



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ



«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ρόλος της βιταμίνης D στην οστική ανάπτυξη & ορθοπαιδικές
παθήσεις»



Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Λάππα Ισμήνη Άννα

A.M: M090617024

Επιβλέπων καθηγητής: Χαντές Μιχαήλ

Αναπληρωτής καθηγητής Ορθοπαιδικής Π.Θ.

Συμβουλευτική επιτροπή: Βαρυτιμίδης Σωκράτης

Αναπληρωτής καθηγητής Ορθοπαιδικής Π.Θ.

Καψωριτάκης Ανδρέας

Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Π.Θ.

Λάρισα, Ιούνιος 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ



«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»

« The role of vitamin D in bone growth and orthopedic disorders »

Περιεχόμενα:

• Ευχαριστίες.....	4
• Περίληψη.....	5
• Abstract.....	6
• Εισαγωγή.....	7
• Κεφάλαιο 1^ο : Βιταμίνη D.....	8
1.1 Γενικά Στοιχεία.....	8
1.2 Μορφές Βιταμίνης D.....	9
1.3 Πηγές Βιταμίνης D.....	10
1.4 Απορρόφηση, Μεταφορά και Αποθήκευση.....	15
1.5 Μεταβολικές Λειτουργίες.....	17
1.6 Φυσιολογικά επίπεδα και ΣΗΠ.....	20
1.7 Ανεπάρκεια.....	25
1.8 Διαταραχές απορρόφησης.....	30
1.9 Τοξικότητα.....	32
1.10 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.....	33
• Κεφάλαιο 2^ο: Ορθοπεδικές Παθήσεις.....	35
2.1 Ραχίτιδα.....	35
2.1.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία.....	35
2.1.2 Τύποι Ραχίτιδας.....	37
2.1.3 Δράση της βιταμίνης D στο σχηματισμό των οστών.....	38
2.1.4 Αιτιολογία Ραχίτιδας.....	41
2.1.5 Κλινική εικόνα.....	42
2.1.6 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα.....	46
2.1.7 Πρόληψη και Θεραπεία.....	48

2.2 Οστεομαλακία.....	50
2.2.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία.....	50
2.2.2 Αιτιολογία Οστεομαλακίας.....	50
2.2.3 Κλινική εικόνα.....	52
2.2.4 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα.....	53
2.2.5 Πρόληψη και Θεραπεία.....	54
2.3 Οστεοπόρωση.....	55
2.3.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία.....	55
2.3.2 Τύποι Οστεοπόρωσης.....	56
2.3.3 Αιτιολογία Οστεοπόρωσης.....	56
2.3.4 Κλινική εικόνα.....	57
2.3.5 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα.....	59
2.3.6 Πρόληψη και Θεραπεία.....	60
• Βιβλιογραφία.....	62

Ευχαριστίες:

Το διάστημα ολοκλήρωσης των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο πρόγραμμα «Η διατροφή στην Υγεία και την Νόσο» αποτέλεσε ένα σημαντικό κεφάλαιο στην πανεπιστημιακή εκπαίδευση και κοινωνικοποίησή μου, καθώς με βοήθησε να διευρύνω περαιτέρω τις γνώσεις μου πάνω στον τομέα της διατροφής και γενικότερα της υγείας, αλλά και με έφερε σε επαφή με μελλοντικούς συναδέλφους και αξιόλογους καθηγητές- ιατρούς.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω και στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Χαντέ Μιχαήλ, ο οποίος μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα μεταπτυχιακής εργασίας και ήταν πάντα διαθέσιμος παρόλο το μεγάλο φόρτο εργασίας του.

Τέλος, τις θερμές μου ευχαριστίες στην οικογένειά μου για τη συνεχή υποστήριξη, την εμπύχωση και την αγάπη που πάντα μου προσφέρει!

Περίληψη:

Τα τελευταία χρόνια πολύς λόγος γίνεται σχετικά με τη βιταμίνη D , η οποία φαίνεται να απασχολεί ιδιαίτερα τους επιστήμονες που επιβεβαιώνουν τη συμβολή της στην δομή των οστών, αλλά και της υγείας των ατόμων γενικότερα.

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα εργασία έχει σκοπό να μελετήσει τόσο το ρόλο της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του σκελετού, όσο και τις ορθοπεδικές παθήσεις που έχουν άμεση σχέση μαζί της. Στο πρώτο μέρος της εργασίας γίνεται αναφορά στη βιταμίνη D παρουσιάζοντας τις μορφές της βιταμίνης αυτής, αλλά και τις πηγές πρόσληψής της. Αναλύεται επίσης με ακρίβεια η απορρόφηση, η μεταφορά και η αποθήκευση της, όπως επίσης και οι μεταβολικές λειτουργίες της. Καταγράφονται τόσο τα φυσιολογικά επίπεδα, όσο και τα προβλήματα που δημιουργούνται από την ανεπάρκειά της. Στη συνέχεια, στο δεύτερο κεφάλαιο ακολουθεί η ανάλυση των πιο γνωστών παθήσεων και η συσχέτισή τους με την βιταμίνη D, οι οποίες στηρίζονται σε έγκυρες επιδημιολογικές μελέτες από όπου προέκυψαν παγκόσμιες διατροφικές συστάσεις.

Λέξεις κλειδιά:

- Βιταμίνη D
- Οστική ανάπτυξη
- Μεταβολικές λειτουργίες
- Ορθοπεδικές παθήσεις
- Κλινικές εκδηλώσεις

Abstract:

In recent years, much has been said about vitamin D which seems to be a particular concern for scientists who confirm its contribution to bone mass and total health of people.

Based on the above, this study aims to analyze both the role of vitamin D in the development of the human skeleton and the orthopedic disorders that are related to it. In the first part of study, it is made a reference to vitamin D presenting the forms of this vitamin, but also its sources of intake. References are also made for absorption, transport and storage, as well as metabolic functions of this vitamin. Both the normal levels and the problems caused by its inadequacy are recorded. Finally, the second chapter of study is followed by an analysis of the most well-known diseases and their association with vitamin D that are based on valid epidemiological studies from which global dietary recommendations are emerged.

Key words:

- Vitamin D
- Bone growth
- Metabolic functions
- Orthopedic disorders
- Clinical indications

Εισαγωγή:

«Κάλλιον το προλαμβάνειν ή το θεραπεύειν...»

Ιπποκράτης, 460-377 π.Χ, Πατέρας της Ιατρικής

Οι βιταμίνες είναι οργανικές χημικές ενώσεις, οι οποίες είναι απαραίτητες για την διατήρηση ενός ζωντανού οργανισμού, καθώς δεν είναι σε θέση να τις συνθέσει από μόνος του. Δρουν ακόμη και όταν ανιχνεύονται σε πολύ μικρές ποσότητες, ενώ δεν έχουν θερμιδική αξία. Η δράση τους έγκειται στην ρύθμιση της μεταβολικής διαδικασίας και των ενεργειακών μετατροπών που συμβαίνουν στον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι βιταμίνες διαφέρουν ως προς τη δομή και τη λειτουργία τους και διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, τις υδατοδιαλυτές και τις λιποδιαλυτές. Στις υδατοδιαλυτές ανήκουν οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β και C, ενώ στις υδατοδιαλυτές συγκαταλέγονται οι βιταμίνες Α, D, Ε, Κ.

Πιο συγκεκριμένα, οι λιποδιαλυτές βιταμίνες εξαρτώνται από τα διατροφικά λιπαρά τόσο για την απορρόφηση όσο και για τη μεταφορά τους. Οι βιταμίνες αυτές δεν προσφέρονται αποκλειστικά από τροφικές πηγές, αλλά μερικές δημιουργούνται και συντίθενται από τους ίδιους τους οργανισμούς. Επίσης, επειδή οι λιποδιαλυτές βιταμίνες δεν αποβάλλονται από τον οργανισμό, αλλά αποθηκεύονται στο ήπαρ και στους λιπώδεις ιστούς, μπορεί με υπερβολική λήψη συμπληρωμάτων ή κατανάλωση ενισχυμένων τροφίμων η ποσότητά τους να ανέλθει σε τοξικά επίπεδα. Από την άλλη πλευρά, μη επαρκείς ποσότητες αυτών των βιταμινών μπορούν να οδηγήσουν σε διατροφικά ελλείμματα που σχετίζονται με την εκδήλωση διάφορων ασθενειών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Βιταμίνη D

1.1 Γενικά Στοιχεία

Με τον όρο Βιταμίνη D ή καλσιφερόλη ορίζεται μία μεγάλη ομάδα λιποδιαλυτών προορμονών με κυριότερους εκπροσώπους δύο παράγωγα της βιταμίνης: την εργοκαλσιφερόλη (D_2) και την χοληκαλσιφερόλη (D_3). Η βιταμίνη D ρυθμίζει την πρόσληψη Ca και P από τα οστά, αυξομειώνοντας την απορρόφηση των στοιχείων από το έντερο. Η άμεση συνέργεια της βιταμίνης D με το ασβέστιο (Calcium) έδωσε σε αυτήν και την ονομασία καλσιφερόλη.

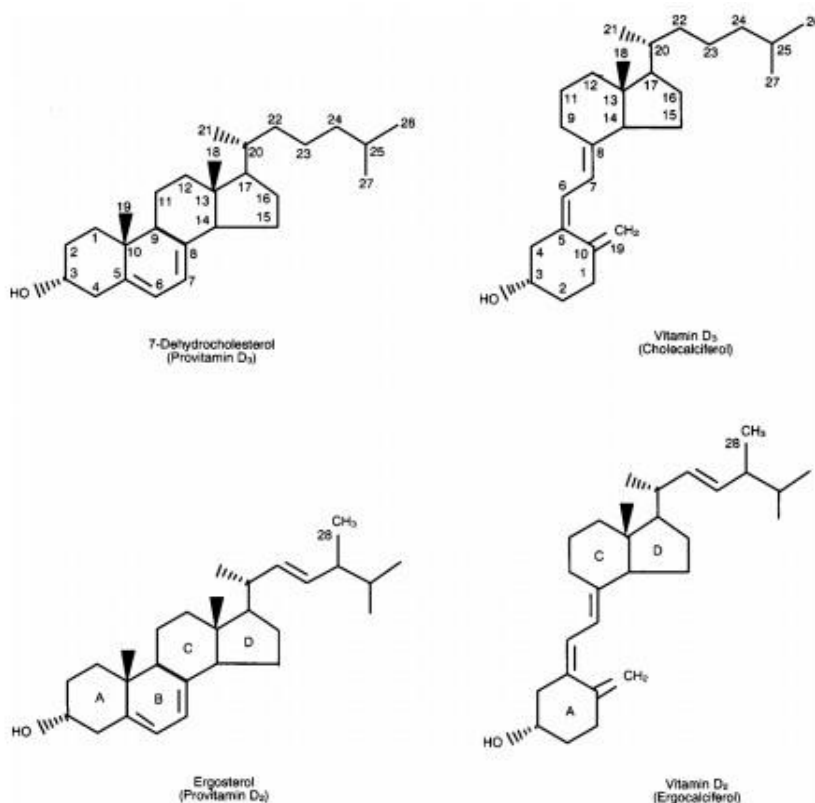
Από πολύ νωρίς η βιταμίνη D σχετίστηκε με τη σκελετική ανάπτυξη και την ανθεκτικότητα των οστών. Αυτή η συσχέτιση διαμορφώθηκε καθώς στις αρχές του 20^{ου} αιώνα αποδείχθηκε ότι η ραχίτιδα, μια νόσος της παιδικής ηλικίας που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών, μπορεί να προληφθεί με το λιποδιαλυτό παράγωγο D της διατροφής ή με την έκθεση του σώματος στην υπεριώδη ακτινοβολία. Στους ενήλικες, η ανεπάρκεια βιταμίνης D που οδηγεί σε ελαττωματική επιμετάλλωση των οστών αναφέρεται ως οστεομαλακία. Έλλειψη της βιταμίνης αυτής, συντελεί και στη δημιουργία της οστεοπόρωσης, σε συνδυασμό βέβαια με την έλλειψη ασβεστίου. Επίσης αφού συνεργάζεται με το Ca, προασπίζει τα οστά από τα κατάγματα. [1,2]

Εκτός των θετικών επιδράσεων της βιταμίνης D στο σκελετό του ανθρώπου, μελέτες αποδεικνύουν και πολλούς άλλους σημαντικούς ρόλους της καλσιφερόλης. Παρουσιάζει συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο διαβήτης τύπου 1, με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου όπως η νόσος του Crohn, με λοιμώξεις όπως οι

μολύνσεις της άνω αναπνευστικής οδού, με ανοσοανεπάρκεια, με καρδιαγγειακές ασθένειες (π.χ., στεφανιαία καρδιακή νόσο, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος), με τον καρκίνο (π.χ., καρκίνος του κόλου καρκίνος ή του μαστού) και με νευρογνωστικές διαταραχές (π.χ. νόσος του Alzheimer). [3]

1.2 Μορφές βιταμίνης D

Η εργοκαλσιφερόλη (D_2) που είναι φυτικής προέλευσης και η χοληκαλσιφερόλη (D_3) που υπάρχει στο δέρμα είναι οι βιολογικά ανενεργοί πρόδρομοι της βιταμίνης D. Η καλσιδιόλη (25-OH-D_3) προκύπτει από την πρώτη υδροξυλίωση που λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και αποτελεί τη βασική μορφή βιταμίνης D στην κυκλοφορία. Η καλσιτριόλη ($1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$) προκύπτει από την δεύτερη υδροξυλίωση που πραγματοποιείται στα νεφρά και αποτελεί την βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης. [4]



Εικόνα 1.1: Χημικές δομές της βιταμίνης D_2 και βιταμίνης D_3 και των αντίστοιχων προδρόμων τους, εργοστερόλης και 7-δεϋδροχοληστερόλης.

1.3 Πηγές βιταμίνης D

A. Παραγωγή μέσω UVB ακτινοβολίας

Η βιταμίνη D σχηματίζεται στους ανθρώπους και τα ζώα από τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB (290-310nm) στην 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα. Η αντίδραση ενεργοποίησης εξαρτάται από την απορρόφηση του υπεριώδους φωτός (βέλτιστο 295-300 nm) από τον 5,7-διεν-διπλό δεσμό του B δακτυλίου του πυρήνα των στερολών, με αποτέλεσμα να ανοίξει και να ισομεριστεί για το σχηματισμό των ενεργητικά πιο σταθερών s-trans και s-cis προβιταμινών D₃.

Η βιοσύνθεση της βιταμίνης D κατά συνέπεια καθορίζεται από την περιβαλλοντική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η οποία μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνους του δέρματος. Όμως το ποσό της υπεριώδους ακτινοβολίας που απαιτείται για την επαρκή παραγωγή βιταμίνης D είναι μικρότερο από αυτό που αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος. [3]

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης είναι αρκετοί :

- Η μελανίνη είναι ένα μεγάλο πολυμερές που παράγεται μόνιμα και σε απόκριση στην υπεριώδη ακτινοβολία από τα μελανοκύτταρα του δέρματος. Η μελανίνη απορροφά αποτελεσματικά την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε ολόκληρο το υπεριώδες και το ορατό φάσμα φωτός και επομένως ανταγωνίζεται με την 7-δεϋδροχοληστερόλη για φωτόνια UVB. Σε σύγκριση με τα άτομα με ελαφρά χρώση του δέρματος, τα άτομα με υψηλές συγκεντρώσεις της μελανίνης (σκούρα-χρώση του δέρματος, π.χ., οι Αφροαμερικανοί) απαιτούν μεγαλύτερους χρόνους έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία για να παραχθεί ένα ισοδύναμο ποσό της βιταμίνης D₃.

Σε μία έρευνα όπου εξετάστηκαν 1546 γυναίκες αφρικανικής καταγωγής και 1426 λευκές γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D ήταν 42,4 +/- 3,1% (+/- SE) μεταξύ των αφρικανικών Αμερικανών και 4,2 +/- 0,7% μεταξύ των λευκών. Ακόμη μεταξύ των 243 Αφροαμερικανών που κατανάλωναν την επαρκή πρόσληψη της βιταμίνης D από συμπληρώματα (200 IU / μέρα), το 28,2 +/- 2,7% είχε υποβιταμίνωση D. [5]

- Τα υφάσματα ένδυσης έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας και αυτή εξαρτάται από την ποιότητα του υφάσματος. Ελαφριές, μη συνθετικές ίνες, όπως το βαμβάκι και το λινό εμποδίζουν λιγότερο την υπεριώδη ακτινοβολία από ότι το μαλλί, το μετάξι, το νάιλον και ο πολυεστέρας. Τα βαμβακερά που έχουν υποστεί λεύκανση επιτρέπουν να μεταδοθεί το 24 % της προσπίπτουσας ακτινοβολίας UV, ενώ αυτά που δεν υπέστησαν λεύκανση το 14,4%. Μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση των λευκών και μαύρων υφάσματα σε έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία διαπίστωσε ότι το μαύρο μαλλί μειώνει την UVB ακτινοβολία κατά 98,6%, ενώ το λευκό βαμβάκι μόνο κατά 47,7%. Ωστόσο, και τα δύο υφάσματα κατέστειλαν εντελώς τη σύνθεση της βιταμίνης D₃ in vitro.
- Τα επίπεδα της 7-διυδροχοληστερόλης επηρεάζουν έντονα τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D₃. Σε δερματικό ιστό μετά από έγκαυμα βρέθηκε να περιέχεται μόνο 42,5% της 7-διυδροχοληστερόλης που συναντάμε συνήθως σε ένα κανονικό δέρμα, και με την απουσία συμπληρωμάτων οι ασθενείς με εγκαύματα συχνά αναπτύσσουν προοδευτική ανεπάρκεια βιταμίνης D. Υπάρχει επίσης μια πτώση της περιεκτικότητας της 7-διυδροχοληστερόλης στο δέρμα όσο αυξάνεται η ηλικία. Έρευνες δείχνουν ότι η μέση συγκέντρωση της 7-διυδροχοληστερόλης στην επιδερμίδα ατόμων ηλικίας 77-88 ετών ήταν 65% μικρότερη σε σχέση με άτομα ηλικία 21-29 ετών.
- Η θερμοκρασία του δέρματος παίζει σημαντικό ρόλο στη δερματική σύνθεση βιταμίνης D₃. Η μετατροπή της προβιταμίνης D₃ σε βιταμίνη D₃ είναι μια διαδικασία ισομερισμού που εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το ποσοστό της αντίδρασης ισομερισμού συσχετίζεται άμεσα με τη θερμοκρασία του δέρματος.
- Η χρήση αντηλιακού παρεμβαίνει στις αλληλεπιδράσεις της UVB ακτινοβολίας με την 7-διυδροχοληστερόλη απορροφώντας, αντανακλώντας ή διαχέοντας την προσπίπτουσα ακτινοβολία UV. In vitro, η εφαρμογή αντηλιακού με 5% (w / v) παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) σε δείγματα δέρματος εμπόδισε τη φωτομετατροπή της 7-διυδροχοληστερόλης προς προβιταμίνη D₃. [6]

B. Παροχή μέσω διαίτας

Η βιταμίνη D είτε σαν εργοκαλσιφερόλη (D_2) είτε σαν χοληκασιφερόλη (D_3) βρίσκεται σπάνια στη φύση, ωστόσο οι προβιταμίνες της βρίσκονται συχνά σε τρόφιμα είτε φυτικής είτε ζωικής προέλευσης. Η εργοστερόλη (πρόδρομος της εργοκαλσιφερόλης) βρίσκεται στα φυτά, στους μύκητες και σε μερικά ασπόνδυλα όπως τα σαλιγκάρια. Η εργοστερόλη δεν εμφανίζεται φυσικά στα ανώτερα σπονδυλωτά αλλά εμφανίζεται στα κύτταρά τους σε μικρές ποσότητες μετά από κατανάλωσή της. Ενώ η βιταμίνη D_2 βρίσκεται σε μικρές ποσότητες σε φυσικές πηγές, η συνθετική της μορφή χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό στη διατροφή των ζώων και των ανθρώπων εδώ και αρκετές δεκαετίες.

Η χοληκασιφερόλη είναι ευρέως κατανεμημένη στα ζώα αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο και με τα φυτά. Τρόφιμα πλούσια στη βιταμίνη αυτή είναι για παράδειγμα τα λιπαρά ψάρια και τα ιχθυέλαια. Η βιταμίνη εμφανίζεται σε αυτά σε ελεύθερη μορφή, όπως οι εστέρες των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Τα λιπαρά ψάρια μπορούν να παρέχουν σημαντικά ποσά βιταμίνης D, λόγω της θέσης τους στην τροφική αλυσίδα που περιλαμβάνουν χαμηλότερου επίπεδου τροφικά είδη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που καταναλώνουν φυτά που περιέχουν εργοστερόλη. Με ελάχιστες εξαιρέσεις η βιταμίνη D_3 δεν απαντάται στα φυτά.

Τα περισσότερα είδη, με εξαίρεση τα πουλιά, δεν φαίνεται να κάνουν διακρίσεις ανάμεσα στα βιταμερή D_2 και D_3 . Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι κάθε ένα προκαλεί συγκρίσιμη απόκριση της 25-OH-D στο πλάσμα είτε δίνεται μεμονωμένα είτε σε μείγματα. [3]

Επειδή τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν μικρές ποσότητες βιταμίνης D σε πολλές χώρες συνηθίζουν να εμπλουτίζουν τρόφιμα τα οποία καταναλώνονται συχνά όπως για παράδειγμα προϊόντα δημητριακών, γάλα, τυρί γιαούρτι, μαργαρίνες, χυμό πορτοκάλι κ.α. Στον εμπλουτισμό χρησιμοποιούνται εξίσου και τα δύο βιταμερή D_2 και D_3 . Κάποια τρόφιμα μπορούν να εμπλουτιστούν άμεσα με τη συμπλήρωση των ζωικών τροφών με βιταμίνη. [7]

Με βάση το γεγονός ότι ταμανιτάρια που εκτίθενται σε ακτινοβολία UVB περιέχουν μια σημαντική ποσότητα της βιταμίνης D_2 , το 2013 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη όπου οι συμμετέχοντες (υγιείς ενήλικες) χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Τα άτομα που ανήκαν στην πρώτη ομάδα κατανάλωναν καθημερινά για 3 μήνες 2000 IU βιταμίνης D_2 από σκόνη μανιταριών ενώ τα άτομα της δεύτερης ομάδας λάμβαναν 2000 IU από συμπλήρωμα που περιείχε βιταμίνη D_2 ή βιταμίνη D_3 . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις δύο ομάδες

παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις της 25-OH-D₃. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με αποτελέσματα και άλλων ερευνών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση μανιταριών που περιέχουν βιταμίνη D₂ μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την ενίσχυση της κατάστασης της βιταμίνης D, ειδικά σε ομάδες όπως οι vegan. [8]

Πίνακας 1.1 : Κύριες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης D.

Table 2.
A Partial List of Foods that Naturally Contain Vitamin D

Food	Serving Size	Vitamin D (IU)
Oysters	3 oz	545
Salmon (wild)	3 oz	1,000
Cod-liver oil	1 teaspoon	450
Catfish	3 oz	425
Bluefish	3 oz	415
Mackerel	3 oz	395
Trout (farmed)	3 oz	375
Salmon (farmed)	3 oz	275
Sardines (canned in oil)	3 oz	230
Halibut	3 oz	170
Tuna (bluefin)	3 oz	170
Tuna (canned in water)	3 oz	135
Shrimp	3 oz	120
Milk*	1 cup	100
Cod	3 oz	80
Mushrooms (Shitake)	2 oz	55
Mushrooms (Chanterelle)	2 oz	50
Sole/flounder	3 oz	50
Bass (freshwater)	3 oz	35
Swordfish	3 oz	35
Clams	3 oz	30
Egg (whole)	1	25

Note: IU = International Units.

* Milk is listed here as a reference and not a natural source. Whole, low-fat, or non-fat/skim milk is supposed to be fortified with 100 IU of vitamin D per cup, but past studies have not yet definitely proven the reliability of the fortification process. Studies have suggested that many dairy products are under fortified with vitamin D despite claims in the label.

Medscape

Source: Dermatol Nurs © 2009 Jannetti Publications, Inc.

Κατά τη θερμική κατεργασία η βιταμίνη D παραμένει σταθερή. Με το συνηθισμένο μαγείρεμα οι απώλειες είναι πολύ περιορισμένες. Εμφανίζει μεγάλη σταθερότητα κατά την παστερίωση και αποστείρωση του γάλακτος. Κατά το τηγάνισμα των τροφίμων παρατηρούνται μεγάλες απώλειες της βιταμίνης D λόγω της υψηλής θερμοκρασίας, της παρουσίας οξυγόνου και της εκχύλισης της βιταμίνης στο λάδι τηγανίσματος. Παρόλο που οι μορφές της βιταμίνης D σχηματίζονται από την ακτινοβολία των στερολών, είναι πολύ ασταθείς σε παρατεταμένη ακτινοβολία, δημιουργώντας τοξικά προϊόντα. Επίσης, είναι ευαίσθητες σε οξυγόνο (πολυακρόρεστες ενώσεις) και σε χαμηλό pH. Κατά την αφυδάτωση

των τροφίμων η βιταμίνη D παρουσιάζει μεγάλη σταθερότητα π.χ. σταθερή κατά την αφυδάτωση με ψεκάσμο των αυγών. Κατά την αφυδάτωση των παιδικών τροφών οι οποίες έχουν εμπλουτιστεί με βιταμίνη D, οι απώλειες είναι 25-30 %. [9]

Γ. Συμπληρώματα

Οι δύο μορφές της βιταμίνης D που χρησιμοποιούνται στα συμπληρώματα είναι η D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Η D₃ είναι η προτιμώμενη μορφή, καθώς είναι χημικά παρόμοια με την μορφή της βιταμίνης D που παράγεται από τον οργανισμό και θεωρείται πιο αποτελεσματική από τη D₂ στην αύξηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης D στο αίμα. Παραδοσιακά οι πολυβιταμίνες περιέχουν περίπου 400 IU βιταμίνης D, αλλά πολλές πολυβιταμίνες περιέχουν τώρα 800 έως 1000 IU. Υπάρχει ποικιλία από επιλογές για συμπληρώματα βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένων των καψουλών, των μασώμενων δισκίων, των υγρών, και των σταγόνων. Το μουρουνέλαιο είναι μια καλή πηγή της βιταμίνης D, αλλά σε μεγάλες δόσεις υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας από βιταμίνη A.

Δεδομένου ότι η βιταμίνη D ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, θα πρέπει να λαμβάνεται με ένα σνακ ή ένα γεύμα το οποίο να περιέχει λίπος. Σε γενικές γραμμές, 100 IU βιταμίνης D την ημέρα μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο αίμα 1 ng / mL μετά από 2 έως 3 μήνες. Μόλις επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωση στο αίμα, οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να την διατηρήσουν με 800 έως 1000 IU βιταμίνης D ημερησίως. Ακόμα κι αν δόσεις έως και 10000 IU ημερησίως δεν προκαλούν τοξικότητα, γενικά δεν συνιστάται να λαμβάνονται περισσότερα από 2000 IU την ημέρα σε μορφή συμπληρώματος, χωρίς την συμβουλή γιατρού. Τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ανεπάρκεια θα πρέπει πρώτα να υποβληθούν σε εξετάσεις και δοσολογία έως και 3000 ή 4000 IU μπορεί να απαιτηθεί για την αποκατάσταση της συγκέντρωσης της βιταμίνης στο αίμα. [10]

Το 2014 έγινε μία ανασκόπηση με στόχο να διερευνήσει την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην ποιότητα της ζωής. Οι ερευνητές αφού εξέτασαν συστηματικά τη βιβλιογραφία βρήκαν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να έχουν μια μικρή έως μέτρια επίδραση στην ποιότητα της ζωής, όταν χρησιμοποιούνται σε βραχυπρόθεσμη βάση σε νοσούντες πληθυσμούς, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία για την ευεργετική επίδραση της μακροχρόνιας χρήσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην υγεία και στην ποιότητα ζωής. [11]

1.4 Απορρόφηση, μεταφορά και αποθήκευση

Η βιταμίνη D που προέρχεται από την διατροφή απορροφάται με τη βοήθεια των μικκυλίων, μαζί με το διατροφικό λίπος και με τη βοήθεια των χολικών αλάτων εισέρχεται με παθητική διάχυση στο εντεροκύτταρο. Περίπου το 50% της βιταμίνης που προέρχεται από τη διατροφή απορροφάται και τα μεγαλύτερα ποσοστά απορρόφησης συμβαίνουν στα κατώτερα σημεία του λεπτού εντέρου. Μέσα στο εντεροκύτταρο η βιταμίνη D ενσωματώνεται αρχικά στα χυλομικρά. Τα χυλομικρά εισέρχονται στο λεμφικό σύστημα και κατόπιν στο αίμα. Τα χυλομικρά μεταφέρουν περίπου το 40% της χοληκαλσιφερόλης στο αίμα, αν και ορισμένη ποσότητα βιταμίνης D μπορεί να μεταφερθεί από τα χυλομικρά στη DBP για να απελευθερωθεί στους εξωηπατικούς ιστούς. Τα υπολείμματα χυλομικρών μεταφέρουν τη βιταμίνη στο ήπαρ.

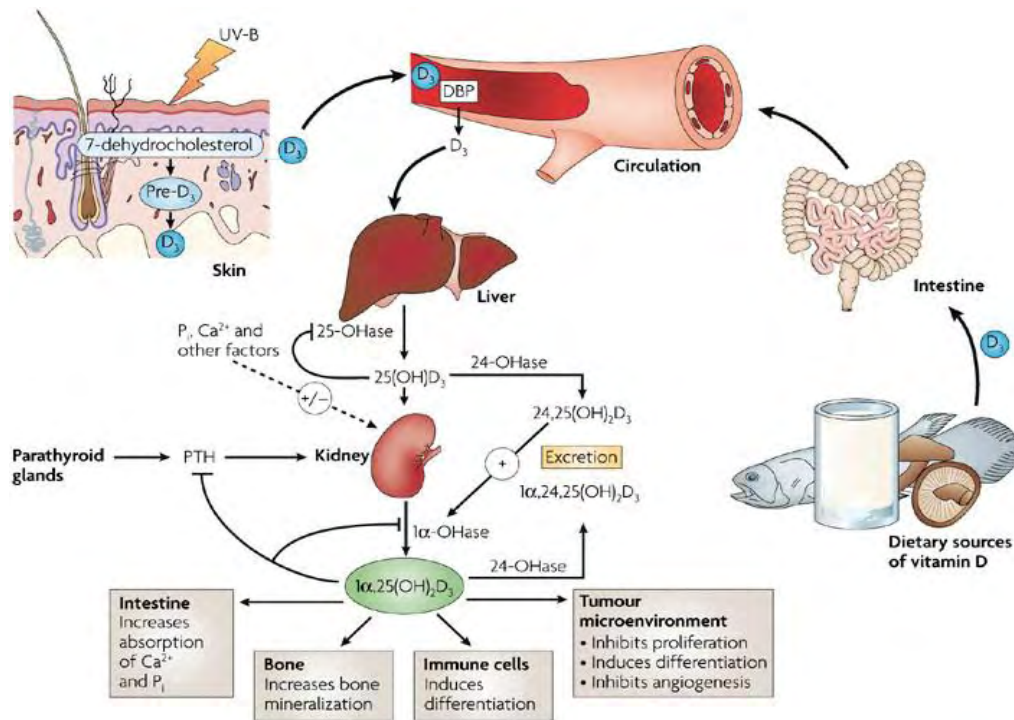
Η χοληκαλσιφερόλη η οποία διαχέεται αργά από την επιδερμίδα στο αίμα προσλαμβάνεται από την DBP για την μεταφορά της. Περίπου το 60% της χοληκαλσιφερόλης του πλάσματος είναι προσδεμένη στην DBP. Η βιταμίνη D που είναι προσδεμένη στην DBP κατευθύνεται προς το ήπαρ, αλλά ωστόσο ένα σημαντικό ποσοστό της βιταμίνης εναποτίθεται στους μύες και το λιπώδη ιστό πριν να μεταφερθεί στο ήπαρ. Έτσι η διαφορά στο μηχανισμό μεταφοράς της χοληκαλσιφερόλης που σχηματίζεται στην επιδερμίδα και αυτής που απορροφάται από τον εντερικό αυλό επηρεάζουν την κατανομή της βιταμίνης στο σώμα. [1]

Οι δύο μορφές της βιταμίνης D (D_3 και D_2) είναι βιολογικά ανενεργές και απαιτούν ενεργοποίηση στο ήπαρ και στους νεφρούς. Μετά τη σύνδεση τους σε πρωτεΐνες φορείς, ιδιαίτερα, στην πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D (DBP), η βιταμίνη D μεταφέρεται στο ήπαρ όπου υδροξυλιώνεται ενζυματικά σε 25-υδροξυβιταμίνη D [καλσιδιόλη :25 (OH) D]. Η υδροξυλίωση καταλύεται από το ένζυμο CYP2R1 του κυτοχρώματος P450 ή / και το μιτοχονδριακό CYP27A1 του κυτοχρώματος P450 και κανένα δεν υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση. Έχει βρεθεί ότι και άλλες οξειδάσες (CYP2C11, το CYP3A4, CYP2D25, και CYP2J3) του κυτοχρώματος P450 παρουσιάζουν τη δράση της 25-υδροξυλάσης. Η 25 (OH) D εισέρχεται γρήγορα στην κυκλοφορία, όπου έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ημέρες. Τα φυσιολογικά επίπεδα 25 (OH) D στο αίμα είναι μεταξύ 25 nmol / L-200 nmol / L. Έπειτα η 25-υδροξυβιταμίνης D, συνδέεται με την DBP, και μεταφέρεται στους νεφρούς όπου τελικά υδροξυλιώνεται από την CYP27B1 (1α-υδροξυλάση) στη θέση C 1α και μετατρέπεται στην ορμονικώς ενεργή μορφή : 1α, 25-διυδροξυβιταμίνη D. Η 1α-υδροξυλίωση της 25 (OH) D σε καλσιτριόλη ρυθμίζεται άμεσα από την παραθορμόνη.

Άλλοι ρυθμιστές είναι το ασβέστιο, το φωσφορικό, η καλσιτονίνη, ο παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών 23 και η ίδια η $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Η καλσιτριόλη έχει βιολογικές επιδράσεις στους νεφρούς, αλλά επίσης μεταφέρεται με την DBP σε άλλους υποδοχείς της βιταμίνης D (VDR) σε θετικούς ιστούς στόχους (κυρίως των οστών, του έντερου, και του παραθυρεοειδούς αδένου), και ενεργεί με γονιδιωματικό και μη γονιδιωματικό τρόπο. Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης από την καλσιτριόλη γίνεται με τη μεσολάβηση των VDR και πραγματοποιείται μέσα σε λίγες ώρες. Αντίθετα, οι μη γονιδιωματικές αντιδράσεις της καλσιτριόλης πιθανώς προκαλούνται από ένα ειδικό VDR υποδοχέα δεσμευμένο σε μεμβράνη και συμβαίνουν μέσα σε δευτερόλεπτα έως λεπτά. [12]

Το μεγαλύτερο ποσοστό της 25-OH-D_3 συντίθεται στο ήπαρ, εκκρίνεται στο αίμα και μεταφέρεται από την DBP. Επειδή μικρή ποσότητα της 25-OH-D_3 παραμένει στο ήπαρ και ακόμη πιο μικρή ποσότητα αυτής προσλαμβάνεται από τους εξωηπατικούς ιστούς, το αίμα είναι το κυριότερο σημείο αποθήκευσης της 25-OH-D_3 , η οποία έχει χρόνο ημιζωής περίπου 3 εβδομάδες. Όταν τα αποθέματα της 25-OH-D_3 ελαττωθούν, η διατήρηση της δράσης της βιταμίνης γίνεται δυνατή μέσω της απελευθέρωσης της χοληκαλσιφερόλης από τα αποθέματα της στο δέρμα και από άλλα σημεία, όπως τους μύες και το λιπώδη ιστό. Οι αποθηκευτικοί χώροι για τη βιταμίνη θεωρείται ότι είναι το αίμα και οι μύες για τη 25-OH-D_3 και ο λιπώδης ιστός για τη χοληκαλσιφερόλη. [1]

Ακολουθεί συγκεντρωτική αναπαράσταση της απορρόφησης, μεταφοράς και αποθήκευσης της βιταμίνης D. (*Εικόνα 1.2*)



Εικόνα 1.2: Απορρόφηση, μεταφορά και αποθήκευση της βιταμίνης D.

[Nature Reviews Cancer 7]

1.5 Μεταβολικές λειτουργίες

Η βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D αποτελεί ένα απαραίτητο συστατικό των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των νεφρών, των οστών, του παραθυρεοειδούς αδένου, και του εντέρου που διατηρούν τα εξωκυτταρικά επίπεδα του ασβεστίου εντός στενών ορίων. Αυτή η διαδικασία είναι ζωτικής σημασίας για την φυσιολογική κυτταρική φυσιολογία και τη σκελετική ακεραιότητα. Το πιο σημαντικό ενδοκρινικό αποτέλεσμα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στα νεφρά είναι ότι επιτυγχάνει αυστηρό έλεγχο της δικής της ομοιόστασης μέσω παράλληλης καταστολής της 1α -υδροξυλάσης και διέγερσης της 24 -υδροξυλάσης και πολύ πιθανόν μέσω της ικανότητάς της να επάγει την έκφραση μεγαλίνης στο εγγύς σωληνάριο. Η καλσιτριόλη αυξάνει την νεφρική επαναπορρόφηση του ασβεστίου και την έκφραση της καρβιδίνης και επιταχύνει την PTH-εξαρτώμενη μεταφορά του ασβεστίου στο άπω σωληνάριο, τον κύριο καθοριστικό παράγοντα της τελικής απέκκρισης του ασβεστίου στα ούρα και την τοποθεσία με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε VDR.

Η καλσιτριόλη είναι απαραίτητη για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας του λεπτού εντέρου στην απορρόφηση του διαιτητικού ασβεστίου και του φωσφόρου. Η επιθηλιακή μεταφορά του ασβεστίου διεγείρεται από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ με επαγωγή των κορυφαίων διαύλων ασβεστίου (TRPV6 ή TRPV5) που ενισχύουν την είσοδο του ασβεστίου, της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης δέσμησης ασβεστίου (CBP: Καλβιδίνη) που διευκολύνει τη μετακίνηση του ασβεστίου σε όλο το κύτταρο και της ΑΤΡάσης (PMCA1) που αντλεί το ασβέστιο από το κύτταρο μέσω της βασηοπλευρικής μεμβράνης.

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη συντήρηση ενός καλού σκελετού. Η καλσιτριόλη ή ο μεταβολίτης $24,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ εμπλέκονται στην επιμετάλλωση των οστών. Τα αυξημένα επίπεδα καλσιτριόλης στον ορό και τα αυξημένα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου προκαλούν μείωση της παραγωγής της PTH μέσω ενός μηχανισμού παλίνδρομης ρύθμισης, ο οποίος μπορεί να είναι είτε έμμεσος είτε άμεσος. Η έμμεση ρύθμιση οφείλεται στην ανασταλτική επίδραση των αυξημένων επιπέδων ιόντων ασβεστίου στην έκκριση της PTH. Η άμεση ρύθμιση οφείλεται στη μείωση της μεταγραφής του γονιδίου της παραθυροειδούς ορμόνης από την καλσιτριόλη, προφανώς αντιδρώντας με τον υποδοχέα της βιταμίνης D στον παραθυροειδή ιστό και επηρεάζοντας τη ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου της PTH. [1,13]

Ο οργανισμός Mayo Clinic αναφέρει κάποιες συνθήκες οι οποίες σχετίζονται με τη βιταμίνη D, που θεωρούνται δυνητικά σοβαρές και θα πρέπει να αξιολογούνται από τους ειδικούς. Κάποιες από τις καταστάσεις αυτές στηρίζονται σε ισχυρά επιστημονικά δεδομένα.

A. Ανεπάρκεια φωσφορικών: Η οικογενής υποφωσφαταιμία είναι μια σπάνια, κληρονομική πάθηση στην οποία υπάρχουν χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα και προβλήματα με το μεταβολισμό της βιταμίνης D. Είναι μια μορφή ραχίτιδας. Η λήψη καλσιτριόλης ή διυδροταχυστερόλης από το στόμα μαζί με τα συμπληρώματα φωσφορικών αποτελούν τη θεραπεία για τις διαταραχές των οστών που προκύπτουν στα άτομα με αυτή τη νόσο.

B. Νεφρική νόσος (που προκαλεί χαμηλά επίπεδα φωσφορικών): Το σύνδρομο Fanconi είναι μια ασθένεια των νεφρών στην οποία οι θρεπτικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των φωσφορικών, χάνονται στα ούρα αντί να επαναπορροφηθούν από το σώμα. Η λήψη εργοκαλσιφερόλης από το στόμα θεωρείται αποτελεσματική για τη θεραπεία των χαμηλών επιπέδων φωσφορικών που προκαλούνται από το σύνδρομο Fanconi.

Γ. Οστεομαλακία (ραχίτιδα ενηλίκων): Οι ενήλικες που έχουν σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να εμφανίσουν πόνο στα οστά, τα οποία γίνονται μαλακά καθώς και μυϊκή αδυναμία. Η οστεομαλακία μπορεί να εμφανιστεί σε ηλικιωμένους που ακολουθούν δίαιτες χαμηλές σε βιταμίνη D, σε άτομα με προβλήματα απορρόφησης της βιταμίνης D, σε εκείνους που δεν έχουν αρκετή έκθεση στον ήλιο, σε εκείνους οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργεία στομάχου ή εντέρου, σε άτομα με νόσο των οστών που προκαλείται από αλουμίνιο, σε εκείνους με χρόνια ηπατική νόσο ή με ασθένεια των οστών που σχετίζεται με προβλήματα στα νεφρά. Η θεραπεία για οστεομαλακία εξαρτάται από την αιτία της ασθένειας και συχνά περιλαμβάνει τον έλεγχο του πόνου και τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και βιταμίνη D.

Δ. Ψωρίαση: η καλσιτριόλη (ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D₃) κ η καλσιποτριόλη χρησιμοποιούνται σε μορφή αλοιφών για τη θεραπεία της ψωρίασης. [14]

Ε. Ραχίτιδα (οστική αποδυνάμωση στα παιδιά): Ραχίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί σε παιδιά που έχουν έλλειψη βιταμίνης D που προκαλείται από δίαιτα χαμηλή σε βιταμίνη D, ή έλλειψη ηλιακού φωτός, ή και τα δύο. Τα μωρά που τρέφονται μόνο με μητρικό γάλα (χωρίς συμπληρωμάτων βιταμίνης D) μπορούν επίσης να αναπτύξουν ραχίτιδα. Εργοκαλσιφερόλη ή χοληκαλσιφερόλη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ραχίτιδας που προκαλείται από ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Η καλσιτριόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

Στ. Θυρεοειδικές συνθήκες (που προκαλούν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου): Τα χαμηλά επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης μπορεί να προκύψουν μετά τη χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων. Λήψη υψηλών δόσεων διυδροταχυστερόλης, καλσιτριόλης, εργοκαλσιφερόλης από το στόμα, με ή χωρίς ασβέστιο, μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση των επιπέδων ασβεστίου σε άτομα με αυτό το πρόβλημα του θυρεοειδούς. Η αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου, με ή χωρίς βιταμίνη D, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της υπολειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων.

Ζ. Θυρεοειδικές συνθήκες (λόγω των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D): Μερικοί άνθρωποι μπορεί να έχουν υπερδραστήριους παραθυρεοειδείς αδένες λόγω των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και η βιταμίνης D είναι η πρώτη θεραπεία για τη διαταραχή αυτή. Για τους ανθρώπους που έχουν υπερδραστήριους παραθυρεοειδείς αδένες από άλλες

αιτίες, η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των αδένων συχνά συνιστάται. Μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου για περαιτέρω προβλήματα του θυρεοειδούς σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μερική ή ολική αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων.

Αναφέρονται και άλλες καταστάσεις που επηρεάζονται από τη βιταμίνη D όπως η οστεοπόρωση, η μυϊκή αδυναμία, η προστασία των δοντιών κ.α. τα οποία όμως δεν έχουν ισχυρή επιστημονική βάση και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση . [15]

1.6 Φυσιολογικά επίπεδα και ΣΗΠ

Έτσι, έχουμε τρεις ομάδες της βιταμίνης D στην κυκλοφορία: βιταμίνη D, 25-υδροξυ-βιταμίνη D, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D. Ο έλεγχος της βιταμίνης D συνήθως δε χρησιμοποιείται σε κλινικά εργαστήρια. Τις περισσότερες φορές η κατάσταση της βιταμίνης D προσδιορίζεται με μέτρηση της 25-υδροξυβιταμίνης D.

Η ανίχνευση της κατάστασης της βιταμίνης D στον οργανισμό και ως εκ τούτου και της ανεπάρκειας της, γίνεται με την μέτρηση των επιπέδων καλσιδιόλης (δηλαδή της 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25(OH)D) στο αίμα.

Η καλσιδιόλη αποτελεί τον πιο έγκυρο δείκτη για την κατάσταση της βιταμίνης D αφού είναι κύρια μορφή βιταμίνης D στην κυκλοφορία. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής ίσο με 2-3 εβδομάδες και αντικατοπτρίζει τόσο την προσλαμβανόμενη ποσότητα από τη διαίτα και τη λήψη συμπληρωμάτων αλλά και την ενδογενή σύνθεσή της. Η 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D από την άλλη, δηλαδή η ενεργή μορφή της, έχει χρόνο ημίσειας ζωής μόλις 4 ώρες, κάνοντας την έτσι αναξιόπιστη προς χρήση. [16]

Πίνακας 1.2: Επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D και κλινική τους σημασία.

[British Journal Nutrition, 2012]

25(OH)-D (ng/mL)	25(OH)-D (nmol/ L)	Διάγνωση
<20	<50	Έλλειψη βιταμίνης D
20-30	50-75	Ανεπάρκεια βιταμίνης D
>30	>75	Επάρκεια βιταμίνης D

Λαμβάνοντας υπόψη τις πολλές και σημαντικές λειτουργίες της βιταμίνης D τόσο στο σκελετό όσο και έξω από αυτόν, φαίνεται λογικό να υποθέσουμε ότι τα επίπεδα αυτής της βιταμίνης πρέπει να είναι βέλτιστα για να είναι σε θέση να εκπληρώσει τις λειτουργίες της. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη διαμάχη ως προς το ποια είναι τα βέλτιστα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D για τη διατήρηση της υγείας των οστών και για να μειωθεί ο κίνδυνος της έλλειψής της.

Η κατανόηση του τι είναι τα βέλτιστα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D είναι το σημείο εκκίνησης για να γνωρίζουμε ποια θα ήταν η συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης D αν ήταν απαραίτητο για την επίτευξη αυτών των επιπέδων, δεδομένου ότι είναι ευρέως γνωστό ότι υπάρχει μια γενική έλλειψη σε βιταμίνη D στον πληθυσμό. [17,18]

Οι ειδικοί συμφωνούν ότι η έλλειψη της βιταμίνης D υπάρχει όταν τα επίπεδα της βιταμίνης είναι μικρότερα των 20 ng/ml, η ανεπάρκεια μεταξύ 21-29 ng/ml, η επάρκεια σε τιμές πάνω από 30 ng/ml και η τοξικότητα από βιταμίνη D σε τιμές μεγαλύτερες από 150 ng/ml.[19,20] Κατά κοινή ομολογία, τιμές κάτω από 20 ng/ml είναι ανεπαρκείς. Ωστόσο, υπάρχουν κι άλλες απόψεις για το αν είναι αναγκαίο να επιτευχθούν επίπεδα της τάξης των 30 ng/ml για να υπάρξουν αποτελέσματα εντός και εκτός του οστού. [20] Υπάρχουν ιστομορφομετρικά δεδομένα τα οποία αναφέρουν ότι σε επίπεδα κάτω από 30 ng/ml, ο όγκος του οστού είναι υψηλότερος, και δεδομένα βιοψίας όπου υπάρχει διάγνωση οστεομαλακίας στο 25% των ατόμων με αυτά τα επίπεδα της βιταμίνης D. [21,22]

Το 2009 πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση για την κατάσταση της βιταμίνης D σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου. Στόχος της ήταν η μελέτη του επιπολασμού της βιταμίνης D και των παραγόντων που σχετίζονται με αυτόν. Έξι περιοχές του κόσμου επανεξετάστηκαν: η Ασία, η Ευρώπη, η Μέση Ανατολή και η Αφρική, η Λατινική Αμερική, η Βόρεια Αμερική και η Ωκεανία, μέσα από έρευνα της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

Παρ' όλο που ο ορισμός της ανεπάρκειας και της έλλειψης της βιταμίνης D, καθώς και η μέθοδος προσδιορισμού της 25(OH) D, διέφεραν μεταξύ των μελετών βρέθηκε ότι τα επίπεδα ορού της 25(OH)D κάτω από 75 nmol / L ήταν πολύ συχνά σε όλες τις περιοχές που μελετήθηκαν, ενώ τα επίπεδα κάτω από 25 nmol / L που δηλώνουν έλλειψη, ήταν πιο συχνά σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, και σε περιοχές όπως η Νότια Ασία και η Μέση Ανατολή η έλλειψη ήταν κοινή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, το υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος, η εποχή, η πιο σκούρα χρώση του δέρματος, η λιγότερη έκθεση στο ηλιακό φως, οι διατροφικές συνήθειες, και η απουσία εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνης D είναι οι κύριοι παράγοντες που βρέθηκε ότι συνδέονται σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D.

Συμπερασματικά, οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι είναι πολύ σημαντικό να στραφούμε σε μη φαρμακολογικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του προβλήματος, όπως είναι η αυξημένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η καλύτερη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης και ο εμπλουτισμός των τροφίμων. Σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο ίσως είναι απαραίτητη και η χρήση συμπληρωμάτων. [23]

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών όσον αφορά την πρόσληψη βιταμίνης D σε παιδιά στην Ευρώπη, με τις πιο πρόσφατες μελέτες να προέρχονται από τη Γερμανία. Η μελέτη DONALD έδειξε ότι περίπου το 80% των παιδιών ηλικίας 1-12 χρονών στη Γερμανία δεν φθάνουν τη συνιστώμενη ημερήσια διατροφική δόση βιταμίνης D (200 IU / ημέρα), που προτείνεται από τον Γερμανικό Σύλλογο για τη Διατροφή (German Society for Nutrition). Η μελέτη ESKIMO έδειξε επίσης ότι η παροχή διατροφικής βιταμίνης D είναι πολύ χαμηλότερη από ότι συνιστάται στη Γερμανία (μέση τιμή 76 IU / ημέρα), σε αγόρια και κορίτσια. Σε αγόρια που βρίσκονται στην εφηβεία, η παροχή βιταμίνης D είναι ελαφρώς υψηλότερη (μέση τιμή 100 IU / ημέρα), η οποία όμως εξακολουθεί να μην θεωρείται επαρκής.

Μια φινλανδική μελέτη ερεύνησε την πρόσληψη βιταμίνης D μέσω διατροφής και συμπληρωμάτων σε 1768 παιδιά και εφήβους ηλικίας 3, 6, 9, 12, 15 και 18 ετών, το φθινόπωρο του 1980. Διαπίστωσαν ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ η χρήση των συμπληρωμάτων μειώνεται. Η συνολική πρόσληψη βιταμίνης D μέσω διατροφής και συμπληρωμάτων, ήταν υψηλότερη σε νεότερες ομάδες και μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η μέση πρόσληψη βιταμίνης D ήταν κατώτερη από τη συνιστώμενη. Οι κύριες διατροφικές πηγές της βιταμίνης D ήταν η εμπλουτισμένη μαργαρίνη, τα ψάρια, τα αλιευτικά προϊόντα και τα αυγά παρέχοντας περίπου το 80% της συνολικής πρόσληψης βιταμίνης D. Με αυτή τη χαμηλή ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D, κυμαινόμενη από 100 έως 200 IU, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων, ο κίνδυνος διατροφικής ραχίτιδας θα έπρεπε να είναι υψηλός. Ωστόσο, η ραχίτιδα ήταν ασυνήθιστη σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες στη Φινλανδία. Και αυτό γιατί τα παιδιά στη μελέτη αυτή ήταν υγιή και δραστήρια άτομα που είχαν επαρκή έκθεση στο φως του ήλιου με αποτέλεσμα να παράγουν αρκετή βιταμίνη D από το δέρμα.

Μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη παρατήρησης μεταξύ 102 παιδιών, ηλικίας 9-13 ετών στην Ισπανία αναφέρει πρόσληψη βιταμίνης D της τάξης των 2,83-3.27mg / ημέρα, στο 86,9% των παιδιών. [24]

Η συγκέντρωση στον ορό 25-υδροξυβιταμίνης D (25OHD) δεν θα πρέπει να μετράται σε όλους, αλλά σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Συγκεκριμένα, σε οποιαδήποτε κατάσταση της «ευθραυστότητας των οστών» (που ορίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα ή/και χαμηλής έντασης κατάγματα), σε δυσαπορρόφηση, στη χρόνια νεφρική νόσο, σε οποιαδήποτε «παθολογία-φωσφόρου», σε ασθενείς με κλινικά σημεία σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D ή περίσσεια, και γενικότερα σε οποιαδήποτε βιολογική διερεύνηση του μεταβολισμού του ασβεστίου / φωσφόρου που περιλαμβάνει τη μέτρηση της PTH. [25]

Πίνακας 1.3: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (ΣΗΠ) για τη βιταμίνη D και το ασβέστιο.
[Institute of Medicine (2010), DRIs for Calcium and Vitamin D]

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years old	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.
**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES *Advising the nation • Improving health*

Όπως παρατηρούμε από τον Πίνακα 1.3 η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (ΣΗΠ) για τη βιταμίνη D κυμαίνεται στα 600 IU/μέρα για όλα τα άτομα ηλικίας 1 μέχρι 70 ετών, καθώς και για τις γυναίκες που βρίσκονται στην εγκυμοσύνη ή θηλάζουν. Μόνο οι ανάγκες για τα βρέφη είναι μικρότερες και αντιστοιχούν σε 260 mg/μέρα για βρέφη 0 έως 6 μηνών και 400 IU/μέρα για βρέφη άνω των 6 μηνών. Η μεγαλύτερη πρόσληψη αφορά τους υπερήλικες (άτομα άνω των 70 ετών) και ανέρχεται στα 800 IU/μέρα. Το ανώτερο επίπεδο πρόσληψης είναι τα 4.000 IU/μέρα για τις περισσότερες ηλικιακές ομάδες, ενώ η εκτιμώμενη μέση απαίτηση είναι τα 400 IU/μέρα.

1.7 Ανεπάρκεια

Η έλλειψη της βιταμίνης D μπορεί να προκύψει από ανεπαρκή έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία, από ανεπαρκή πρόσληψη από τη διατροφή ή από βλάβες στην μεταβολική ενεργοποίηση (υδροξυλίωση) της βιταμίνης. Αν και το φως του ήλιου μπορεί να παρέχει τα μέσα για τη βιοσύνθεση της βιταμίνης D₃, είναι ένα καλά τεκμηριωμένο γεγονός ότι πολλοί άνθρωποι, ιδιαίτερα εκείνοι που κατοικούν σε ακραία γεωγραφικά πλάτη κατά τους χειμερινούς μήνες, δεν λαμβάνουν επαρκή ηλιακή ακτινοβολία για να φτάσουν τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα άτομα με περισσότερη μελανίνη στο δέρμα τους συνθέτουν μικρότερες ποσότητες προβιταμίνης D για την ίδια δόση UV-B ακτινοβολίας. Η χρήση του αντηλιακού είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει τη σύνθεση της βιταμίνης. Συγκεκριμένα σωστή χρήση του αντηλιακού με SPF 8 ή 15 μειώνει τη σύνθεση της βιταμίνης D από 95% έως 99,9%, αντίστοιχα. [26]

Ακόμη και οι άνθρωποι σε θερμά κλίματα, δεν μπορούν να παράγουν επαρκή βιταμίνη D εάν ο τρόπος ζωής τους ή η κατάσταση της υγείας τους, τους κρατάει σε εσωτερικούς χώρους, ή εάν παράγοντες όπως η ρύπανση του αέρα ή ο ρουχισμός τους, μειώνουν την έκθεσή τους στην υπεριώδη ακτινοβολία. Ως εκ τούτου, οι περισσότεροι άνθρωποι παρουσιάζουν έντονες εποχιακές διακυμάνσεις στη συγκέντρωση της 25-OH-D₃ στο πλάσμα. Για κάποιους, αυτό μπορεί να συνδέεται με αξιοσημείωτες περιόδους υποβέλτιστων επιπέδων βιταμίνης D εάν αυτό δεν διορθωθεί με επαρκή διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης. Έως ότου η πρακτική της ενίσχυσης των τροφίμων με βιταμίνη D να γίνει ευρέως διαδεδομένη, τουλάχιστον στις τεχνολογικά ανεπτυγμένες χώρες, ήταν δύσκολο να επιτευχθεί επάρκεια βιταμίνης D από τη διατροφή, καθώς τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν μόνο πολύ μικρές ποσότητες.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει διάφορα συστήματα κυρίως το σκελετικό και το νευρομυϊκό. Οι συνηθέστερες ασθένειες που προκαλούνται από έλλειψη βιταμίνης D είναι η ραχίτιδα, η οστεομαλακία και η οστεοπόρωση. Η ραχίτιδα εμφανίζεται σε παιδιά μέχρι 2 ετών περίπου και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της εναπόθεσης μετάλλων στα αναπτυσσόμενα οστά, συνοδευόμενη με πόνο στα οστά και τους μύες, παραμόρφωση οστών, διογκωμένες αρθρώσεις, καθυστερημένη εμφάνιση των δοντιών, απώλεια όρεξης. Η οστεομαλακία εμφανίζεται σε μεγαλύτερα παιδιά και σε ενήλικες με διαταραχή της επιμετάλλωσης των οστών κυρίως, της σπονδυλικής στήλης της λεκάνης και των ώμων.

Χαρακτηρίζεται από κατάγματα, πόνο στα οστά και τους μύες. Τέλος η οστεοπόρωση είναι συνηθέστερη σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε άντρες μεγαλύτερης ηλικίας και σε άτομα που κάνουν χρόνια χρήση στεροειδών φαρμάκων. Θεωρείται μια πολυπαραγοντική ασθένεια που σχετίζεται με την ηλικία και περιλαμβάνει διαταραχή του μεταβολισμού και/ή της λειτουργίας της βιταμίνης D που σχετίζεται με τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων. Χαρακτηριστικά της είναι η μειωμένη οστική μάζα και ο υψηλός επιπολασμός κατάγματος. [7]

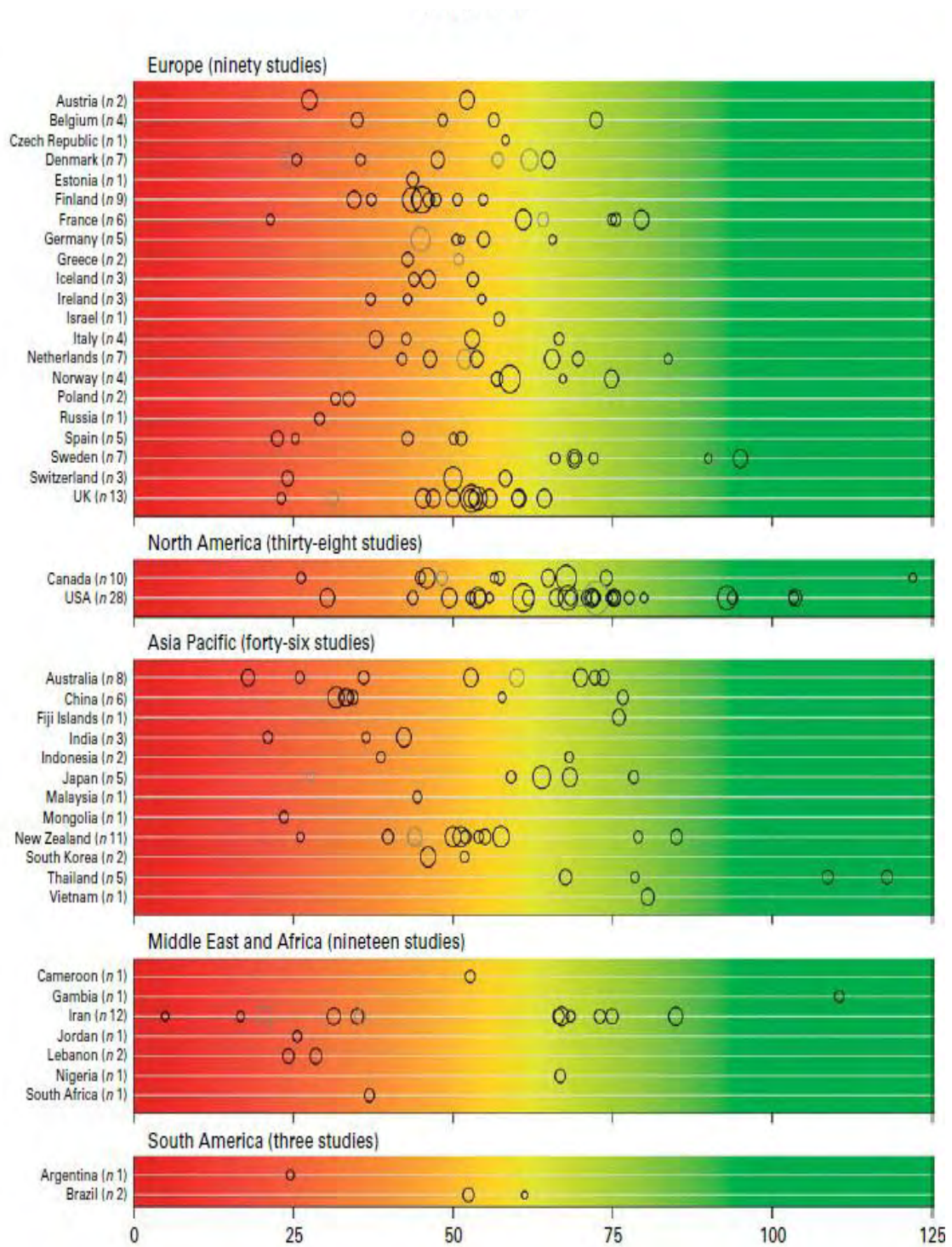
Παράγοντες κινδύνου

Τόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όσο και οι πολιτιστικές πρακτικές οδηγούν σε διακυμάνσεις της κατάστασης της βιταμίνης D:

- **Περιβαλλοντικές συνθήκες:** Γεωγραφικές περιοχές συμπεριλαμβανομένου του γεωγραφικού πλάτους και του υψομέτρου και των ατμοσφαιρικών συνθηκών (π.χ., μόλυνση του αέρα, παρουσία σύννεφων) επηρεάζουν σημαντικά την ένταση της υπεριώδους ακτινοβολίας που φθάνει στο έδαφος. Εποχιακές αλλαγές επηρεάζουν επίσης την ποιότητα και την ποσότητα των ακτινών UVB και έτσι την παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα.
- **Τύπος ένδυσης:** Σε μια μελέτη με 2.032 γυναίκες της Μέσης Ανατολής, που φορούσαν μαντίλα ή κάλυπταν όλες τις περιοχές του δέρματος για θρησκευτικούς ή πολιτιστικούς λόγους, βρέθηκε ότι το 96% είχαν επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό κάτω από 20 ng/mL, και το 60% είχαν επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 12 ng/mL. Η ραχίτιδα και η οστεομαλακία δεν είναι ασυνήθιστες στη Μέση Ανατολή και σε περιοχές της Βόρειας Αφρικής, όπου τα παιδιά και οι γυναίκες καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος ή το σύνολο του δέρματός τους, κάθε φορά που βρίσκονται έξω.
- **Μέτρα προστασίας από τον ήλιο:** πρακτικές προστασίας από τον ήλιο, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της έκθεσης στον ήλιο, η χρήση καπέλων και ρούχων και η εφαρμογή αντηλιακών, εμποδίζουν την έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία και έτσι υπάρχει μείωση της παραγωγής της βιταμίνης D₃ και των μεταβολιτών της στην κυκλοφορία, εκτός αν υπάρχει επαρκής πρόσληψη από το στόμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή αντηλιακού (2 mg/cm²) με συντελεστή ηλιακής προστασίας (SPF) 10 μειώνει την ακτινοβολία UVB κατά 90%.
- **Βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά:** Τα βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά και δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης

D, ιδιαίτερα αν έχουν σκούρο δέρμα και / ή λαμβάνουν μικρή έκθεση στον ήλιο. Το ανθρώπινο γάλα παρέχει γενικά 10-80 IU βιταμίνης D ανά λίτρο (L), που αντιστοιχεί σε 0,2-1,5 μg / ημέρα (8-60 IU / ημέρα) όταν υπάρχει μια μέση ημερήσια πρόσληψη γάλακτος 0,75 L (25 oz). Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά ότι όλα τα βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά ή μερικώς πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα βιταμίνης D της τάξης των 400 IU / ημέρα. Χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του θηλασμού μπορεί να συμβάλουν στη βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης D του βρέφους που θηλάζει, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Παλαιότερα τα βρέφη και τα νήπια που τρέφονταν αποκλειστικά με υποκατάστατα γάλακτος (π.χ., με βάση τη σόγια) και τροφές απογαλακτισμού που δεν ήταν εμπλουτισμένα βρισκόταν σε κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D. [27]

Μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2013, συμπεριέλαβε 195 έρευνες, οι οποίες διεξήχθησαν το διάστημα 1990-2011 σε 44 χώρες και αφορούσαν τα επίπεδα 25(OH)D. Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν να διακρίνει διαφορές μεταξύ των επιπέδων, διαχωρίζοντας το συνολικό δείγμα σε 4 ηλικιακές ομάδες (παιδιά/ έφηβοι >1-17 ετών), φύλο και 5 ευρύτερες γεωγραφικές περιοχές. Σε αυτή την έρευνα παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανά περιοχή, με τις μεγαλύτερες τιμές επιπέδων βιταμίνης D ορού να παρατηρούνται στην βόρειο Αμερική σε σχέση με την Ευρώπη ή την Μέση Ανατολή και την Αφρική. Μια πιθανή εξήγηση είναι ο εμπλουτισμός πολλών τροφίμων όπως γάλα, χυμοί και δημητριακά στις ΗΠΑ. Μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών υπήρχε επίσης διαφορά, καθώς οι Σκανδιναβικές χώρες είχαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με την νότια Ευρώπη αφού η διατροφή τους είναι πλούσια σε λιπαρά ψάρια, καθώς υπάρχει συστηματική κατανάλωση μουρουνέλαιου (ελαίου από το ήπαρ βακαλάου) και επίσης είναι συνήθης η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Εικόνα 1.2).



Εικόνα 1.2: Κατάσταση βιταμίνης D ανά τον κόσμο.

[J. Hilger et al.]

Τα αποτελέσματα ανασκόπησης όλων των δημοσιευμένων δεδομένων για τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε υγιή παιδιατρικό ευρωπαϊκό πληθυσμό, με δεδομένα από 13 ευρωπαϊκές χώρες, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1.4) Χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένη διαστρωμάτωση για τον διαχωρισμό ανεπάρκειας-επάρκειας: συγκέντρωση ορού <10 ng/mL (25 nmol /L) ορίζεται ως σοβαρή ανεπάρκεια και >20 ng/mL(50 nmol/L) ως επάρκεια. Στην Ελλάδα συγκεκριμένα, εξετάστηκαν 178 παιδιά ηλικίας 3-18 ετών και οι μέσες τιμές βιταμίνης στον ορό ήταν 46,25±3,25 nmol/L. Το 13-14%των παιδιών ηλικίας 3-14 ετών και το 47% των παιδιών ηλικίας 15-18 που εξετάστηκαν κατάτους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο είχαν τιμές βιταμίνης στον ορό κάτω των 25.0 nmol/L. Ακόμα και σύμφωνα με παλιότερα δεδομένα, οι έφηβοι στην Ελλάδα είχαν σε ποσοστό 47% επίπεδα κατώτερα των 25 nmol/L τον χειμώνα .

Πίνακας 1.4: Ανεπάρκεια βιταμίνης D σε παιδιά σε Ευρωπαϊκές χώρες.

[Hilger J. Et al]

Study (reference)	Country	Calendar months	Subjects	Absolute 25(OH)D concentration, nmol/L	% 25(OH)D						
					<10 nmol/L	<12.5 nmol/L	<20 nmol/L	<25 nmol/L	<27.5 nmol/L	<30 nmol/L	<50 nmol/L
Altman et al (44)	Turkey		849 children 1-16 y							8	25.5
Andersen et al (45)	Denmark, Finland, Ireland, Poland	February-March	199 girls ages 12.5 ± 0.5 y				37				92
Andersen et al (46)	Denmark	January-November	37 Pakistani immigrant girls ages 10.1-14.7 y (mean 12.2 y)	10.9		46		81			95
Das et al (47)	England	May	182 girls, median age 15.3 y, range 14.7-16.6 y			17				73	
Ginty et al (48)	Switzerland	September-March	196; 92 boys, 104 girls, ages 11-16 y							17 girls, 15 boys	
Grindulis et al (49)	England	January-December	124 Asian children ages 21-23 mo	31.75 ± 16.25		6		40			
Guilleminant et al (50)	France	September and March	54 boys, ages 13.4-16.1 y	71.6 ± 19.9 (September), 20.4 ± 6.9 (March)				1.9 (September), 72 (March)			
Lapatzanis et al (51)	Greece	February-March, September-October	178 children ages 3-18 y	46.25 ± 3.25				February-March 13-14 (3-14 y)- 47 (15-18 y); September-October 0			
Lawson and Thomas (52)	England	October-November	213 Asian children ages 2 y			0	0		1		17 64
Lehtonen-Veromaa et al (53)	Finland	February-March	191 girls ages 9-15 y, mean 12.9 ± 1.7 y	34.0 ± 13.2							
Lippi et al (54)	Italy		192 children, mean age 7.2 y, age range 1 wk-17.9 y	121				6.2			
Ostergaard et al (55)	Denmark		255 healthy 9-month-old infants	77.2 ± 22.7							11
Rodriguez-Rodriguez et al (43)	Spain		102 children ages 9-13 y	49.6 ± 15.9						8	51
Stellingma-Boelen et al (56)	The Netherlands	Mid-spring	112 asylum seeking children ages 2-12 y							13	42

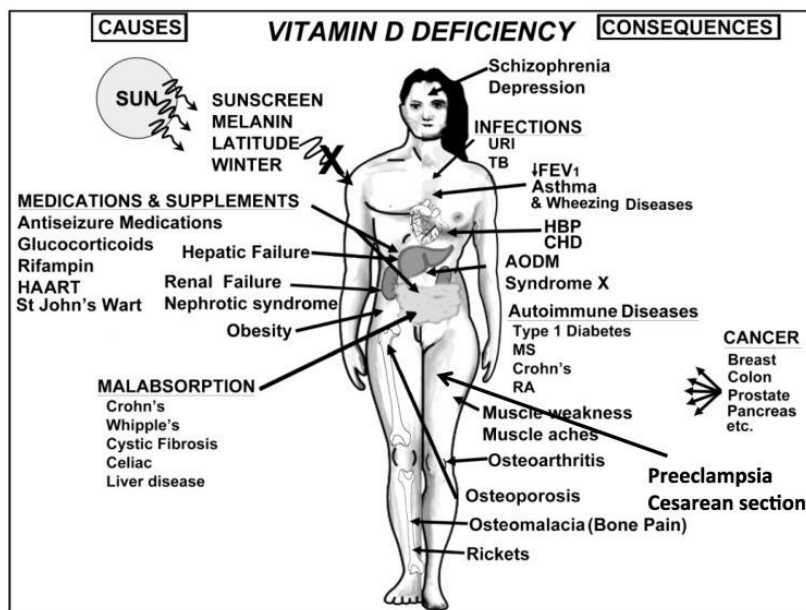
1.8 Διαταραχές απορρόφησης

Η αποτελεσματικότητα της σύνθεσης, της απορρόφησης και του μεταβολισμού της βιταμίνης D εξαρτώνται από μια ποικιλία βιολογικών παραγόντων:

- **Χρώση του δέρματος:** Οι άνθρωποι με πιο σκούρο χρώμα δέρματος συνθέτουν λιγότερη βιταμίνη D κατά την έκθεση στο φως του ήλιου από τα άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα.
- **Ηλικία:** Οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένη ικανότητα σύνθεσης βιταμίνης D στο δέρμα όταν εκτίθενται σε ακτινοβολία UVB και είναι πιο πιθανό να παραμένουν σε εσωτερικούς χώρους ή να κάνουν χρήση αντηλιακού, εμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση της βιταμίνης D. Έχει υπολογιστεί ότι σε ολόκληρο τον Καναδά, τις ΗΠΑ και την Ευρώπη, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D κυμαίνεται μεταξύ 20% -100% σε ηλικιωμένους που ζουν μόνοι τους.
- **Γενετικοί παράγοντες:** Η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται από το επίπεδο της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης δέσμευσης της βιταμίνης D (DBP), μια πρωτεΐνη μεταφορέα, η οποία δεσμεύει το 85% -90% της κυκλοφορούσας 25-υδροξυβιταμίνης D. Οι συγκεντρώσεις στον ορό της DBP επηρεάζονται από γενετικές παραλλαγές (πολυμορφισμοί) στην αλληλουχία του γονιδίου που κωδικοποιεί την DBP.
- **Χρόνια νεφρική νόσος (XNN):** Η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D στα νεφρά και αυξημένη απώλεια 25-υδροξυβιταμίνης D στα ούρα.
- **Σύνδρομο δυσαπορρόφησης λίπους:** Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι κοινή μεταξύ των ατόμων με κυστική ίνωση και χολοστατική και μη χολοστατική ασθένεια του ήπατος που οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση της διαιτητικής βιταμίνης D και μειωμένη μετατροπή της βιταμίνης D σε 25-υδροξυβιταμίνη D.
- **Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου:** Τα άτομα με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, όπως η νόσος του Crohn φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, ειδικά εκείνοι που έχουν υποστεί εκτομή εντέρου.

- **Ανεπάρκεια μαγνησίου:** Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη μαγνησίου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Το μαγνήσιο ρυθμίζει τη δραστηριότητα των κρίσιμων ενζύμων του μεταβολισμού της βιταμίνης D, το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει το πώς η ανεπάρκεια του μαγνησίου επηρεάζει αρνητικά την κατάσταση της βιταμίνης D.
- **Παχυσαρκία:** Η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος ≥ 30 kg/m²) αυξάνει τον κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Μόλις η βιταμίνη D εισέρθει στον οργανισμό είτε από δερματική σύνθεση είτε από στοματική λήψη μπορεί να απομονωθεί από τις αποθήκες λίπους του σώματος με αποτελέσματα να παρουσιάζει μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα σε άτομα με υψηλότερη λιπώδη μάζα σώματος.

Το 2015 πραγματοποιήθηκε μια μετά-ανάλυση με στόχο τον προσδιορισμό της σχέσης της παχυσαρκίας με την ανεπάρκεια σε βιταμίνης D. Οι ερευνητές συνέλλεξαν δεδομένα από πολλές μελέτες και χώρισαν τα άτομα σε τρεις ομάδες: παχύσαρκοι, υπέρβαροι και ευτραφείς. Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης δείχνουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D, και επίσης ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν παρόμοια πιθανότητα παρουσίασης ανεπάρκειας ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα και το γεωγραφικό πλάτος που βρίσκονται. Συγκεκριμένα οι ερευνητές βρήκαν ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D ήταν 35% υψηλότερος στα παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με την ομάδα των ευτραφών και 24% υψηλότερος από ό, τι στην ομάδα των υπέρβαρων. Ακόμα αναφέρεται ότι μετά από έκθεση στο ηλιακό φως, η αύξηση της συγκέντρωσης της 25 βιταμίνης D στον ορό ήταν 53% χαμηλότερη μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων σε σχέση με τους ευτραφείς εθελοντές ,ανεξάρτητα από την ποσότητα του πρόδρομου της βιταμίνης D που υπήρχε στο δέρμα. [11,25]



[Wacker M1, Holick MF]

1.9 Τοξικότητα

Η υπερβολική λήψη της βιταμίνης D σχετίζεται με αύξηση της 25-OH-D₃. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για τη βιταμίνη D₃, η έκθεση σε υψηλά επίπεδα της οποίας παράγει υψηλότερα επίπεδα ορού του 25-OH μεταβολίτη, ο οποίος πιστεύεται ότι είναι ο κρίσιμος μεταβολίτης στη δηλητηρίαση από βιταμίνη D.

Η υπερβιταμίνωση D περιλαμβάνει αυξημένη εντερική απορρόφηση και οστική επαναρρόφηση ασβεστίου που προκαλεί υπερασβεστιαμία με συνοδές μειώσεις στην PTH ορού και στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τελικά απώλεια της ομοιόστασης του ασβεστίου.

Τα συμπτώματα της τοξικότητας από βιταμίνη D περιλαμβάνουν ανορεξία, εμετός, πονοκεφάλους, νωθρότητα, διάρροια και πολουρία. Με χρονίως αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, το τελικό αποτέλεσμα είναι η ασβέστωση δηλαδή η εναπόθεση ασβεστίου και φωσφόρου σε μαλακούς ιστούς, κυρίως την καρδιά και τα νεφρά, αλλά και το αγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα και πρακτικά σ' όλους τους άλλους ιστούς. Δεν είναι γνωστό αν η ασβέστωση περιλαμβάνει ειδικές αλλοιώσεις των ιστών που προκαλούνται από τα υψηλά επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D ή αν είναι απλά μiasυνέπεια της επαγόμενης υπερασβεστιαμίας. Έτσι, ο κίνδυνος υπερβιταμίνωσης δεν

εξαρτάται μόνο από την έκθεση σε βιταμίνη D, αλλά και σε ταυτόχρονη πρόσληψη του ασβεστίου και του φωσφόρου. [7]

Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο δεν οδηγεί σε δηλητηρίαση από βιταμίνη D. Υπάρχει περιορισμένη δυνατότητα σχηματισμού της πρόδρομης ένωσης, της 7-δεϋδροχοληστερόλης στο δέρμα, καθώς και περιορισμένη δυνατότητα πρόσληψης της χοληκαλσιφερόλης από το δέρμα. Επιπλέον, η παρατεταμένη έκθεση της προβιταμίνης D στην UV ακτινοβολία έχει σαν αποτέλεσμα περαιτέρω αντιδράσεις από τις οποίες προκύπτουν βιολογικά ανενεργές ενώσεις. [28]

Η τοξικότητα από βιταμίνη D, θεωρείται σπάνια αλλά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή καθώς συνδέεται με σημαντική θνησιμότητα, αν δεν εντοπιστεί έγκαιρα. Για να τονιστεί η τοξικότητα που προκύπτει από τον υπερβάλλοντα ζήλο για διόρθωση τυχόν ανεπαρκειών της βιταμίνης D πραγματοποιήθηκε μια μελέτη στο Νέο Δελχί σε ασθενείς με τοξικότητα που πέρασαν από το κέντρο περίθαλψης για δύο χρόνια. Το κλινικό ιστορικό και οι βιοχημικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων του ασβεστίου του ορού, του φωσφόρου, της κρεατινίνης, της παραθυρεοειδούς ορμόνης και της 25-υδροξυβιταμίνης D (25 (OH) D) έδειξαν ότι η διάμεση τιμή του ασβεστίου ήταν 13·0 (11·1–15·7) mg/dl, του φωσφόρου 3·9 (2·0–6·8) mg/dl, της κρεατινίνης 1·2 (0·9–2·4) mg/dl, της παραθυρεοειδούς ορμόνης (iPTH) 18·9 (5·0–198) pg/ml και της 25-OH-D 371 (175–1161) ng/ml.

Οι υπερβολικές δόσεις της βιταμίνης D ήταν η αιτία της τοξικότητας σε όλες τις περιπτώσεις. Η διάμεση τιμή της δόσης της βιταμίνης D ήταν 3.600.000 (2.220.000-6 360.000) IU. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εμφάνιση της τοξικότητας της βιταμίνης D είναι μία όλο και πιο κοινή αιτία της συμπτωματικής υπερασβεσταιμίας. Η αλόγιστη χρήση της βιταμίνης D σε μεγάλες δόσεις οδηγούν σε τοξικότητα από βιταμίνη D οπότε προτείνεται προσεκτική χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και συχνός έλεγχος των τιμών που επηρεάζονται από αυτή. [29]

1.10 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Η βιταμίνη D έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά με διάφορους τύπους φαρμάκων. Τα άτομα που παίρνουν αυτά τα φάρμακα σε τακτική βάση, θα πρέπει να συζητήσουν την πρόσληψη βιταμίνης D με τους γιατρούς που τους παρακολουθούν.

Στο παρελθόν, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και της βιταμίνης D έλαβαν μόνο λίγο ή καθόλου προσοχή στις πρακτικές της υγειονομικής περίθαλψης. Πολλά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την βιταμίνη D και το μεταβολισμό των οστών. Φάρμακα που ενεργοποιούν τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR) μπορούν να διαταράξουν το μεταβολισμό και τη λειτουργία της βιταμίνης D. Εκτός από αυτό, συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να βελτιώσουν τη φαρμακολογική δράση μερικών φαρμάκων, όπως τα διφωσφονικά, τα κυτταροστατικά και οι στατίνες. [30]

Ο πιθανός μηχανισμός που εξηγεί τις ανωμαλίες του μεταβολισμού των οστών υπό φαρμακευτική αγωγή είναι ότι η ενεργοποίηση του πρεγνανίου X υποδοχέα (PXR) από ορισμένα φάρμακα, μπορεί να είναι υπεύθυνη για την επιτάχυνση του καταβολισμού της βιταμίνης D μέσα από την ανοδική ρύθμιση του CYP3A4 και CYP24A1, οδηγώντας σε ανεπάρκεια βιταμίνης D και, τελικά σε οστεοπενία ή οστεομαλακία. Κάποια από τα συνταγογραφούμενα και μη φάρμακα που μπορούν να ενεργοποιήσουν τον PXR είναι: οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των ανδρογόνων, τα αντιεπιληπτικά, τα αντι-οιστρογόνα, τα αντιυπερτασικά, τα αντιμυκητιασικά, τα αντιρετροϊκά φάρμακα (αναστολείς / πρωτεάσης NNRTI), τα φάρμακα κατά της φυματίωσης, τα γλυκοκορτικοειδή, κάποια φυτοφαρμακευτικά προϊόντα (Kava-kava, βαλσαμόχορτο) και τα κυτταροστατικά. [31]

Τέλος κορτικοστεροειδή φάρμακα όπως η πρεδνιζόνη, συχνά συνταγογραφούνται για την μείωση της φλεγμονής και μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του ασβεστίου και να επηρεάσουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D.

Τόσο η ορλιστάτη που χρησιμοποιείται για απώλεια βάρους (brand names XENICAL® και alli), όσο και η χολεστουραμίνη που χρησιμοποιείται για μείωση της χοληστερόλης (brand names Questran®, LoCholest® και Prevalite®) μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της βιταμίνης D και άλλες λιποδιαλυτές βιταμίνες. Επίσης, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη (brand name Dilantin®), που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό της βιταμίνης D σε αδρανείς ενώσεις και μειώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου. [32]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

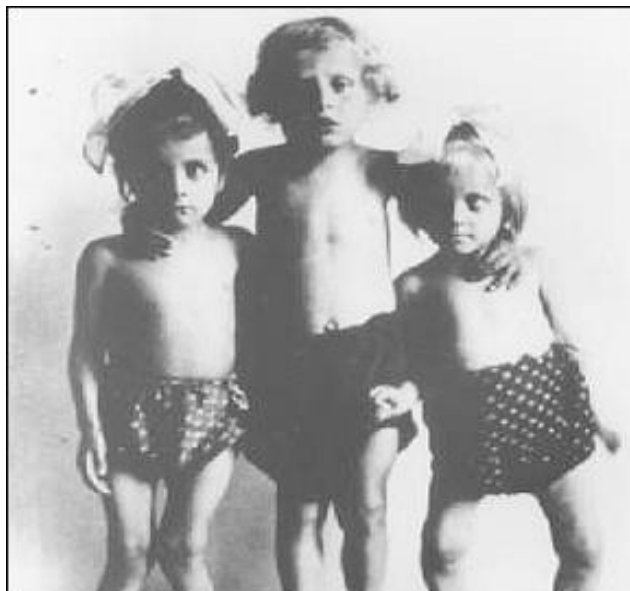
Ορθοπεδικές Παθήσεις

2.1 Ραχίτιδα

2.1.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία

Ραχίτιδα είναι η νόσος της ανάπτυξης των οστών, συχνότερα ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας βιταμίνης D, που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων στους χόνδρους και τα νεοσχηματιζόμενα οστά, με αποτέλεσμα ανωμαλίες στο σχήμα, τη δομή και την ισχύ του σκελετού.

Η ραχίτιδα από ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι μια γνωστή πάθηση η οποία προλαμβάνεται με την επαρκή διατροφική πρόληψη της βιταμίνης D. Παρόλα αυτά, στις ΗΠΑ και σε άλλες δυτικές χώρες υπάρχουν περιπτώσεις ραχίτιδας σε βρέφη λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης D και ελαττωμένης έκθεσης στο φως του ήλιου. Η ραχίτιδα δεν περιορίζεται στην βρεφική και νηπιακή ηλικία αλλά υπάρχει και στους εφήβους. [33]



Εικόνα 2.1: Σε παλιότερες εποχές φτώχειας και υποσιτισμού, πολλά παιδιά υπέφεραν από ραχίτιδα λόγω έλλειψης βιταμίνης D.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1600, τα περισσότερα παιδιά που ζούσαν στις πολυσύχναστες και μολυσμένες βιομηχανικές πόλεις της βόρειας Ευρώπης ανέπτυξαν μια σοβαρή ασθένεια παραμόρφωσης των οστών που χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση της ανάπτυξης, διεύρυνση των επιφύσεων των μακρών οστών, παραμορφώσεις των ποδιών, κάμψη της σπονδυλικής στήλης, οζώδης προβολές της θωρακικής κοιλότητας και αδυναμία και ατονία στους μυς. Στο τελευταίο μέρος του 19ου αιώνα, μελέτες αυτοψίας που έγιναν στη Βοστώνη και στο Λέιντεν της Ολλανδίας, έδειξαν ότι το 80-90% των παιδιών είχε ραχίτιδα.

Το 1822, ο Sniadecki αναγνώρισε τη σημασία της έκθεσης στον ήλιο για την πρόληψη και τη θεραπεία της ραχίτιδας. Ο Palm επέκτεινε αυτές τις παρατηρήσεις το 1890 και προώθησε τη συστηματική χρήση λουτρών του ήλιου για την πρόληψη της ραχίτιδας.

Το 1919, ο Huldschinsky βρήκε ότι η έκθεση των παιδιών στην ακτινοβολία λάμπας ηλίου από χαλαζία (λυχνία τόξου υδραργύρου) ή λυχνία τόξου άνθρακα για μία ώρα 3 φορές την εβδομάδα ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία της ραχίτιδας, όπως αποδεικνύεται από τη σημαντική αύξηση της μεταλλοποίησης του σκελετού, ειδικά στα άκρα των μακρών οστών, εμφανής στις ακτινογραφίες των παιδιών. Έτσι, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία ήταν ένα "αλάνθαστο φάρμακο" ενάντια σε όλες τις μορφές της ραχίτιδας στα παιδιά.

Δύο χρόνια αργότερα, ο Hess και ο Unger εκθέτοντας 7 ραχιτικά παιδιά στην πόλη της Νέας Υόρκης σε περιόδους ηλιοφάνειας ανέφεραν σημαντική βελτίωση στη ραχίτιδα κάθε παιδιού, που αποδείχθηκε από την ασβεστοποίηση των επιφύσεων τους.

Το 1918, Mellanby και οι συνεργάτες του απέτρεψαν τη ραχίτιδα σε κουτάβια με μουρουνέλαιο. Ο McCollum και οι συνεργάτες του ονόμασαν αυτόν το νέο διατροφικό παράγοντα βιταμίνη D.

Οι Hess και Weinstock και οι Steenbock και Black παρατήρησαν ότι η UV ακτινοβολία των διαφόρων τροφίμων και ελαίων τους προσδίδει αντιραχητική δράση. Αυτό οδήγησε στην ενίσχυση της αντιραχητικής δράσης του γάλακτος εκθέτοντας το γάλα σε ακτινοβολία UV ή μέσω της σίτισης των αγελάδων με UV-ακτινοβολημένους ζυμομύκητες. Από τη στιγμή που η βιταμίνη D προσδιορίστηκε δομικά και χημικά και έγινε η σύνθεσή της ανέξοδα από ζυμομύκητες, προστίθετο άμεσα στο γάλα σε ποσότητα 400 IU (1 IU = 25 ng) ανά λίτρο.

Θεωρούνταν ότι η βιταμίνη D που λαμβάνεται από ακτινοβολημένους ζυμομύκητες ήταν η ίδια με αυτή που παράγεται στο δέρμα. Ωστόσο, όταν παρατηρήθηκε ότι η βιταμίνη D από ακτινοβολημένη ζύμη είχε μικρή αντιραχίτιδική δραστηριότητα στα κοτόπουλα, ενώ το μουρουνέλαιο ήταν αποτελεσματικό, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D που παράγεται στο δέρμα είναι διαφορετική. Τέλος, η βιταμίνη D απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε από δέρμα χοίρου και αποδείχθηκε ότι προήλθε από την 7-δευδροχοληστερόλη. Για να γίνει διάκριση μεταξύ των δύο βιταμινών D, η βιταμίνη D από ζύμη ονομαζόταν βιταμίνη D₂ και αυτή από το χοίρο και το ανθρώπινο δέρμα βιταμίνη D₃. [34]

2.1.2 Τύποι ραχίτιδας

Διακρίνονται οι εξής 5 κατηγορίες:

A) Διαιτητική ραχίτιδα (ανεπάρκεια βιταμίνης D)

1. Διαιτολόγιο ανεπαρκές σε βιταμίνη D, ασβέστιο και φωσφόρο
2. Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως ή σκουρόχρωμη επιδερμίδα
3. Δυσασπορρόφηση

B) Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D

1. Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D τύπος I (VDDR I)
2. Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D τύπος II (VDDR II)

Γ) Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D

1. Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα
2. Κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και υπασβεστιουρία

Δ) Δευτεροπαθής ραχίτιδα

1. Νεφρικά νοσήματα (νεφρική οστεοδυστροφία)
2. Δυσασπορρόφηση (κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες)
3. Ραχίτιδα συνδεόμενη με προωρότητα
4. Κακοήθη νοσήματα

Ε) Οφειλόμενη σε φάρμακα :

1. Διουρητικά αγκύλης
2. Κορτικοειδή
3. Αντισπασμωδικά (φαινυτοΐνη)
4. Αντιόξινα περιέχοντα αλουμίνιο [35]

2.1.3 Δράση της βιταμίνης D στο σχηματισμό των οστών

Η ραχίτιδα αποτελεί εκδήλωση σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D, που συνήθως εμφανίζεται στους 3-18 μήνες ζωής. Πριν από την εμφάνιση όμως των κλινικών χαρακτηριστικών της ραχίτιδας στην κλινική εξέταση, προϋπάρχει η ανεπάρκεια της βιταμίνης D για μήνες και μπορεί να εκδηλωθεί με υπασβεστιαμικούς σπασμούς, στασιμότητα βάρους, λήθαργο, ευερεθιστότητα και προδιάθεση για λοιμώξεις του αναπνευστικού. Μια ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι δύσκολο να διατηρήσει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στα οστά, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της νόσου ραχίτιδα.

Υπάρχουν δυο μορφές της βιταμίνης D : η D₂ και η D₃. Η κύρια πηγή βιταμίνης D στους ανθρώπους είναι η D₃ η οποία συντίθεται στο δέρμα με τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας UV-B που μετατρέπει την 7-διυδροξυχολιστερόλη σε προβιταμίνη D₃ και στη συνέχεια σε βιταμίνη D₃. Η βιταμίνη D₃ συνδέεται με τις πρωτεΐνες δέσμωσης της βιταμίνης D και μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου μετατρέπεται σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25-OH-D) με τη δράση της 25-υδροξυλάσης. Η 25-OH-D που αποτελεί τον διατροφικό δείκτη της βιταμίνης D, υφίσταται μια δεύτερη υδροξυλίωση στο νεφρό και

άλλους ιστούς και μετατρέπεται σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D.

Η βιταμίνη D είναι μια σημαντική προ-ορμόνη με ενεργούς μεταβολίτες που συμμετέχουν σε πολλές μεταβολικές διεργασίες πέραν της ακεραιότητας των οστών και της ομοιόστασης του ασβεστίου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μέτρηση των επιπέδων 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25-(OH)₂-D) αντί του 25-OH-D για την αξιολόγηση της επάρκειας της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα, διότι τα επίπεδα της 1,25-(OH)₂-D μπορεί να είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. Η πρόληψη της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και η ικανοποιητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D στην παιδική ηλικία μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο για οστεοπόρωση καθώς και για άλλες παθήσεις που συσχετίζονται με ανεπάρκεια της βιταμίνης D στους ενήλικες.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D – ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

A. Στάδια ανεπάρκειας βιταμίνης D

➤ Στάδιο 1.

Τα επίπεδα της 25-OH-D ελαττώνονται με αποτέλεσμα υπασβεστιαιμία και φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου. Τα επίπεδα της 1,25-OH-D μπορεί να είναι αυξημένα ή φυσιολογικά

➤ Στάδιο 2.

Τα επίπεδα της 25-OH-D συνεχίζουν να ελαττώνονται. Η PTH δρα για τη διατήρηση του ασβεστίου με αφαλάτωση των οστών. Ο ασθενής έχει φυσιολογικό ασβέστιο, χαμηλό φώσφορο και μικρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

➤ Στάδιο 3.

Σοβαρή ανεπάρκεια της 25-OH-D με χαμηλό ασβέστιο, φώσφορο και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Τα οστά έχουν εμφανή σημεία αφαλάτωσης.

B. Κλινικά σημεία ανεπάρκειας D

Η απορρόφηση του ασβεστίου των τροφών από το έντερο μειώνεται από 30% -40%, σε 10% -15%. Τα χαμηλά επίπεδα της 25-OH –D ενεργοποιούν την απελευθέρωση της PTH στα μεγαλύτερα βρέφη, παιδιά και εφήβους σε μια αντίστροφη σχέση που συνήθως παρατηρείται στα μικρά βρέφη. Η αύξηση της PTH διευκολύνει την κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά, με αποτέλεσμα την ελάττωση της οστικής μάζας και την αύξηση του κινδύνου για κατάγματα.

Γ. Δυνητικές λανθάνουσες παθολογικές διεργασίες που σχετίζονται με ανεπάρκεια της Βιταμίνης D

Σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D παρατηρήθηκε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Στις ανοσοτροποποιητικές δράσεις πιθανόν περιλαμβάνονται: α) ισχυρή διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω TOLL-LIKE υποδοχέων στα μονοκύτταρα και μακροφάγα, β) μείωση του χρόνου εκδήλωσης παθήσεων, όπως ο καρκίνος, η ψωρίαση, ο σακχαρώδης διαβήτης και αυτοάνοσα νοσήματα όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, λύκος και άλλα. [36]

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την επαρκή διατήρηση της αρχιτεκτονικής των οστών και την φυσιολογική ομοιοστασία του ασβεστίου και παίζει σημαντικό ρόλο στη γαστρεντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφορικού και στην απορρόφηση και επιμετάλλωση των οστών.

Σημαντική πηγή βιταμίνης D είναι το δέρμα, όπου η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μετατρέπει την 7-διϋδροχοληστερόλη σε χολοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃). Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να απορροφηθεί μέσω του ΓΕΣ, όπου η χολοκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) η οποία προσλαμβάνεται από ζωικές και φυτικές τροφές, απορροφώνται στην κυκλοφορία.

Η χολοκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη υφίστανται 25- υδροξυλίωση στο ήπαρ και α1 υδροξυλίωση στους νεφρούς για να σχηματίσουν 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D, τον περισσότερο

ενεργό τύπο της ορμόνης. Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στους ιστούς -στόχους από την DBP (πρωτεΐνη συνδεόμενη με βιταμίνη D), η οποία επίσης λειτουργεί ως «αποθήκη» βιταμίνης D στην κυκλοφορία.

Η παραθορμόνη είναι ο πλέον σημαντικός ορμονικός ρυθμιστής των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Διεγείρει την οστεόλυση, απελευθερώνοντας ασβέστιο και φωσφορικό από τα οστά, και προάγει την νεφρική απέκκριση του φωσφορικού, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Ακόμα, ρυθμίζει την ομοιοστασία της βιταμίνης D δρώντας στη νεφρική α 1-υδροξυλάση. Η ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αυξάνει την δραστηριότητα του ενζύμου, ενώ η αύξηση οδηγεί σε παραγωγή ανενεργών μεταβολιτών. [37]

Το 2000 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη σε βρέφη αφροαμερικάνων που θήλαζαν και παρουσίαζαν διατροφική ραχίτιδα την δεκαετία του '90. Οι ερευνητές συνέλεξαν πληροφορίες για τον μητρικό θηλασμό των βρεφών αυτών καθώς επίσης και στοιχεία όπως : τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης, του ασβεστίου, του φωσφόρου, της αλκαλικής φωσφατάσης και φυσικά/ακτινολογικά ευρήματα. Η ανεπάρκεια ανάπτυξης ήταν κοινή σε όλα τα βρέφη: το ύψος ήταν <5ο εκατοστημόριο στο 65% των περιπτώσεων, και το βάρος ήταν <5ο εκατοστημόριο στο 43%. Από την αξιολόγηση των δεδομένων προέκυψε ότι όλα τα βρέφη που εμφάνισαν ραχίτιδα σιτίζονταν με μητρικό θηλασμό, ο οποίος διαρκούσε κατά μέσο όρο 12,5 μήνες, χωρίς τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι παράγοντες που επηρέασαν την εμφάνιση της ραχίτιδας ήταν ο αποκλειστικός θηλασμός από τις αφροαμερικανές μητέρες, χωρίς παράλληλη λήψη συμπληρώματος από το βρέφος καθώς και η μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως και προτείνουν όλα τα θηλάζοντα βρέφη και τα παιδιά με σκουρόχρωμη επιδερμίδα να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D. [38]

2.1.4 Αιτιολογία ραχίτιδας

Τα αίτια της ραχίτιδας μπορούν να διακριθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες, με βάση την αδυναμία διατήρησης κυρίως του ασβεστίου (ασβεστιοπενική ραχίτιδα) ή του φωσφόρου (φωσφοπενική ραχίτιδα) του ορού σε φυσιολογικά επίπεδα.

Μία τρίτη και λιγότερο συχνή κατηγορία περιλαμβάνει αίτια (όπως η υποφωσφατασαιμία και η τοξικότητα από αλουμίνιο και φθόριο) τα οποία αναστέλλουν άμεσα την επιμετάλλωση του συζευκτικού χόνδρου και του οστεοειδούς.

Οι ασβεστιοπενικοί τύποι ραχίτιδας περιλαμβάνουν ανεπάρκεια και διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D, οι οποίες οδηγούν σε ανεπάρκεια ή εξασθένηση της δράσης της 1,25- διϋδροξυβιταμίνης D και διαιτητική ανεπάρκεια ασβεστίου.

Οι φωσφοπενικοί τύποι περιλαμβάνουν μειωμένη διαιτητική πρόσληψη ή εντερική απορρόφηση του φωσφόρου, ιδιαίτερα ορισμένους τύπους ελαττωμένης νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφορικού συνδεδεμένης με ανωμαλίες των εγγύς και άπω νεφρικών σωληναρίων, ή τις φωσφατονίνες FGF23, MEPE και FRP4.

Η διαιτητική ή στερητική ραχίτιδα (ένας από τους ασβεστιοπενικούς τύπους ραχίτιδας) θεωρείται γενικά ταυτόσημη με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, αν και σε μερικές κοινότητες μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου ή/και σχετική ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η διαιτητική ραχίτιδα είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς έκθεσης στο ηλιακό φως ή διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D, ασβεστίου ή φωσφόρου.

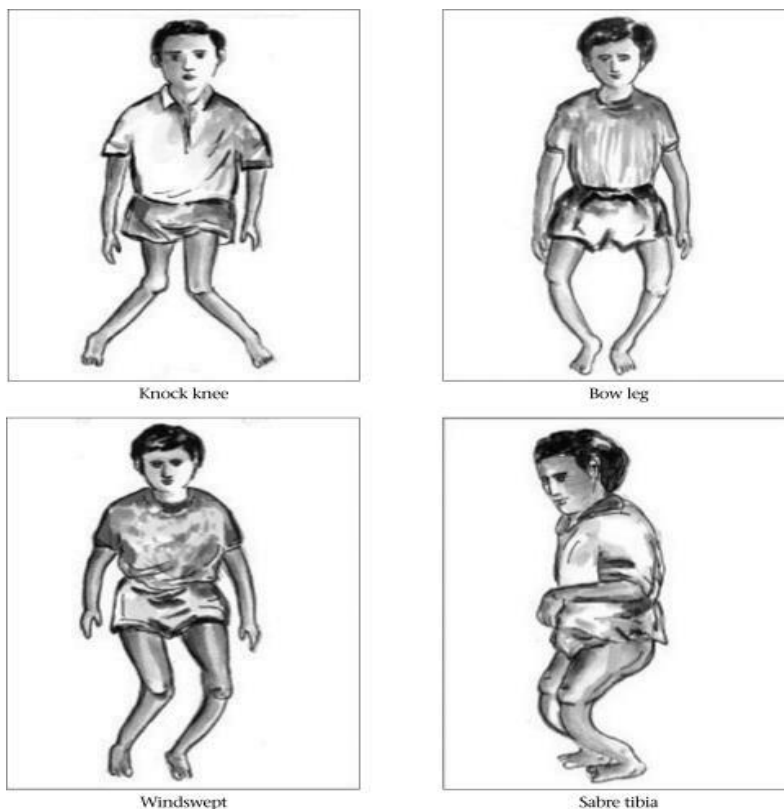
Ανεπάρκεια βιταμίνης D αναπτύσσουν τα βρέφη που διατρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα, έχουν σκουρόχρωμο δέρμα και περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως, γι ' αυτό και μπορεί να αναπτύξουν ραχίτιδα κατά τον 4ο-6ο μήνα της ηλικίας. Τα άτομα με σκουρόχρωμη επιδερμίδα (όπως οι Αφρικανοί) χρειάζονται περισσότερη έκθεση στο ηλιακό φως από άλλα, ώστε να παράγουν την ίδια ποσότητα βιταμίνης D, δεδομένου ότι η μελανίνη δρα ως ουδέτερο φίλτρο απορροφώντας την ηλιακή ακτινοβολία.

Επίσης, τα πρόωρα βρέφη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ραχίτιδας, λόγω ανεπάρκειας ασβεστίου και φωσφόρου και επιπλοκών της φαρμακοθεραπείας (π.χ. διουρητικά αγκύλης, κορτικοειδή).

Τα αντηλιακά μειώνουν την παραγωγή βιταμίνης D, εξασθενώντας την είσδυση της υπεριώδους ακτινοβολίας μέσω του δέρματος. Διάφορες άλλες νοσολογικές καταστάσεις και φάρμακα συνδέονται με ραχίτιδα. [35]

2.1.5 Κλινική εικόνα

Η διαιτητική ραχίτιδα παρουσιάζεται συνήθως τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής με βραχυσωμία, διαταραχές της βάδισης, αναπτυξιακή καθυστέρηση και χαρακτηριστικά ευρήματα ραχίτιδας. Με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου, μπορεί να διακριθεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.



Εικόνα 2.2: Κλινικά χαρακτηριστικά της ραχίτιδας.
[Journal of Health, Population and Nutrition]

ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ

- Ανωμαλίες της λεκάνης
- Απάθεια, ευερεθιστότητα και υποκινητικότητα
- Αποτυχία ανάπτυξης – βραχυσωμία
- Ατροφία – υποτονία μυών
- Αύλακα του *Harrison*
- Επιπέδωση και ασυμμετρία του κρανίου
- Θωρακική κύφωση, σκολίωση ή κυφοσκολίωση
- Καθυστέρηση σύγκλεισης της πρόσθιας πηγής του κρανίου

- Κατάγματα μακρών οστών
- Κρανιόφθιση
- Κύρτωση μακρών οστών
- Μετεωρισμός της κοιλιάς
- Μυϊκές κράμπες
- Μετωπιαίος ύβος
- Οδοντικές ανωμαλίες
- Οστικοί πόνοι
- Πάχυνση καρπών και ποδοκνημικών
- Πυρετός και ανησυχία, ιδιαίτερα τις βραδυνές ώρες
- Ραχτικό κομβολόγιο
- Ραιβότητα/βλαισότητα γονάτων
- Σπασμοί ή τετανία
- Τροπιδοειδής θώρακας
- Χαλάρωση συνδέσμων

Η ήπια ραχίτιδα (φάση 1) χαρακτηρίζεται από μικρή ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό, λόγω πτωχής απορρόφησής του από το έντερο. Στο στάδιο αυτό, τα περισσότερα βρέφη είναι ασυμπτωματικά.

Σε παιδιά με μέτρια ραχίτιδα (φάση 2), η υποασβεστιαμία οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος οδηγεί σε απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφορικού από τα οστά, νεφρική απέκκριση φωσφορικού και επάνοδο των επιπέδων του ασβεστίου σε φυσιολογικά όρια. Στο στάδιο αυτό τα βρέφη παρουσιάζονται κλινικά και ακτινολογικά με ενδείξεις οστικής απώλειας και τυπικές εκδηλώσεις ραχίτιδας. Τα επίπεδα του ασβεστίου είναι φυσιολογικά, αλλά του φωσφορικού

και της 1,25 υδροξυβιταμίνης D ελαττώνονται και της αλκαλικής φωσφατάσης και της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D αυξάνονται λόγω του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοδισμού.

Σε ασθενείς με βαριά (φάση 3) ραχίτιδα, η σοβαρή ανεπάρκεια των αποθεμάτων ασβεστίου στα οστά οδηγεί τελικά σε υπασβεστιαϊμία. Η υπασβεστιαϊμία, εάν είναι σοβαρή, μπορεί να προκαλέσει τετανία και σπασμούς, ενώ εάν είναι επίμονη, να οδηγήσει σε καρδιοαναπνευστική καταστολή και θάνατο. Τα ραχιτικά παιδιά παρουσιάζουν απάθεια, ευερεθιστότητα και υποκινητικότητα. Προτιμούν να κάθονται, παρά να περπατούν.

Στη βρεφική ηλικία (<6ο μήνα της ηλικίας), οι οξείες λοιμώξεις ή οι εμπύρετες καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν καταβολική απελευθέρωση φωσφορικού από τα κύτταρα, οδηγώντας σε υπασβεστιαϊμία και συνακόλουθα τετανία, η οποία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της ραχίτιδας.

Στα μεγαλύτερα παιδιά, η ραχίτιδα μπορεί να παρουσιασθεί με αποτυχία της ανάπτυξης ή σκελετικές παραμορφώσεις (Tolo VT and Wood BP, 1993). Συχνά, η πρώτη εκδήλωση της ραχίτιδας είναι οστικοί πόνοι και ευαισθησία στη λεκάνη, τους βραχίονες, τις κνήμες και την σπονδυλική στήλη.

Η μαλάκυνση των οστών του κρανίου (κρανιόφθιση) μπορεί να οδηγήσει σε επιπέδωση της οπίσθιας επιφάνειας και, ενίοτε, μόνιμη ασυμμετρία του κρανίου. Η κρανιόφθιση παρουσιάζεται στην πρώιμη βρεφική ηλικία. Αν και υπάρχει φυσιολογικά στα πρόωρα βρέφη, ιδιαίτερα κατά μήκος των ραφών του κρανίου, στα ραχιτικά παιδιά είναι εντονότερη. Η συμπίεση του μαλακυνθέντος οστού δίνει την αίσθηση μπάλας «πίγκ-πόγκ». Η πρόσθια πηγή διευρύνεται και καθυστερεί να κλείσει, ακόμα και μετά το 2^ο έτος της ηλικίας. Σε προχωρημένες περιπτώσεις, τα κεντρικά τμήματα των μετωπιαίων και βρεγματικών οστών παχύνονται σχηματίζοντας προεξοχές ή ύβους, προσδίδοντας στο κρανίο τετράγωνο σχήμα (caput quadratum). Οι άρρωστοι μπορεί να έχουν υπεριδρωσία, ιδιαίτερα γύρω από την κεφαλή.

Τα άκρα των πλευρών παρουσιάζουν οζώδη διόγκωση, η οποία είναι ορατή και ψηλαφάται στους πλευρικούς χόνδρους (ραχιτικό κομβολόγιο), οδηγώντας σε προβολή του στέρνου και τροπιδοειδή θώρακα. Οι εξασθενημένες πλευρές, ελκόμενες από τους μυς, προκαλούν ημισεληνοειδές εντύπωμα πάνω από την κοιλιά, στο σημείο είσδυσης του διαφράγματος (αύλακα του Harrison).

Οι ραχιτικοί αναπτύσσουν συχνά θωρακική κύφωση και σπανιότερα σκολίωση. Η σκολίωση οδηγεί σε προβολή του ακρωτηρίου και ελάττωση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου της λεκάνης. Οι ανωμαλίες αυτές, εάν παραμείνουν, μπορεί να οδηγήσουν σε δυστοκία και καισαρική τομή. Σε παιδιά ηλικίας >2 ετών με σοβαρή ραχίτιδα η μαλάκυνση των σπονδύλων οδηγεί σε κυφοσκολίωση.

Η πάχυνση των καρπών και των ποδοκνημικών είναι πρώιμες εκδηλώσεις ραχίτιδας. Στις ποδοκνημικές, η ψηλάφηση του σφυρού δίνει την εντύπωση διπλής επίφυσης (σημείο Marfan). Η φόρτιση των μαλακυνθέντων οστών των κάτω άκρων από το βάρος του σώματος οδηγεί σε κύρτωση των μακρών οστών (ραιβογωνία) και συνακόλουθα σε ετερόπλευρα κατάγματα του φλοιού.

Τα γόνατα μπορεί να παρουσιάσουν βλαισότητα, ιδιαίτερα στα μεγαλύτερα παιδιά, λόγω παρεκτόπισης των συζευκτικών χόνδρων στη διάρκεια της ενεργότητας της νόσου, και οι κνήμες πρόσθια κύρτωση. Οι παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης, της λεκάνης και των γονάτων οδηγούν σε βραχυσωμία ή ραχιτικό νανισμό.

Οδοντικές ανωμαλίες είναι συχνές στους ραχιτικούς και συνίστανται σε πρώιμη απώλεια, καθυστέρηση της ανάπτυξης και παραμορφώσεις των οδόντων, και κακή ποιότητα και βοθρία αδαμαντίνης που οδηγούν σε τερηδόνα.

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν γενικευμένη μυϊκή υποτονία και χαλάρωση των συνδέσμων, για αυτό και τα παιδιά με μετρίως σοβαρή ραχίτιδα δεν βαδίζουν και δεν στέκονται όρθια στις συνήθεις ηλικίες. Η χαλάρωση των συνδέσμων συμβάλλει στη δημιουργία των παραμορφώσεων, ευθυνόμενη εν μέρει για την βλαισότητα και υπερέκταση των γονάτων, τις αδύναμες ποδοκνημικές, την κύφωση και την σκολίωση.

Αναπνευστικές λοιμώξεις, όπως βρογχίτιδα και πνευμονία, είναι συχνές στα ραχιτικά παιδιά, ιδιαίτερα στα βρέφη με παραμορφώσεις του θώρακα. Αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου ή συνοδών λοιμώξεων παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με σοβαρή ραχίτιδα. [35]

2.1.6 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα

- Υπασβεσταιμία
- Υπασβεστιουρία
- Υποφωσφαταιμία
- Ελάττωση επιπέδων καλσιδιόλης και καλσιτριόλης
- Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης ορού (>500 IU/dl)

- Αύξηση παραθορμόνης ορού
- Αύξηση αποβολής φωσφόρου από τα ούρα [35]

Ένας αριθμός διαταραγμένων βιοχημικών δεικτών μετάλλων ή μεταβολισμού της βιταμίνης D έχουν θεωρηθεί ως πιθανά εργαλεία ελέγχου για τη διατροφική ραχίτιδα σε κοινότητες. Οι δείκτες περιλαμβάνουν την 25 (OH) D ως δείκτη της κατάστασης της βιταμίνης D, το ασβέστιο, τον φώσφορο, την παραθυρεοειδή ορμόνη και την αλκαλική φωσφατάση ορού ως δείκτες της οστικής ομοιόστασης.

Το πρωιμότερο ακτινολογικό εύρημα της ραχίτιδας είναι ήπια αξονική διαπλάτυνση του συζευκτικού χόνδρου (Steinbach HL and Noetzli M, 1964), η οποία ακολουθείται από ελάττωση της πυκνότητας της ζώνης μεταβατικής ασβέστωσης στην μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου. Προοδευτικά, ο συζευκτικός χόνδρος διαπλατύνεται περισσότερο και η ζώνη της μεταβατικής ασβέστωσης αποκτά ακανόνιστη διαμόρφωση (Caffey J, 1972).

Παρόμοιες, αλλά λιγότερο εκσεσημασμένες, αλλοιώσεις παρατηρούνται στην υποπεριστική στιβάδα, όπου μπορεί να παρατηρηθεί ασάφεια του φλοιώδους ορίου. Παρόμοια ασάφεια του φλοιώδους ορίου μπορεί να παρατηρηθεί στις επιφύσεις. Οι μεταφύσεις των σπογγωδών οστών παρουσιάζουν αποδιοργάνωση και «ξέφτισμα». Σε μερικές περιπτώσεις, οι ραχιτικοί συζευκτικοί χόνδροι περιβάλλονται από λεπτή ζώνη νέου οστού. Οι διογκωμένοι συζευκτικοί χόνδροι των μέσων πλευρών δίνουν την εικόνα «ραχιτικού κομβολογίου». Οι οστικές αυτές αλλοιώσεις οδηγούν σε διάχυτη οστεοπενία. Η οστεοπενία χαρακτηρίζεται από τράχυνση των οστεοδοκίδων, σε αντίθεση με την οστεοπενία τύπου «θαμβής υάλου», η οποία παρατηρείται στο σκορβούτο. [35]

Μια σειρά από μελέτες για τον προσδιορισμό του επιπολασμού της ραχίτιδας μεταξύ των κοινοτήτων έχουν χρησιμοποιήσει κλινικά χαρακτηριστικά και μόνο [39,40]. Το μειονέκτημα της χρήσης των κλινικών χαρακτηριστικών γνωρισμάτων ως μόνα κριτήρια για τη διάγνωση της ραχίτιδας είναι ότι δεν διαφοροποιούνται μεταξύ των παιδιών με την ενεργό ασθένεια και εκείνων με τη θεραπευμένη ασθένεια ή μεταξύ εκείνων με διατροφική ραχίτιδα και εκείνων με άλλους όρους που παρουσιάζουν παρόμοια κλινικά σημάδια. Επιπλέον, η πλειονότητα των σχετικών ενδείξεων σχετίζονται με παραμορφώσεις του σκελετικού συστήματος, ως αποτέλεσμα της ραχιτικής διαδικασίας, επομένως η πρόωμη ραχίτιδα δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τη χρήση της παρουσίας κλινικών παραμορφώσεων, ακόμη και αν τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι ορατά ακτινογραφικά, καθώς υπάρχει καθυστέρηση στην ανάπτυξη κλινικά εμφανών παραμορφώσεων των οστών. Η πλειοψηφία των κριτηρίων περιέχει τόσο τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα σε παραμορφώσεις των οστών όσο και

εκείνα που συνδέονται με την υποτονία των μυών.

Αρκετές μελέτες έχουν απαιτήσει ότι περισσότερα του ενός των κριτηρίων πρέπει να είναι παρόντα προκειμένου να διαγνωστεί η ραχίτιδα, και διάφορες διαδικασίες διαλογής έχουν διαιρέσει τα σημάδια σε σημαντικά (ή αρχικά) και δευτερεύοντα (ή δευτεροβάθμια), γεγονός που σημαίνει ότι τα αρχικά σημάδια είναι πιο αξιόπιστα. Ένα μέρος από τα σημάδια εξαρτώνται από την ηλικία και έτσι σχετίζονται επίσης με την πρωτογενή παθογένεση της διατροφικής ραχίτιδας. Η ραχίτιδα από ανεπάρκεια βιταμίνης D στις περισσότερες μελέτες έχει μέγιστη επικράτηση μεταξύ 6 μηνών και 2 ετών (σε έναν αριθμό μελετών εμφανίζεται μια επιπλέον κορύφωση κατά τη διάρκεια της εφηβείας), ενώ η ραχίτιδα από ανεπάρκεια ασβεστίου εμφανίζεται σε μεγαλύτερα παιδιά. [41]

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την ευαισθησία και την εξειδίκευση των κλινικών ενδείξεων που θεωρούνται ως διαγνωστικά για ραχίτιδα με ακτινολογικές αλλοιώσεις (που θεωρούνται ο χρυσός κανόνας).

2.1.7 Πρόληψη και Θεραπεία

Η θεραπεία της διατροφικής ραχίτιδας συνήθως γίνεται με εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) ή χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃) που δίνεται σε ημερήσια βάση για αρκετές εβδομάδες. Πολλές από τις υφιστάμενες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ημερήσιες δόσεις μεταξύ 1000 και 10.000 IU ανάλογα με την ηλικία του παιδιού για περίπου 8 με 12 εβδομάδες. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτά τα δοσολογικά σχήματα και υπάρχει έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σύγκρισης που να αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Μια εναλλακτική στρατηγική είναι η χρήση υψηλών δόσεων βιταμίνης D που χορηγούνται με ενιαία δόση ή τμηματικές δόσεις κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων, η οποία αναφέρεται ως θεραπεία Stoss. Μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε σε παιδιά στην Τουρκία με συγκεντρώσεις 25-OH-D < 20 ng / ml (50 nmol / l) συγκρίθηκε η λήψη 2000 IU βιταμίνης D₃ ημερησίως για 6 εβδομάδες με μία μόνο δόση των 150,000 IU από του στόματος. Υψηλότερες συγκεντρώσεις 25OHD παρατηρήθηκαν στις 6 εβδομάδες σε όσους έλαβαν μια μονή δόση (50,4 ng / ml, 126 nmol / l) σε σύγκριση με όσους έλαβαν ημερήσια δόση (25,4 ng / ml, 63.5 nmol / l) χωρίς επεισόδια υπερασβεστιαϊμίας και υπερασβεστιουρίας.[42]

Στην Ινδία παιδιά με ραχίτιδα έλαβαν σε τυχαιοποιημένη μελέτη 300.000 ή 600.000 IU βιταμίνης D₃ ως ενιαία δόση. Παρά το γεγονός ότι όλα τα παιδιά είχαν ακτινολογικές ενδείξεις θεραπείας στις 12 εβδομάδες, παρατηρήθηκε υπερασβεστιαμία σε πέντε παιδιά, δύο που έλαβαν την χαμηλότερη δόση και τρία με την υψηλότερη δόση. [43]

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει το συνδυασμό της λήψης συμπληρωμάτων ασβεστίου από το στόμα σε συνδυασμό με βιταμίνη D. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Νιγηρία σε παιδιά με ραχίτιδα οφειλόμενη σε έλλειψη ασβεστίου, έδειξε ότι εκείνοι οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με καθημερινή δόση ασβεστίου (1000 mg) είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με βιταμίνη D είχαν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα από εκείνους που έλαβαν μόνο βιταμίνη D. [44]

Μια διεθνής συνάντηση πραγματοποιήθηκε τον Μάιο του 2014 σχετικά με τη διατροφική ραχίτιδα, η οποία συνιστά κατά ομοφωνία τη λήψη της κατώτερης δόσης βιταμίνης D₂ ή D₃ των 2000 IU ημερησίως για μια περίοδο 12 εβδομάδων και την από του στόματος πρόσληψη ασβεστίου σε δόση 500 mg ημερησίως, είτε μέσω της διατροφής, είτε με χρήση συμπληρωμάτων που χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με τη βιταμίνη D. (Πίνακας 2.1) [45]

Πίνακας 2.1: Δόσεις θεραπείας διατροφικής ραχίτιδας.
[Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology]

Ηλικία	Ημερήσια δόση για 12 εβδομάδες	Μονή δόση	Ημερήσια δόση συντήρησης
<3 μηνών	2.000 IU	N/A	400 IU
3-12 μηνών	2.000 IU	50.000 IU	400 IU
12 μηνών- 12 ετών	3.000-6.000 IU	150.000 IU	600 IU
12 ετών	6.000 IU	300.000 IU	600 IU

Η πρόληψη για την επάρκεια της βιταμίνης D και τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου είναι απαραίτητη. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D θα πρέπει να βρίσκονται σε παρόμοιο επίπεδο σπουδαιότητας με τον εμβολιασμό και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να αναπτύξουν μηχανισμούς για την εξασφάλιση υψηλού επιπέδου πρόσληψης. [46]

2.2 Οστεομαλακία

2.2.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία

Είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στους ενήλικες, που έχει ως αποτέλεσμα έλλειμμα ή απώλεια των αλάτων του ασβεστίου, γεγονός που καθιστά τα οστά ολοένα και πιο μαλακά, εύκαμπτα, εύθρυπτα και παραμορφωμένα. Με αυτήν την ασθένεια, το "παλιό" οστό καταστρέφεται και αντί αυτού σχηματίζεται το λεγόμενο οστεοειδές (οστικός ιστός στον οποίο υπάρχουν λίγα φωσφορικά άλατα και άλατα ασβεστίου ή απουσιάζουν εντελώς). Εξαιτίας αυτού, τα οστά που βιώνουν ένα μεγάλο φορτίο (σπονδυλική στήλη, πυελική, μηριαία, μεγάλη και μικρή κνήμη) παραμορφώνονται. Πρόκειται για μια ενήλικη μορφή ραχίτιδας η οποία μπορεί επίσης να εντοπιστεί σε ηπατοπάθεια, καρκίνο ή άλλες παθήσεις που αναστέλλουν το φυσιολογικό μεταβολισμό της βιταμίνης D.

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η οστεομαλακία θεωρήθηκε μάλλον σπάνια παθολογία. Ωστόσο, από τη δεκαετία του '60 του περασμένου αιώνα, όλο και περισσότερες έρευνες άρχισαν να εμφανίζονται επιβεβαιώνοντας την αύξηση της επίπτωσης αυτής της ασθένειας. Σήμερα, μεταξύ των ασθενών με συστηματική οστεοπόρωση, ο αριθμός των ασθενών με επιβεβαιωμένη ιστολογική οστεομαλακία είναι περίπου 14-17%. Στις γυναίκες, σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα, η νόσος διαγιγνώσκεται 10 φορές συχνότερα από ό, τι στους άνδρες. [47]

2.2.2 Αιτιολογία Οστεομαλακίας

Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι:

- έλλειψη βιταμινών στο σώμα.
- μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- κίρρωση του ήπατος.
- συγγενείς δυσπλασίες
- χρόνιες παθήσεις του εντέρου και του ήπατος.
- παθολογία του θυρεοειδούς αδένου.
- μετά από μια χορτοφαγική διατροφή.
- ανεξέλεγκτη χρήση αντισπασμωδικών φαρμάκων.
- ενισχυμένη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων.

Σε γενικές γραμμές, η βάση της οστεομαλακίας είναι μια ανεπάρκεια στο σώμα της βιταμίνης D. Επιπλέον, οι χειρουργικές παρεμβάσεις στο στομάχι και τα έντερα, οι χρόνιες παθήσεις του παγκρέατος και του ήπατος και η κυστική ίνωση οδηγούν επίσης σε ελάττωμα στη διαδικασία ορυκτοποίησης των οστών, λόγω διαταραγμένου μεταβολισμού του φωσφόρου.

Η μεταλλοποίηση ιστών των οστών είναι μια διαδικασία κορεσμού των οστών με ασβέστιο και φώσφορο. Προκειμένου η διαδικασία αυτή να διεξαχθεί αποτελεσματικά, απαιτείται επαρκές επίπεδο ασβεστίου και φωσφορικού άλατος στο εξωκυτταρικό υγρό και μια καλή δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης. Εάν υπάρχει παραβίαση σε έναν ή περισσότερους αναγκαίους παράγοντες για την μεταλλοποίηση των οστών, αναπτύσσεται οστεομαλακία. Η περιεκτικότητα σε ασβέστιο στο σώμα σχετίζεται άμεσα με την απορρόφησή του από τα εντερικά τοιχώματα, καθώς και την επαναλαμβανόμενη απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στα νεφρά.

Ανάλογα με το ποια σύνδεση της ομοιόστασης του φωσφόρου-ασβεστίου διαταράσσεται νωρίτερα, απομονώνονται οι καλλιφαινικές και οι φωσφοπενικές μορφές της οστεομαλάκωσης.

Οι συχνότερες αιτίες της φωσφοπενικής μορφής οστεομαλακίας περιλαμβάνουν μείωση της στάθμης φωσφόρου στο αίμα λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D και δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού, η οποία αναπτύσσεται ενάντια στο ιστορικό της παθολογίας των νεφρικών σωληναρίων με την απώλεια φωσφόρου. Η έλλειψη φωσφόρου στα τρόφιμα κι η έκθεση σε τοξίνες μπορούν επίσης να προκαλέσουν ανεπαρκή ανοργανοποίηση των οστών.

Η διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου αποκτάται συχνά και συνδέεται κυρίως με τον μειωμένο μεταβολισμό της βιταμίνης D, που προκαλείται από ηπατικές νόσους, χειρουργικές επεμβάσεις στο στομάχι και τα έντερα, νόσο του Crohn, χρόνια παγκρεατίτιδα και χολοκυστίτιδα.

Επιπλέον, στη χρόνια νεφρική σωληναριακή οξέωση, το ουδέτερο περιβάλλον διαταράσσεται στις ζώνες ασβεστοποίησης, γεγονός που οδηγεί επίσης σε ελαττώματα των οστών. Η ποιότητα της φρύξης των οστών μπορεί να μειωθεί με καθυστερημένη ή ανεπαρκή ανοργανοποίηση λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, δηλαδή έλλειψη ηλιακής ακτινοβολίας, υπερβολική χρήση χορτοφαγίας, περιβαλλοντική ρύπανση με βαρέα μέταλλα και αλουμίνιο, λήψη ορισμένων φαρμάκων (διφωσφονικά, φθοριούχα).

Περιστασιακά, η αιτία της οστεομαλακίας μπορεί να είναι η παρουσία μιας ασθένειας όπως η υποφωσφορίωση, στην οποία υπάρχει χαμηλή δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα και μια σχετική επιβράδυνση στην ορυκτοποίηση των οστών. [47]

2.2.3 Κλινική εικόνα

Με βάση την κλινική εικόνα, υπάρχουν δύο μορφές οστεομαλακίας - ασυμπτωματικές και προφανείς. Η ασυμπτωματική μορφή της οστεομαλακίας χαρακτηρίζεται από την απουσία προφανών ενδείξεων και καταγγελιών ασθενών και οι ανωμαλίες των οστών ανιχνεύονται με ακτινοσκόπηση.

Η εμφανής μορφή της οστεομαλάκωσης χαρακτηρίζεται από καταγγελίες ασθενών για μυϊκή αδυναμία και πόνο των οστών και αντικειμενικά μπορεί να εντοπιστεί ο πόνος κατά την ψηλάφηση στις περιοχές των προβολών των οστών. Ο πιο κοινός εντοπισμός του πόνου είναι η περιοχή των τακουνιών, της λεκάνης, της οσφυϊκής περιοχής, των γοφών, του κάτω άκρου, των πλευρών. Ο πόνος αυξάνεται με την κίνηση, την ανύψωση βάρους και άλλες σωματικές δραστηριότητες. Λόγω του γεγονότος ότι ο όγκος της οστικής μήτρας αυξάνει ή αντικαθιστά εντελώς τον πλήρη ιστό του οστού, τα χαρακτηριστικά αντοχής του μειώνονται, υπάρχουν παραμορφώσεις, τεντώματα και ακόμη δάκρυα του περιόστεου, τα οποία συνοδεύονται από οδυνηρή αίσθηση σταθερής ή λιγότερο συχνά μεταβατικής φύσεως. Σε αυτή την κατάσταση του οστικού ιστού, μια μικρή φυσική καταπόνηση, και μερικές φορές το περπάτημα μπορεί να προκαλέσει κάταγμα.

Η μυϊκή αδυναμία, χαρακτηριστική της οστεομαλακίας, προκαλείται επίσης από μια ανεπάρκεια ασβεστίου και φωσφόρου, που εμπλέκονται στη μετάδοση των νευρομυϊκών παλμών. Λόγω της μυϊκής υποτονίας και της ατροφίας, καθώς και του έντονου πόνου, το βάδισμα του ασθενούς μεταβάλλεται - όταν περπατάει, με αποτέλεσμα να ταλαντεύεται από τη μια πλευρά στην άλλη ("πάπια").

Η μείωση της μηχανικής αντοχής του ιστού των οστών που οδηγεί σε παραμόρφωση της ανάπτυξης των οστών, όπως καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης, ο θώρακας και η παραμόρφωση της λεκάνης επιδεινώνεται από συγκεκριμένα ή πολλαπλά κατάγματα, τα οποία επηρεάζουν συχνά κανονικά τον αυχένα του μηριαίου οστού, κνήμης, πυελικά οστά, κόκαλα του καρπού, μετατόρσιο, κλπ. [48]

ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑΣ

Η αρχική μορφή της νόσου μπορεί εύκολα να συγχέεται με την φωσφο-ιερή οστεοπόρωση ή τη συνοξάρτωση, καθώς η οστεομαλακία αρχίζει συνήθως με μεταβολές στο κατώτερο τμήμα της σπονδυλικής στήλης. Επίσης, η ασθένεια επηρεάζει συχνά τα οστά των ποδιών. Στα πρώτα στάδια της παθολογίας εμφανίζονται τα ακόλουθα συμπτώματα:

- πόνος στην οσφυϊκή περιοχή και τη λεκάνη.
- Αδύναμοι μύες των ποδιών.

- οι αισθήσεις του πόνου αυξάνονται με τις κινήσεις, σε κατάσταση ηρεμίας είναι σχεδόν ανεπαίσθητες.
- λόγω της μειωμένης αντοχής των οστών, ο κίνδυνος θραύσης αυξάνεται.

Στο αρχικό στάδιο της νόσου, ένα άτομο αρχίζει να αντιμετωπίζει δυσκολία να σηκωθεί από μια καρέκλα, να κάτσει, να κατέβει σκάλες.

Περαιτέρω, η οστεομαλακία επεκτείνεται στην θωρακική σπονδυλική στήλη. Για αυτό το στάδιο ανάπτυξης της νόσου, υπάρχει πόνος στην πλάτη και στο στήθος, περιορισμένη κίνηση και εμφάνιση καμπυλότητας των οστών της σπονδυλικής στήλης και των ποδιών.

Καθώς το φορτίο στα χέρια αυξάνεται (καθώς ένα άτομο όλο και περισσότερο βασίζεται σε κάτι όταν περπατάει), η ασθένεια επηρεάζει τα οστά του βραχίονα και του αγκώνα. [49]

2.2.4 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα

Για την ταυτοποίηση της οστεομαλακίας μπορεί να γίνει μέτρηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης, ενός ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την ανταλλαγή φωσφόρου στο σώμα. Σε περίπτωση που οι τιμές είναι μειωμένες στο αίμα, τότε σίγουρα πρόκειται για ενδεχόμενο εμφάνισης οστεομαλάκωσης από τον ασθενή.

Επίσης, είναι πολύ σημαντικό να διεξάγεται διαφορική διάγνωση μεταξύ οστεομαλακίας και άλλων ασθενειών του μυοσκελετικού συστήματος με παρόμοια συμπτώματα. Για να γίνει αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι:

Η πρώτη είναι μια ακτινολογική εξέταση. Επιτρέπει τη διάκριση της οστεομαλακίας από τον όγκο και τις φλεγμονώδεις ασθένειες.

Παράλληλα, για τη διάκριση της οστεομαλάκωσης από την οστεοπόρωση χρησιμοποιείται μια από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ποσότητας ασβεστίου και φωσφόρου στον οστικό ιστό: απορρόφηση με γ-φωτόνια (διαδικασία κατά την οποία ένα ρεύμα φωτονίων διέρχεται από το οστό και στη συνέχεια συγκρίνεται η ένταση του ρεύματος πριν και μετά τη διέλευση του από τον ιστό, καθορίζοντας τον αριθμό των ορυκτών που εμποδίζουν τη διέλευση φωτονίων) ή βιοψία..

Τέλος, σημεία οστεομαλάκωσης παρατηρούνται σε απεικονίσεις ακτίνων X (καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης από τόξο στην εικόνα προς τα αριστερά, καμπυλότητα των μηριαίων από τόξο στην εικόνα προς τα δεξιά). [6]



Εικόνα 2.3: Ακτινολογική απεικόνιση οστεομαλακίας.

2.2.5 Πρόληψη και Θεραπεία

Ο κύριος στόχος στη θεραπεία της οστεομαλακίας είναι να εξαλειφθεί η έλλειψη της βιταμίνης D, αλλά και των ενώσεων φωσφόρου και ασβεστίου, οι οποίες με τη σειρά τους θα βοηθήσουν στη μείωση της οστικής απώλειας και θα εξομαλύνουν το ρυθμό ανάπτυξής τους. Αποτελεσματική στη θεραπεία της οστεομαλακίας, οποιασδήποτε μορφής, εξετάζει το διορισμό της ενδομυϊκής ή εσωτερικής βιταμίνης D, ειδικά των δραστικών μεταβολιτών και αναλόγων της - αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη. Η δοσολογία του φαρμάκου επιλέγεται ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψη τα εργαστηριακά δεδομένα σχετικά με την περιεκτικότητα σε φωσφορικά και ασβέστιο στο αίμα του ασθενούς και επίσης εξαρτάται από τον λόγο που οδήγησε στην ανάπτυξη οστεομαλακίας. Για τη διόρθωση διαταραχών απορρόφησης ασβεστίου στη γαστρεντερική οδό ή στους νεφρούς, συνιστάται η έγχυση παρασκευασμάτων ασβεστίου.

Η θεραπεία για οστεομαλακία διεξάγεται καθ 'όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς, ωστόσο η δοσολογία του φαρμάκου ρυθμίζεται συνεχώς προς τα κάτω. Οι ειδικοί συνιστούν περαιτέρω συνταγογράφηση βιταμινών B και C, οι οποίες ενισχύουν τη δραστηριότητα των μεταβολιτών της βιταμίνης D.

Επιπλέον, η διατροφή των ασθενών με οστεομαλακία πρέπει να περιλαμβάνει ποικιλία προϊόντων που περιέχουν επαρκή ποσότητα ασβεστίου και φωσφόρου. Ως εκ τούτου, στο καθημερινό μενού πρέπει να περιλαμβάνονται το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητο να

συμπεριληφθεί στη διατροφή μια ισορροπημένη ποσότητα λαχανικών, φρούτων, κρέατος και ψαριών, με έμφαση στα λιπαρά ψάρια.

Εάν η συντηρητική θεραπεία, η οποία διεξάγεται για 1,5-2 χρόνια, δεν αποκαθιστά την αλλοιωμένη διαδικασία ανοργανοποίησης, καταφεύγουμε σε χειρουργική θεραπεία των παραμορφώσεων των οστών. Επιπλέον, στη μετεγχειρητική περίοδο, θα πρέπει να συνεχιστεί η φαρμακευτική αγωγή, ειδικότερα, η θεραπεία αντικατάστασης με βιταμίνη D, προκειμένου να αποφευχθεί η επανεμφάνιση οστικών καταγμάτων, ο σχηματισμός ψευδών αρθρώσεων και άλλες οστικές παραμορφώσεις.

Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, όταν η ασθένεια διορθώνεται με μεταβολίτες της βιταμίνης D, ασβέστιο, βιταμίνη C και φάρμακα ομάδας B, επιτυγχάνεται διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Τέλος, σε γενικές γραμμές και λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της νόσου θα λέγαμε ότι η πρόληψη της βασίζεται αποκλειστικά στην επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D.

2.3 Οστεοπόρωση

2.3.1 Ορισμός και Ιστορικά Στοιχεία

Οστεοπόρωση σημαίνει πορώδη οστά και είναι μια μεταβολική νόσος που ορίζεται ως η μείωση της οστικής πυκνότητας, με ευθραυστότητα του σκελετού και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος μετά από ήπιο τραύμα. Η απώλεια οστού είναι δεδομένη με την πάροδο της ηλικίας και ο βαθμός της απώλειας ποικίλλει από άτομο σε άτομο, με επίκεντρο τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Οι Khot και Polmear δηλώνουν ότι η οστεοπόρωση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα και διαταραχή της αρχιτεκτονικής και οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα και κίνδυνο κατάγματος των οστών. Προσβάλλεται ο σκελετός, τα οστά αδυνατίζουν και σπάζουν κι η αποσύνθεση του οστού εξελίσσεται ταχύτερα από την ανακατασκευή του. [50]

Η έννοια της οστεοπόρωσης εμφανίστηκε για πρώτη φορά έπειτα από την επιστροφή των Αμερικανών και Σοβιετικών κοσμοναυτών μετά από την πολύμηνη παραμονή τους στο διαστημικό σταθμό, όπου παρατηρήθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας λόγω έλλειψης βαρύτητας. Επιπλέον, τα τελευταία 30 χρόνια που παρατηρείται αύξηση του προσδόκιμου ζωής, δημιουργήθηκε η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα επακόλουθα της γήρανσης του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένου και της οστεοπόρωσης. Έτσι, το 1982 εμφανίστηκε για πρώτη φορά η μέθοδος της οστεοπυκνομετρίας με απλή ή διπλή δέσμη φωτονίων (αρχικά στην κερκίδα του χεριού), ενώ

σταδιακά και μέχρι το 2012 περίπου εφευρέθηκαν και χρησιμοποιούνται καθημερινά φάρμακα και διατροφικά συμπληρώματα, καθώς και σύγχρονες κλινικές απεικονιστικές μέθοδοι (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) για την πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

2.3.2 Τύποι Οστεοπόρωσης

Η Οστεοπόρωση είναι δυνατό να διαιρεθεί σε δύο κατηγορίες: Τη γενικευμένη μορφή και την τοπική μορφή. Η γενικευμένη μορφή υποδιαιρείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή Οστεοπόρωση.

- Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση ανήκουν: α) Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, β) Η γεροντική οστεοπόρωση και γ) Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση, που εμφανίζεται σε αγόρια και κορίτσια στην εφηβική ηλικία, αλλά και σε νεαρούς ενήλικες άνδρες και γυναίκες, και έχει σχετικά περιορισμένη χρονική διάρκεια.
- Η Δευτεροπαθής Οστεοπόρωση προκαλείται πάντοτε από συγκεκριμένη πάθηση, όπως η νόσος του Cushing, ο διαβήτης, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η χρήση κορτικοειδών, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλούν μυέλωμα, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, κ.ά.
- Η Τοπική μορφή οστεοπόρωσης: Σ' αυτήν ανήκουν η οστεοπόρωση μετά από ακινητοποίηση καταγμάτων, η οστεοπόρωση ή οστική ατροφία Sudeck (αλγοδυστροφία), η ιδιοπαθής παροδική οστεοπόρωση μιας άρθρωσης, κυρίως του ισχίου κ.ά. [51,52]

2.3.3 Αιτιολογία Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση βασικά προκαλείται από τη διαταραχή στην ισορροπία ανάμεσα στην οστεοπαραγωγή και την οστική αποδόμηση που συνεχίζεται δια βίου στον ανθρώπινο σκελετό. Φυσιολογικά η οστική μάζα αυξάνεται προοδευτικά όσο ο σκελετός αναπτύσσεται και εξακολουθεί να αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 35 περίπου ετών, οπότε φθάνει στο μέγιστο επίπεδο. Η κορυφαία αυτή οστική μάζα (peak bone mass) επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή, το φύλο, τη φυλή, τη μυϊκή άσκηση και βεβαίως τη φυσιολογική λειτουργία των διαφόρων οργάνων του σώματος. Έτσι η κορυφαία οστική μάζα στους άνδρες είναι 20-30% μεγαλύτερη από τις γυναίκες και 10-20% μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή σε σχέση με τη λευκή. Μετά την ηλικία των 35 περίπου ετών αρχίζει βαθμιαία απώλεια οστικής μάζας που αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο και συνεχίζεται με διακυμάνσεις σε όλη την υπόλοιπη ζωή. Ο ρυθμός απώλειας είναι αρχικά ίδιος στους άνδρες και στις γυναίκες και κυμαίνεται από 0,3-0,5% το χρόνο. Τον φυσιολογικό αυτό ρυθμό απώλειας ακολουθεί

στις γυναίκες φάση επιταχυνόμενης οστικής απώλειας της τάξεως του 2-3% το χρόνο, που αρχίζει στην περίοδο της εμμηνόπαυσης και συνδέεται στενά με την ελάττωση του επιπέδου των οιστρογόνων στο αίμα. Η φάση αυτή σύμφωνα με τις υπάρχουσες μέχρι σήμερα γνώσεις διαρκεί 6-10 χρόνια, οπότε επανέρχεται σε βραδύ ρυθμό οστικής απώλειας που φθάνει το 0,3-0,5%. Σε μερικές γυναίκες (20%) ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι μεγαλύτερος του 3% (έως 7%) (fast bone losers). Στις γυναίκες αυτές η οστεοπόρωση πρέπει έγκαιρα να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Όταν η κορυφαία οστική μάζα (πυκνότητα) είναι μεγάλη και ο ρυθμός οστικής απώλειας φυσιολογικός, δε δημιουργείται οστεοπόρωση. Οστεοπόρωση δημιουργείται, όταν η οστική μάζα ενός ατόμου που φθάνει το μέγιστο στην ηλικία των 35 περίπου ετών είναι χαμηλή ή όταν ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι αυξημένος ή υπάρχει συνδυασμός και των δύο. Γι' αυτό η φιλοσοφία της σύγχρονης αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης συγκεντρώνεται στους δύο αυτούς στόχους, δηλαδή τη μεγιστοποίηση της κορυφαίας οστικής μάζας (πρωτογενής πρόληψη) και την ελαχιστοποίηση των οστικών απωλειών (δευτερογενής πρόληψη). Τελευταία φαίνεται ότι εκτός από το επίπεδο της οστικής μάζας σημασία έχει και η ποιότητα του οστού στη μάζα που μένει. [51,52]

Εξίσου σημαντικά με τα παραπάνω για την εκδήλωση της οστεοπόρωσης θεωρούνται η χρόνια ανεπαρκής πρόσληψη και απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο και καθήλωσή του στα οστά, κυρίως λόγω έλλειψης της βιταμίνης D, η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών (κρεατοφαγία- δυτικός τρόπος ζωής) που αυξάνει την αποβολή ασβεστίου από τα ούρα, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η οικογενής προδιάθεση και τέλος η κατάχρηση καφέ και τσαγιού που προκαλούν ασβεστιουρία, καθώς και η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών που έχουν τοξική δράση στους οστεοβλάστες και συμβάλλουν στην ελάττωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο, επηρεάζοντας τελικώς το μεταβολισμό της βιταμίνης D. [49]

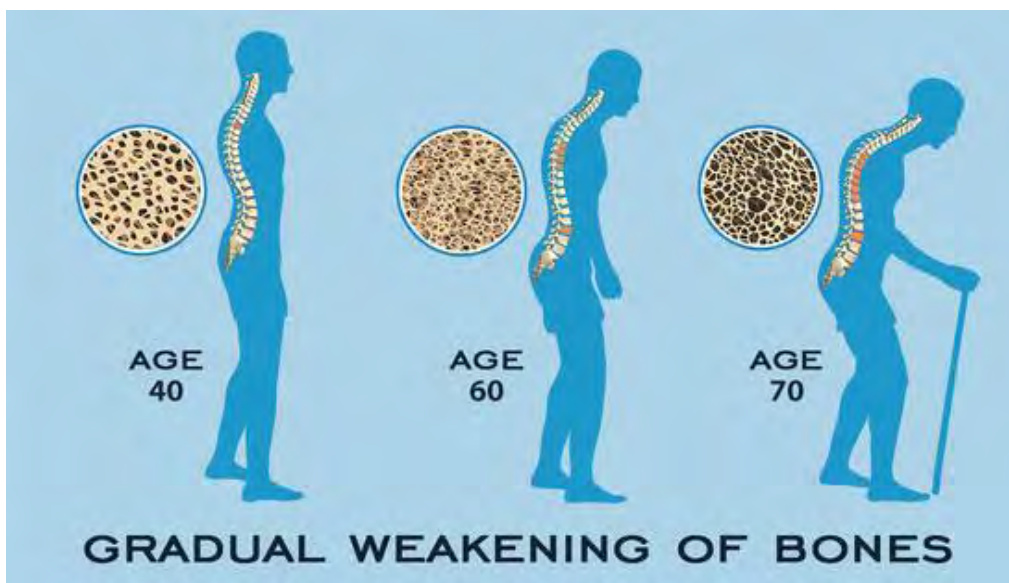
2.3.4 Κλινική εικόνα

Η οστεοπόρωση δεν έχει κλινικές εκδηλώσεις άμεσες και εξελίσσεται για μεγάλο χρονικό διάστημα προοδευτικά.

- Διάχυτοι, επίμονοι, ήπιας έντασης πόνοι στην πλάτη, ιδιαίτερα σε γυναίκες άνω των 45 ετών, ή στην οσφυϊκή χώρα (οσφυαλγία) αποτελούν τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις. Συχνά εκλαμβάνονται ως δήθεν "ψύξη" και δεν γίνεται διάγνωση.
- Μερικές φορές μεσολαβούν οξέα επώδυνα επεισόδια που οφείλονται σε μικροδοκιδικά κατάγματα ιδίως στους θωρακικούς σπονδύλους. Ο πόνος σ' αυτές τις περιπτώσεις

επεκτείνεται ζωστηροειδώς θωρακικά κατά μήκος των πλευρών, δεν βελτιώνεται με την κατάκλιση και υποχωρεί μετά από 3-4 εβδομάδες. Έρευνες στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι η οστεοπόρωση είναι υπεύθυνη για την οσφυαλγία στο 15% των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών και στο 50% εκείνων που πέρασαν τα 75. Καθώς η πάθηση προχωρεί, οι κινήσεις της σπονδυλικής στήλης περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό και είναι επώδυνες.

- Αρκετά συχνά σε μεγάλης ηλικίας άτομα παρατηρείται προοδευτική κύφωση. Πολλές φορές αιφνίδιος πόνος στη θωρακική ή οσφυϊκή μοίρα, κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κίνησης ή άρσης μικρού βάρους, αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, που οδηγεί σε έλεγχο και διάγνωση της πάθησης με την αποκάλυψη ενός συμπίεστικού κατάγματος. Το κάταγμα αυτό μπορεί να αφορά σε ένα ή περισσότερους σπονδύλους, οπότε: α) Οδηγεί σε ελάττωση του ύψους του ατόμου που μπορεί προοδευτικά να φθάσει τα 10 ή και 20 εκ. β) Εφόσον η εντόπιση είναι στη θωρακική μοίρα, προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση σε πρόσθια κάμψη (κύφωση). Η κύφωση σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να φέρει το θώρακα σε επαφή με τις λαγόνιες ακρολοφίες. γ) Δημιουργεί παραλυτικό ειλέο σε σπάνιες περιπτώσεις, αν το κάταγμα εντοπίζεται στη θωρακοοσφυϊκή μοίρα λόγω ερεθισμού από το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα.
- Εκτός από τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης η οστεοπόρωση είναι αιτία, στο μεγαλύτερο ποσοστό (70%), των διατροχανθρίων καταγμάτων και εκείνων του αυχένος του μηριαίου, καθώς και των καταγμάτων του περιφερικού άκρου της κερκίδας ή του κεντρικού άκρου του βραχιονίου. Δεν πρέπει όμως να παραλείπεται ότι σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αυτών των καταγμάτων παίζουν οι συχνές πτώσεις στα ηλικιωμένα άτομα, λόγω της διαταραχής της ισορροπίας και της μυϊκής ασυνέργειας. Το 20-30% των κλινών στις ορθοπεδικές κλινικές καταλαμβάνεται από ηλικιωμένα άτομα με κάταγμα διατροχαντήριο ή αυχένος μηριαίου, γεγονός το οποίο προσδιορίζει την έκταση των οικονομικών και κοινωνικών επιπτώσεων από την οστεοπόρωση. [49,51,52]



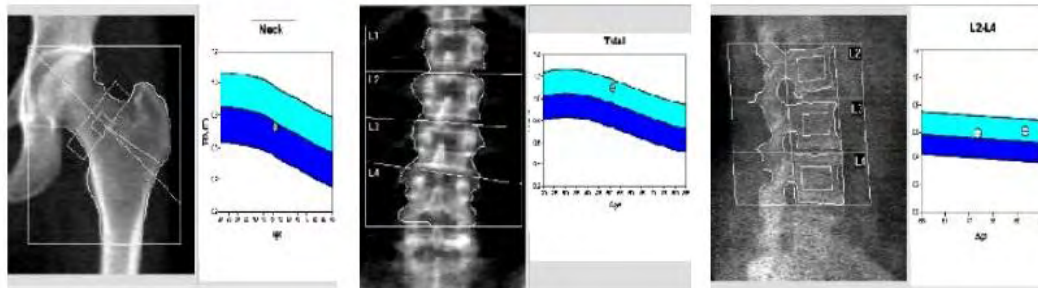
Εικόνα 2.4: Επίδραση της οστεοπόρωσης στον οστίτη ιστό και κλινική εικόνα ασθενούς σε διάφορες δεκαετίες.

2.3.5 Εργαστηριακά- Ακτινολογικά Ευρήματα

Δυστυχώς η οστεοπόρωση δεν διαγιγνώσκεται με μια ειδική εξέταση αίματος, παρά μόνο με τη μέθοδο DEXA. Πρόκειται δηλαδή για μια εξέταση που στηρίζεται στην Οστεοπυκνομετρία με διπλή Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (DEXA). Η τεχνική αυτή ονομάζεται «Διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία με ακτίνες X» και χρησιμοποιεί δέσμη φωτονίων (ελάχιστη ιονίζουσα ακτινοβολία) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στο ισχίο (με διαφορετικά αποτελέσματα σε κάθε περίπτωση) στις εξής ομάδες ασθενών:

1. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας μέχρι 65 ετών που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα (εκτός της εμμηνόπαυσης).
2. Σε όλες τις γυναίκες άνω των 65 ετών.
3. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν ήδη υποστεί κάποιο κάταγμα.
4. Σε όλες τις γυναίκες που θα υποβληθούν σε θεραπεία για οστεοπόρωση, εάν η οστική πυκνομέτρηση πρόκειται να βοηθήσει στην απόφαση.
5. Σε όλες τις γυναίκες που ακολούθησαν θεραπεία με οιστρογόνα για μεγάλο διάστημα.
6. Σε άνδρες που έχουν παθολογικό νόσημα συνδεδεμένο με οστεοπόρωση (πχ σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια κλπ).
7. Σε γυναίκες και παιδιά που έχουν έναν από τους παραπάνω παθολογικούς λόγους.

DXA (DEXA) Scan



Εικόνα 2.5: Απεικονιστικός έλεγχος οστών μέσω της μεθόδου DEXA.

Τέλος, το ασβέστιο ορού αίματος δεν αποτελεί διαγνωστικό δείκτη της οστεοπόρωσης, παρακολουθείται όμως σε ασθενείς υπό θεραπεία για τον κίνδυνο της υπερασβεστιαμίας. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι βιοχημικοί δείκτες για τον έλεγχο και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ασθενών με οστεοπόρωση, χωρίς ωστόσο να έχουν διαμορφωθεί ακόμη. Αυτοί χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: στους δείκτες Οστικής παραγωγής και στους Δείκτες Οστικής απορρόφησης. [22]

2.3.6 Πρόληψη και θεραπεία

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης άλλαξε ριζικά τα τελευταία 20 χρόνια, και ήδη διερευνώνται περαιτέρω πρότυπα για την αντιμετώπισή της. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα, το πρόβλημα δεν έχει λυθεί οριστικά. Σήμερα, η οστεοπόρωση απλώς αντιμετωπίζεται, δεν εξαλείφεται. Με το πέρασμα των χρόνων διαφοροποιούνταν και τελειοποιούνταν τα πρότυπα της θεραπείας. Για το 2011 οι συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας λένε ότι η θεραπεία εγκατεστημένης Οστεοπόρωσης (Tscore<-2,5) πρέπει να βασίζεται στα φάρμακα, σε συνδυασμό με τη μυϊκή άσκηση, την τήρηση κανόνων υγιεινού τρόπου ζωής (όπως αποφυγή πολλών κρεάτων, αποφυγή κατάχρησης

αλκοόλ, καπνίσματος, καφέδων κλπ). Η θεραπεία βασίζεται σε τρεις άξονες, στη λήψη ενός βασικού φαρμάκου, καθώς και στην επάρκεια της βιταμίνης D₃ και του ασβεστίου, οι οποίες εάν είναι ανεπαρκείς στην τροφή πρέπει να λαμβάνονται με τη μορφή συμπληρωμάτων (Cholicalciferol 800 IU/μέρα ή Alphacalcidol 1 μg/ μέρα και διφωσφονικά άλατα). Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι τριετής τουλάχιστον, μέχρι την επόμενη μέτρηση οστικής πυκνότητας. [22]

Από την άλλη πλευρά, ό,τι αφορά την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι αμφίβολο σενάριο, καθώς δεν έχει βρεθεί 100% κάποιο φάρμακο που να προσφέρει προστασία και να μην έχει παρενέργειες στην υγεία του ατόμου.

Βιβλιογραφία:

- [1] Gropper S., Smith, J. & Groff, J. *Διατροφή και Μεταβολισμός τόμος 2*.2008, ΑΘΗΝΑ: Π.Χ.Πασχαλίδης.
- [2] Σφλώμος, Κ. *Χημεία Τροφίμων τόμος 1*. 2011, 56(6):1601-11
- [3] Holick ,M . F.,Reichrath J,Gröber U.*Live Longer with Vitamin D? Nutrients* 2015, 7(3),1871-1880; doi:10.3390/nu7031871
- [4] *Vitamin D*,Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center
- [5] Nesby-O'Dell S1 et all *Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*.Am J Clin Nutr. 2002 ;76(1):187-92
- [6] Tsiaras WG1, Weinstock MA. *Factors influencing vitamin D status*.Acta DermVenereol. 2011 ;91(2):115-24. doi: 10.2340/00015555-0980.
- [7] Combs, G., *The Vitamins 4th edition*. U.S.: ACADEMIC PRESS, 2012.
- [8] Raphael-John H. Keegan, et all, *Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans*, Dermato-Endocrinology 2013 , DOI: 10.4161/derm.23321.
- [9] Βαφοπούλου-Μαστρογιαννάκη, Α. *Βιοχημεία Τροφίμων*.2003, Θεσσαλονίκη: ΖΗΤΗ.
- [10] Christine Gonzalez, *Vitamin D Supplementation: An Update*, U.S. Pharmacist.
- [11] Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. *Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature*.J Acad Nutr Diet. 2015 ;115(3):406-18. doi:10.1016/j.jand.2014.10.023.
- [12] Lehmann B1,Meurer M. ,*Vitamin D metabolism*. Dermatol Ther. 2010 ;23(1):2-12. doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01286.x.
- [13] Dusso AS1, Brown AJ, Slatopolsky E. *Vitamin D*. Am J Physiol Renal Physiol. 2005, 289(1):F8-28.

[14] Κεφάλαιο:13.06.01.02 Καλσιποτριόλη (Calcipotriol) Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, Πηγή: www.galinos.gr.

[15] Drugs and Supplements Vitamin D Mayo Clinic.

[16] Gonzalez-Gross, M., et al., *Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study*. Br J Nutr, 2012. 107(5):755-64.

[17] Heaney RP. *Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5107-8.

[18] Holick MF. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. Mayo Clin Proc 2006;81:353-73.

[19] Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. *Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.

[20] Heaney RP. *Health is better at serum 25(OH)D above 30 ng/mL*. J Steroid Biochem Mol Biol 2013;136:224-8.

[21] Priemel M, von Domarus C, Klatter TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. *Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients*. J Bone Miner Res 2010;25:305-12.

[22] Torres del Pliego E., Nogués Solán X. *How to use vitamin D, and what supplementary dose would be the optimum to achieve the best balance between efficacy and security?* Rev Osteoporos Metab Miner vol.6 supl.12014, doi: 10.4321/S1889-836X2014000500001.

[23] Mithal A1 et al., *Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D*. Osteoporos Int. 2009;20(11):1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.

[24] Braegger C et al., *Vitamin D in the healthy European paediatric population.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013, ;56(6):692-701. doi:10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.

[25] Souberbielle JC1, et al, *Recommendations for the measurement of blood 25-OH vitamin D*. Ann Biol Clin (Paris). 2016 1;74(1):7-19.

- [26] Holick M. F. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. Mayo Clinic 2006 Proc81, 353–373.
- [27] *Vitamin D*, Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center.
- [28] Gibney, M., Vorster, H. & Kok, F. *Εισαγωγή στη Διατροφή του Ανθρώπου*. 2007. Αθήνα: ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ Α.Ε.
- [29] Kaur P, Mishra SK, Mithal A. *Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 83(3):327-31. doi: 10.1111/cen.12836.
- [30] Uwe Gröber 1 and Klaus Kisters 2, *Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism* Dermatoendocrinol. 2012, 1; 4(2): 158–166.
- [31] Gröber U1, Spitz J2, Reichrath J3, Kisters K4, Holick MF5. *Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare*. Dermatoendocrinol. 2013, 1;5(3):331-47. doi: 10.4161/derm.26738.
- [32] *Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals* National Institutes of Health (NIH).
- [33] Κασίμος, Χ. (1975). *Πρακτική Παιδιατρική*.
- [34] Holick Michael F. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest. 2006; 116(8): 2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
- [35] *Ραχίτιδα*. Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο: <http://www.e-rheumatology.gr/scientific-articles/raxitida>.
- [36] Wagner Carol L., Greer Frank R. *Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents*. Pediatrics 2008 VOLUME 122 / ISSUE 5 .111(4):908.
- [37] NELSON, 2012 *Παιδιατρική 18η έκδοση, Β' Τόμος*.
- [38] Shelley R. Kreiter et all, *Nutritional rickets in African American breast-fed infants*, J Pediatr 2000;137:153-7 doi:10.1067/mpd.2000.109009.
- [39] P. Underwood, B. Margetts, *High levels of childhood rickets in rural North Yemen*, Soc. Sci. Med. 24 (1987) 37–41.

- [40] U. Tserendolgor, J.T. Mawson, A.C. Macdonald, M. Oyunbileg, *Prevalence of rickets in Mongolia*, Asia Pac. J. Clin. Nutr. 7 (1998) 325–328.
- [41] J.M. Pettifor, *Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries*, Ann. Nutr. Metab. 64 (suppl. 2) (2014) 15–22.
- [42] T. Emel, D.A. Dogan, G. Erdem, O. Faruk, *Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy*, J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 25 (1–2) (2012) 107–110.
- [43] H. Mittal, S. Rai, D. Shah, S.V. Madhu, G. Mehrotra, R.K. Malhotra, P. Gupta, *300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial*, Indian Pediatr. 51 (April 51 (4)) (2014) 265–272.
- [44] T.D. Thacher, P.R. Fischer, J.M. Pettifor, J.O. Lawson, C.O. Isichei, J.C. Reading, G. M. Chan, *A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children*, N. Engl. J. Med. 341 (August 19 (8)) (1999) 563–568.
- [45] C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely, B.L. Specker, T.D. Thacher, K. Ozono, T. Michigami, D. Tiosano, M.Z. Mughal, O. Mäkitie, L. Ramos-Abad, L. Ward, L.A. DiMeglio, N. Atapattu, H. Cassinelli, C. Braegger, J.M.A. Pettifor Seth, H.W. Idris, V. Bhatia, J. Fu, G. Goldberg, L. Säwendahl, R. Khadgawat, P. Pludowski, J. Maddock, E. Hyppönen, A. Oduwole, E. Frew, M. Aguiar, T. Tulchinsky, G. Butler, W. Högl, *Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015.
- [46] N.J. Shaw, *Prevention and treatment of nutritional rickets*, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2016, doi:10.1016/j.jsbmb.2015.10.014.
- [47] Collins E., Norman A. Vitamin D In.: Rucker RB, Suttie JW McCormick DB, Machlin LJ, eds. Handbook of Vitamins, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001, 51-114.
- [48] Norman A., Bishop J., Bula C., Olivera C., Mizwicki M., Zanello L., Ishida H., Okamura W., *Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$* . Steroids, 2002;(67):457-66.
- [49] American College of Physicians, Οδηγός Υγείας για όλη την οικογένεια, Τόμος 1,2004,Τα Νέα-Ελληνικά Γράμματα Α.Ε.

[50] Muralitharan N., Ian P., Fundamentals of applied pathophysiology: An essential guide for nursing students, 2009, ISBN 978-0-470-51795-6, (16); 394-96.

[51] M.Z. Mughal, *Rickets*, Current Osteoporosis Reports 9,2011. 291–299.

[52] Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. *Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.