10.3390/ijms20153832.
- [3] J. Jakobsen and P. Knuthsen, 'Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking.', *Food Chem*, vol. 148, pp. 170–175, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.foodchem.2013.10.043.
- [4] R. H. Zhang *et al.*, 'Analysis of Vitamin D Status in Men Highly Exposed to Sunlight.', *Biomed Environ Sci*, vol. 28, no. 12, pp. 913–916, Dec. 2015, doi: 10.3967/bes2015.125.
- [5] A. C. Ross *et al.*, 'The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 1, pp. 53–58, Jan. 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2704.
- [6] K. M. Heath and E. P. Elovic, 'Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting.', *Am J Phys Med Rehabil*, vol. 85, no. 11, pp. 916–923, Nov. 2006, doi: 10.1097/01.phm.0000242622.23195.61.
- [7] J. S. Adams and M. Hewison, 'Update in vitamin D.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, no. 2, pp. 471–478, Feb. 2010, doi: 10.1210/jc.2009-1773.
- [8] I. Ramasamy, 'Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation.', *Clin Biochem Rev*, vol. 41, no. 3, pp. 103–126, Dec. 2020, doi: 10.33176/AACB-20-00006.
- [9] L. M. Shinchuk and M. F. Holick, 'Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes.', *Nutr Clin Pract*, vol. 22, no. 3, pp. 297–304, Jun. 2007, doi: 10.1177/0115426507022003297.
- [10] S. J. Mutt, E. Hyppönen, J. Saarnio, M.-R. Järvelin, and K.-H. Herzig, 'Vitamin D and adipose tissue-more than storage.', *Front Physiol*, vol. 5, p. 228, 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00228.
- [11] A. Cuomo, N. Giordano, A. Goracci, and A. Fagiolini, 'Depression and Vitamin D Deficiency: Causality, Assessment, and Clinical Practice Implications', *Neuropsychiatry*, vol. 07, Jan. 2017, doi: 10.4172/Neuropsychiatry.1000255.
- [12] M. F. Holick, 'Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.', *Am J Clin Nutr*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1678S–88S, Dec. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1678S.
- [13] M. AUDRAN and R. KUMAR, 'The Physiology and Pathophysiology of Vitamin D', *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 60, no. 12, pp. 851–866, Dec. 1985, doi: 10.1016/S0025-6196(12)64791-0.
- [14] M. Wacker and M. F. Holick, 'Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.', *Nutrients*, vol. 5, no. 1, pp. 111–148, Jan. 2013, doi: 10.3390/nu5010111.
- [15] D. T. Papadimitriou, A. K. Vassaras, and M. F. Holick, 'Association between population vitamin D status and SARS-CoV-2 related serious-critical illness and deaths: An ecological integrative approach.', *World J Virol*, vol. 10, no. 3, pp. 111–129, Dec. 2021, doi: 10.5501/wjv.v10.i3.111.
- [16] V. Yadav, N. Ahmad, R. Soni, and M. Monika, 'To Study the Vitamin D Status in Children with Sepsis Admitted in Intensive Care Unit of a Tertiary Care Centre of North-West

- Rajsthan', *International Journal of Medical Research Professionals*, vol. 2, May 2016, doi: 10.21276/ijmrp.2016.2.3.049.
- [17] H. Ashour *et al.*, 'Vitamin D Supplementation Improves Uterine Receptivity in a Rat Model of Vitamin D Deficiency: A Possible Role of HOXA-10/FKBP52 Axis.', *Front Physiol*, vol. 12, p. 744548, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.744548.
 - [18] J. M. Quesada-Gomez and R. Bouillon, 'Calcifediol Cornerstone of the Vitamin D Endocrine System.', *Nutrients*, vol. 15, no. 10, Dec. 2023, doi: 10.3390/nu15102290.
 - [19] C. Lifschitz, 'Vitamin D.', *Ann Nutr Metab*, vol. 76 Suppl 2, pp. 1–4, 2020, doi: 10.1159/000508423.
 - [20] K. D. Cashman, C. Ritz, M. Kiely, and O. Collaborators, 'Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses.', *Nutrients*, vol. 9, no. 5, Dec. 2017, doi: 10.3390/nu9050469.
 - [21] C. F. Munns *et al.*, 'Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 2, pp. 394–415, Feb. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-2175.
 - [22] J. Gjerde, M. Kjellevoid, L. Dahl, T. Berg, A. Bøkevoll, and M. W. Markhus, 'Validation and Determination of 25(OH) Vitamin D and 3-Epi25(OH)D3 in Breastmilk and Maternal-and Infant Plasma during Breastfeeding.', *Nutrients*, vol. 12, no. 8, Jul. 2020, doi: 10.3390/nu12082271.
 - [23] D. Haffner, M. Leifheit-Nestler, A. Grund, and D. Schnabel, 'Rickets guidance: part I—diagnostic workup', *Pediatric Nephrology*, vol. 37, Dec. 2021, doi: 10.1007/s00467-021-05328-w.
 - [24] M. F. Holick, 'Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.', *J Clin Invest*, vol. 116, no. 8, pp. 2062–2072, Aug. 2006, doi: 10.1172/JCI29449.
 - [25] K. Yılmaz and V. Şen, 'Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?', *Pediatr Pulmonol*, vol. 55, no. 12, pp. 3595–3601, Dec. 2020, doi: 10.1002/ppul.25106.
 - [26] J. L. Mansur, C. Tajer, J. Mariani, F. Inserra, L. Ferder, and W. Manucha, 'Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection', *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, vol. 32, no. 6, pp. 267–277, 2020, doi: 10.1016/j.artere.2020.11.003.
 - [27] K. Shah, V. P. Varna, U. Sharma, and D. Mavalankar, 'Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review.', *QJM*, vol. 115, no. 10, pp. 665–672, Oct. 2022, doi: 10.1093/qjmed/hcac040.
 - [28] A. Darren *et al.*, 'Vitamin D status of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS).', *Br J Nutr*, vol. 127, no. 6, pp. 896–903, Mar. 2022, doi: 10.1017/S0007114521001562.
 - [29] M. F. Holick and T. C. Chen, 'Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.', *Am J Clin Nutr*, vol. 87, no. 4, pp. 1080S–6S, Apr. 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
 - [30] I. Dimakopoulos *et al.*, 'Association of serum vitamin D status with dietary intake and sun exposure in adults.', *Clin Nutr ESPEN*, vol. 34, pp. 23–31, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.clnesp.2019.09.008.
 - [31] K. D. Cashman *et al.*, 'Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?', *Am J Clin Nutr*, vol. 103, no. 4, pp. 1033–1044, Apr. 2016, doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
 - [32] Πολυχρονακου αναστασια, *συχνότητα υποβιταμίνωσης d σε επιτοκες και νεογεννητα.*

- [33] P. Weisberg, K. S. Scanlon, R. Li, and M. E. Cogswell, 'Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003.', *Am J Clin Nutr*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1697S–705S, Dec. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1697S.
- [34] B. D. Gessner, J. Plotnik, and P. T. Muth, '25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska.', *J Pediatr*, vol. 143, no. 4, pp. 434–437, Oct. 2003, doi: 10.1067/S0022-3476(03)00410-4.
- [35] P. N. Singhellakis, F. C. Malandrinou, C. J. Psarrou, A. M. Danelli, S. D. Tsalavoutas, and E. S. Constandellou, 'Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region.', *Hormones (Athens)*, vol. 10, no. 2, pp. 131–143, Jun. 2011, doi: 10.14310/horm.2002.1303.
- [36] A. Kyriakaki and E. Fragkouli, 'The vitamin D paradox: high prevalence of deficiency in sunny Athens (Greece)', *Annals of Research Hospitals*, vol. 3, pp. 13–13, Jun. 2019, doi: 10.21037/arh.2019.06.02.
- [37] P. D. Papapetrou, M. Triantafyllopoulou, and A. Korakovouni, 'Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly.', *J Endocrinol Invest*, vol. 31, no. 9, pp. 784–787, Sep. 2008, doi: 10.1007/BF03349258.
- [38] R. D. Paparodis *et al.*, 'Intense Testing and Use of Vitamin D Supplements Leads to Slow Improvement in Vitamin D Adequacy Rates: A Cross-Sectional Analysis of Real-World Data.', *Nutrients*, vol. 16, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.3390/nu16010111.
- [39] P. D. Papapetrou *et al.*, 'Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece.', *J Bone Miner Metab*, vol. 25, no. 3, pp. 198–203, 2007, doi: 10.1007/s00774-006-0746-4.
- [40] ΑΓΓΛΟΠΟΥΛΟΥ ΟΛΓΑ, 'Σύγκριση των επιπέδων της βιταμίνης D σε αστικό και αγροτικό πληθυσμό της Θεσσαλίας.'
- [41] ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗ ΙΩΑΝΝΑ and ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, '«Αναδρομική μελέτη συσχέτισης της πρόσληψης βιταμίνης D, της συχνότητας κατανάλωσης λειτουργικών τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνη D και του βαθμού έκθεσης στον ήλιο με την οστική μάζα και άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού»'.
- [42] Y. Manios *et al.*, 'Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality.', *Br J Nutr*, vol. 118, no. 7, pp. 550–558, Oct. 2017, doi: 10.1017/S0007114517002422.
- [43] G. M. Feketea, I. C. Bocsan, G. Tsiros, P. Voila, L. A. Stanciu, and M. Zdrengea, 'Vitamin D Status in Children in Greece and Its Relationship with Sunscreen Application.', *Children (Basel)*, vol. 8, no. 2, Feb. 2021, doi: 10.3390/children8020111.
- [44] S. Minisola *et al.*, 'Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism.', *J Bone Miner Res*, vol. 37, no. 11, pp. 2315–2329, Nov. 2022, doi: 10.1002/jbmr.4665.
- [45] H. Sadideen, A. Covic, and D. Goldsmith, 'Mineral and bone disorder after renal transplantation: A review', *International urology and nephrology*, vol. 40, pp. 171–84, Feb. 2008, doi: 10.1007/s11255-007-9310-y.
- [46] S. A. Jamal and P. D. Miller, 'Secondary and tertiary hyperparathyroidism.', *J Clin Densitom*, vol. 16, no. 1, pp. 64–68, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.012.
- [47] N. E. Cusano, S. J. Silverberg, and J. P. Bilezikian, 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism.', *J Clin Densitom*, vol. 16, no. 1, pp. 33–39, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001.
- [48] A. Giustina *et al.*, 'Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 104, no. 2, pp. 234–240, Feb. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-01414.

- [49] L. M. Amaral, D. C. Queiroz, T. F. Marques, M. Mendes, and F. Bandeira, 'Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone?', *J Osteoporos*, vol. 2012, p. 128352, 2012, doi: 10.1155/2012/128352.
- [50] I. Cakir, K. Unluhizarci, F. Tanriverdi, G. Elbuken, Z. Karaca, and F. Kelestimur, 'Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism.', *Endocrine*, vol. 42, no. 2, pp. 419–422, Oct. 2012, doi: 10.1007/s12020-012-9627-x.
- [51] H. Šiprová, Z. Fryšák, and M. Souček, 'PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, WITH A FOCUS ON MANAGEMENT OF THE NORMOCALCEMIC FORM: TO TREAT OR NOT TO TREAT?', *Endocr Pract*, vol. 22, no. 3, pp. 294–301, Mar. 2016, doi: 10.4158/EP15704.OR.
- [52] T. F. Marques, R. Vasconcelos, E. Diniz, D. Rêgo, L. Griz, and F. Bandeira, 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat?', *Arq Bras Endocrinol Metabol*, vol. 55, no. 5, pp. 314–317, Jun. 2011, doi: 10.1590/s0004-27302011000500003.
- [53] A. Vissing Landgrebe *et al.*, 'Population-based pediatric reference values for serum parathyroid hormone, vitamin D, calcium, and phosphate in Danish/North-European white children and adolescents.', *Clin Chim Acta*, vol. 523, pp. 483–490, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.cca.2021.10.024.
- [54] D. S. Rao, R. J. Wilson, M. Kleerekoper, and A. M. Parfitt, 'Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 67, no. 6, pp. 1294–1298, Dec. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-6-1294.
- [55] G. Zavatta and B. L. Clarke, 'Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach.', *Endocrinol Metab (Seoul)*, vol. 36, no. 3, pp. 525–535, Jun. 2021, doi: 10.3803/EnM.2021.1061.
- [56] D. Papadimitriou, E. Dermitzaki, K. Kleanthous, A. Papadimitriou, and G. Mastorakos, *MON-541 Successful Treatment of Normocalcemic Hyperparathyroidism in Children*, vol. 3. 2019. doi: 10.1210/js.2019-MON-541.
- [57] V. Chandankere, R. Konanki, V. R. Maryada, and A. G. Reddy, 'Impact of COVID lockdown: Increased prevalence of symptomatic Vitamin D deficiency in adolescents.', *J Clin Orthop Trauma*, vol. 47, p. 102316, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.jcot.2023.102316.
- [58] C. Mosca *et al.*, 'Vitamin D Levels in the Pre- and Post-COVID-19 Pandemic Periods and Related Confinement at Pediatric Age.', *Nutrients*, vol. 15, no. 9, Apr. 2023, doi: 10.3390/nu15092089.
- [59] R. S. Wong *et al.*, 'Impact of COVID-19 Pandemic on Serum Vitamin D Level among Infants and Toddlers: An Interrupted Time Series Analysis and before-and-after Comparison.', *Nutrients*, vol. 13, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.3390/nu13041270.
- [60] J. M. Tanner and R. H. Whitehouse, 'Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty.', *Arch Dis Child*, vol. 51, no. 3, pp. 170–179, Mar. 1976, doi: 10.1136/ad.51.3.170.
- [61] S. Stagi *et al.*, 'Parathyroid Hormone Levels in Healthy Children and Adolescents.', *Horm Res Paediatr*, vol. 84, no. 2, pp. 124–129, 2015, doi: 10.1159/000432399.
- [62] E. Marcinowska-Suchowierska, M. Kupisz-Urbańska, J. Łukaszewicz, P. Płudowski, and G. Jones, 'Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective.', *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 9, p. 550, 2018, doi: 10.3389/fendo.2018.00550.

- [63] S. Mutnuri, I. Fernandez, and T. Kochar, 'Suppression of Parathyroid Hormone in a Patient with Severe Magnesium Depletion.', *Case Rep Nephrol*, vol. 2016, p. 2608538, 2016, doi: 10.1155/2016/2608538.
- [64] M. A. Smit, C. M. J. van Kinschot, J. van der Linden, C. van Noord, and S. Kos, 'Clinical Guidelines and PTH Measurement: Does Assay Generation Matter?', *Endocrine Reviews*, vol. 40, no. 6, pp. 1468–1480, Dec. 2019, doi: 10.1210/er.2018-00220.
- [65] C. L. Wagner, F. R. Greer, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, 'Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents', *Pediatrics*, vol. 122, no. 5, pp. 1142–1152, Nov. 2008, doi: 10.1542/peds.2008-1862.
- [66] H. Saneifard, M. Shakiba, A. Sheikhy, L. Baniadam, F. Abdollah Gorji, and A. Fallahzadeh, 'Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents: Role of Puberty and Obesity on Vitamin D Status.', *Nutr Metab Insights*, vol. 14, p. 11786388211018726, 2021, doi: 10.1177/11786388211018726.
- [67] G. Cediél, C. Corvalán, D. López de Romaña, V. Mericq, and R. Uauy, 'Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance.', *Pediatrics*, vol. 138, no. 1, p. e20160076, Jul. 2016, doi: 10.1542/peds.2016-0076.
- [68] A. Cui, T. Zhang, P. Xiao, Z. Fan, H. Wang, and Y. Zhuang, 'Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants.', *Front Nutr*, vol. 10, p. 1070808, 2023, doi: 10.3389/fnut.2023.1070808.
- [69] J. P. Reis, D. von Mühlen, E. R. 3rd Miller, E. D. Michos, and L. J. Appel, 'Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population.', *Pediatrics*, vol. 124, no. 3, pp. e371-379, Sep. 2009, doi: 10.1542/peds.2009-0213.
- [70] S. Vanlint, 'Vitamin D and obesity.', *Nutrients*, vol. 5, no. 3, pp. 949–956, Mar. 2013, doi: 10.3390/nu5030949.
- [71] M. F. McCarty and C. A. Thomas, 'PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight.', *Med Hypotheses*, vol. 61, no. 5–6, pp. 535–542, Dec. 2003, doi: 10.1016/s0306-9877(03)00227-5.
- [72] L. González, G. Ramos-Trautmann, G. M. Díaz-Luquis, C. M. Pérez, and C. Palacios, 'Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico.', *Nutr Res*, vol. 35, no. 4, pp. 287–293, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.nutres.2015.02.001.
- [73] M. A. Abbas, 'Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue.', *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 165, no. Pt B, pp. 369–381, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004.
- [74] G. Beyazgül *et al.*, 'How Vitamin D Levels of Children Changed During COVID-19 Pandemic: A Comparison of Pre-pandemic and Pandemic Periods.', *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, vol. 14, no. 2, pp. 188–195, Jun. 2022, doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2021-10-6.
- [75] M. Sadat-Ali, A. S. Al-Omran, and H. A. Al-Turki, 'Parathyroid Glands response to Low Vitamin D levels in Healthy Adults: A Cross-Sectional Study.', *Ulster Med J*, vol. 84, no. 1, pp. 26–29, Jan. 2015.
- [76] M. A. Levine, 'Assessing bone health in children and adolescents.', *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 16, no. Suppl 2, pp. S205-212, Dec. 2012, doi: 10.4103/2230-8210.104040.
- [77] J.-C. Souberbielle, E. Lawson-Body, B. Hammadi, E. Sarfati, A. Kahan, and C. Cormier, 'The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 8, pp. 3501–3504, Aug. 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030097.

- [78] A. J. Ravelo Marrero *et al.*, 'Prevalence of vitamin D deficiency and association with parathyroid hormone.', *Adv Lab Med*, vol. 3, no. 1, pp. 51–66, Mar. 2022, doi: 10.1515/almed-2021-0078.
- [79] N. Younes, Y. Shafagoj, F. Khatib, and M. Ababneh, 'Laboratory screening for hyperparathyroidism', *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, vol. 353, pp. 1–12, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.003.
- [80] H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, and S. J. Silverberg, 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 8, pp. 3001–3005, Aug. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-2802.
- [81] A. E. Siperstein, W. Shen, A. K. Chan, Q. Y. Duh, and O. H. Clark, 'Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery.', *Arch Surg*, vol. 127, no. 10, pp. 1157–6; discussion 1161–1163, Oct. 1992, doi: 10.1001/archsurg.1992.01420100015003.
- [82] D. P. Macfarlane, N. Yu, and G. P. Leese, 'Subclinical and asymptomatic parathyroid disease: implications of emerging data.', *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 1, no. 4, pp. 329–340, Dec. 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70083-4.
- [83] M. A. Preece *et al.*, 'Studies of vitamin D deficiency in man.', *Q J Med*, vol. 44, no. 176, pp. 575–589, Oct. 1975.
- [84] G. Maruani, A. Hertig, M. Paillard, and P. Houillier, 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 10, pp. 4641–4648, Oct. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021404.
- [85] N. E. Cusano *et al.*, 'Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 7, pp. 2734–2741, Jul. 2013, doi: 10.1210/jc.2013-1300.
- [86] M. Schini, R. M. Jacques, E. Oakes, N. F. A. Peel, J. S. Walsh, and R. Eastell, 'Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History.', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105, no. 4, pp. e1171–1186, Apr. 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa084.
- [87] K. M. Tordjman, Y. Greenman, E. Osher, G. Shenkerman, and N. Stern, 'Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism.', *Am J Med*, vol. 117, no. 11, pp. 861–863, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.037.
- [88] H.-K. Lu *et al.*, 'High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover.', *PLoS One*, vol. 7, no. 11, p. e47264, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047264.
- [89] J. Meng *et al.*, 'The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials.', *Clin Nutr*, vol. 42, no. 11, pp. 2198–2206, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.clnu.2023.09.008.
- [90] G. P. M. Bretz, J. R. Campos, A. A. Veloso, K. B. Gomes, and A. B. Fernandes, 'Impact of COVID-19 pandemic on serum 25-hydroxyvitamin D levels in Brazilian patients', *Journal of Laboratory and Precision Medicine; Vol 8 (October 30, 2023): Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2023, Accessed: Jan. 01, 2023. [Online]. Available: <https://jlpn.amegroups.org/article/view/8154>
- [91] D. Iacopetta *et al.*, 'The Ongoing Impact of COVID-19 on Pediatric Obesity.', *Pediatr Rep*, vol. 16, no. 1, pp. 135–150, Feb. 2024, doi: 10.3390/pediatric16010013.