



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**« Ο ρόλος της Βιταμίνης D σε ένστολο πληθυσμό γυναίκες, άνδρες  
του Ελληνικού Στρατού »**

Μαρία Χαρίτωνος

Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Παν. Θεσσαλίας,  
Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας, Παν. Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κατσιάρη Χριστίνα, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ρευματολογίας Παν. Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής

**Λάρισα, 2020**



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**

---



**« The role of vitamin D in a uniform population of women, men of  
the Greek army »**

## Περιεχόμενα

Πρόλογος -Ευχαριστίες .....	5
Συνομογραφίες.....	6
Περίληψη .....	7
ABSTRACT .....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
<b>Κεφάλαιο 1 Βιταμίνη D - Φυσιολογία .....</b>	<b>11</b>
1.1 Ορισμός.....	11
1.2 Χημική δομή .....	11
1.3 Μεταβολισμός .....	12
<b>Κεφάλαιο 2 Ο ρόλος της βιταμίνης D.....</b>	<b>14</b>
2.1 Οστική διάπλαση.....	14
2.2 VDR .....	15
2.3 Άλλες βιολογικές δράσεις .....	17
2.3.1. Καρκίνος.....	17
2.3.2. Ανοσοποιητικό σύστημα.....	18
2.3.3. Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	20
2.3.4. Διαβήτης .....	20
2.3.5. Λιπώδης ιστός.....	20
2.3.6 Μυϊκή λειτουργία .....	21
2.3.7. Δερματικές παθήσεις .....	21
<b>Κεφάλαιο 3 Φυσιολογία σύνθεσης - Πηγές πρόσληψης.....</b>	<b>23</b>
3.1 Δερματική σύνθεση βιταμίνης D.....	23
3.2 Διατροφικές πηγές.....	24
3.3 Εμπλουτισμός τροφών.....	24
<b>Κεφάλαιο 4 Μέτρηση βιταμίνης D – Συνιστώμενη πρόσληψη .....</b>	<b>26</b>
4.1 Μετρήσιμος βιοδείκτης.....	26
4.2 Ενδείξεις μέτρησης βιταμίνης D .....	26
4.3 Επίπεδα συγκεντρώσεων βιταμίνης D.....	27
4.3 Συνιστώμενη πρόσληψη .....	27
<b>Κεφάλαιο 5 Επίδραση στην υγεία.....</b>	<b>29</b>
5.1 Περίσσεια βιταμίνης D.....	29
5.2 Ανεπάρκεια βιταμίνης D .....	29
5.2.1 Συνέπειες στον οστικό μεταβολισμό .....	29
5.2.2 Εξωσκελετικές συνέπειες .....	31

5.3 Γονίδιο VDR - πολυμορφισμοί .....	32
<b>Κεφάλαιο 6 Επιπολασμός υποβιταμίνωσης D – Παράγοντες κινδύνου.....</b>	<b>34</b>
6.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D .....	34
6.2 Επιπολασμός στην Εγκυμοσύνη – θηλασμό .....	35
6.3 Παράγοντες κινδύνου .....	35
6.3.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	36
6.3.2 Προσωπικοί παράγοντες .....	37
6.3.3 Συμπεριφορικοί παράγοντες.....	38
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>41</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	41
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	42
ΑΤΟΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	42
ΜΕΘΟΔΟΣ .....	42
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	45
Συσχέτιση με δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων.....	45
Επίπεδα βιταμίνης D στους άνδρες.....	46
Επίπεδα βιταμίνης D στις γυναίκες.....	58
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	65
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>67</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>75</b>
ΠΙΝΑΚΕΣ .....	75
ΕΙΚΟΝΕΣ.....	75

## Πρόλογος -Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, κ. Δημήτριο Μπόγδανο, Καθηγητή Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων και Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Σχολές Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής). Χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του σε επιστημονικά και διαδικαστικά ζητήματα, τη συνεχή πρακτική και ηθική υποστήριξή του και την εμπιστοσύνη του, η πραγματοποίηση της παρούσας εργασίας θα ήταν αδύνατη.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον κ. Λιάσκο Χρήστο, Παθολόγος-Βιολόγος και Πανεπιστημιακός Κλινικοεργαστηριακός Υπότροφος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος του Τμήματος Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, ο οποίος εξήγαγε από τα πρωτογενή δεδομένα της εργασίας τη στατιστική ανάλυση και έθεσε στη διάθεσή μου τα γραφήματα της εργασίας. Χωρίς την ουσιαστική επιμέλεια και συνδρομή του, η εργασία θα είχε παραμείνει ατελής.

Θερμότερες ευχαριστίες στον Γενικό Αρχίατρο Δημήτριο Οικονόμου, Βιοπαθολόγος και Διευθυντής του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου στο 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδευσεως Θεσσαλονίκης, στην πάντα πρόσχαρη, εξυπηρετική και δοτική Προισταμένη του Τμήματος Μικροβιολογικού Εργαστηρίου κ. Γιολάντα - Γεωργία Μπίτη, καθώς και σε όλο το Παραϊατρικό Προσωπικό (Μόνιμο Προσωπικό και Σπουδαστές) του Τμήματος για τη διάθεση του χώρου και του χρόνου τους, αλλά και τη συνεχή ηθική και υλική υποστήριξή τους. Ιδιαίτερος όμως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα στελέχη του Ελληνικού Στρατού, που είχαν την ευγενή καλοσύνη να μου προσφέρουν βιολογικό υλικό και να διαθέσουν τον πολύτιμο χρόνο τους για να συγκαταθέσουν και να απαντήσουν στα ερωτηματολόγια, καθώς και να μου προσφέρουν πολύτιμες παρατηρήσεις και σχόλια.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στην οικογένειά μου, οι οποίοι μοιράστηκαν τις χαρές, τον ενθουσιασμό, αλλά και τις δυσκολίες που μου επιφύλασσε η διαδικασία συγγραφής της εργασίας. Χάρη στην αγάπη και στην προσπάθειά τους να συμμεριστούν τον έντονο ρυθμό της ζωής μου πραγματοποιήθηκε η εργασία. Για το τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα εργασία στη μνήμη του πατέρα μου, που είμαι σίγουρη ότι θα ένιωθε υπερήφανος για μένα.

## Συντομογραφίες

25(OH)D	25-Hydroxy Vitamin D 25 υδρόξυ βιταμίνη D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-Hydroxy Vitamin D 1,25 διυδρόξυ βιταμίνη D
AIs	Adequate Intakes Μέση Απαιτήση
ALP	alkaline phosphatase αλκαλική φωσφατάση
ARs	Average Requirements Μέσο όρο των Ημερήσιων Απαιτήσεων
BMD	bone mineral densit οστική πυκνότητα
BMI	Body mass index Δείκτης Μάζας Σώματος
CVD	cardiovascular diseases καρδιαγγειακές παθήσεις
CD14	cluster of differentiation 14 σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14
CDK2	Cyclin dependent kinases κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνη 2
CYP27A1	Cytochrome P450 27A1 ένζυμο κυτοχρώματος P450 κοινώς γνωστό ως 27-υδροξυλάση στερόλης
CYP2R1	Cytochrome P450 2R1 ένζυμο κυτοχρώματος P450 κοινώς γνωστό ως βιταμίνη D 25-υδροξυλάση
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4 μέλος της οικογένειας οξειδωτικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450
CYP2J3	Cytochrome P450 2J3 μέλος της οικογένειας οξειδωτικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450
CYP24A1	Cytochrome P450 24A1 ένζυμο κυτοχρώματος P450 κοινώς γνωστό ως 1,2-διυδροξυβιταμίνη D <sub>3</sub> 24-υδροξυλάση
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase Αναγωγή 7-δεϋδροχοληστερόλης
DBP	Vitamin D-binding protein Προτεΐνη δέσμησης βιταμίνης D
7 DHC	7-Dehydrocholesterol 7-Δεϋδροχοληστερόλη
DNA	Deoxyribonucleic acid Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DRV	Dietary reference values Διατροφικές τιμές αναφοράς για τα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων
EFSA	European Food Safety Authority Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων
FGF-23	fibroblast growth factor αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23
GWAS	genome-wide association study μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος
IL- 2	Interleukin Ιντερλευκίνη-2
INF-γ	Interferon gamma Ιντερφερόνη γάμμα
IOM	Institute of Medicine Αμερικάνικο Ινστιτούτο Ιατρικής
IU	International Units Διεθνείς μονάδες
LAMA5	Laminin Subunit Alpha υπομονάδα λαμινίνης άλφα 5
MMP13	Matrix Metalloproteinase Μεταλλοπεπτιδάση μήτρας 13
MMP9	Matrix Metalloproteinase Μεταλλοπεπτιδάση μήτρας 9
NHANES	National Health and Nutritional Examination Surveys Εθνική έρευνα για την υγεία και τη διατροφή
NIH	National Institutes of Health Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας
NF-κB	Nuclear factor-κB Πυρηνικός παράγοντας κάπα Β
NMR	Nuclear magnetic resonance πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός
NK	Natural killer φυσικοί φονείς
OCT4	octamer-binding transcription factor 4 οκταμερές-συνδετικός παράγοντας 4
PABA	Para-Aminobenzoic Acid παραμινοβενζοϊκό οξύ
PRIs	Population Reference Intakes Προσλήψεις Αναφοράς Πληθυσμού
PTH	Parathyroid hormone Παραθυροειδής ορμόνη
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system σύστημα ρενίνης, αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης
RFLPs	Restriction Fragment Length Polymorphisms πολυμορφισμός μήκους θραυσμάτων περιορισμού
RXR	retinoid X receptor υποδοχέας ρετινοειδούς X
SNPs	single nucleotide polymorphisms πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου
SZA	Solar Zenith Angle γωνία ηλιακού ζενίθ
Th1	type of T helper cells T βοηθητικά κύτταρα
TIMP-1	Matrix Metalloproteinase Inhibitor αναστολέας της μεταλλοπεπτιδάσης 1
TaqI	gene from Thermus aquaticus
TLR	Toll-like receptors υποδοχείς τύπου Toll
T2D	Type 2 Diabete Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
VDR	Vitamin D Receptor Υποδοχέας βιταμίνης D
VDSP	Vitamin D Standardization Program Πρόγραμμα τυποποίησης βιταμίνης D
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
VRDEs	Vitamin-D Response Elements Στοιχείο απόκρισης της βιταμίνης D
UPF	Ultraviolet Protection Factor
UV	Ultra Violet Υπεριώδες

## Περίληψη

Η βιταμίνη D είναι βασικό συστατικό του μεταβολισμού με πλειοτροπικές ευεργετικές δράσεις συμπεριλαμβανομένων των αντι-οξειδωτικών, αντι-φλεγμονωδών, αντι-μικροβιακών, αντι-υικών και ανοσοτροποποιητικών. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στο αίμα του γενικού πληθυσμού ειδικά τα τελευταία χρόνια είναι όλο και πιο συχνό εύρημα και έχει καταστεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, μεταβολικού συνδρόμου, αυτοάνοσων και αλλεργικών παθήσεων και πολλών άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων και χρόνιων παθήσεων. Σημαντικός παράγοντας ενεργοποίησης της βιταμίνης D είναι η δράση της ηλιακής ακτινοβολίας στο δέρμα. Μέχρι σήμερα δεν είναι απολύτως εξακριβωμένο πόση επακριβώς πρέπει να είναι η έκθεση στον ήλιο έτσι ώστε να παραχθεί ικανοποιητική ποσότητα βιταμίνης D. Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την έκθεση στον ήλιο συνυπολογίζονται ο χρόνος έκθεσης στον ήλιο, το χρώμα του δέρματος, η επιφάνεια σώματος που εκτίθεται στον ήλιο, η σωματοδομή, η ηλικία, ο τρόπος ζωής και η ενδυμασία. Επομένως, οι στρατιωτικές στολές, που ράβονται από υφάσματα που μειώνουν σημαντικά την έκθεση στην ακτινοβολία, λογικά δεν θα πρέπει να επιτρέπουν την έκθεση του δέρματος σε ικανοποιητικό βαθμό. Η υπόθεση της παρούσας μελέτης είναι ότι η ενδυμασία των στρατιωτικών μπορεί να εξηγεί χαμηλότερα ποσοστά επάρκειας βιταμίνης D. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστούν τα επίπεδα της βιταμίνης D σε ένστολους άνδρες και γυναίκες. Η προσμέτρηση έγινε με ELISA σε ένα σύνολο 477 ένστολων στρατιωτικών από μονάδες της Μακεδονίας. Τα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν με επιμέρους δημογραφικές παραμέτρους. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης είναι ότι στον πληθυσμό των ενστόλων ατόμων του Στρατού από μονάδες της Μακεδονίας οι άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από τις γυναίκες και ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D, ανεξαρτήτως φύλου επηρεάζονται από δύο παράγοντες: την περίμετρο μέσης και τον βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνονται να επηρεάζονται και από το βαθμό φυσικής δραστηριότητας. Συμπερασματικά, για πρώτη φορά προσδιορίζονται λεπτομερώς τα επίπεδα βιταμίνης D σε τέτοιου είδους πληθυσμό και συσχετίζονται με δημογραφικά χαρακτηριστικά και πρότυπα διαβίωσης.

**Λέξεις Κλειδιά: επίπεδα βιταμίνης D, ανεπάρκεια, ενδυμασία, Ελληνικός Στρατός**

## ABSTRACT

Vitamin D is a key component of metabolism with pleiotropic beneficial effects including antioxidant, anti-inflammatory, anti-microbial, anti-viral and immunomodulatory.

Vitamin D deficiency in the blood of the general population, especially in recent years, is becoming more common and has become a major health problem worldwide.

Low levels of vitamin D have been linked to an increased risk of cardiovascular disease, metabolic syndrome, autoimmune and allergic diseases and many other inflammatory diseases and chronic conditions.

An important factor in the activation of vitamin D is the action of sunlight on the skin. To date, it is not entirely clear exactly how much sun exposure must be in order to produce a sufficient amount of vitamin D. Factors that affect sun exposure include sun exposure time, skin color and body surface area exposed in the sun, physique, age, lifestyle and clothing.

Therefore, military uniforms, sewn from fabrics that significantly reduce radiation exposure, should logically not allow the skin to be exposed to a satisfactory degree. The hypothesis of the present study is that military clothing may explain lower levels of vitamin D adequacy.

The aim of this study was to determine the levels of vitamin D in uniformed men and women. The count was performed by ELISA on a total of 477 uniformed soldiers from units in Macedonia. Vitamin D levels were correlated with individual demographic parameters.

The main findings of the study are that in the population of Army uniformed men from Macedonian units, men have higher levels of vitamin D than women and that vitamin D levels, regardless of gender, are affected by two factors: waist circumference and degree of sun exposure.

In addition, vitamin D levels appear to be affected by the degree of physical activity. In conclusion, for the first time, vitamin D levels in such a population are determined in detail and correlated with demographic characteristics and living patterns.

**Keywords: levels of vitamin D, deficiency, clothing, Greek Army**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιταμίνη D είναι βασικό συστατικό του μεταβολισμού, πρακτικά θεωρείται ότι λειτουργεί ως ορμόνη, και θεωρείται απολύτως απαραίτητη για την φυσιολογική ανάπτυξη των οστών καθώς και διαφόρων άλλων οργάνων (1). Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται από διατροφικές πηγές (ως βιταμίνη D<sub>2</sub>) αλλά παράλληλα μπορεί να παραχθεί και από τον οργανισμό μέσω του μεταβολικού μονοπατιού της βιοσύνθεσης της χολοκαλσιφερόλης (με την μορφή βιταμίνης D<sub>3</sub>). Εν συνεχεία για να ενεργοποιηθεί θα χρειαστεί να γίνει διαδικασία διπλής υδροξυλίωσης, αρχικά στο ήπαρ, όπου η βιταμίνη D μετατρέπεται σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D) και εν συνεχεία στο νεφρό για να σχηματισθεί η δραστική μορφή της βιταμίνης D, η 1,25-διυδροξυβιταμίνης D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) (1) (2). Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ενδογενής παραγωγή βιταμίνης D<sub>2</sub> γίνεται στο δέρμα με την δράση της ηλιακής ακτινοβολίας. Επομένως, καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία, όπως επίσης και επαρκής έκθεση στον ήλιο είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την παραγωγή επαρκούς ποσότητας λειτουργικής βιταμίνης D (1) (2) (3). Η φυσιολογική τιμή της κυκλοφορούσας στο αίμα βιταμίνης D είναι τα 25 ng / mL (3).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2D), οι οποίες αποτελούν και τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας (4) (5). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D τα τελευταία χρόνια είναι όλο και πιο συχνό εύρημα και έχει καταστεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο.

Τα τελευταία χρόνια η βιταμίνη D έχει λάβει μεγάλη ερευνητική προσοχή καθώς φαίνεται ότι έχει και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση. Η σημασία της βιταμίνης D για την ρύθμιση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος έχει αποκτήσει αυξημένο ενδιαφέρον κατά την τελευταία δεκαετία με την ανακάλυψη του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) που εκφράζεται σε κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος καθώς και κάποιων βασικών ενζύμων που μεταβολίζουν την βιταμίνη D (6).

Μέχρι σήμερα δεν είναι απολύτως εξακριβωμένο πόση πρέπει να είναι η έκθεση στον ήλιο έτσι ώστε να παραχθεί ικανοποιητική ποσότητα βιταμίνης D επειδή υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την σύνθεση όπως το χρώμα του δέρματος και η κάλυψή του με ρούχα. Είναι γενικά γνωστό ότι όλα τα μέρη του σώματος έχουν την ίδια ικανότητα παραγωγής βιταμίνης D. Επίσης έχει βρεθεί ότι η δυνατότητα απορρόφησης μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Μελέτες επίσης έχουν επισημάνει ότι ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού έχει, ειδικά το χειμώνα, ανεπάρκεια βιταμίνης D ακόμα και σε χώρες που έχουν ηλιοφάνεια. Τέλος,

η υπερβολική χρήση αντηλιακών μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή της βιταμίνης D από το δέρμα (7).

Είναι γνωστό ότι η ικανότητα απορρόφησης ακτινοβολίας από το δέρμα επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την ενδυμασία (σκουρόχρωμα ή ανοιχτόχρωμα ρούχα, μερική ή σχεδόν πλήρη κάλυψη του δέρματος κλπ.) Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες δείχνουν ότι σε ορισμένες ομάδες ατόμων, όπως οι μοναχοί ή σε ορισμένα Κράτη όπως η Σαουδική Αραβία, η Ινδία και η Ιορδανία υπάρχει αυξημένο ποσοστό ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D, παρά την αυξημένη ηλιοφάνεια, και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στο γεγονός ότι η ασκτική ενδυμασία (ράσα) ή η παραδοσιακή ενδυμασία των κατοίκων αυτών των περιοχών και ιδίως των γυναικών (όπου καλύπτεται πλήρως ή σχεδόν πλήρως το σώμα τους) μπορεί να εμποδίσει την επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (8) (9) (10) (11) (12).

Παλαιότερες μελέτες ακόμη και στον Ελληνικό Πληθυσμό δείχνουν ότι άτομα που ζουν σε αγροτικές περιοχές έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνη D σε σχέση με τον αστικό πληθυσμό, που εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα άτομα τα οποία μελετήθηκαν ήταν στην πλειοψηφία τους αγρότες, οι οποίοι καλύπτουν όλο το σώμα τους με ρούχα, όταν βρίσκονται στην ύπαιθρο, ακόμη και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού (13) (14).

Παράλληλα, με την αξιόπιστη διάγνωση ανεπάρκειας βιταμίνης D, η 25(OH) Βιταμίνη D είναι επίσης χρήσιμη για την παρακολούθηση της θεραπείας, καθώς η επίδραση των φαρμάκων μπορεί να ποικίλει και οι παθολογικές οντότητες που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια βιταμίνης D απαιτούν θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δεκαετίες. Σε αντίθεση με τα αντισώματα, που χρησιμοποιούνται σε άλλα εμπορικά συστήματα δοκιμών, το νέο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο χρησιμοποιείται σε αυτή τη τεχνική που θα χρησιμοποιήσουμε στην μελέτη μας είναι εξίσου ειδικό και για τις δύο μορφές 25(OH) βιταμίνης D (100%).

## Κεφάλαιο 1 Βιταμίνη D - Φυσιολογία

### 1.1 Ορισμός

Η ιστορία των περισσότερων ενώσεων που έχουν χαρακτηριστεί ως βιταμίνες έχουν ενδιαφέρον, διότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ιατρική έρευνα κυρίως απορρέουν από την μελέτη των συνεπειών της ανεπαρκούς πρόσληψής τους. Για παράδειγμα, η βιταμίνη D πρωτοανακαλύφθηκε στα πλαίσια μελετών για μια παθολογική οντότητα ανώμαλης διάπλασης οστών, που είναι γνωστή ως ραχίτιδα. Η συστηματική χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής από τα μέσα του 17<sup>ου</sup> αιώνα και έπειτα με τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη D τροφών όπως το μωρουνέλαιο φάνηκε ότι βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα ή την εμφάνιση της νόσου.

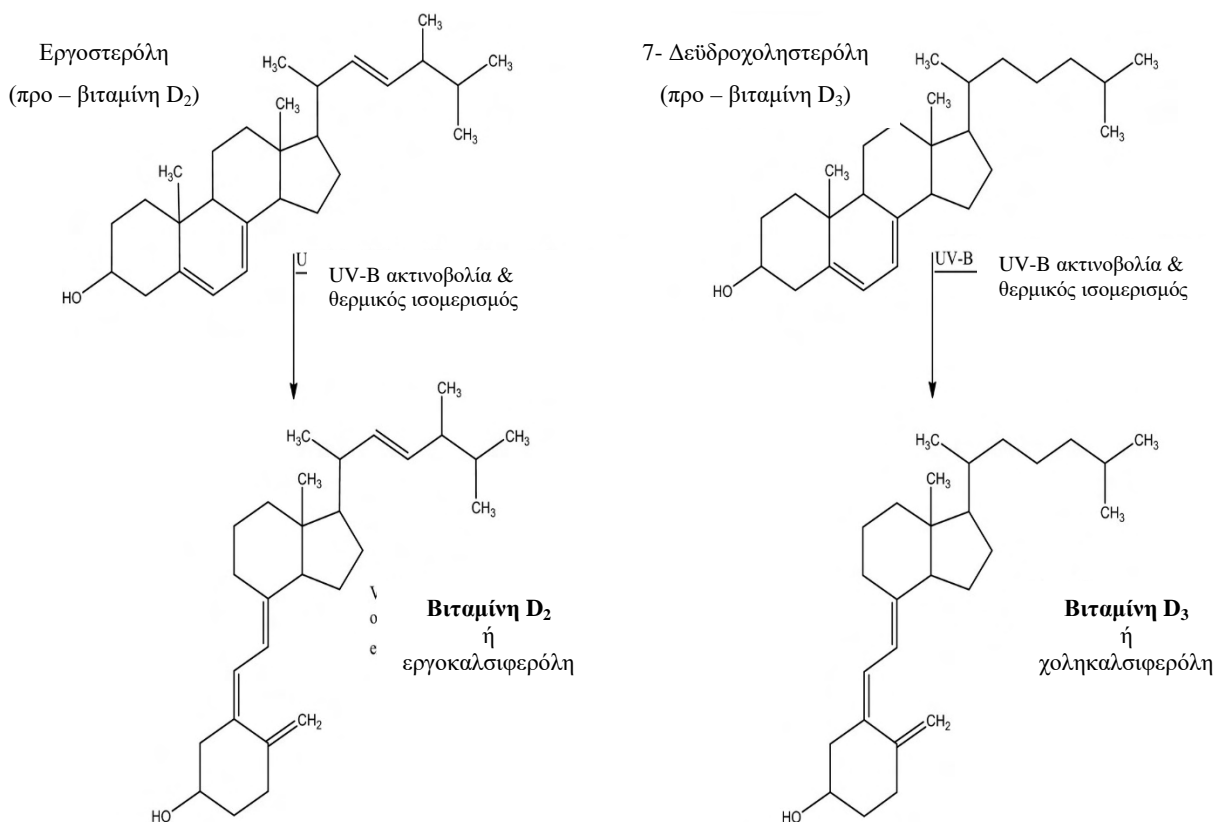
Την ίδια περίπου χρονική περίοδο μελετήθηκε και η συμμετοχή του υπεριώδους (UV) φωτός στη σύνθεση της βιταμίνης D. Με τη χρήση εξωτερικής πηγής εκπομπής υπεριώδους ακτινοβολίας (λάμπες υδραργύρου) η θεραπεία της ραχίτιδας ήταν μια σημαντική ένδειξη του μηχανισμού δράσης και ενεργοποίησης της βιταμίνης D.

Ήταν η τέταρτη στη σειρά βιταμίνη που ταυτοποιήθηκε, για αυτό και ονομάστηκε βιταμίνη D. Ο βασικός ρόλος της είναι να χρησιμοποιεί ασβέστιο και φώσφορο για να δομήσει ισχυρά οστά και δόντια. (15). Η ανακάλυψη όμως των υποδοχέων VDR ανέδειξε τις επιπλέον πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D.

### 1.2 Χημική δομή

Η βιταμίνη D είναι ο γενικός όρος για την εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D<sub>2</sub>) και τη χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D<sub>3</sub>), οι οποίες σχηματίζονται από τις αντίστοιχες προβιταμίνες τους, την εργοστερόλη και την 7-δεϋδροχολοστερόλη (7 DHC). Με τη συμμετοχή της υπεριώδους ακτινοβολίας B (UVB) ανοίγει ο δακτύλιος B των παραπάνω μορίων και ακολουθεί θερμικός ισομερισμός. Η βιταμίνη D<sub>2</sub> διαφέρει από τη βιταμίνη D<sub>3</sub> στην πλευρική αλυσίδα, καθώς η πρώτη έχει διπλό δεσμό μεταξύ του C22 και C23 και επιπλέον μια ομάδα μεθυλίου στον C24. Οι Το μοριακό βάρος της εργοκαλσιφερόλης και της χοληκαλσιφερόλης είναι 396,65 και 384,64 g / mol, αντίστοιχα.

Δομικά ανήκουν στις στερεοειδείς ορμόνες. Θεωρούνται παράγωγα των σεκοστεροειδών εξαιτίας της θραύσης του ενός από τους τέσσερις δακτύλιους. Η εργοκαλσιφερόλη συντίθεται σε φυτά, ζύμες και μύκητες, ενώ η χοληκαλσιφερόλη απαντάται μόνο σε ζώα. Επιπλέον, η βιταμίνη D<sub>3</sub> συντίθεται και στο δέρμα από την 7-δεϋδροχολοστερόλη (7 DHC) κατά την έκθεση του σώματος στην υπεριώδη ακτινοβολία UVB. Όμως, για να αποκτήσει η βιταμίνη D<sub>3</sub> τη δραστική, ενεργή μορφή της χρειάζεται να μετασχηματιστεί σε δύο στάδια (16) (εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Βιταμίνες D<sub>2</sub> (εργοκαλσιφερόλη) και D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη) με τις αντίστοιχες προβιταμίνες τους (Ανατύπωση από: © 2016 European Food Safety Authority. EFSA Journal published by John Wiley and Sons Ltd on behalf of European Food Safety Authority.)

### 1.3 Μεταβολισμός

Ανεξαρτήτως αρχικής πηγής προέλευσης (δέρμα, τα τρόφιμα ή συμπληρώματα διατροφής), οι προβιταμίνες D<sub>3</sub> και D<sub>2</sub> είναι βιολογικά ανενεργές. Στο σημείο αυτό, επισημαίνεται ότι ο όρος βιταμίνη D χρησιμοποιείται και για τις δύο βιταμίνες D<sub>3</sub> και D<sub>2</sub>, εκτός αν αναφέρεται η συγκεκριμένη μορφή.

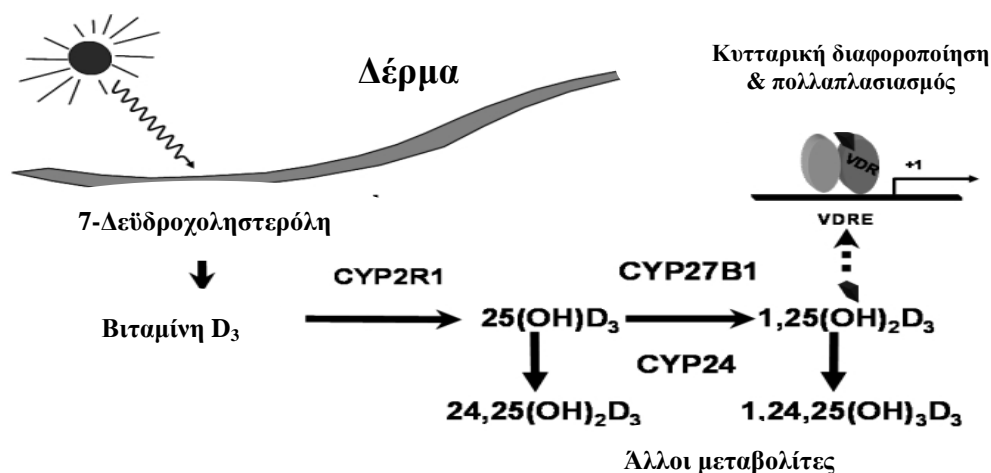
Η ακτινοβολία UV-B διεισδύει στο δέρμα και μετατρέπει τη 7-δεϋδροχοληστερόλη (7 DHC) σε προβιταμίνη D<sub>3</sub>. Η μεταφορά της προβιταμίνης στην κυκλοφορία του αίματος επιτυγχάνεται μέσω δέσμευσης με συγκεκριμένη πρωτεΐνη πλάσματος (και ανήκει στις α-σφαιρίνες), που ονομάζεται δεσμευτική πρωτεΐνη βιταμίνης D (DBP). Αντίθετα, η διαιτητική βιταμίνη D απορροφάται πρώτα από το λεπτό έντερο κυρίως από το απώτερο τμήμα με τη βοήθεια των χολικών αλάτων και μετέπειτα εισέρχεται στη λέμφο μέσω των χυλομικρών, ενώ λιγότερη ποσότητα εισέρχεται άμεσα στην πυλαία κυκλοφορία μέσω της DBP. Η κυκλοφορία της βιταμίνης D στο αίμα δεν διαρκεί για μεγάλο χρονικό

διάστημα και σύντομα αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό ή οδεύει στο ήπαρ. Στους ανθρώπους η αποθήκευση της βιταμίνης D μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και χρόνια (17).

Αν δεν ευοδωθούν δύο υδροξυλιώσεις στη βιταμίνη δεν θα αποκτήσει την κύρια κυκλοφορούσα μορφή της. (18). Στο ήπαρ υποβάλλεται στην πρώτη υδροξυλίωση αφού αποδεσμευτεί από τη DBP και έπειτα μετασχηματίζεται σε καλσιδιόλη 25(OH)D κυρίως από το μιτοχondριακό ένζυμο (CYP27A1), ενώ δευτερευόντως, μπορεί να λειτουργήσουν άλλα μικροσωμικά ένζυμα (συμπεριλαμβανομένων των CYP2R1, CYP3A4 και CYP2J3) του κυτοχρώματος P450. Λόγω μεγαλύτερης διάρκειας ζωής στον ορό η καλσιδιόλη θεωρείται παγκοσμίως ως ο πλέον αξιόπιστος βιοδείκτης της βιταμίνης D στον άνθρωπο (19).

Το προϊόν του σταδίου της 25-υδροξυλίωσης, η 25(OH)D επανασυνδέεται με την DBP και μεταφέρεται στους νεφρούς για την τελική υδροξυλίωση από το ένζυμο (CYP27B1), σε καλσιτριόλη 1,25(OH)<sub>2</sub>D, η οποία είναι και η δραστική μορφή της βιταμίνης D (20). Η 25-υδροξυλίωση είναι πιο αποτελεσματική όταν η συγκέντρωση 1,25(OH)<sub>2</sub>D είναι χαμηλή (21) (εικόνα 2).

Η δραστηριότητα του ενζύμου 1α-υδροξυλάση ρυθμίζεται από το ασβέστιο, το φωσφορικό άλας και τις ορμόνες. Σε περίπτωση ηπατικής ή νεφρικής νόσου, υπάρχει δυσλειτουργία αυτής της διαδικασίας και μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια βιταμίνης D (22). Εκτός, όμως, από τους νεφρούς η 1,25(OH)<sub>2</sub>D παράγεται με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο και σε άλλους ιστούς και κύτταρα, όπως στα κερατινοκύτταρα ή μακροφάγα μέσω δράσης συγκεκριμένων κυτοκινών και στα παραθυρεοειδή κύτταρα. Επιπλέον, ο πλακούντας είναι ένα επιπλέον όργανο στην εγκυμοσύνη για την παραγωγή της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, διότι περιέχει το ένζυμο 1α-υδροξυλάση, για την παροχή ασβεστίου στο έμβρυο χωρίς όμως να επηρεάζει τα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D στην μητέρα (23).



**Εικόνα 2.** Η σύνθεση και ο μεταβολισμός της βιταμίνης D (Ανατύπωση από: Morris, H. A., & Anderson, P. H. (2010). Autocrine and paracrine actions of vitamin d. The Clinical biochemist. Reviews, 31(4), 129–138.)

## Κεφάλαιο 2 Ο ρόλος της βιταμίνης D

### 2.1 Οστική διάπλαση

Η κύρια λειτουργία του ενεργού μεταβολίτη  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι η διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου στην κυκλοφορία μέσω της δράσης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και τον παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF-23). Τα ανόργανα συστατικά, ασβέστιο και φώσφορο, είναι επίσης απαραίτητα για τον κανονικό σχηματισμό οστών και δοντιών (24).

Εάν η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό πέσει κάτω από τη φυσιολογική συγκέντρωση (1,1-1,4 mmol / L ) ενεργοποιούνται αντιροποιστικοί μηχανισμοί για την αποκατάσταση και τη διατήρησή του. Αυτό είναι εντελώς απαραίτητο, διότι υπάρχουν απαραίτητες φυσιολογικές, κυτταρικές και ιστικές λειτουργίες, οι οποίες γίνονται μόνο όταν υπάρχει επαρκής διάθεση ασβεστίου (19) (25) (26).

Τα κύρια όργανα στόχοι της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι το έντερο, τα νεφρά και τα οστά για τη μετακίνηση ασβεστίου από αυτά στο αίμα (εικόνα 3).

#### ➤ Έντερο

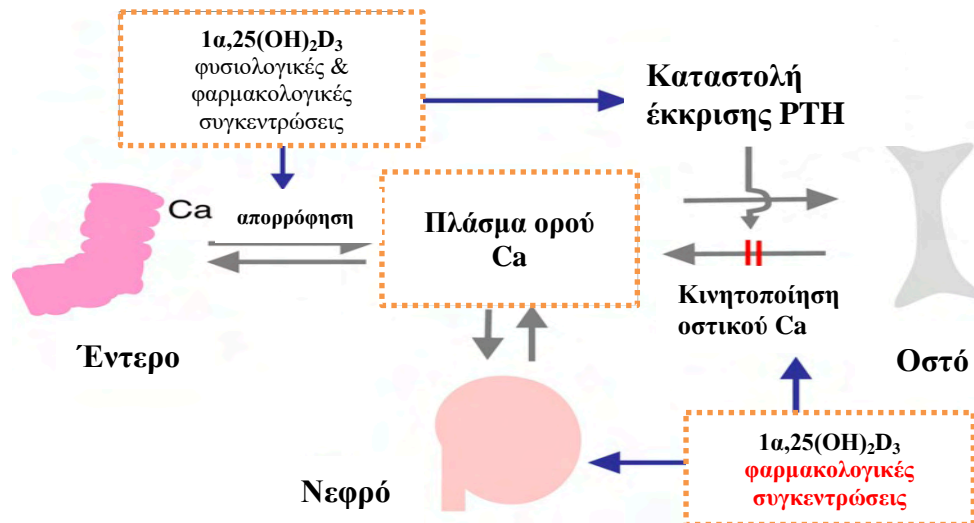
Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  συνδέεται με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) για να διευκολύνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου μέσω διαδικασίας ενεργού μεταφοράς.

#### ➤ Νεφρό

Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  διεγείρει την σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου, που εξαρτάται από την PTH, η οποία με την σειρά της αυξάνει την παραγωγή της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  από την  $25(\text{OH})\text{D}$  στο εγγύς σωληνάριο (27). Επίσης, η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ρυθμίζει τη δραστηριότητα του ενζύμου 1 $\alpha$ -υδροξυλάση (CYP27B1), το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της  $25(\text{OH})\text{D}$  σε  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  στο νεφρό.

#### ➤ Οστό

Η PTH και η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  αλληλεπιδρούν για να ενεργοποιήσουν τους οστεοκλάστες, που είναι υπεύθυνοι για την απορρόφηση των οστικών δομών. Οι οστεοκλάστες στη συνέχεια απελευθερώνουν υδροχλωρικό οξύ και υδρολυτικά ένζυμα για τη διάλυση του πυρήνα (μήτρας) των οστών και έτσι αποδεσμεύεται ασβέστιο και φώσφορο στην κυκλοφορία του αίματος (28).



**Εικόνα 3.** Σχηματική αναπαράσταση κυκλοφορίας και οργανοειδικής δράσης του ασβεστίου (Ανατύπωση από: Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. Bonekey Rep. 2014 Feb 5;3:495.

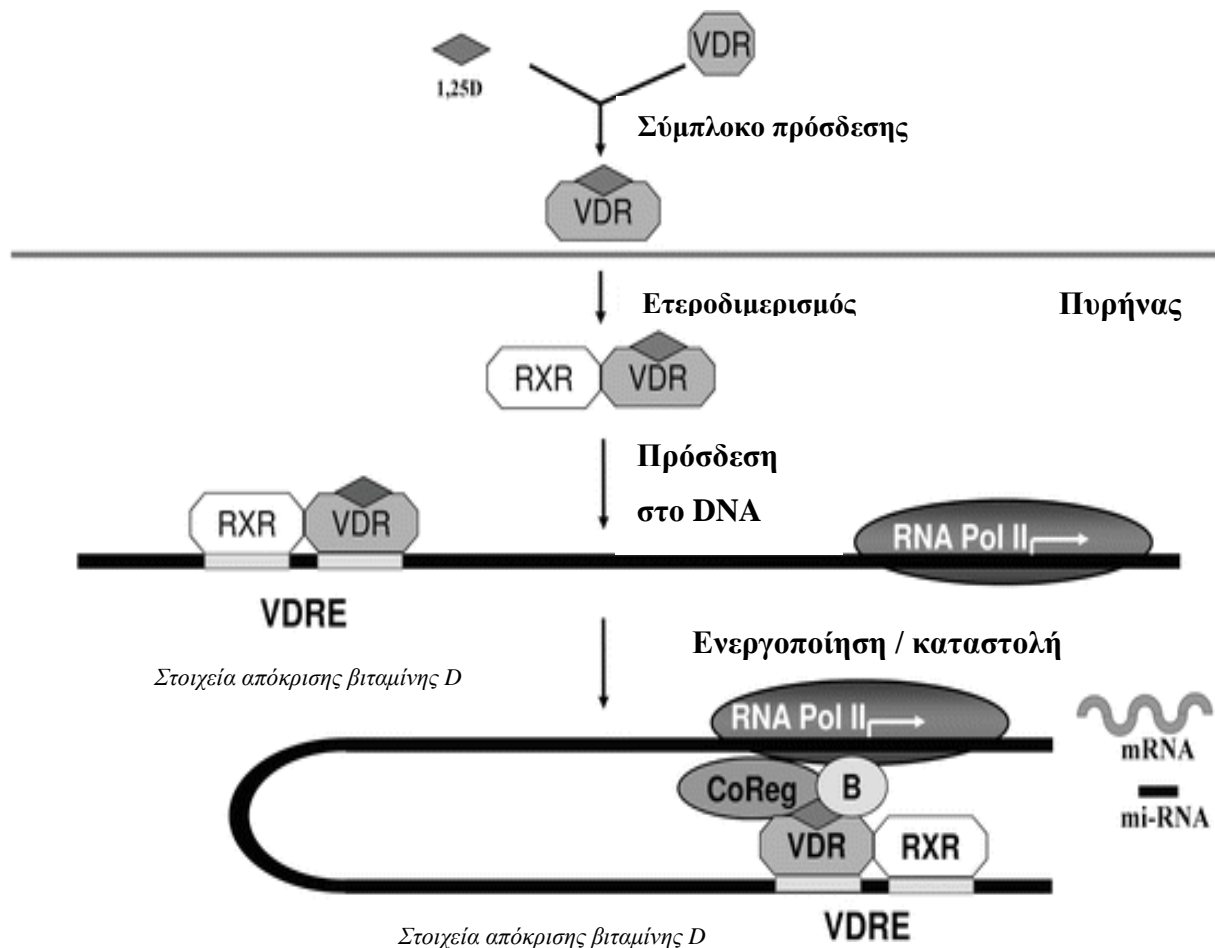
## 2.2 VDR

Η δραστική μορφή της βιταμίνης D, η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  όπως προαναφέραμε δρά και ως ορμόνη. Ως εκ τούτου ο μηχανισμός δράσης είναι παρόμοιος με των άλλων στεροειδών ορμονών αφού μεσολαβήσει η δέσμευσή της με τους υποδοχείς VDR (εικόνα 4).

Ο υποδοχέας VDR είναι μέλος μιας μεγάλης οικογένειας των υποδοχέων ορμονών. Ο υποδοχέας VDR συνδέεται με τη δραστική μορφή της βιταμίνης D. Μετά την προσκόλληση, ο ενεργοποιημένος VDR είναι ικανό να συνεργαστεί με μια άλλη πρωτεΐνη, τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (Retinoid X Receptor RXR). Έπειτα, το προκύπτον ετεροδιμερικό σύμπλοκο συνδέεται με συγκεκριμένες περιοχές του DNA, τα στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D (Vitamin-D Response Elements, VRDEs) και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των γονιδίων που αποκρίνονται στη βιταμίνη D. Ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας αυτά τα γονίδια, το σύμπλεγμα βοηθά στον έλεγχο της απορρόφησης ασβεστίου και φωσφορικών. Στο τέλος της παραγράφου παρατίθεται λίστα οργάνων και ιστών που διαθέτουν υποδοχείς βιταμίνης D (πίνακας 1)

Το νέο σύμπλεγμα εκτός των άλλων επάγει τη γονιδιακή έκφραση για σύνθεση και έκκριση διαφόρων πρωτεϊνών, ή επάγει κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή διαφοροποίηση (29). Όλες αυτές οι ρυθμιστικές διαδικασίες ξεπερνούν την κλασική ομοιοστασία του ασβεστίου και φωσφορικού άλατος. Αρκετοί παράγοντες καθορίζουν τις συνολικές κυτταρικές αποκρίσεις συμπεριλαμβανομένου του τύπου και

αριθμού των κυττάρων, της διαθεσιμότητας των VDR και της ειδικής χημικής συγγένειάς της 1,25(OH)<sub>2</sub>D με τον υποδοχέα (30).



**Εικόνα 4** Τα διάφορα mRNA ή / mi -RNA μόρια εκφράζονται μέσω μεταγραφής τους από το DNA όταν σε αυτό έχει προσδεθεί το σύμπλεγμα έναρξης μεταγραφής, που περιλαμβάνει βασικούς μεταγραφικούς παραγόντες (B), πυρηνικούς παράγοντες (Co-reg) και το ετεροδιμερικό σύμπλοκο RXR/VDR το οποίο παράγεται και ενεργοποιείται μετά από την πρόσδεση της βιταμίνης D στον VDR. (Ανατύπωση από: Dusso A.S. (2016) Molecular Biology of Vitamin D: Genomic and Nongenomic Actions of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. In: Ureña Torres P., Cozzolino M., Vervloet M. (eds) Vitamin D in Chronic Kidney Disease. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-32507-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32507-1_3)).



**Πίνακας 1** Όργανα και ιστοί που διαθέτουν κύτταρα με υποδοχείς βιταμίνης D

Όργανα – ιστοί με πρωτεΐνη VDR		
Εγκέφαλος	Ήπαρ	Μήτρα
Μάτια	Πάγκρεας	Ωοθήκη
Επινεφρίδια	Χοληδόχος κύστη	Πλακούντας
Θυροειδής αδένας	Νεφρός	Μαστός
Παραθυροειδής αδένας	Ουροδόχος κύστη	Μυϊκός ιστός
Πνεύμονες	Όρχεις	Λιπώδης ιστός
Γαστρεντερικό σύστημα	Προστάτης αδένας	Δέρμα
Σιελογόνος αδένας	Θύμος αδένας	Μυελός των οστών
Λεμφικό σύστημα	Κόλπος	Οστίτης ιστός
Επιδυμιδα	Σπλήνας	Λευκά αιμοσφαίρια
Παρωτίδα	Δενδριτικά κύτταρα	Μονοκύτταρα
T - κύτταρα	B - κύτταρα	NK – κύτταρα (φονείς)

### 2.3 Άλλες βιολογικές δράσεις

Η βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D, η 1,25 (OH)<sub>2</sub>D ασκεί τις περισσότερες λειτουργίες της μέσω του VDR, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε κατανέμεται σχεδόν καθολικά στους ιστούς. Το ένζυμο CYP27B1 εκφράζεται ευρέως σε πολλά κύτταρα του σώματος και υποδηλώνει τις πολλαπλές παράλληλες μη σκελετικές δράσεις της βιταμίνης D. Μεγάλος όγκος ερευνών των τελευταίων δεκαετιών συσχετίζουν την ανεπάρκεια ή έλλειψη της βιταμίνης D με διάφορες παθήσεις και ασθένειες. Σε αυτήν την ενότητα συνοψίζονται τα ευρήματα διαφόρων μοριακών και κλινικών μελετών, διερευνώντας το ρόλο της βιταμίνης D σε διάφορες παθήσεις.

#### 2.3.1. Καρκίνος

Ο VDR εκφράζεται στους περισσότερους καρκινικούς ιστούς και αρκετά μονοπάτια σηματοδότησης έχουν ταυτοποιηθεί σχετικά με την επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση καρκίνου. Αποτελέσματα μελετών σε ζώα *in vivo* και μελετών *in vitro* σε κυτταρικές καλλιέργειες δείχνουν ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του γαστρικού

συστήματος, διεγείροντας την πρωτεΐνη p21 και καταστέλλοντας την κυκλίνη-κινάση (Cyclin dependent kinases, CDK2).

Ομοίως, σε κυτταρικές σειρές μελανώματος η βιταμίνη D<sub>3</sub>, αν χρησιμοποιηθεί ασυμπληρωματικά στο βασικό θεραπευτικό σχήμα έδειξε καλύτερα αποτέλεσμα, μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Επιπρόσθετα η βιταμίνη D, μειώνει και τη μεταστατικότητα ορισμένων καρκινικών κυττάρων και η αντι-μεταστατική αυτή δράση της οφείλεται πιθανόν στην ικανότητα της να μειώνει τη δράση διαφόρων μεταλλοπρωτεασών (MMP9, MMP13 και καθεψίνη) που προάγουν την αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, και αντίθετα να αυξάνουν την δραστηριότητα των αναστολέων πρωτεασών (TIMP-1 και ο αναστολέας της καθεψίνης) που αναστέλλουν την υποβάθμιση της εξωκυτταρικής μήτρας.

Επίσης, η βιταμίνη D επηρεάζει και την πορεία αγγειογένεσης του καρκινικού ιστού με την δράση της καλσιτριόλης, του επαγωγίμου παράγοντα ιστικής υποξίας 1, τις πρωτεΐνες απόκρισης και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Επίσης αναστέλλει τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα μέσω ρύθμισης των δεικτών βλαστικών καρκινικών κυττάρων OCT4, CD44 και LAMA5 καθώς και με την δράση της στο μονοπάτι σηματοδότησης Notch, που εμπλέκονται στη συντήρησή τους. Για αυτό, θεωρείται ότι η δράση της βιταμίνης D είναι γενικά προστατευτική από τη μετάσταση και την ανθεκτικότητα του καρκίνου ακόμα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας του (31).

Πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες στην βιβλιογραφία προσδίδουν δεδομένα που γενικά συμφωνούν και υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D και του ασβεστίου στην ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου και του ορθοκολικού αδενώματος, καρκίνου προστάτη και καρκίνου του δέρματος (όχι μόνο στο μελάνωμα). Τα στοιχεία, αντίθετα, είναι αμφιλεγόμενα για την πρόληψη καρκίνου του μαστού (32) (33) (34).

### *2.3.2. Ανοσοποιητικό σύστημα*

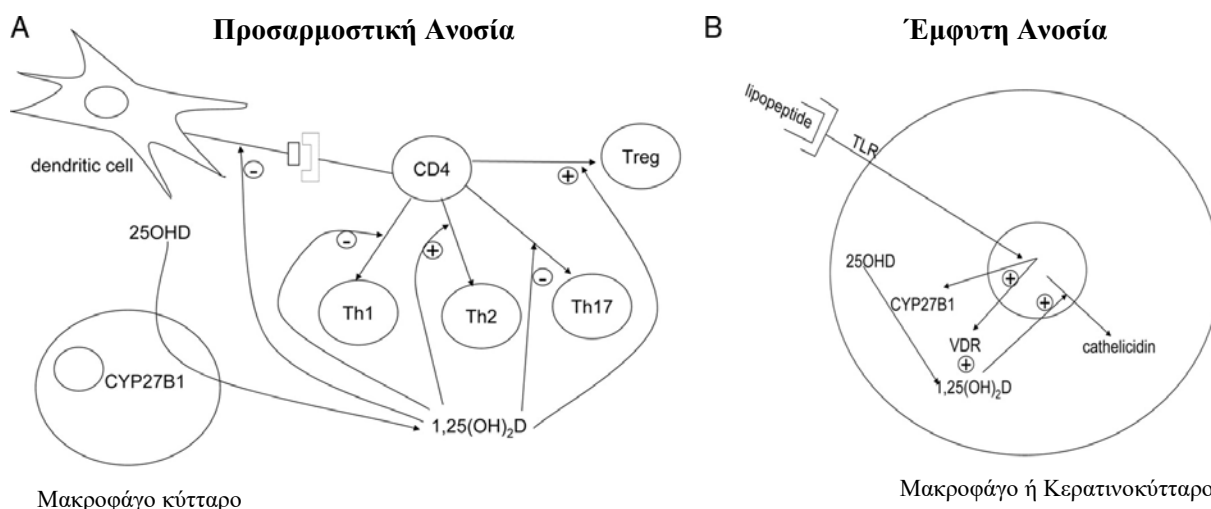
Η σημασία της βιταμίνης D στη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος πηγάζει από μελέτες που φανερώνουν την παρουσία VDR σε μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα T κύτταρα και την πιθανή ρυθμιστική επίδραση, τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία. VDR βρέθηκε και σε άλλα βασικά ανοσοκύτταρα, όπως μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα (DC), κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) και B κύτταρα. Αυτά, εκφράζουν επίσης και το απαραίτητο βασικό ένζυμο CYP27B1 για την εσωτερική μετατροπή της κυκλοφορούντος 25(OH)D (35).

Μεγάλος όγκος αναδυόμενων ερευνών υποστηρίζουν συνεχώς την ανοσοτροποποιητική δράση της βιταμίνης D. Συγκεκριμένα, η κυτταρική έμφυτη ανοσία δρα ποικιλοτρόπως μέσω της επαγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων (β2 defensin και της ανθρώπινης cathelicidin, LL-37), της έκφρασης του

πυρηνικού υποδοχέα τύπου Toll (TLR) (CD14), της χημειοταξίας και της φαγοκυττάρωσης. Οι καθελικιδίνες (Cathelicidins) δρουν ενάντια του φάσματος gram-θετικών και gram αρνητικών βακτηρίων, των ιών (με και χωρίς περίβλημα ) και των μυκήτων (36).

Η κρατούσα αντίληψη είναι ότι η βιταμίνη D καταστέλλει την προσαρμοστική ανοσία και προάγει την έμφυτη ανοσία (εικόνα 5). Το ανοσοποιητικό παράγει προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες ως απάντηση σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις. Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  συνδράμει εναντίον των λοιμώξεων, καταστέλλοντας τις αποκρίσεις των (Th1) (Th17) κυττάρων και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-2) και (INF- $\gamma$ ). Οι ενέργειες αυτές περιορίζουν την περαιτέρω ενεργοποίηση T κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους (37). Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα της βιταμίνης D στα δενδριτικά και T κύτταρα, συστήνουν την προσοχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ βιταμίνης D, φλεγμονής και αυτοανοσίας.

Πολλές αυτοάνοσες ασθένειες σχετίζονται με την κατάσταση ανεπάρκειας βιταμίνης D, όπως είναι ο διαβήτης τύπου I, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος Crohn, οι ρευματικές ασθένειες και η θυρεοειδίτιδα Graves (38) (39) (40) (41). (42) (43) (44).



**Εικόνα 5.** Η ανοσοτροποποιητική δράση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . (Α) Προσαρμοστική ανοσία: η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  αναστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, μειώνοντας την ικανότητά τους να παρουσιάζουν αντιγόνο σε CD4 κύτταρα. Περαιτέρω η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των CD4 κυττάρων σε κύτταρα Th1 και Th17 και προάγει την παραγωγή κυττάρων Th2 και Treg. (Β) Έμφυτη ανοσία: η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  προάγει την έμφυτη ανοσία όταν το μακροφάγο κύτταρο ενεργοποιείται από TLRs, επάγοντας VDR και CYP27B1 για την παραγωγή  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  η οποία με τη σειρά της επάγει καθελικιδίνη, ένα ισχυρό αντιμικροβιακό πεπτίδιο. (Ανατύπωση από: Daniel Bikle, Nonclassic Actions of Vitamin D, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 94, Issue 1, 1 January 2009, Pages 26–34)

### 2.3.3. Καρδιαγγειακές παθήσεις

Στην τρίτη Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή (National Health and Nutritional Examination Surveys, NHANES III) και στη NHANES 2000–2004 δόθηκε το έναυσμα να μελετηθεί η συσχέτιση της βιταμίνης D και συγκεκριμένα η ανεπάρκεια της με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των καρδιαγγειακών παθήσεων (cardiovascular diseases, CVD). Οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη NHANES III, που είχαν επίπεδα  $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng / mL}$ , είχαν υψηλότερο επιπολασμό στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με άτομα που είχαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Στην πιο πρόσφατη έρευνα NHANES 2000–2004 με τα ίδια επίπεδα ανεπάρκειας  $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$  υπήρξε συσχέτιση με αυξημένο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και περιφερικής αγγειακής νόσου. Επίσης, στην NHANES III αρκετές ανεξάρτητες μεταβλητές καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, ο δείκτης μάζας σώματος ( $\text{BMI} > 30$ ), τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και η μικρολευκωματινουρία (45). Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι η ανασταλτική δράση της  $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$  στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).

### 2.3.4. Διαβήτης

Ο υποδοχέας VDR και το ένζυμο CYP27B1 εκφράζονται στα βήτα κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ορμόνης ινσουλίνης. In vivo και in vitro μελέτες δείχνουν ότι η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης. Σε κατάσταση ανεπάρκειας  $25(\text{OH})\text{D}$  στον ορό μειώνεται η έκκριση ινσουλίνης, αλληλεπιδρώντας στη μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου. Κατά συνέπεια, προκαλεί δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και αυξάνει την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Επομένως, η βιταμίνη D μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας που επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη (46).

### 2.3.5. Λιπώδης ιστός

Η βιταμίνη D αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν την έκφραση ενζύμων μεταβολισμού VDR και βιταμίνης D στα λιποκύτταρα με ρυθμιστικές δράσεις στα γονίδια και στην απόπτωση των λιποκυττάρων. Επιπλέον, η βιταμίνη D αλληλεπιδρά με υποδοχείς μεμβρανών, με μόρια προσαρμογής και με πυρηνικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες των λιποκυττάρων. Μέσω της δράσης της στο DNA συμμετέχει επίσης και στη ρύθμιση του μεταβολισμού.

Επιπλέον, η βιταμίνη D επηρεάζει άμεσα την έκφραση της ορμόνης που ρυθμίζει την όρεξη, τη λεπτίνη, αλλά και την αδιπονεκτίνη, που εκκρίνεται αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό και εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και του καταβολισμού των λιπαρών οξέων. Έχει επίσης και

αντιφλεγμονώδη δράση, διότι μειώνει την απελευθέρωση κυτοκίνης, αναστέλλοντας τη σηματοδότηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα NF-κB.

Τελευταία πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D σε παχύσαρκα άτομα. Οι εξηγήσεις για αυτή τη συσχέτιση ποικίλλουν. Η αυξημένη αποθήκευση λίπους, η μειωμένη έκθεση στον ήλιο λόγω μειωμένης εξωτερικής δραστηριότητας και η χαμηλότερη παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα είναι κάποιες από αυτές. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D προϋποθέτει για την εμφάνιση παχυσαρκίας (18).

### 2.3.6 Μυϊκή λειτουργία

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί μυϊκή αδυναμία και μυοπάθεια, καθώς τα μυοκύτταρα εκφράζουν VDR και CYP27B1. Ο ρόλος της είναι να ασκεί ρυθμιστική δράση στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των σκελετικών μυών. Παράλληλα, οι μη γονιδιωματικές δράσεις της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι εξίσου σημαντικές. Το ασβέστιο είναι κρίσιμο για τη συστολή και τη χαλάρωση των μυών και η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  διεγείρει τους υποδοχείς VDR για την ταχεία εισροή ασβεστίου μέσω ειδικών καναλιών, για την είσοδο ασβεστίου ενδοκυτταρικά.

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση σε ηλικιωμένες γυναίκες έδειξε όφελος σε σχέση με τη μείωση του κινδύνου πτώσης ειδικά στα άτομα που είχαν έλλειψη και έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβέστιο (47). Άλλη μια ενδιαφέρουσα μελέτη αξιολόγησε τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D σε ενήλικες με ανεπάρκεια, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της φασματοσκοπίας (NMR) για τη μέτρηση των επισημασμένων μεταβολιτών με φωσφορικά. Παρατήρησαν ότι τα άτομα, που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν ταχύτερη ανάκαμψη των επιπέδων της φωσφοκρεατίνης στους μυς μετά την άσκηση και διόρθωση των συμπτωμάτων της μυϊκής αδυναμίας (21).

### 2.3.7. Δερματικές παθήσεις

Ο ρόλος της βιταμίνης D ως κύριος ρυθμιστής της φυσιολογίας του δέρματος είναι πολύ περίπλοκος. Η διαδικασία της επιδερμικής διαφοροποίησης είναι πολύπλοκη και αυστηρά ελεγχόμενη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις της βιταμίνης D στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  αυξάνει τη σύνθεση των κερατινών (K1 και K10), της ινουλκουρίνης, της τρανσγλουταμίνης, της λωρίνης και της φιλαγκρίνης, στο επιδερμικό στρώμα (stratum spinosum). Σε αυτό, μαζί με το βασικό στρώμα της επιδερμίδας βρίσκεται η υψηλότερη συγκέντρωση της πρόδρομης ένωσης 7-DHC ανά μονάδα επιφάνειας και κατά συνέπεια έχουν το μεγαλύτερο δυναμικό για τη σύνθεση της προβιταμίνης  $\text{D}_3$  (20).

Επιπλέον, η βιταμίνη D βοηθά στη ρύθμιση της σύνθεσης των γλυκοζυλοκεραμιδίων, που απαιτούνται για την ακεραιότητα του φραγμού και τη διαπερατότητα του κερατοειδούς. Αυτές οι

δράσεις οφείλονται στην ικανότητα της βιταμίνης D να ρυθμίζει το επίπεδο του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, μέσω της επαγωγής του υποδοχέα ασβεστίου και των ενζύμων φωσφολιπάσης C. Μια μείωση ή ανεπάρκεια της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ή η απώλεια λειτουργίας του υποδοχέα της, έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει τη διαφοροποίηση της επιδερμίδας, με μειωμένα επίπεδα ινουλκουρίνης και λορικίνης και απώλεια κόκκων κερατοϋαλίνης, με αποτέλεσμα τον υπερπολλαπλασιασμό του βασικού στρώματος.

Δεδομένου ότι η βιταμίνη D δρα ως ένας πολυδύναμος ανοσοτοποποιητικός παράγοντας και επειδή η παθολογία της ψωρίασης εμπλέκει και έμφυτα και προσαρμοστικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, η βιταμίνη D φαίνεται να εμπλέκεται και στη διατήρηση της ομοιοστασίας του δερματικού φραγμού σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση. Αρκετές μελέτες διαπίστωσαν μια σχέση μεταξύ πολυμορφισμών του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) και ευαισθησίας στην ψωρίαση (22). Φάνηκε ότι στο ψωριασικό δέρμα υπάρχει μειωμένη έκφραση των υποδοχέων VDR και των πρωτεϊνών στενής σύνδεσης που επιτυγχάνουν θεμελιώδεις λειτουργίες στα κύτταρα του δέρματος.

## Κεφάλαιο 3 Φυσιολογία σύνθεσης - Πηγές πρόσληψης

### 3.1 Δερματική σύνθεση βιταμίνης D

Η βιταμίνη D είναι ευρέως γνωστή ως 'βιταμίνη του ήλιου'. Ο λόγος που εξελικτικά υπάρχει τόσο στενή σχέση μεταξύ του ηλιακού φωτός και της βιταμίνης D παραμένει άγνωστος (23). Όταν το ανθρώπινο δέρμα εκτίθεται στο ηλιακό φως, τα ηλιακά φωτόνια UVB διεισδύουν στην επιδερμίδα και απορροφούνται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη (7-DHC) την πρόδρομη ένωση της χοληστερόλης. Με το άνοιγμα του δακτυλίου B σχηματίζεται η προβιταμίνη D<sub>3</sub> στα ανώτερα στρώματα του δέρματος.

Η προβιταμίνη D<sub>3</sub> είναι ασταθής στη θερμοκρασία και μετατρέπεται με αργό φωτοϊσομερισμό σε βιταμίνη D<sub>3</sub> στα κατώτερα στρώματα του δέρματος. Σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης στον ήλιο η προβιταμίνη μπορεί να ισομεριστεί σε 2 βιολογικά ανενεργή προϊόντα τη λουμιστερόλη και την ταχυστερόλη. Αυτή, η εναλλακτική οδός ισομερισμού στο δέρμα αποτρέπει την παραγωγή υπερβολικών-τοξικών ποσοτήτων βιταμίνης D και για αυτό δεν έχει βιβλιογραφικά αναφερθεί δηλητηρίαση από βιταμίνη D λόγω ακτινοβολίας UVB (48).

Εκτιμάται ότι το 80-100% των απαιτήσεων του οργανισμού σε βιταμίνη D λαμβάνεται από την υπεριώδη ακτινοβολία UVB στο δέρμα (χοληκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D<sub>3</sub>), συνεισφέροντας σημαντική ποσότητα στον οργανισμό, ενώ η διατροφή συμβάλλει σε μικρότερο βαθμό (εργοκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D<sub>2</sub>) (49). Η σύνθεση της βιταμίνης D<sub>3</sub> στο δέρμα είναι συνάρτηση της ποσότητας της ακτινοβολίας UVB που φτάνει στο χόριο, της διαθεσιμότητας της 7-DHC και της θερμότητας (θερμοκρασία σώματος).

Η δράση του ηλιακού φάσματος UVB επιτυγχάνεται αποκλειστικά στα μήκη κύματος 280–320nm. Η επαρκής ενδογενής σύνθεση ωστόσο δεν είναι μονόδρομος. Υπάρχουν παράγοντες όπως ιδιοσυγκρασιακοί και περιβαλλοντικοί που ενδέχεται να βοηθήσουν ή να εμποδίσουν αυτό το πρώτο βήμα και οι οποίοι θα αναλυθούν σε άλλο κεφάλαιο. (50).

Τους καλοκαιρινούς μήνες ή μετά από έκθεση σε τεχνητή ακτινοβολία UVB, η σύνθεση της βιταμίνης D<sub>3</sub> στο δέρμα μπορεί να είναι η κύρια πηγή βιταμίνης D. Η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D είναι απαραίτητη σε περίπτωση που η έκθεση σε UVB, είναι ελλιπής ή ανεπαρκής.

Η συγκέντρωση της D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη) παραμένει για διπλάσιο χρόνο στο αίμα από ότι η D<sub>2</sub> (εργοκαλσιφερόλη). Επίσης, μετά από σχεδόν ολική έκθεση της επιφάνειας του σώματος ενός ενήλικα σε μια ελάχιστη ερυθρική δόση υπεριώδους ακτινοβολίας, δηλαδή όταν το δέρμα αποκτά ήπιο ερύθημα (ροζ χρώμα) 24 ώρες μετά την έκθεση στον ήλιο η ποσότητα της βιταμίνης D που παράγεται ισοδυναμεί με πρόσληψη 10.000 έως 25.000 IU (51).

### 3.2 Διατροφικές πηγές

Βάσει της σύστασης της, η βιταμίνη D ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες. Διαιτητικά παρέχεται από τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως λιπαρά ψάρια, παραπροϊόντα σφάγιων (ιδιαίτερα συκώτι), κρέας και προϊόντα κρέατος (προϊόντα αλλαντοποιίας, παράγωγα κρέατος), γαλακτοκομικά προϊόντα, και κρόκο αυγού.

Τα ψάρια όπως ο σολομός, η ρέγκα, ο τόνος και η σαρδέλα, αλλά και το συκώτι ψαριών, έχουν την υψηλότερη φυσική περιεκτικότητα σε βιταμίνη D. Ίσως στην τροφική αλυσίδα των εν λόγω ψαριών να συσσωρεύονται μικροπλαγκτόν (π.χ. μικροφύκη) με βιταμίνη D<sub>3</sub> και προβιταμίνη D<sub>3</sub> (52). Επίσης η υψηλή περιεκτικότητα του κρόκου σε βιταμίνη D<sub>3</sub> σχετίζεται με το είδος σίτισης (53) (54) (55) και το χρόνο έκθεσης των ορνιθών στη UVB ακτινοβολία (56).

Η περιεκτικότητα της βιταμίνης στα προϊόντα κρέατος ποικίλλει και εξαρτάται από το περιεχόμενο της βιταμίνης D στις ζωοτροφές, την περιεκτικότητα του κρέατος σε λίπος και το γεωγραφικό πλάτος των βοσκοτόπων (55) (57). Εν αντιθέσει, τα μανιτάρια αποτελούν φυτική πηγή προέλευσης βιταμίνης D<sub>2</sub> (εργοκαλσιφερόλη). Στο τέλος του κεφαλαίου παρατίθεται πίνακας με τις κύριες διαιτητικές πηγές και την περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη D (58).

### 3.3 Εμπλουτισμός τροφών

Στην πραγματικότητα τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε βιταμίνη D είναι λίγα σε αριθμό και σε πολλές περιπτώσεις δεν καταναλώνονται από το γενικό πληθυσμό ακόμα και αν η διατροφή είναι υγιεινή και ισορροπημένη. Αποτέλεσμα είναι η διάθεση εμπλουτισμένων τροφίμων στην αγορά με διαιτητική βιταμίνη D, συνήθως γάλα, μαργαρίνη και δημητριακά πρωινού, αλλά και συμπληρώματα διατροφής. Επί του παρόντος, η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D<sub>3</sub>) και η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D<sub>2</sub>) μπορούν να προστεθούν τόσο στα τρόφιμα όσο και στα συμπληρώματα διατροφής με ασφαλή τρόπο.

Η τεχνική του εμπλουτισμού των τροφών με βιταμίνη D διασφαλίζεται νομοθετικά από ορισμένα κράτη και είναι υποχρεωτική σε κάποια τρόφιμα. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής ένωσης ο εμπλουτισμός των τροφών με βιταμίνες και άλλα ανόργανα στοιχεία και συστατικά δεν είναι υποχρεωτικός και οριοθετείται από τον Ευρωπαϊκό κανονισμό 1925/2006, που θεσπίστηκε για την προστασία του καταναλωτή και την ασφάλειά του από την κερδοσκοπία.

Εν τούτοις, οι νέες κατευθύνσεις της βιομηχανίας φαίνεται να ανταποκρίνονται στην σύγχρονη τάση του βιο-εμπλουτισμού. Πρόκειται για μια μέθοδο που ενεργεί μέσω γενετικής προσέγγισης, δηλαδή ενισχύεται η διατροφή των ζώων ή καλλιεργειών με βιταμίνη D με άμεση απόκριση στα παράγωγά τους. Από το 2013 λειτουργεί το Ευρωπαϊκό πρόγραμμα ODIN με σκοπό να αναπτύξει μια αναλυτική βάση δεδομένων των συγκεντρώσεων βιταμίνης D από κράτη – μέλη της Ευρώπης ώστε να



δημιουργηθούν διατροφικά πρωτόκολλα μέσω βιο-εμπλουτισμού σε κρέατα, ψάρια, αυγά, μανιτάρια και μαγιά (59).

**Πίνακας 2.** Διαιτητικές πηγές και περιεκτικότητα σε βιταμίνη D

Τρόφιμα	Τυπικό μέγεθος μερίδας	Περιεκτικότητα (μg) 1μg = 40 IU
<b>Ψάρια</b>		
Σολομός Ατλαντικού σε κονσέρβα	85 γρ.	17.9
Πέστροφα, μαγειρεμένη	85 γρ	16.2
Ξιφίας, μαγειρεμένος	85 γρ	14.1
Σολομός εκτροφής ροζ κονσέρβας	85 γρ	12.3
Μουρουνέλαιο	1 κουταλιά σούπας	11.3
Σκουμπρί, μαγειρεμένο	85 γρ	9.7
Τόνος, κονσερβοποιημένος σε λάδι, στραγγισμένος	85 γρ	5.7
Ρέγγα, μαγειρεμένη	85 γρ	4.6
Σαρδέλα, κονσερβοποιημένη σε λάδι, στραγγισμένη	85 γρ	4.1
Κοκκινόψαρο, μαγειρεμένο	85 γρ	3.9
Γλώσσα, μαγειρεμένη	85 γρ	3.0
<b>Μανιτάρια</b>		
Μανιτάρια, chanterelle (κανθαρέλες)	½ φλιτζάνι, ωμά	1.4
Μανιτάρια, λευκά, πορτομπέλο, πορτομπελίνι, εκτεθειμένα σε UVB	½ φλιτζάνι, ψητά	7.9
<b>Κρέας και αυγά</b>		
Χοιρινό, μαγειρεμένο (διάφορα κομμάτια)	85 γρ	0.2-2.2
Αυγό, ολόκληρο βραστό	1 μεγάλο	1,8 - 2,05
<b>Εμπλουτισμένα τρόφιμα</b>		
Γάλα, πλήρες	1 κούπα	3.2
Γιαούρτι	85 γρ	2.0-3.0
Γάλα σόγιας	1 κούπα	2.9
Ενισχυμένα δημητριακά (διάφορα)	½ -1 ¼ φλιτζάνι	0.2-2.5
Χυμός πορτοκαλιού	1 κούπα	2.5
Γάλα αμυγδάλου	1 κούπα	2.4
Μαργαρίνη	1 κουταλιά σούπας	1.5

(Ανατύπωση από: U.S Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. 2014. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 27. Available at:<http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>.)

## Κεφάλαιο 4 Μέτρηση βιταμίνης D – Συνιστώμενη πρόσληψη

### 4.1 Μετρήσιμος βιοδείκτης

Η συγκέντρωση 25(OH)D αντιπροσωπεύει τη συνολική βιταμίνη D από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία UVB (δερματική σύνθεση) και τις διατροφικές πηγές. Στον ορό, η 25(OH)D έχει χρόνο ημίσειας ζωής 13–15 ημερών και θεωρείται χρήσιμος βιοδείκτης των αποθεμάτων βιταμίνης D (και των δύο μορφών D<sub>2</sub> και D<sub>3</sub>) (60) (61).

Η μέτρηση της 25(OH)D προσδιορίζεται με πολλές μεθόδους. Ενδεικτικά χρησιμοποιούνται οι παρακάτω μέθοδοι:

- I. μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης με ανίχνευση UV (HPLC / UV)
- II. υγρή χρωματογραφία- διαδοχική φασματομετρία μάζας ( LC – MS / MS)
- III. ανοσοδοκιμασίες (ραδιοανοσοδοκιμασίες RIA, ανταγωνιστικές δοκιμασίες δέσμευσης πρωτεϊνών CPBA, ενζυμικές ανοσοπροσροφητικές δοκιμές ELISA)

Οι μέθοδοι LC – MS / MS και HPLC θεωρούνται πρότυπα δοκιμασίας και έχουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να μετρήσουν D<sub>3</sub> και D<sub>2</sub> ξεχωριστά, όπου απαιτείται σε συγκεκριμένες καταστάσεις. Η μέθοδος HPLC δεν επιλέγεται από τα εργαστήρια για μέτρηση ρουτίνας, διότι θεωρείται δύσχρηστη.

### 4.2 Ενδείξεις μέτρησης βιταμίνης D

Το σύνολο του πληθυσμού προς το παρόν δεν υποβάλλεται προληπτικά σε μέτρηση της 25(OH)D, καθώς δεν έχει αποδεχτεί ότι υπάρχει όφελος σε σχέση με το κόστος για την υγεία. Υπάρχουν, όμως άτομα που ανήκουν σε ειδικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο υποβιταμίνωσης και εδώ ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D συνεισφέρει θετικά.

Έτσι, άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με γλυκορτικοειδή, αντικά και αντιπηκτικά, που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης, παχυσαρκία, ηπατική ανεπάρκεια, νοσήματα των νεφρών, εγκυμονούσες και θηλάζουσες γυναίκες, κληρονομικές παθήσεις (ραχίτιδες από μετάλλαξη του γονιδίου) και επίκτητες παθήσεις (ογκογενής οστεομαλακία, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, κοκκιωματώδεις νόσοι) πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο των συγκεντρώσεων 25(OH)D για πρόληψη της υποβιταμίνωσης.

Άλλοι παράγοντες που καθιστούν την ανάγκη μέτρησης της βιταμίνης D αναγκαία περιγράφονται αναλυτικά σε άλλο κεφάλαιο.

### 4.3 Επίπεδα συγκεντρώσεων βιταμίνης D

Οργανισμοί τόσο από την άλλη άκρη του Ατλαντικού, όσο και της Ευρώπης με μικρές διαφορές και αποκλίσεις μεταξύ των προτεινόμενων ορίων (cut-offs) ορίζουν ως φυσιολογική τιμή της κυκλοφορούσας στο αίμα βιταμίνης D τα 25 ng /mL (59) (62) (63) (64) (65). Οι τιμές συγκέντρωσης ορού 25(OH)D, που καθορίζουν τα επίπεδα έλλειψης, ανεπάρκειας και επάρκειας φαίνονται παρακάτω (πίνακας 3).

Η επιτροπή του Ινστιτούτου Ιατρικής (IOM) μετά από επισκόπηση βάσεων δεδομένων κατέληξε πρακτικά στο συμπέρασμα ότι όλα τα άτομα έχουν επάρκεια όταν η συγκέντρωση ορού 25(OH)D είναι  $\geq 20$  ng / mL, το οποίο καλύπτει τις ανάγκες του 97,5% του πληθυσμού.

Οι αντιστοιχίες των μονάδων μέτρησης της βιταμίνης D είναι οι εξής:

- I. 1  $\mu\text{g}$  = 2.5 nmol
- II. 1  $\mu\text{g}$  = 40 IU International Units - Διεθνείς Μονάδες
- III. 1 ng / mL = 2.5 nmol / L

**Πίνακας 3.** Κατηγοριοποίηση ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D σε διάφορες ομάδες

Κατάσταση Βιταμίνης D	Συγκεντρώσεις 25(OH)D ng / mL
Σοβαρή έλλειψη	< 5 ng/mL
Ελαφρά προς μέτρια έλλειψη	5-15 ng/mL
Ανεπάρκεια	16-20 ng/mL
Σχετική ανεπάρκεια	20-25 ng/mL
Επάρκεια	> 25 ng/mL
Τοξικότητα	>150 ng/mL

### 4.3 Συνιστώμενη πρόσληψη

Σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EFSA) τα διαθέσιμα στοιχεία δεν επιτρέπουν τον καθορισμό συγκεκριμένων Μέσων Απαιτήσεων (Average Requirements, ARs) και Προσλήψεων Αναφοράς του Πληθυσμού (Population Reference Intakes, PRIs), αλλά συστήνει γενικές οδηγίες για Επαρκείς Προσλήψεις (Adequate Intakes, AIs) για όλες τις ομάδες πληθυσμού (πίνακας 4).

Για τους ενήλικες καθορίζεται ως Επαρκής Προσλήψη (AI) βιταμίνης D τα 15μg / ημέρα (600IU). Αυτή η τιμή βασίζεται μετά από ανάλυση ενός προσαρμοσμένου μοντέλου μετα-παλινδρόμησης με στόχο η πλειοψηφία του ενήλικου πληθυσμού να επιτύχει συγκέντρωση ορού 25(OH)D κοντά ή πάνω από τον στόχο των 50nmol / L (20 ng/mL).

Για τα παιδιά ηλικίας 1-17 ετών, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλαζουσών, καθορίζεται ως Επαρκής Προσλήψη (AI) βιταμίνης D τα 15μg / ημέρα (600IU). Ενώ, για τα βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών, καθορίζονται τα 10μg / ημέρα (400IU), λαμβάνοντας υπόψη τέσσερις πρόσφατες κλινικές δοκιμές σχετικά με την ευνοϊκή επίδραση συμπληρωματικής βιταμίνης D σε βρέφη που θηλάζουν.

Ωστόσο, το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ, το Σκανδιναβικό Συμβούλιο Υπουργών και το Συμβούλιο Υγείας των Κάτω Χωρών συστήνουν την πρόσληψη των 20μg / ημέρα (800IU) για άτομα ηλικίας 71 ετών και άνω. Αντίθετα χώρες όπως οι Γερμανία, Αυστρία και Ελβετία δημοσίευσαν από κοινού δεδομένα και σύσταση για ημερήσια πρόσληψη 20μg / ημέρα (800IU) βιταμίνης D για όλες τις ηλικιακές ομάδες άνω των 19 ετών στις οποίες απουσιάζει η ενδογενής σύνθεση βιταμίνης D.

Η διαφορά μεταξύ της προτεινόμενης τιμής αναφοράς και της συνηθισμένης τιμής πρόσληψης βιταμίνης D που είναι τα 2-4 μg / ημέρα θεωρητικά καλύπτεται εύκολα με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D (66).

**Πίνακας 4.** Σύνοψη των προτάσεων διατροφικών τιμών πρόσληψης βιταμίνης D ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα

Ηλικία	Επαρκής Πρόσληψη, Adequate Intake (AI) (μg/ημέρα)
7-11 μηνών	10
1-3 χρονών	15(α)
4-6 χρονών	15(α)
7-10 χρονών	15(α)
11-14 χρονών	15(α)
15-17 χρονών	15(α)
≥ 18 χρονών (β)	15(α)

(α) Υπό συνθήκες υποτιθέμενης ελάχιστης δερματικής σύνθεσης βιταμίνης D. Παρουσία ενδογενούς σύνθεσης δερματικής βιταμίνης D, η απαίτηση για διατροφική βιταμίνη D είναι χαμηλότερη ή μπορεί να είναι ακόμη και μηδενική. (β) Συμπεριλαμβάνεται η εγκυμοσύνη και η γαλουχία. (Ανατύπωση από: EFSA)

## Κεφάλαιο 5 Επίδραση στην υγεία

### 5.1 Περίσσεια βιταμίνης D

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες και πειράματα σε διάφορα είδη ζώων για τη συστηματική υπερδοσολόγηση βιταμίνης D. Και ενώ, μετά από κατάποση υψηλών φαρμακολογικών δόσεων βιταμίνης D (π.χ. 125-1.000 µg / ημέρα) για περίοδο τουλάχιστον ένα μήνα η συγκέντρωση της 25(OH)D<sub>3</sub> και των μεταβολιτών της (24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> και 25(OH)D<sub>3</sub>-26,23-λακτόνη) αυξάνεται, παρόλα αυτά η συγκέντρωση της δραστικής 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> παραμένει αμετάβλητη ή ακόμη και μειωμένη.

Αποτελέσματα μελετών σε χοίρους και αγελάδες γαλακτοπαραγωγής υποδηλώνουν ότι το νεφρικό ένζυμο CYP27B1 είναι πραγματικά απενεργοποιημένο. Η προσοχή λοιπόν επικεντρώνεται στα επίπεδα των άλλων μεταβολιτών της βιταμίνης D. Η τοξικότητα σχετίζεται με το όριο πλάσματος ορού 25(OH)D, καθώς σε υψηλές συγκεντρώσεις (> 88 ng /mL) μπορεί να οδηγήσουν σε υπερασβεστιαμία (ασβεστοποίηση των μαλακών ιστών) και επακόλουθη νεφρική και καρδιαγγειακή βλάβη (67).

Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο δεν οδηγεί σε τοξικότητα, επειδή όπως είπαμε μπορεί να ενεργοποιηθεί διαδικασία ισομερισμού σε 2 άλλα βιολογικά ανενεργά προϊόντα, τη λουμιστερόλη και την ταχυστερόλη. Αυτός ο εναλλακτικός φωτοϊσομερισμός μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας και αυξημένης παραγωγής προβιταμίνης D<sub>3</sub>, λόγω παρατεταμένης έκθεσης στην UVB. Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D μέσω τροφών είναι επίσης πρακτικά απίθανο να προκαλέσει τοξικότητα. Αντίθετα, είναι πολύ πιθανό η τοξικότητα να συμβεί από την υψηλή πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν βιταμίνη D (68).

### 5.2 Ανεπάρκεια βιταμίνης D

#### 5.2.1 Συνέπειες στον οστικό μεταβολισμό

Τα κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης D εκδηλώνονται με ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλακία στους ενήλικες. Και τα δύο προκαλούνται από τη διαταραχή της αναδιαμόρφωσης του οστίτη ιστού από την αναποτελεσματική απορρόφηση του διαιτητικού ασβεστίου και του φωσφόρου, που σχετίζονται με την αύξηση της συγκέντρωσης PTH στον ορό για την πρόληψη της υπασβεστιαμίας.

Η ραχίτιδα χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην δομή του σκελετού (κρανιακές παραμορφώσεις, επιβραδυμένη ανάπτυξη), αντίστοιχες ακτινολογικές αλλαγές (διεύρυνση των μεταφυσιακών πλακών,

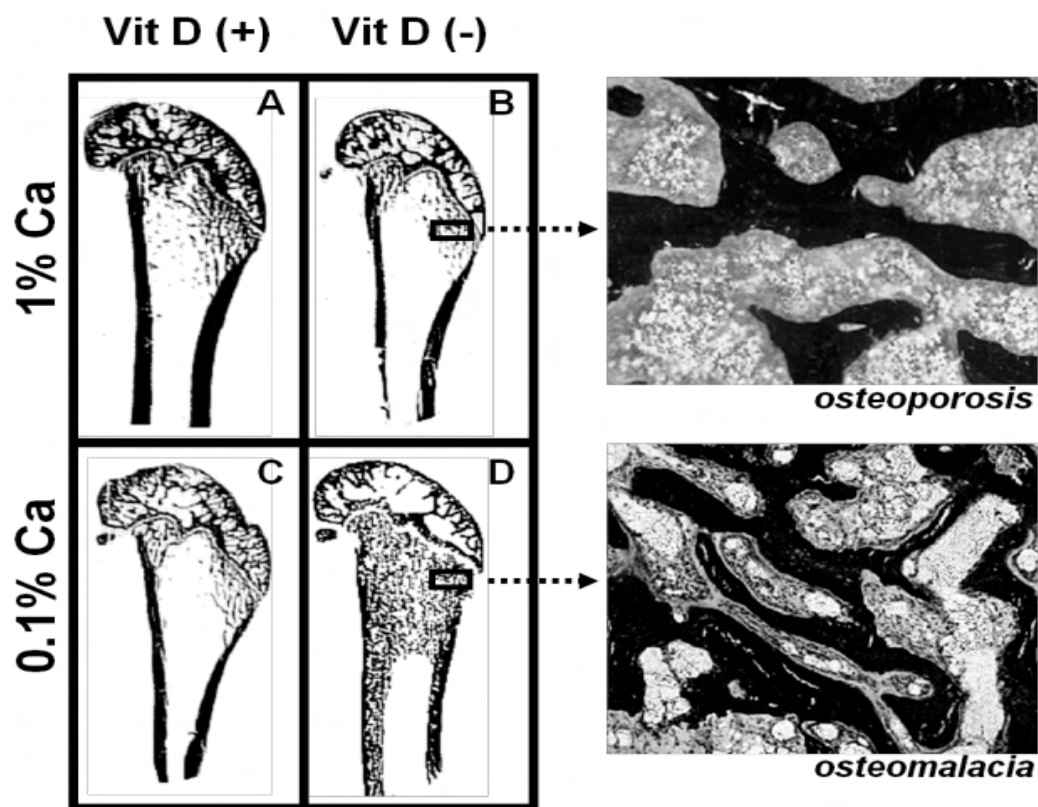
παραμορφώσεις-σαν να έχει μετακινηθεί ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης), ενώ εργαστηριακά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) στον ορό (69).

Η οστεομαλακία χαρακτηρίζεται από αυξημένη απορρόφηση των οστών και καταστολή της νέας οστεοποίησης, ενώ η συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό συχνά ανευρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων (2,25-2,6 mmol/L) παρά την ανεπαρκή δόμηση των οστών (70).

Τα κλινικά συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης D στους ενήλικες είναι λιγότερο έντονα από ό, τι στα παιδιά και χαρακτηρίζονται από διάχυτο πόνο στους μύες, στα οστά και από συχνά κατάγματα ακόμα και στην μικρή σχετικά δράση μηχανικής δύναμης-πτώσης.

Ο μυϊκός πόνος και η αδυναμία (μυοπάθεια) που συνοδεύουν τα σκελετικά συμπτώματα σε ηλικιωμένους ενήλικες μπορεί να συμβάλουν στην κακή φυσική απόδοση, τον αυξημένο κίνδυνο πτώσης και τον υψηλότερο κίνδυνο δημιουργίας οστικών καταγμάτων.

Η παρατεταμένη ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) και προδιαθέτει τα ηλικιωμένα άτομα και ιδιαιτέρως τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση για οστεοπόρωση μια κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής μάζας και της ποιότητας των οστών και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, κυρίως στο αντιβράχιο, τους σπονδύλους και το ισχίο. Επίσης, η υποβιταμίνωση αυξάνει και τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) προκαλώντας δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που αποτελεί αιτία εμφάνισης οστεοπόρωσης με το πέρασμα του χρόνου.(εικόνα 6) (71).



**Εικόνα 6.** Διαμήκη τομές (χρώση Von Kossa) Sprague-Dawley μηρού αρουραίου ηλικίας 9 μηνών μετά από 3 μήνες σίτισης είτε Α. 1% ασβέστιο / 20 IU βιταμίνης D<sub>3</sub>/ ημέρα, Β. 1% ασβέστιο / 0 IU βιταμίνη D<sub>3</sub>/ ημέρα, Γ. 0,1% ασβέστιο / 20 IU βιταμίνη D<sub>3</sub>/ ημέρα, Δ. 0,1% ασβέστιο / 0 IU βιταμίνη D<sub>3</sub>/ ημέρα. Το υψηλό δοκιδωτό οστό με οστεομαλακία (Δ) είναι εμφανές, σε αντίθεση με τον μειωμένο όγκο δοκιδωτού οστού (Β και Γ) σε σύγκριση με το (Α). (Ανατύπωση από: Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. Clin Biochem Rev. 2010 Nov;31(4):129-38.)

### 5.2.2 Εξωσκελετικές συνέπειες

Υπάρχουν διαθέσιμες πολυάριθμες μελέτες που συνδέουν την έλλειψη βιταμίνης D με ένα ευρύ φάσμα ασθενειών και προσπάθεια να βρεθεί συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος ορού 25(OH)D και της καλής υγείας.

Η έλλειψη βιταμίνης D έχει βρεθεί να είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους πληθυσμούς, που κατοικούν σε υψηλά γεωγραφικά πλάτη, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, του προστάτη, του μαστού και πολλών άλλων καρκίνων. Η διαβίωση επίσης, σε αυτά τα μέρη σχετίζεται

με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας και υπέρταση. Επιπλέον, είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη σχιζοφρένειας και κατάθλιψης.

Επίσης, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 (T2D), οι οποίες αποτελούν και τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας (72) (73).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και πρόωρων γεννήσεων (51). Άλλες πάλι έρευνες των τελευταίων ετών αναφέρουν ότι η έλλειψη της βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης γρίπης και άλλων λοιμώξεων του αναπνευστικού το χειμώνα καθώς και του άσθματος (74).

Αν και ο βιβλιογραφικός κατάλογος των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ υγείας και βιταμίνης D είναι μακρύς δεν είναι ακόμη δυνατό να χαρακτηούν καθολικά αναγνωρισμένες διαιτητικές συστάσεις για την πρόσληψη βιταμίνης D και των αποτελεσμάτων στη διατήρηση της υγείας, εκτός από την υγεία των οστών.

### **5.3 Γονίδιο VDR - πολυμορφισμοί**

Τα τελευταία χρόνια γίνεται συχνά λόγος για τους πολυμορφισμούς. Ένας πολυμορφισμός είναι μια γενετική διαφοροποίηση, δηλαδή μια παραλλαγή της δομής του υποδοχέα και εμφανίζεται τουλάχιστον στο 1% του πληθυσμού. Υπάρχουν μερικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα βιταμίνης D που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα να εμποδίζεται μερικώς η λειτουργικότητα του και επομένως η ικανότητα πρόσδεσης της βιταμίνης D σε αυτόν.

Οι μεταλλάξεις υφίστανται σε διάφορα μέρη του γονιδίου. Συχνά δημιουργούν ή καταργούν θέσεις των περιοριστικών ενζύμων, που χρησιμεύουν για την αποκοπή του DNA. Έτσι μέσω της διαδικασίας *splicing* παράγονται τελικά θραύσματα DNA διαφορετικού μήκους, τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν με ηλεκτροφόρηση για την οποία χρησιμοποιείται ο όρος Περιοριστικοί Πολυμορφισμοί Θραύσης Μήκους, (RFLPs). Παραδείγματα περιοριστικών ενζύμων αποτελούν τα *Tru9I*, *TaqI*, *BsmI* και *ApaI* (εικόνα 7). Όλα τα RFLPs βρίσκονται στη θέση μεταξύ 8 και 9 εξονίων του γονιδίου σε μια περιοχή με άγνωστη λειτουργία (17).

Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα, (*genome-wide association study GWAS*) στην οποία συμμετείχαν περίπου 30.000 άτομα από 15 μελέτες κοόρτης στην Ευρώπη, τον Καναδά και τις Ηνωμένες Πολιτείες επιβεβαιώνει την ύπαρξη των πολυμορφισμών αυτών (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*).

Παραλλαγές κοντά σε γονίδια εμπλέκονται σε μονοπάτια για τη σύνθεση χοληστερόλης, της υδροξυλίωσης και της μεταφοράς βιταμίνης D. Η γενετική διαφοροποίηση σε αυτούς τους τόπους

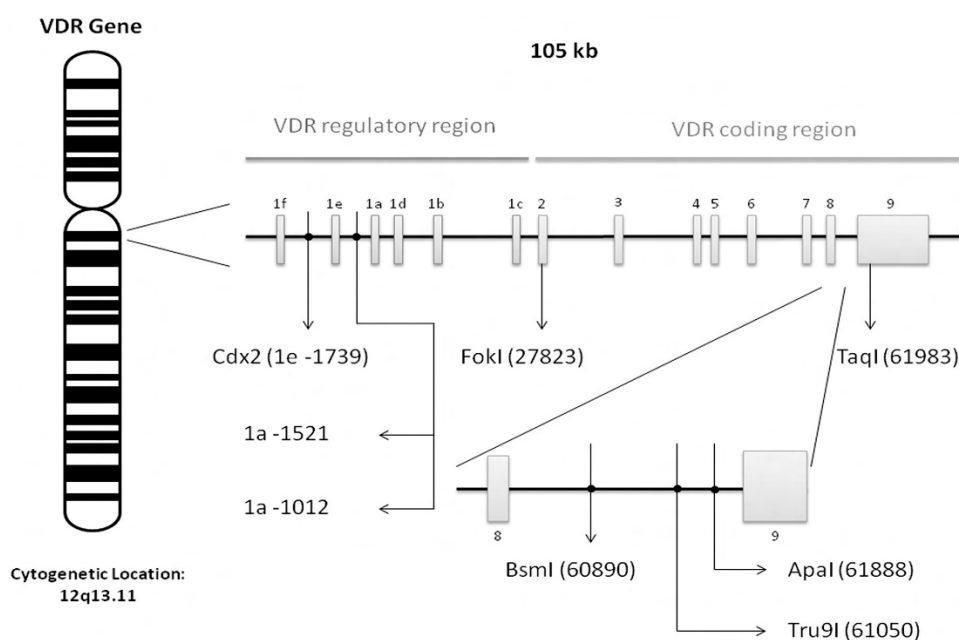


φαίνεται να υπερισχύει στα άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή. Μεταλλάξεις στο ένζυμο αναγωγή 7 της δεϋδροχοληστερόλης, (7-DHCR7) σε συνδυασμό με τη μειωμένη δραστηριότητα του γονιδίου, παρατηρούνται στο σπάνιο σύνδρομο Smith – Lemli – Opitz (75).

Το γονίδιο CYP2R1 κωδικοποιεί το υπεύθυνο ένζυμο για την πρώτη υδροξυλίωση της βιταμίνης D στο ήπαρ. Η παραλλαγή αυτή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D σε ανθρώπους, που φέρουν τη γενετική τροποποίηση. (76) (77).

Επιπλέον, το γονίδιο CYP24A1 κωδικοποιεί το ένζυμο 24-υδροξυλάση, το οποίο καταλύει την αποικοδόμηση τόσο της 25(OH)D όσο και της 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Η αντίδραση είναι σημαντική για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης 1,25(OH)<sub>2</sub>D στο νεφρό και σε άλλους ιστούς (78). Η απενεργοποίηση του προκαλεί ιδιοπαθή βρεφική υπερασβεστιαμία, ενώ έχει συσχετισθεί και με άλλες υπερασβεστιαμικές καταστάσεις, προκαλώντας νεφρολιθίαση και νεφροκαλκίνωση (79).

Με την πειραματική προσέγγιση της αλληλούχισης έχουν βρεθεί αρκετοί νέοι πολυμορφισμοί, όπως ο Cdx2. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός αναπτύσσει και διαφοροποιεί τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου VDR στο έντερο (80).



**Εικόνα 7.** Θέση και δομή των πολυμορφισμών γονιδίων του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) (Ανατύπωση από: Reis GV, Gontijo NA, Rodrigues KF, Alves MT, Ferreira CN, Gomes KB. Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: A systematic review. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017 Mar;43(3):436-46).

## Κεφάλαιο 6 Επιπολασμός υποβιταμίνωσης D – Παράγοντες κινδύνου

### 6.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D τα τελευταία χρόνια είναι όλο και πιο συχνό εύρημα και έχει καταστεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας (έλλειψης) ορού 25(OH)D < 30 nmol / L σε χώρες όπως τις ΗΠΑ και τον Καναδά κυμαίνεται στα 5,9% και 7,4% αντίστοιχα. Αντίθετα, για ανεπάρκεια ορού 25(OH)D < 50 nmol / L ο μέσος ετήσιος επιπολασμός ανέρχεται σε 24,0% και 36,8% για τα αντίστοιχα κράτη. Τα δείγματα αντλούνται από μεγάλες εθνικές μελέτες, εφαρμόζοντας πρωτόκολλα που αναπτύχθηκαν από το Πρόγραμμα Τυποποίησης Βιταμίνης D (Vitamin D Standardization Program, VDSP), υπό την καθοδήγηση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institutes of Health, NIH). Αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό, όπου τα χαμηλά επίπεδα ορού 25(OH)D υπερτερούν στην παιδική ηλικία και πιθανώς και στους ηλικιωμένους (81).

Στην Ευρώπη αντίστοιχα η εκτίμηση της βιταμίνης D είναι 13% για σοβαρή ανεπάρκεια και 40,4% για μερική ανεπάρκεια. Οι εκτιμήσεις αυτές βασίζονται σε μια συλλογή 14 ερευνών, που συγκεντρώθηκαν στα πλαίσια του έργου ODIN. Και, ενώ το έργο περιελάμβανε εθνικές τυποποιημένες μελέτες σύμφωνα με το VDSP από την Ιρλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τη Γερμανία, υπήρχαν πολύ λίγα εθνικά αντιπροσωπευτικά δείγματα διαθέσιμα για τις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Αυτό περιορίζει τη δυνατότητα να εκτιμηθεί πλήρως ο επιπολασμός της έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης D στην περιοχή της Μεσογείου (82). Πρέπει ακόμα να τονιστεί ότι τα προαναφερθέντα δεδομένα βάσει των μέσων ετήσιων εκτιμήσεων στον γενικό πληθυσμό, δεν καταγράφουν τις διαφορές ανά εθνικότητα σε αυτές τις περιοχές, οι οποίες ενδέχεται να είναι σημαντικές. Βέβαια, από αυτές τις πρώτες διεθνείς τυποποιημένες εκτιμήσεις επιπολασμού των επιπέδων της βιταμίνης D παρέχονται έγκυρες αποδείξεις ότι η ανεπάρκεια είναι ευρέως διαδεδομένη σε ολόκληρη την Ευρώπη, σε ποσοστά που καθιστούν ως σοβαρό το πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, βασιζόμενο όχι, μόνο στις μεταβολικές ασθένειες των οστών, αλλά και σε άλλες δυνητικές επιπτώσεις για την υγεία (83).

Επίσης, ανησυχητικές είναι και οι εκτιμήσεις στις αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα, τα οποία δεν ήταν τυποποιημένα, υπήρχαν ωστόσο αξιόπιστα στοιχεία, η πιθανότητα ύπαρξης σοβαρής ανεπάρκειας 25(OH)D < 25-30 nmol / L κάλυπτε περισσότερο από το 20% του συνολικού πληθυσμού ή υποομάδων πληθυσμού στη Μογγολία, την Ινδία, το Πακιστάν, το Αφγανιστάν και την Τυνησία. Ο επιπολασμός της έλλειψης ορού 25(OH)D < 25 nmol / L στην πυκνοκατοικημένη Ινδία ανέρχεται σε ποσοστό 31% στα παιδιά και 56–65% στους ηλικιωμένους. Γενικά από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι περίπου μισό δισεκατομμύριο Ινδών έχει έλλειψη βιταμίνης D.

Επιπλέον, εκτός από την Ασία και Μέση Ανατολή ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D είναι υψηλός και στην Αφρική, καθώς και μεταξύ των μεταναστών, οι οποίοι προέρχονται από αυτές τις περιοχές, αλλά ζουν σε χώρες με μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη (84). Όλες αυτές οι επιδημιολογικές μελέτες τείνουν στο συμπέρασμα ότι περίπου ο μισός πληθυσμός τη γης εμφανίζει κάποιο βαθμό ανεπάρκειας βιταμίνης D.

## 6.2 Επιπολασμός στην Εγκυμοσύνη – Θηλασμό

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της φυσιολογικής εμβρυϊκής σκελετικής ανάπτυξης και παροχής της απαιτούμενης βιταμίνης D στα βρέφη. Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης των μελετών για τη βιταμίνης D στις χώρες της Νότιας Ευρώπης ανέφεραν ότι η εκτίμηση του μέσου επιπολασμού της 25(OH)D < 25 nmol / L σε νεογνά / βρέφη για όλες τις εποχές ήταν περίπου 20%. Επιπλέον, στην Ελλάδα, την Ισπανία και την Ιταλία ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης D < 50 nmol/L κυμάνθηκε από 7-78% για νεογνά / βρέφη και από 20-67% για μητέρες, ενώ στην Τουρκία ήταν 90-100% μεταξύ μητέρων - νεογνών / βρεφών (85).

Από μια άλλη εργασία που μελετήθηκαν 123 υγιή ζευγάρια μητέρας-νεογέννητου από δημόσιο νοσοκομείο της ηλιόλουστης περιοχής των Αθηνών προκύπτει ότι τα επίπεδα 25(OH)D της μητέρας ήταν 16,4 ng / mL σημαντικά χαμηλότερα από τις συγκεντρώσεις 25(OH)D στο φλεβικό αίμα του ομφάλιου λώρου που ήταν 20,4 ng / mL (86).

Παρομοίως σε μια παρόμοια εργασία στην Ιρλανδία, σε μελέτη των επιπέδων της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε όλη τη διάρκεια του χρόνου κύησης και λίγο μετά τη γέννα 30 γυναίκες εξετάστηκαν μεταξύ 15ης εβδομάδας κύησης και 2ου μήνα μετά τον τοκετό και απεδείχθη ότι η μέση συνολική συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό μειώθηκε σημαντικά μεταξύ της 20ης και 36ης εβδομάδας κύησης από 51,0 σε 37,4 nmol / L (87).

## 6.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι ανεπάρκειες των θρεπτικών συστατικών είναι συνήθως αποτέλεσμα διατροφικής ανεπάρκειας, μειωμένης απορρόφησης, αυξημένης απαίτησης ή αυξημένης απέκκρισης. Μια ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβεί όταν η συνήθης πρόσληψη είναι χαμηλότερη από τα συνιστώμενα επίπεδα με την πάροδο του χρόνου, ή όταν η έκθεση στο ηλιακό φως είναι περιορισμένη, ή τα νεφρά δεν μπορούν να μετατρέψουν την 25(OH)D στην ενεργή μορφή, ή η απορρόφηση της βιταμίνης D από το πεπτικό σύστημα είναι ανεπαρκής. Επιπλέον, οτιδήποτε παρεμβαίνει στη διείσδυση της ακτινοβολίας UVB στο δέρμα θα επηρεάσει τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D (πίνακας 5) (88).

**Πίνακας 5.** Παράγοντες μείωσης μεταφοράς της ηλιακής ακτινοβολίας UVB στην επιφάνεια της γης ή διείσδυσης στο δέρμα

<i>Περιβαλλοντικοί</i>	<i>Προσωπικοί</i>	<i>Συμπεριφορικοί</i>
Αυξημένη γωνία ηλιακού ζενίθ	Αυξημένη μελάγχρωση του δέρματος	Αυξημένη κάλυψη δέρματος με ρούχα
Αυξημένο γεωγραφικό πλάτος	Μειωμένη επιδερμίδα 7 - συγκέντρωση DHC (γήρανση, θύματα εγκαυμάτων)	Χρήση αντηλιακού
Εποχή (χειμώνας)		Εργασιακό περιβάλλον
Αυξημένος χρόνος από το ηλιακό μεσημέρι (πρωί, απόγευμα)		Μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε εξωτερικούς χώρους
Χαμηλότερο υψόμετρο		Συμπεριφορά έκθεσης στον ήλιο
Αυξημένες συγκεντρώσεις όζοντος		Κάπνισμα
Αυξημένη ρύπανση (αερολύματα)		
Παχύτερο κάλυμμα με σύννεφα		
Αυξημένη ανάκλαση των γύρω επιφανειών (χιόνι)		

### 6.3.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Στην πραγματικότητα η πορεία της ηλιακής ακτινοβολίας UVB μέχρι την επιφάνεια της γης δεν είναι τόσο απλή δεδομένου ότι ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθιστούν αδύνατη τη διάθεση της προς την επιφάνεια του δέρματος. Η δερματική σύνθεση της προ-βιταμίνης D3 σχετίζεται με την αλλαγή της γωνίας του ηλιακού ζενίθ (Solar Zenith Angle, SZA). Το SZA είναι η γωνία μεταξύ του τοπικού κατακόρυφου (zenith) και της θέσης του ήλιου στον ουρανό ανά πάσα στιγμή της μέρας. Εξαιτίας, της καθημερινής περιστροφής της γης γύρω από τον άξονα της και η περιφοράς της γύρω από τον ήλιο το SZA αλλάζει συνεχώς. Μεγαλύτερη τιμή SZA, δηλαδή, όταν ο ήλιος είναι πιο μακριά από το υψηλότερο (κάθετο) σημείο του ουρανού, σημαίνει ότι η υπεριώδης ακτινοβολία θα ταξιδέψει διαμέσου μεγαλύτερης ποσότητας ατμόσφαιρας, συναντώντας περισσότερο όζον και άλλα σωματίδια,

με αποτέλεσμα η ποσότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας, που τελικά θα φτάσει στην επιφάνεια του πλανήτη να είναι μειωμένη. Η τιμή της SZA είναι συνήθως μικρότερη κοντά στον ισημερινό και αυξάνεται προς τους πόλους της γης (49).

Όταν η γωνία ζενίθ (SZA) αυξάνεται κατά τη διάρκεια του χειμώνα, όπως και νωρίς το πρωί και αργά το απόγευμα η σύνθεση της βιταμίνης D<sub>3</sub> ελαχιστοποιείται, ή σχεδόν μηδενίζεται. Άρα, βασικοί παράγοντες όπως η εποχή, το γεωγραφικό πλάτος και η ώρα της ημέρας, σχετίζονται με την αλλαγή της γωνίας του ηλιακού ζενίθ (SZA) και καθορίζουν εάν η ακτινοβολία UVB είναι επαρκής και συνεχόμενα διαθέσιμη για να διεγείρει τη δερματική σύνθεση της προ-βιταμίνης D<sub>3</sub>.

Σε σχέση με το γεωγραφικό πλάτος οι χώρες, που βρίσκονται πιο κοντά στον ισημερινό της γης, λαμβάνουν περισσότερο ηλιακό φως UVB σε σύγκριση με αυτές, οι οποίες βρίσκονται πιο κοντά στους πόλους (89). Συνεπώς, οι κάτοικοι, που ζουν σε περιοχές με απόκλιση από τον ισημερινό από το βόρειο γεωγραφικό πλάτος ή νότιο γεωγραφικό πλάτος 33° (μοίρες), κατά τη διάρκεια του χειμώνα δεν συνθέτουν επαρκή ποσότητα βιταμίνης D από την έκθεση τους στον ήλιο.

Για αυτό, σύμφωνα με μελέτες οι πληθυσμοί, που κατοικούν στις χώρες της νότιας Ευρώπης σε γεωγραφικό πλάτος 35-45 Β συμπεριλαμβανομένου και της Ελλάδας, οι οποίοι λαμβάνουν περίπου τις ίδιες δόσεις ηλιακής ακτινοβολίας UVB έχουν σταθερά χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό σχεδόν όλες οι ηλικιακές ομάδες τον χειμώνα και τους ανοιξιάτικους μήνες όταν υπάρχει εξάντληση των αποθηκών 25(OH)D (82).

Εκτός των άλλων ο ρυθμός σύνθεσης της βιταμίνης D εξαρτάται και από την ώρα της ημέρας. Νωρίς το πρωί και αργά το απόγευμα η γωνία zenith είναι πιο λοξή παρόμοια με το χειμερινό φως και άρα, η σύνθεση της βιταμίνης D<sub>3</sub> στο δέρμα πριν από τις 10 π.μ. και μετά τις 3 μ.μ. είναι πολύ λίγη, ακόμη και τη θερινή ώρα (90).

### *6.3.2 Προσωπικοί παράγοντες*

Η μελανίνη είναι η φυσική χρωστική του δέρματος, η οποία δρα σαν φίλτρο κατά της υπεριώδους ακτινοβολίας και τα άτομα με αυξημένη μελανίνη, άρα σκούρο δέρμα εμφανίζουν συνήθως χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα με μαύρο ή πολύ σκούρο μαύρο χρώμα δέρματος χρειαζόταν μεγαλύτερη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, για να παραχθούν παρόμοια επίπεδα προβιταμίνης D<sub>3</sub> συγκριτικά με τα άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα (91).

Στα ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D και σε άτομα με ηλικία άνω των ενενήντα ετών η εποχιακή διακύμανση πλέον δείχνει να μην έχει σημασία. Αν και παράγοντες όπως η ελλιπής έκθεση στον ήλιο, η μειωμένη κατανάλωση τροφής και η δυσσπορόφηση επιδρούν στη μειωμένη βιοσύνθεση βιταμίνης D, η βιοδιαθεσιμότητα της 7-DHC επίσης εξασθενεί καθώς ο

άνθρωπος περνά στην τρίτη ηλικία της ζωής του. Τέλος, οι ουλές που σχηματίζονται από εγκαύματα άνω του 40% της επιφάνειας του σώματος επηρεάζουν σημαντικά την παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα (92) (93) (94).

### *6.3.3 Συμπεριφορικοί παράγοντες*

Ο χρόνος έκθεσης στον ήλιο, που απαιτείται για να παραχθεί ικανοποιητική ποσότητα βιταμίνης D, δεν έχει οριστεί απόλυτα. Η σωστή εφαρμογή των αντηλιακών προϊόντων μπορεί να αποτρέψει την βλάβη στο δέρμα από την υπεριώδη ακτινοβολία, αλλά εμποδίζει την ηλιακή ακτινοβολία UVB να συνθέσει βιταμίνη D στο δέρμα.

Η εφαρμογή του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), ενός κοινού συστατικού στα αντηλιακά, έχει βρεθεί ότι εμποδίζει τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης D. Το ίδιο γίνεται και με την εφαρμογή της αιθανόλης ή της αιθανόλης με 5% PABA. Παρόλο, που δεν υπάρχει πληθώρα μελετών για να εξακριβώσουν τη σωστή χρήση του αντηλιακού σε σχέση με την επαρκή παραγωγή βιταμίνης D, το σίγουρο είναι ότι η υπερβολική χρήση τους σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης D στο δέρμα (95).

Όταν υπάρχει ανάγκη για πρόληψη από την ηλιακή ακτινοβολία UVB αυτή μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους, είτε αποφεύγοντας εντελώς την έκθεση στον ήλιο (παραμονή σε εσωτερικό χώρο), είτε φορώντας ρούχα, ή εφαρμόζοντας αντηλιακό προϊόν.

Επιτακτική είναι όμως η υιοθέτηση της φωτοπροστατευτικής συμπεριφοράς σε ορισμένες ομάδες ανθρώπων με πολύ σοβαρές αντιδράσεις από το ηλιακό φως. Λόγω της φωτοευαισθησίας πολλοί ασθενείς, που πάσχουν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο, αποφεύγουν ενεργά τον ήλιο. Μελέτη έδειξε σε αυτούς τους ασθενείς ότι η φωτοευαισθησία ήταν η δεύτερη ισχυρότερη παράμετρος μετά τη νεφρική νόσο που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα 25(OH)D. Τα άτομα που παρουσιάζουν πιο έντονα τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ήλιου χρειάζεται να λάβουν πιθανώς και μεγαλύτερες προφυλάξεις για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης τους στον ήλιο, άρα αναμένεται να έχουν και χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Άλλη μια κρίσιμη ομάδα ατόμων είναι οι λήπτες μοσχευμάτων, καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του δέρματος. Λαμβάνοντας υπόψη του σημαντικού αυτού κινδύνου οι μεταμοσχευμένοι τηρούν πρωτόκολλο υγείας και ελαχιστοποιούν την έκθεσή τους στον ήλιο. Υπάρχουν επίσης, άλλες σπανιότερες παθήσεις, όπως η μελαγχρωματική ξηροδερμία και το σύνδρομο βασικού κυττάρου που απαιτείται αυστηρή φωτοπροστασία με αποτέλεσμα να υπάρχουν και εδώ συχνά άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό (96) (97).

Υπάρχουν όμως και άλλοι τρόποι συμπεριφοράς έκθεσης στον ήλιο εκτός από την υποχρεωτική αποφυγή. Δεδομένα ερευνών έδειξαν μια τάση προς την έκθεση στο ηλιακό φως, χρησιμοποιώντας τις

ξαπλώστρες και αναζητώντας προορισμούς για ηλιόλουστες διακοπές, η οποία συσχετίστηκε θετικά με την επάρκεια της 25(OH)D στον ορό. Επίσης, θα ανέμενε κανείς ότι άτομα που εργάζονται στον ήλιο, όπως ναυαγοσώστες και αγρότες να έχουν γενικά υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D με μέση συγκέντρωση βιταμίνης μεταξύ 54 και 65 ng / mL (98). Όμως, παλαιότερες μελέτες στον Ελληνικό Πληθυσμό δείχνουν ότι άτομα που ζουν σε αγροτικές περιοχές έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνη D σε σχέση με τον αστικό πληθυσμό, που εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα άτομα που μελετήθηκαν ήταν στην πλειοψηφία τους αγρότες, οι οποίοι έχουν την τάση να καλύπτουν όλο το σώμα τους με ρούχα, όταν βρίσκονται στην ύπαιθρο, ακόμη και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού (13).

Είναι κατανοητό ότι η ενδυμασία επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ικανότητα απορρόφησης της ακτινοβολίας από το δέρμα. Ο ρουχισμός αποτελεί ένα πρόσθετο εμπόδιο από μόνο του (99). Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η ένδειξη UPF Ultraviolet Protection Factor στα υφάσματα, ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας και της ικανότητα απορρόφησης των υφασμάτων έναντι του ήλιου. Δηλαδή, υποδεικνύει πόση από την υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου διαπερνά ένα ύφασμα και επομένως είναι ικανή να φτάσει στο δέρμα. Ένα ύφασμα με βαθμολογία 50 σημαίνει ότι θα επιτρέψει να περάσει μόνο το 1/50 των ακτινών UV του ήλιου. Αυτό σημαίνει ότι το ύφασμα θα μειώσει σημαντικά την έκθεση του δέρματος στην ακτινοβολία, επειδή θα περάσει μόνο το 2% των ακτινών UV. Η σφιχτή ύφανση και το αυξημένο πάχος του υφάσματος έχουν  $UPF \geq 50$ , ενώ ένα ελαφρύ λευκό βαμβακερό ή λινό μπλουζάκι μπορεί να έχει  $UPF < 10$ . Οι συνθετικές ίνες και το βαμβάκι που δεν έχει υποστεί λεύκανση, αλλά είναι βαμμένο με σκούρο χρώμα, είναι τα πιο γνωστά ευρέως υφάσματα που εμποδίζουν τη διείσδυση της υπεριώδους ακτινοβολίας και την δράση της στο δέρμα (100). Επομένως, οι στρατιωτικές στολές που ράβονται από τέτοιου είδους υφάσματα, λογικά δεν θα πρέπει να επιτρέπουν την έκθεση του δέρματος σε σημαντικό ποσοστό UVB.

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών που διεξήχθησαν σε ορισμένα Κράτη όπως το Ισραήλ, Σαουδική Αραβία, Ινδία, Ιορδανία και Κουβέιτ έδειξαν αυξημένη ανεπάρκεια βιταμίνης D. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν ενδεχομένως σε αυτά τα χαμηλά επίπεδα, όπως η παραδοσιακή ενδυμασία των κατοίκων και ιδίως των γυναικών που καλύπτει σχεδόν πλήρως το σώμα τους, η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης μέσω της διατροφής και οι μεγάλες ποσότητες σκόνης στην ατμόσφαιρα (8) (9) (10) (12). Παρόμοια συμπεράσματα διαπιστώνονται και σε παλαιότερες έρευνες στον Ελληνικό Πληθυσμό. Οι άνθρωποι που ζούσαν στην ύπαιθρο είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σχέση με τον αστικό πληθυσμό, ακόμα και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την ενδυμασία των αγροτών οι οποίοι καλύπτουν σχεδόν όλο το σώμα τους όταν εργάζονται για πολλές ώρες στην ύπαιθρο (13). Όπως, επίσης και στους μοναχούς και κληρικούς η ασκητική ενδυμασία (ράσα) μπορεί να εμποδίσει την επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (11).

Μεταξύ άλλων φαίνεται ότι και η σωματοδομή μπορεί να επηρεάσει τη συγκέντρωση της 25(OH)D. Αποτελέσματα μελετών αναφέρουν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων 25(OH)D και του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) Οι μηχανισμοί για αυτήν τη σχέση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Έχουν ειπωθεί θεωρίες όπως η «παγίδευση» της βιταμίνης D στους ιστούς, ιδιαίτερα στον λιπώδη ιστό, σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, μια ογκομετρική αραίωση της βιταμίνης D σε παχύσαρκα άτομα και τέλος μια μεταβαλλόμενη συμπεριφορά των παχύσαρκων ατόμων με αποτέλεσμα λιγότερη δερματική σύνθεση βιταμίνης D στο δέρμα (101) (102) Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης προκαλεί άνοδο της συγκέντρωσης 25(OH)D σε χρόνο περίπου 6 εβδομάδων γεγονός που υποδηλώνει μια ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της αποδόμησης της 25(OH)D του ορού (103).

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό είναι το κάπνισμα. Μια τυχαιοποιημένη έρευνα σε υγιείς άνδρες, ηλικίας μεταξύ 20-50 ετών στην Ελληνική επικράτεια ανέδειξε το κάπνισμα ως το μόνο σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, μεταξύ των δοκιμασμένων μεταβλητών (ΔΜΣ, ηλικία, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ και πρόσληψη ασβεστίου). Η αιτία ύπαρξης αυτής της αρνητικής συσχέτισης θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί με το λιγότερο υγιεινό τρόπο ζωής (λιγότερη σωματική δραστηριότητα, κατανάλωση αλκοόλ και κακές διατροφικές συνήθειες) των ατόμων αυτών που οδηγούν σε μειωμένη έκθεση στον ήλιο και συνεπώς λιγότερη σύνθεση βιταμίνης D. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στον ορό των καπνιστών σχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση στον ορό από παράγωγα μεταβολισμού της naphthalene (μεταβολίτης στον καπνό των τσιγάρων), όπως οι τετραλόνες οι οποίες αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP27A1 (104). Η σχέση φαίνεται να είναι γραμμική μεταξύ της συγκέντρωσης της 25(OH)D του ορού και της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D. Το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ διαπίστωσε μια απότομη αύξηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D με πρόσληψη βιταμίνης D έως 25μg/ημέρα και μια πιο αργή, πιο επίπεδη απόκριση όταν καταναλώθηκαν 25μg/ημέρα ή περισσότερο (60).



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιταμίνη D όπως αναφέραμε είναι βασικό μεταβολικό συστατικό, απολύτως απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών και διαφόρων άλλων οργάνων. Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται από διαιτητικές πηγές (βιταμίνη D<sub>2</sub>) αλλά παράλληλα μπορεί να παραχθεί και από τον οργανισμό. Η φυσιολογική τιμή της κυκλοφορούσας στο αίμα βιταμίνης D είναι τα 25 nmol/L. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D τα τελευταία χρόνια είναι όλο και πιο συχνό εύρημα και έχει καταστεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2D), οι οποίες αποτελούν και τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Μέχρι σήμερα δεν είναι απολύτως εξακριβωμένο πόση πρέπει να είναι η έκθεση στον ήλιο έτσι ώστε να παραχθεί ικανοποιητική ποσότητα βιταμίνης D. Είναι γενικά γνωστό ότι όλα τα σημεία του δέρματος έχουν την ίδια ικανότητα παραγωγής βιταμίνης D. Επίσης, η δυνατότητα απορρόφησης μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Μελέτες επίσης, έχουν επισημάνει ότι ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού έχει, ειδικά το χειμώνα, ανεπάρκεια βιταμίνης D ακόμα και σε χώρες που έχουν ηλιοφάνεια. Επίσης, είναι γνωστό ότι η υπερβολική χρήση αντηλιακών μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή της βιταμίνης D από το δέρμα.

Είναι γνωστό ότι η ικανότητα απορρόφησης ακτινοβολίας από το δέρμα επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την ενδυμασία (σκουρόχρωμα ή ανοιχτόχρωμα, μερική ή σχεδόν πλήρης κάλυψη του δέρματος κλπ.) Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες δείχνουν ότι σε ορισμένες ομάδες ατόμων, όπως οι μοναχοί ή σε ορισμένα Κράτη όπως Σαουδική Αραβία, Ινδία, Ιορδανία υπάρχει αυξημένο ποσοστό ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D, παρά την αυξημένη ηλιοφάνεια και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ασκιτική ενδυμασία (ιερατικά άμφια), ή η παραδοσιακή ενδυμασία των κατοίκων αυτών των περιοχών και ιδίως των γυναικών (καλύπτεται πλήρως ή σχεδόν πλήρως το σώμα τους) μπορεί να εμποδίσει την επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.

Παλαιότερες μελέτες επίσης ακόμη και στον Ελληνικό Πληθυσμό δείχνουν ότι άτομα που ζουν σε αγροτικές περιοχές έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνη D σε σχέση με τον αστικό πληθυσμό που εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα άτομα που μελετήθηκαν ήταν στην πλειοψηφία τους αγρότες, οι οποίοι καλύπτουν όλο το σώμα τους με ρούχα, όταν βρίσκονται στο ύπαιθρο, ακόμη και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού.

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με βάση τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών ότι το είδος της ενδυμασίας μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση ηλιακής ακτινοβολίας, άρα και την ικανότητα ενδογενούς παραγωγής βιταμίνης D, και δεδομένου ότι οι στρατιωτικοί είναι ομάδα πληθυσμού που ενδυματολογικά σχεδόν καθημερινά φορούν σκουρόχρωμες-χακί ενδυμασίες που εμποδίζουν την έκθεση στον ήλιο,

Σκοπός της μελέτης μας είναι να προσδιορίσουμε τα επίπεδα της βιταμίνης D στους στρατιωτικούς, να συγκριθούν με άλλες πληθυσμιακές ομάδες προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ τους.

## ΑΤΟΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο προσδιορισμός 25-OHvitD έγινε σε ένστολο πληθυσμό διαφόρων μονάδων της **Μακεδονίας**. Συγκεκριμένα έγινε συλλογή ορού από 477 άτομα. Η Ομάδα αυτή αποτελούνταν από 373 άνδρες και 102 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας  $39.8 \pm 7$  έτη). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που καταγράφηκαν για τα άτομα αυτά ήταν: ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, BMI, περίμετρος μέσης, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, επίπεδα HDL χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων και λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, ή άλλων σκευασμάτων που περιέχουν βιταμίνη D (πχ. μουρουνέλαιο). Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη σύντομη έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (IPAQ), το οποίο αξιολογεί τρεις τύπους δραστηριοτήτων: περπάτημα, δραστηριότητες μέτριας έντασης και δραστηριότητες έντονης έντασης (105). Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν με το IPAQ υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σύμφωνα με τις οδηγίες που ταξινομούν τη σωματική δραστηριότητα κάθε συμμετέχοντος ως χαμηλή, μέτρια ή υψηλή (106). Ο βαθμός έκθεσης στον ήλιο εκτιμήθηκε ως αυτοαναφερόμενος χρόνος, που αφιερώνεται καθημερινά στον ήλιο κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, τις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα και καταγράφεται σε 1 ώρα ή λιγότερο στην κατηγορία "Λίγο", 2 ώρες στην κατηγορία "Αρκετά", 3-4 ώρες στην κατηγορία "Πολύ" και > 5 ώρες στην κατηγορία "Πάρα πολύ" που ξοδεύονται στον ήλιο μεταξύ 10 π.μ. και 4 μ.μ. (107). Τα δημογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 1.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο προσδιορισμός των επιπέδων 25-OH βιταμίνης D έγινε με την χρήση εμπορικά διαθέσιμης ανταγωνιστικής ELISA (Euroimmun), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Πιο αναλυτικά, αρχικά γίνεται αραιώση (αραιώση 1/200), τόσο των βαθμονομητών (calibrators, δηλαδή διαλυμάτων με γνωστή συγκέντρωση 25-OHvitD) όσο και των προς εξέταση δειγμάτων σε ειδικό διάλυμα στο

οποίο έχει επίσης προστεθεί βιοτινισμένη 25-OH βιταμίνη D και προστίθενται στα φρεάτια της μικροπλάκας (microplate wells), που είναι επικαλυμένα με αντι-25-OH βιταμίνη D αντισώματα, όπου και επωάζονται για χρονικό διάστημα 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου. Κατά την διάρκεια της επώασης η άγνωστη ποσότητα 25-OH βιταμίνης D του προς εξέταση δείγματος και η γνωστή ποσότητα της βιοτινισμένης 25-OH βιταμίνης D ανταγωνίζονται για τις θέσεις σύνδεσης αντισώματος στα φρεάτια της μικροπλάκας. Ακολουθεί βήμα πλύσεων με ρυθμιστικό διάλυμα (3 φορές επί πέντε λεπτά). Με τον τρόπο αυτό απομακρύνεται η μη δεσμευθείσα ποσότητα 25-OH βιταμίνη D.

**Πίνακας 6.** Δημογραφικοί παράμετροι των 477 ατόμων που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

n=477	(%)
Φύλο, (%)*	
Άνδρες	373 (78.5)
Γυναίκες	102 (21.5)
Ηλικία (μέσος όρος ± SD)	39.8 ± 7
Βάρος (μέσος όρος ± SD) (Kg)	85.2 ± 16.5
Ύψος (μέσος όρος ± SD) (cm)	180 ± 10
BMI (μέσος όρος ± SD)	27.2 ± 4.4
Υπέρταση (%)	
Ναι	40 (8.4)
Όχι	437 (91.6)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	
Ναι	13 (2.7)
Όχι	464 (97.3)
Υπερλιπιδαιμία (%)	
Ναι	70 (14.7)
Όχι	407 (85.3)
Επίπεδα HDL-c (%)	
Αυξημένα	44 (9.2)
Όχι	433(90.8)
Επίπεδα τριγλυκεριδίων (%)	
Αυξημένα	27 (5.7)
Όχι	450 (94.3)
Περίμετρος μέσης (μέσος όρος ± SD) (cm)	91.7 ± 13.9
Εβδομαδιαία φυσική δραστηριότητα ***	
Χαμηλή	61 (13)
Μέτρια	152 (32.4)
Υψηλή	256 (54.6)
Λήψη συμπληρωμάτων VitD (%)	
Ναι	451 (94.5)
Όχι	26 (5.5)
Λήψη συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν VitD (**)	
Ναι	48 (10.1)
Όχι	428 (89.9)
Λήψη συμπληρωμάτων VitD ή που εμπεριέχουν VitD (%)	

Ναι	66 (13.8)
Όχι	411(86.2)
Έκθεση στον ήλιο (%****	
Λίγο	94(33.7)
Αρκετά	158(56.6)
Πολύ	20 (7.2)
Πάρα πολύ	7 (2.5)
VitD (μέσος όρος ± SD) (μg/dL)	24.9 ± 10.6

\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 2 άτομα; \*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 1 άτομο \*\*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 8 άτομα \*\*\*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 198 άτομα; Abbreviations: SD: standard Deviation; BMI: Body Mass Intex; ; ns: non significant.

Ακολουθεί δεύτερο στάδιο επώασης των μικροφρεατίων με ένζυμο υπεροξειδάσης, το οποίο είναι συζευγμένο με στρεπταβιδίνη (peroxidase-labelled streptavidin), ουσία με χαρακτηριστική ικανότητα να προσδένεται πάνω σε μόρια βιοτίνης με αποτέλεσμα την δημιουργία συμπλόκου.

Η επώαση πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου για χρονικό διάστημα 30 λεπτών Η διαδικασία πλύσης επαναλαμβάνεται όπως προηγουμένως και ακολουθεί ένα τρίτο στάδιο επώασης, με ειδικό χρωμογόνο-TMB (3,3', 5,5;-tetramethylbenzidine), το οποίο υπό την δράση του ενζύμου της υπεροξειδάσης μετατρέπεται σε έγχρωμο προϊόν. Η χρονική διάρκεια επώασης στο τρίτο αυτό στάδιο είναι 15 λεπτά. Ακολουθεί τερματισμός της αντίδρασης με ειδικό stop solution (διαλύμα 0.16M sulfuric acid). Τα αποτελέσματα διαβάζονται χρησιμοποιώντας ELISA reader σε μήκος κύματος 450 nm και μήκος κύματος αναφοράς τα 620 nm. Με βάση τις τιμές απορροφήσεων των calibrators κατασκευάζεται καμπύλη αναφοράς από την οποία και γίνεται υπολογισμός των συγκεντώσεων 25-OH βιταμίνης D στα δείγματα που μελετήθηκαν με βάση τις τιμές απορροφήσεων τους. Με βάση την αρχή της μεθόδου (ανταγωντιστική ELISA) η ένταση του χρώματος (άρα και της απορρόφησης) είναι αντιστρόφως ανάλογη με την περιεκτικότητα 25-OH βιταμίνης D στο προς εξέταση δείγμα.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα ποιοτικά δεδομένα και χαρακτηριστικά των ατόμων που μελετήθηκαν εκφράστηκαν και ως ποσοστά (%). Τα ποσοτικά δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή, ενώ οι διαφορές μεταξύ των επιπέδων της κάθε παραμέτρου από τη μέση τιμή εκφράστηκαν ως την τυπική απόκλιση (SD). Διαφορές μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των διαφόρων παραμέτρων ελέχθησαν μέσω *t*-test, one-way analysis of variance (ANOVA) και Pearson correlation. Κάθε τιμή *p* μικρότερη, ή ίση του 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με SPSS v 20.0 και οι γραφικές παραστάσεις με Graph Pad Prism Software 5.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης D που προσδιορίστηκε στο δείγμα μας ήταν  $24.9 \pm 10.6$   $\mu\text{g/ml}$ .

### Συσχέτιση με δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων

Εν συνεχεία έγινε συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τις δημογραφικές και εργαστηριακές παραμέτρους των ατόμων που ήταν διαθέσιμες. Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D ήταν στατιστικώς πιο αυξημένα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες ( $25.7 \pm 11.1 / 21.8 \pm 7.9$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,017$ ) (εικόνα 8) σε άτομα με πιο αυξημένη περίμετρο μέσης ( $p<0.001$   $r= 0.168$ ) (εικόνα 9) και σε άτομα με πιο αυξημένη έκθεση στον ήλιο ( $p=0.012$ ) (εικόνα 11). Τα συνολικά αποτελέσματα φαίνονται συγκεντρωτικά στους πίνακες 7,8 και 9. Η εικόνα 8 παρουσιάζει τα συνολικά αποτελέσματα στους άνδρες και στις γυναίκες ξεχωριστά. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της βιταμίνης D όταν έγινε συσχέτιση με την ύπαρξη, ή όχι ιστορικού, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, μειωμένης HDL καθώς και τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων vitD ή συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν βιταμίνη D. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται συγκεντρωτικά στις εικόνες 12 και 13.

**Πίνακας 7.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων που μελετήθηκαν (n=477)

n=477	mean $\pm$ SD	p value
Φύλο, (%) Άνδρες Γυναίκες	$25.7 \pm 11.1$ $21.8 \pm 7.9$	0.017
Υπέρταση (%) Ναι Όχι	$25 \pm 10.3$ $24.9 \pm 10.6$	ns
Σακχαρώδης διαβήτης (%) Ναι Όχι	$27.5 \pm 10.2$ $24.8 \pm 10.6$	ns
Υπερλιπιδαιμία (%)Ναι/Όχι	$25.1 \pm 11.2 / 24.9 \pm 10.5$	ns
Επίπεδα HDL-c (%)Αυξημένα/Όχι	$23.6 \pm 11.1 / 25 \pm 10.6$	ns
Επίπεδα τριγλυκεριδίων (%)Αυξημένα/Όχι	$23.6 \pm 11 / 25 \pm 10.6$	ns
Εβδομαδιαία φυσική δραστηριότητα (min)***: Χαμηλή Μέτρια Υψηλή		ns
Λήψη συμπληρωμάτων VitD (%) Ναι	$22.7 \pm 8.8$ $25 \pm 10.7$	ns

Οχι		
Λήψη συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν VitD (%)**		ns
Ναι		
Οχι	23.9 ± 10.6	
	5 ± 10.6	
Λήψη συμπληρωμάτων VitD ή που εμπεριέχουν VitD (%)		ns
Ναι	24.4 ± 10.1	
Οχι	25 ± 10.7	
Έκθεση στον ήλιο (%)****		0.012
Λίγο	32.7 ± 9.4	
Αρκετά	29.2 ± 9.7	
Πολύ	33.4 ± 12.4	
Πάρα πολύ	32.6 ± 10.6	

\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 2 άτομα; \*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 1 άτομο \*\*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 8 άτομα \*\*\*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 198 άτομα; Abbreviations: SD: standard Deviation; BMI: Body Mass Intex; ; ns: non significant. .

**Πίνακας 8.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τις ποσοτικές παραμέτρους των ατόμων που μελετήθηκαν (n=477)

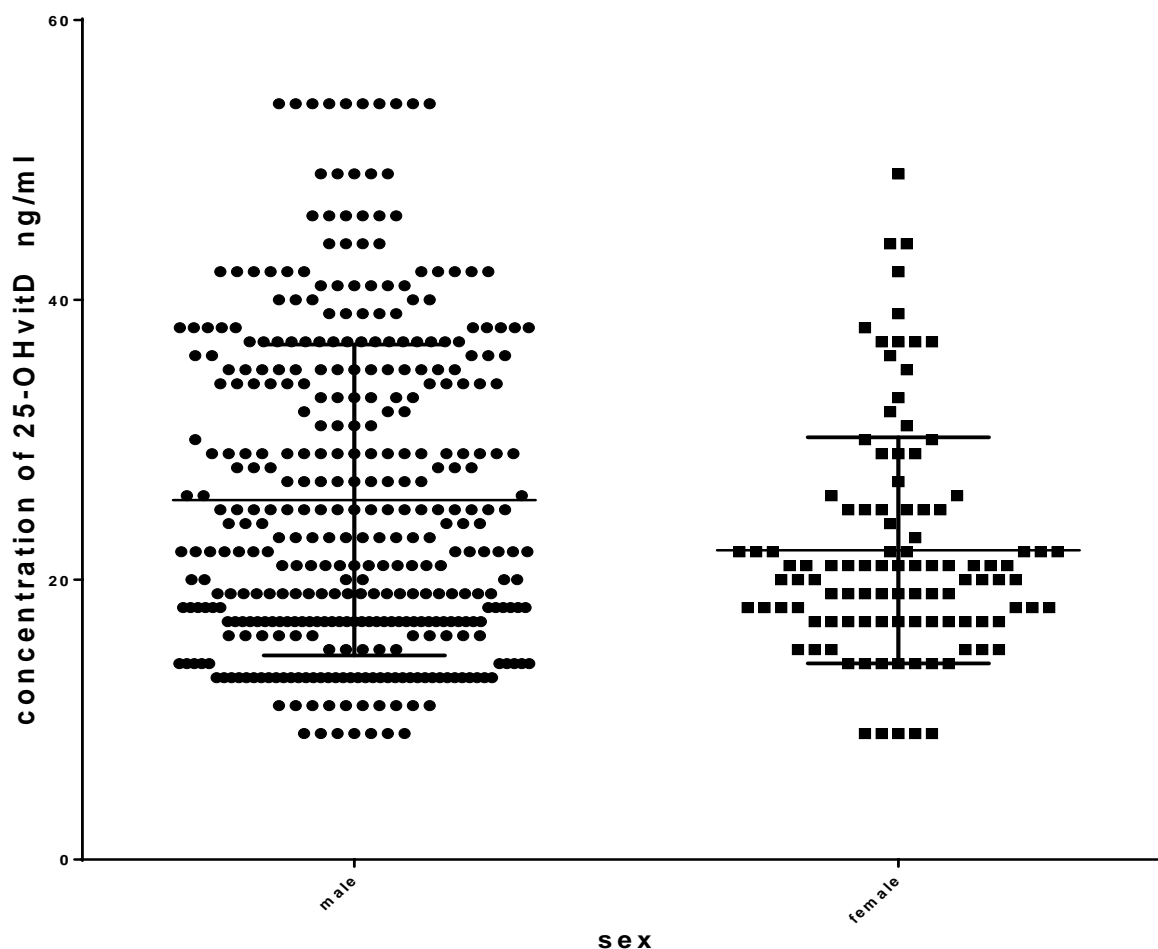
n=477	r value	p value
Ηλικία (έτη)	ns	ns
Βάρος (Kg)	ns	ns
Ύψος (cm)	ns	ns
BMI	ns	ns
Περίμετρος μέσης (cm)	0.168	<0.001

### Επίπεδα βιταμίνης D στους άνδρες

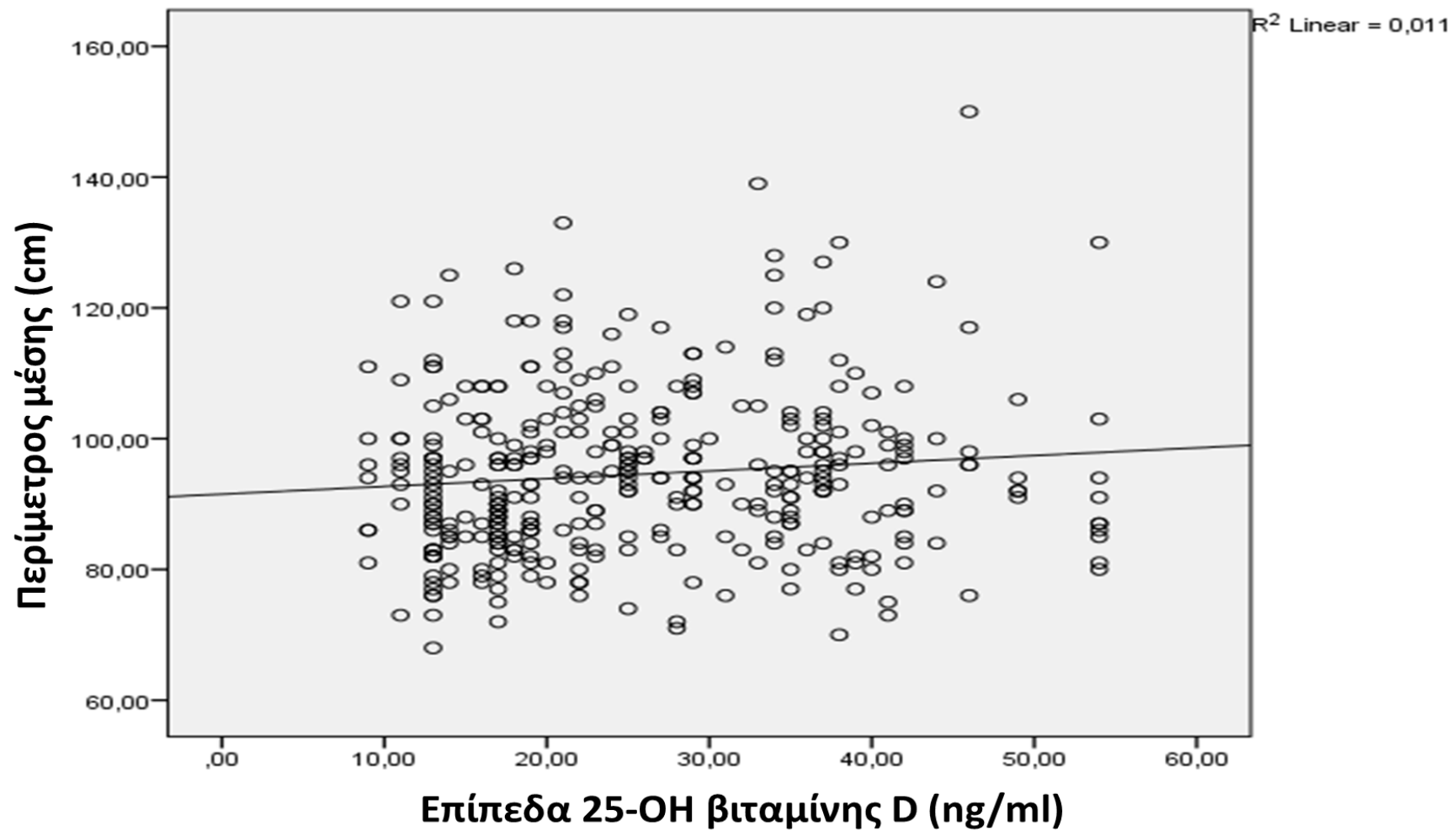
Δεδομένου ότι με βάση την αρχική στατιστική επεξεργασία κατά την οποία βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά των επιπέδων βιταμίνης D μεταξύ ανδρών και γυναικών, έγινε επιμέρους στατιστική ανάλυση, χωρίζοντας τα άτομα της μελέτης μας σε δύο υποομάδες.

Στην υποομάδα των ανδρών που αποτελείται από 373 άτομα, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι στατιστικώς πιο αυξημένα σε άτομα με αυξημένη περίμετρο μέσης ( $p < 0.001$   $r = 0.168$ ). Επιπρόσθετα, υπήρχε διαφορά με βάση το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας καθώς επίσης και με βάση το βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Πιο συγκεκριμένα, όσο μικρότερο ήταν το επίπεδο της

φυσικής δραστηριότητας, τόσο πιο μειωμένα ήταν τα επίπεδα της βιταμίνης D ( $p=0.042$ ). Σε ότι αφορά τον βαθμό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία τα άτομα που δήλωσαν «πολύ» ως βαθμό έκθεσης στον ήλιο είχαν πιο αυξημένα επίπεδα σε σχέση με τα άτομα που δήλωσαν «αρκετά» ( $p=0.028$ ). Στις υπόλοιπες συσχετίσεις δεν βρέθηκε καμιά στατιστικώς σημαντική διαφορά. Τα συνολικά αποτελέσματα φαίνονται συγκεντρωτικά στους πίνακες 9 και 10 και στις εικόνες 14 έως 18.

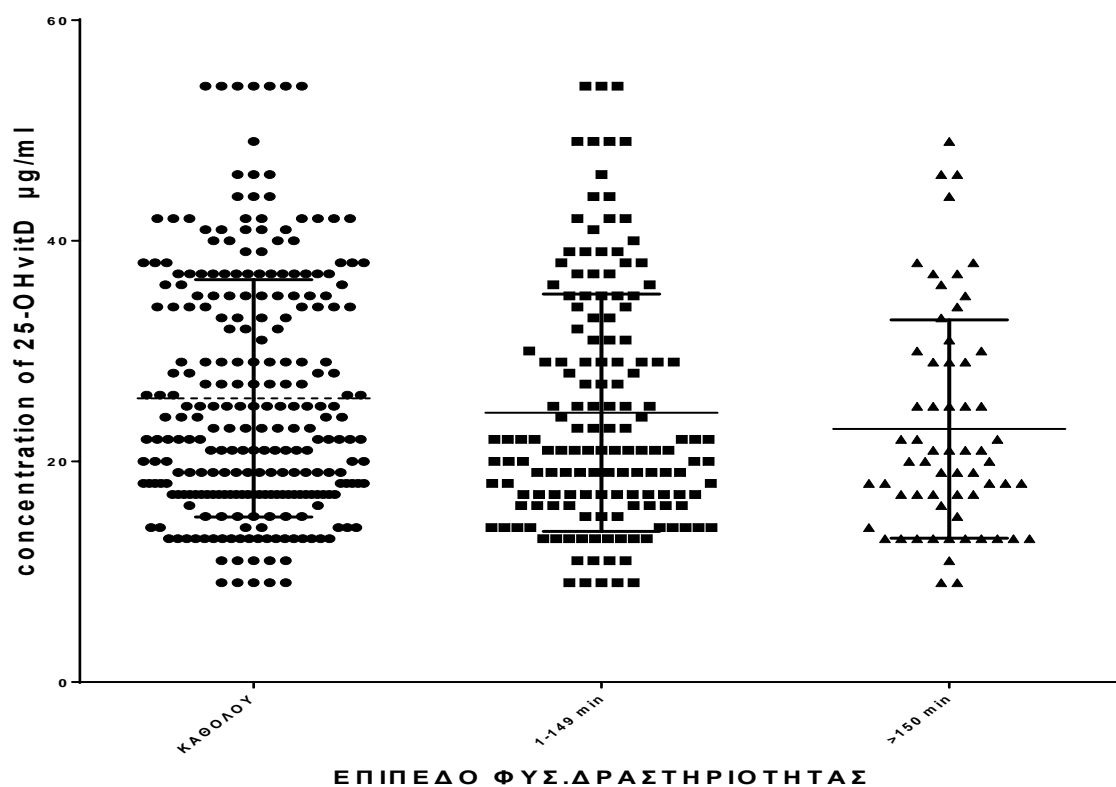


**Εικόνα 8.** Scatter blot που παρουσιάζει τα συνολικά αποτελέσματα μέτρησης των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D στους άνδρες ( $n=373$ ) και στις γυναίκες ( $n=104$ ). Σε κάθε ομάδα επισημαίνεται με γραμμές η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D, πιο υψηλότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες ( $25.7 \pm 11.1$  /  $21.8 \pm 7.9$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,017$ ).

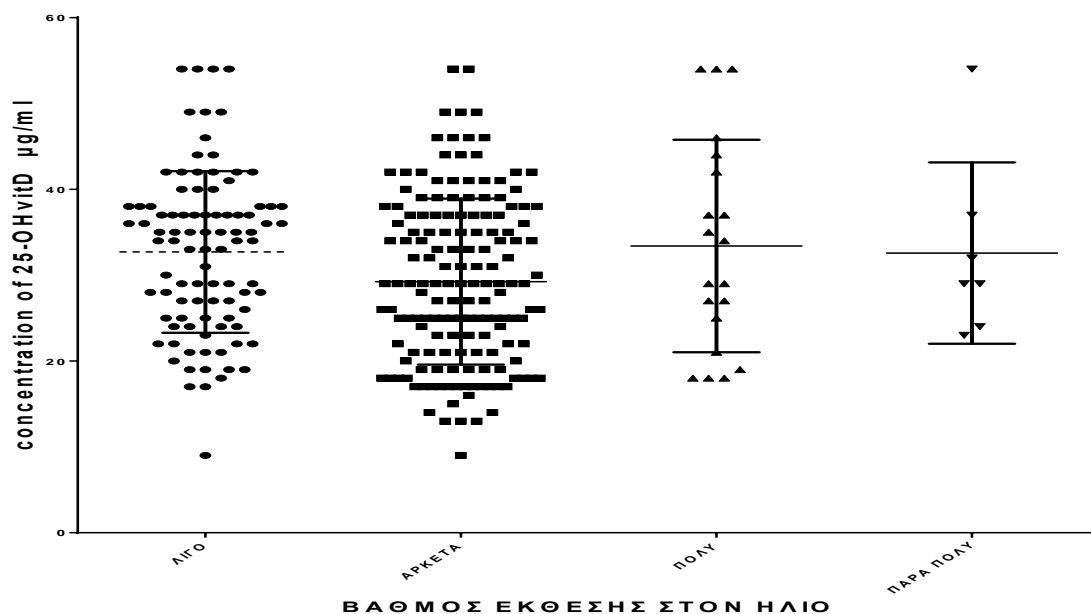


**Εικόνα 9.** Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D και της περιμέτρου μέσης στα άτομα της μελέτης. Παρατηρείται μια στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δύο παραμέτρων ( $p < 0.001$   $r = 0.168$ ).

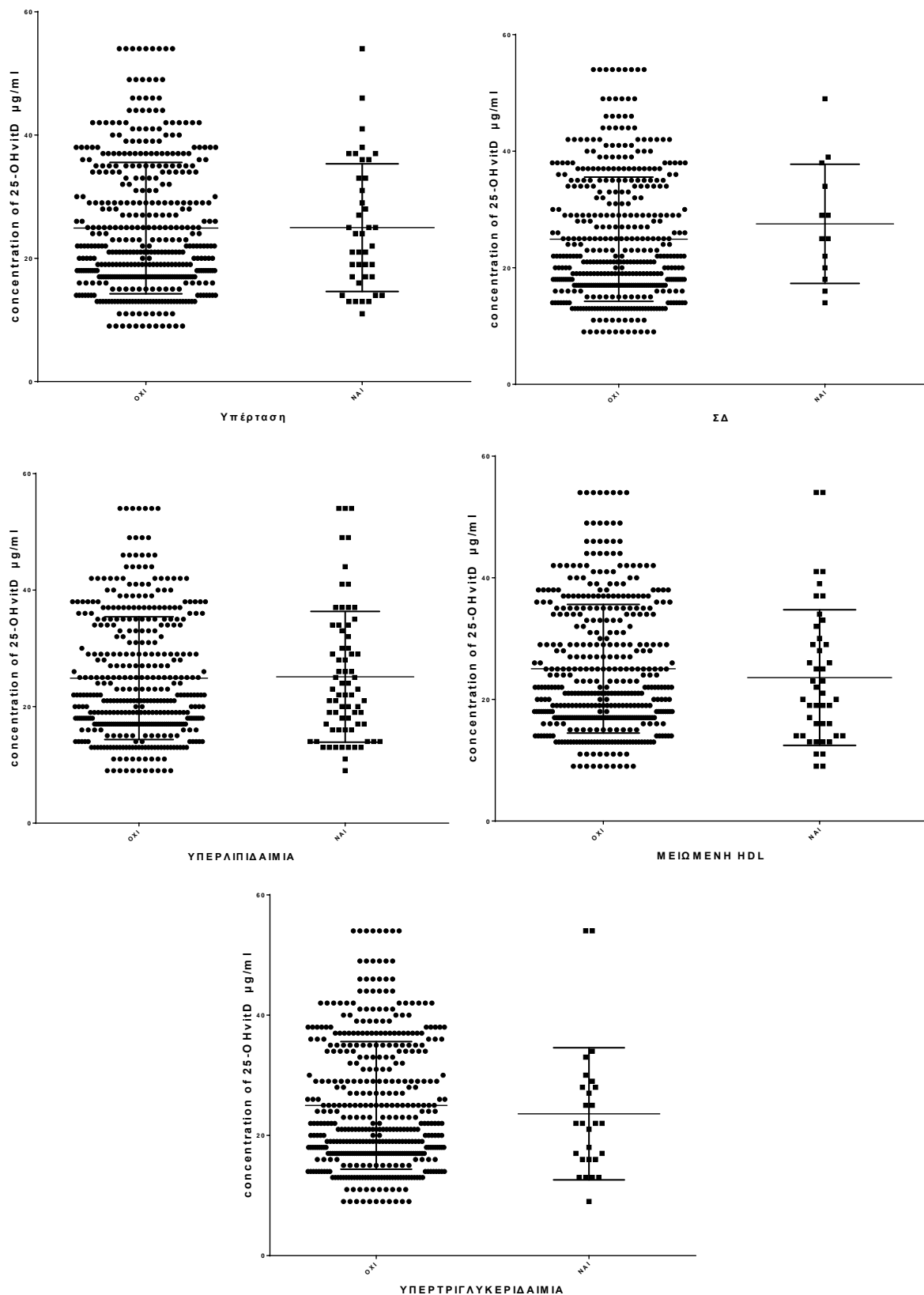




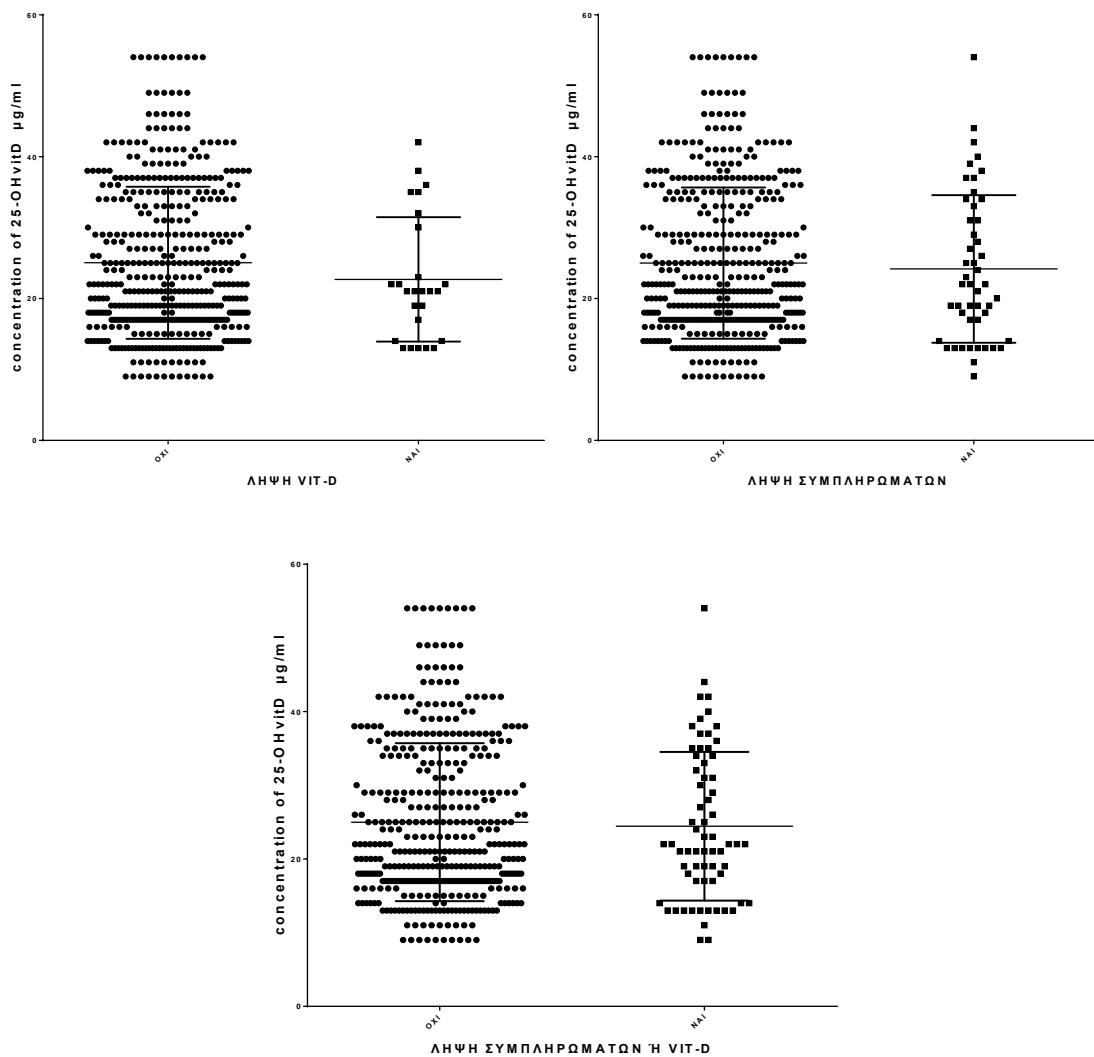
**Εικόνα 10.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό της φυσικής δραστηριότητας. Όπως φαίνεται και στο σχεδιάγραμμα, όσο αυξάνεται το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας αυξάνονται και τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D, αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικώς σημαντική.



**Εικόνα 11.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Όπως φαίνεται και στο σχεδιάγραμμα υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D στα άτομα με «πολύ» έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία σε σχέση με εκείνους που απάντησαν «αρκετά». ( $p=0.012$ ).



**Εικόνα 12.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, μειωμένης HDL. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.



**Εικόνα 13.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων vitD ή συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν βιταμίνη D. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.

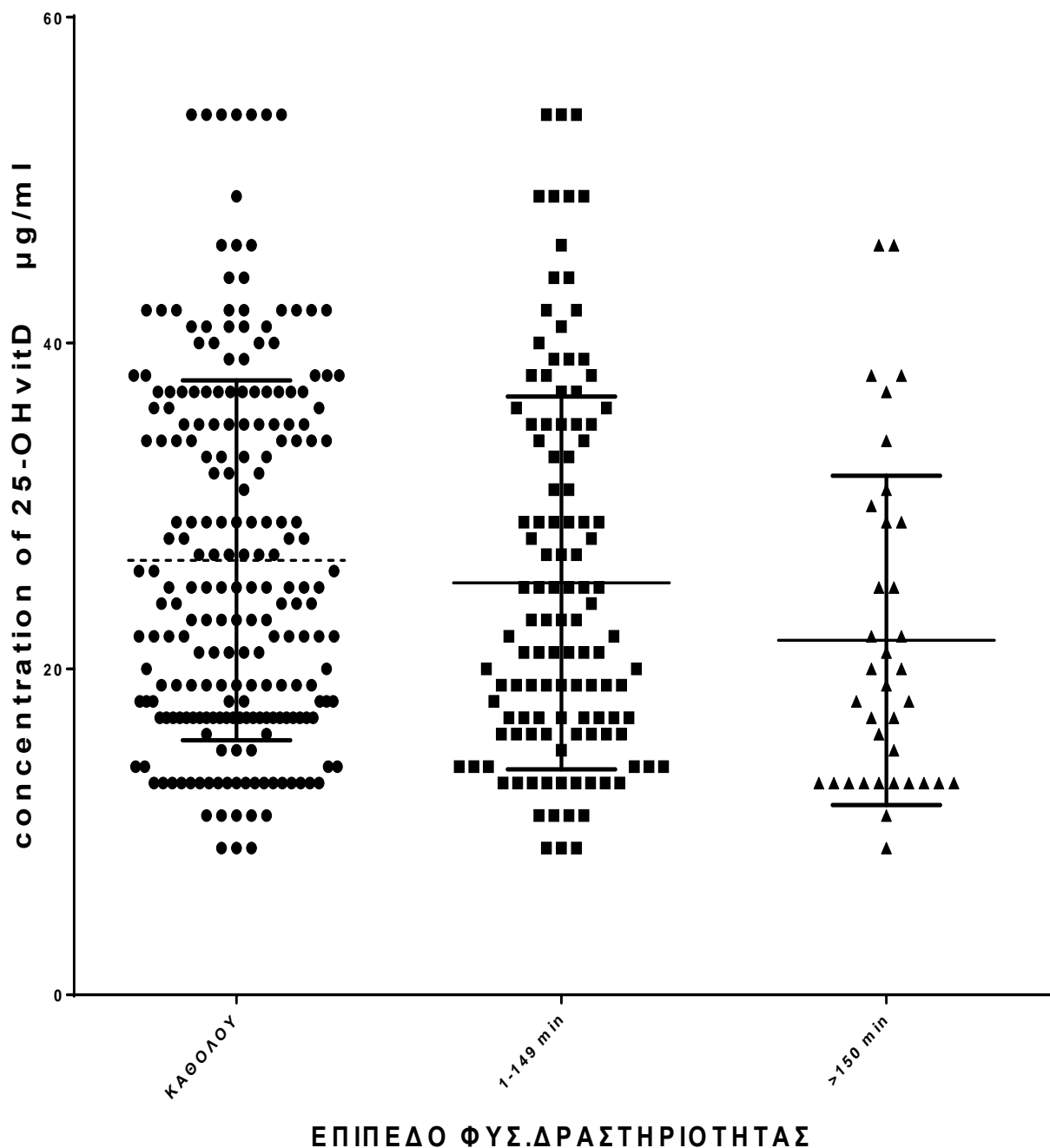
**Πίνακας 9.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ανδρών που μελετήθηκαν (n=373)

n=373	mean ± SD	p value
Υπέρταση (%)		ns
Ναι	25.3 ± 10.6	
Όχι	25.7 ± 11.2	
Σακχαρώδης διαβήτης (%)		ns
Ναι	29.3 ± 10	
Όχι	25.6 ± 11.1	
Υπερλιπιδαιμία (%)		ns
Ναι	25 ± 11.3	
Όχι	25.8 ± 11.1	
Επίπεδα HDL-c (%)		ns
Αυξημένα	24.1 ± 11.5	
Όχι	25.9 ± 11.1	
Επίπεδα τριγλυκεριδίων (%)		ns
Αυξημένα	23.6 ± 11.2	
Όχι	25.8 ± 11.1	
Εβδομαδιαία φυσική δραστηριότητα (min)*		
Χαμηλή	21.7 ± 10.1	
Μέτρια	25.3 ± 11.4	0.042
Υψηλή	26.7 ± 11	
Λήψη συμπληρωμάτων VitD (%)		ns
Ναι	21.9 ± 10.5	
Όχι	25.8 ± 11.1	
Λήψη συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν VitD (%)		ns
Ναι	24.6 ± 11.6	
Όχι	25.8 ± 11	
Λήψη συμπληρωμάτων VitD ή που εμπεριέχουν VitD (%)		ns
Ναι	25.1 ± 11.1	
Όχι	25.8 ± 11.1	
Έκθεση στον ήλιο (%)**		0.028 λίγο vs αρκετά
Λίγο	33 ± 9.4	
Αρκετά	29.9 ± 9.9	
Πολύ	33.2 ± 13.1	
Πάρα πολύ	32.6 ± 10.6	

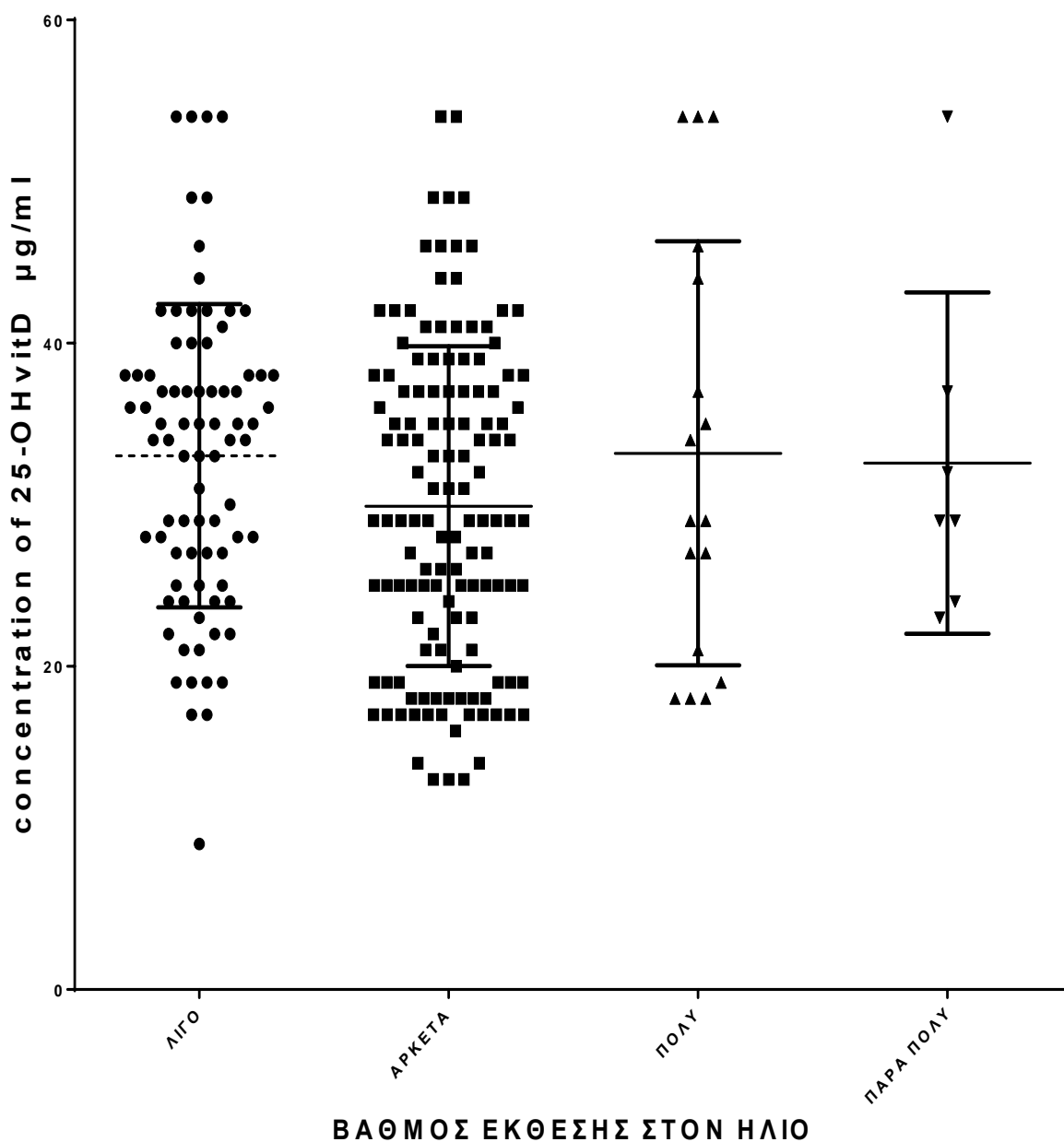
\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 4 άτομα \*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 137 άτομα; Abbreviations: SD: standard Deviation; BMI: Body Mass Intex; ; ns: non significant.

**Πίνακας 10.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τις ποσοτικές παραμέτρους των ανδρών που μελετήθηκαν (n=373)

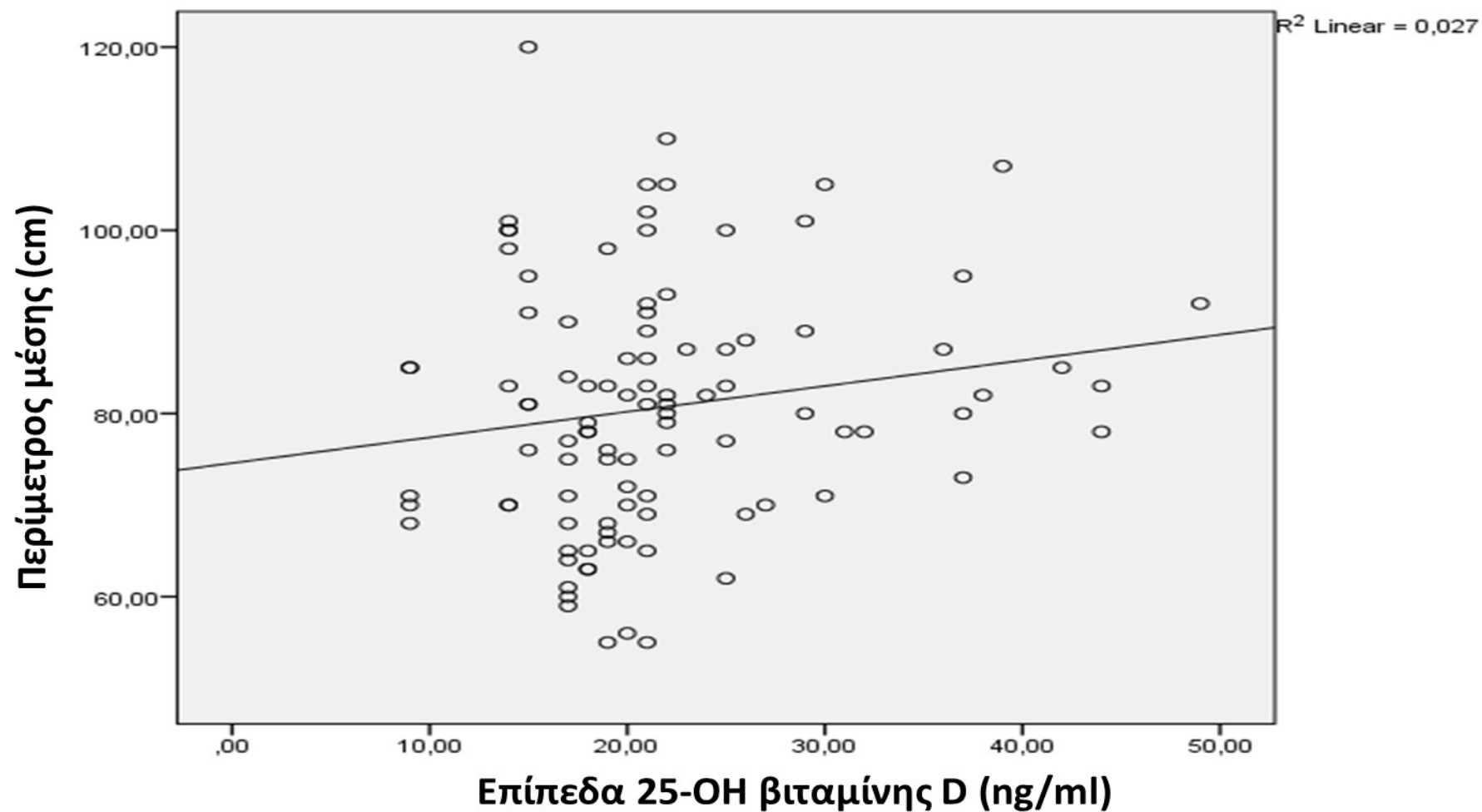
n=373	R value	p value
Ηλικία (μέσος όρος ± SD)		ns
Βάρος (μέσος όρος ± SD) (Kg)		ns
Ύψος (μέσος όρος ± SD) (cm)		ns
BMI (μέσος όρος ± SD)		ns
Περίμετρος μέσης (μέσος όρος ± SD) (cm)	0.168	0.001



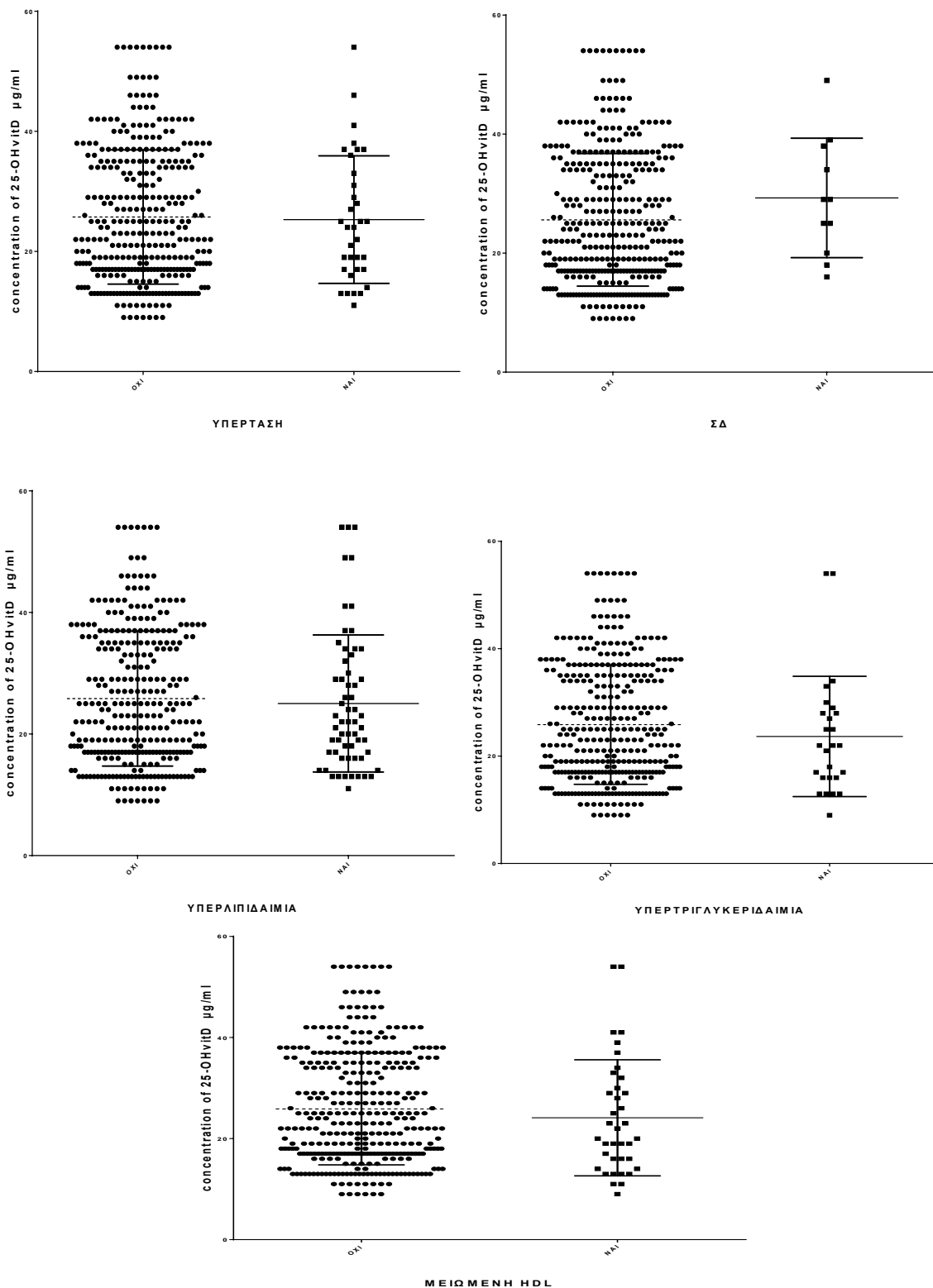
**Εικόνα 14.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό της φυσικής δραστηριότητας στους άνδρες. Όπως φαίνεται και στο σχεδιάγραμμα, όσο αυξάνεται το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας μειώνονται και τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D και υπάρχει στατιστικώς σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (>149 min την εβδομάδα) σε σχέση με τους άνδρες χωρίς καθόλου φυσική δραστηριότητα  $21.7 \pm 10.1$  vs  $26.7 \pm 11$  ( $p=0.042$ ).



**Εικόνα 15.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία στους άνδρες. Όπως φαίνεται και στο σχεδιάγραμμα υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D στα άτομα με «πολύ» έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία σε σχέση με εκείνους που απάντησαν «αρκετά». ( $p=0.012$ ).

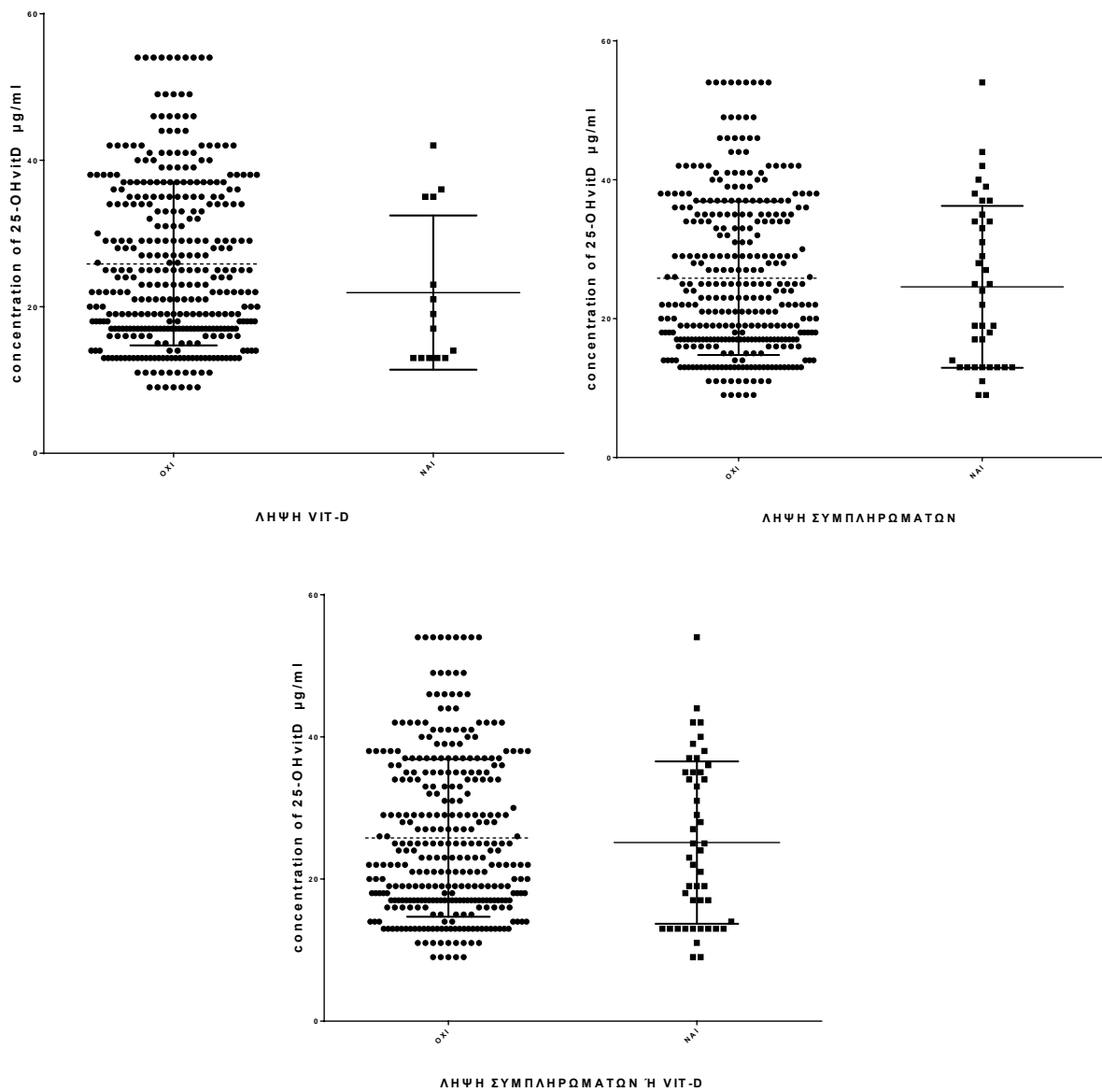


**Εικόνα 16.** Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D και της περιμέτρου μέσης στους άνδρες της μελέτης (n=373). Παρατηρείται μια στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δύο παραμέτρων ( $p < 0.001$   $r = 0.168$ ).



**Εικόνα 17.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, μειωμένης HDL στους άνδρες. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.





**Εικόνα 18.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με τη λήψη ή όχι συμπληρωμάτων vitD ή συμπληρωμάτων που περιέχουν βιταμίνη D στους άνδρες. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.

## Επίπεδα βιταμίνης D στις γυναίκες

Στην υποομάδα των γυναικών που αποτελείται από 104 άτομα διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι στατιστικώς πιο αυξημένα σε άτομα με αυξημένη περιμετρο μέσης ( $p < 0.043$   $r = 0.105$ ). Επιπρόσθετα, υπήρχε διαφορά με βάση το βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που δήλωσαν ότι είχαν αρκετή έκθεση στον ήλιο είχαν μέση τιμή επιπέδων βιταμίνης D ( $25.8 \pm 7.9$   $\mu\text{g/dl}$ ) σε σύγκριση με τα άτομα με πολύ έκθεση στον ήλιο όπου είχαν υψηλότερη τιμή επιπέδων βιταμίνης D ( $34.7 \pm 8.7$   $\mu\text{g/dL}$ ). Τα συνολικά αποτελέσματα φαίνονται συγκεντρωτικά στους πίνακες 11 και 12 και στις εικόνες 19 έως 23.

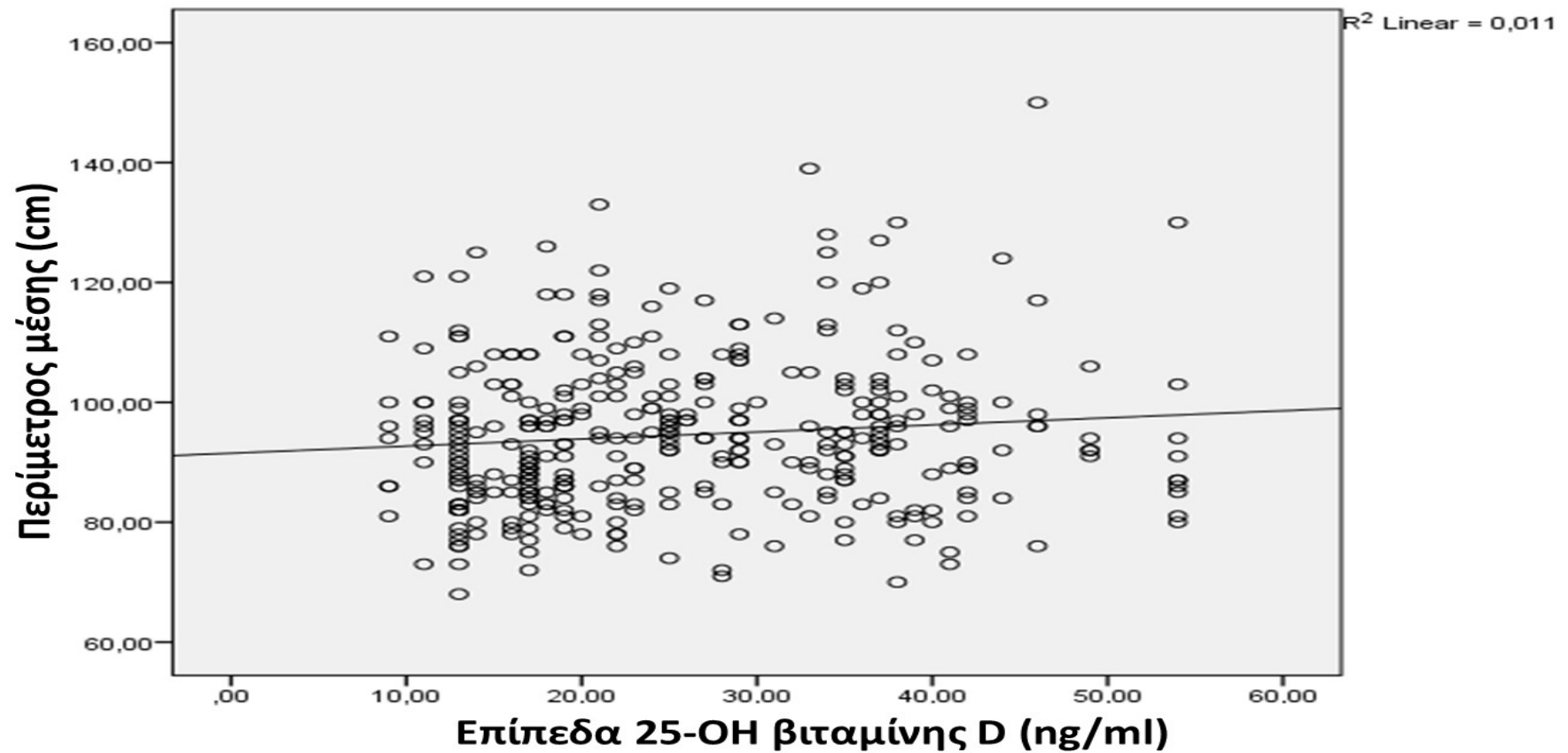
**Πίνακας 11.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών που μελετήθηκαν (n=104)

n=104	mean $\pm$ SD	p value
Υπέρταση (%) Ναι	21.2 $\pm$ 9	ns
Όχι	21.9 $\pm$ 7.9	
Σακχαρώδης διαβήτης (%) Ναι	18 $\pm$ 5.6	ns
Όχι	21.9 $\pm$ 8	
Υπερλιπιδαιμία (%) Ναι	25.7 $\pm$ 11.5	ns
Όχι	21.4 $\pm$ 7.4	
Επίπεδα HDL-c (%)		ns
Αυξημένα	20.8 $\pm$ 9.5	
Όχι	21.9 $\pm$ 7.9	
Επίπεδα τριγλυκεριδίων (%)		ns
Αυξημένα	22	
Όχι	21.8 $\pm$ 8	
Εβδομαδιαία φυσική δραστηριότητα (min)*		ns
Χαμηλή	23. $\pm$ 9.5	
Μέτρια	21.6 $\pm$ 7.6	
Υψηλή	20.4 $\pm$ 7	
Λήψη συμπληρωμάτων VitD (%) Ναι	23.6 $\pm$ 6.5	ns
Όχι	21.6 $\pm$ 8.1	
Λήψη συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν VitD (%)*		ns
Ναι	21.5 $\pm$ 4.6	
Όχι	21.9 $\pm$ 8.3	
Λήψη συμπληρωμάτων VitD ή που εμπεριέχουν VitD (%)		ns
Ναι	22.8 $\pm$ 5.9	
Όχι	21.6 $\pm$ 8.4	
Έκθεση στον ήλιο (%)***		0.098 αρκετά vs πολύ
Λίγο	30.2 $\pm$ 10	
Αρκετά	25.8 $\pm$ 7.9	
Πολύ	34.7 $\pm$ 8.7	
Πάρα πολύ	-	

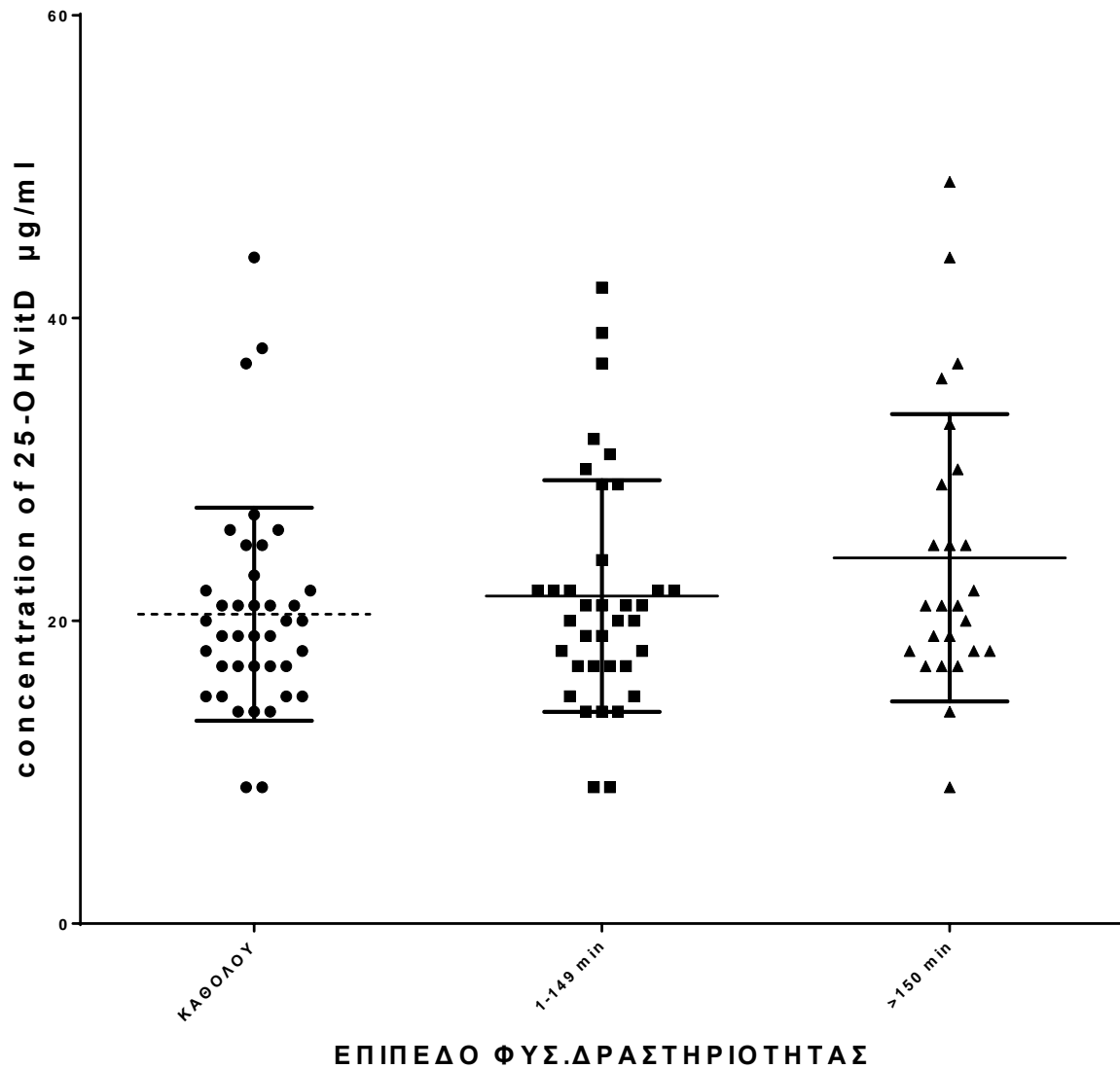
\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 4 άτομα \*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 1 άτομο \*\*\* Δεν υπάρχουν δεδομένα για 61 άτομα; Abbreviations: SD: standard Deviation; BMI: Body Mass Intex; ; ns: non significant

**Πίνακας 12.** Συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τις ποσοτικές παραμέτρους των γυναικών που μελετήθηκαν (n=104)

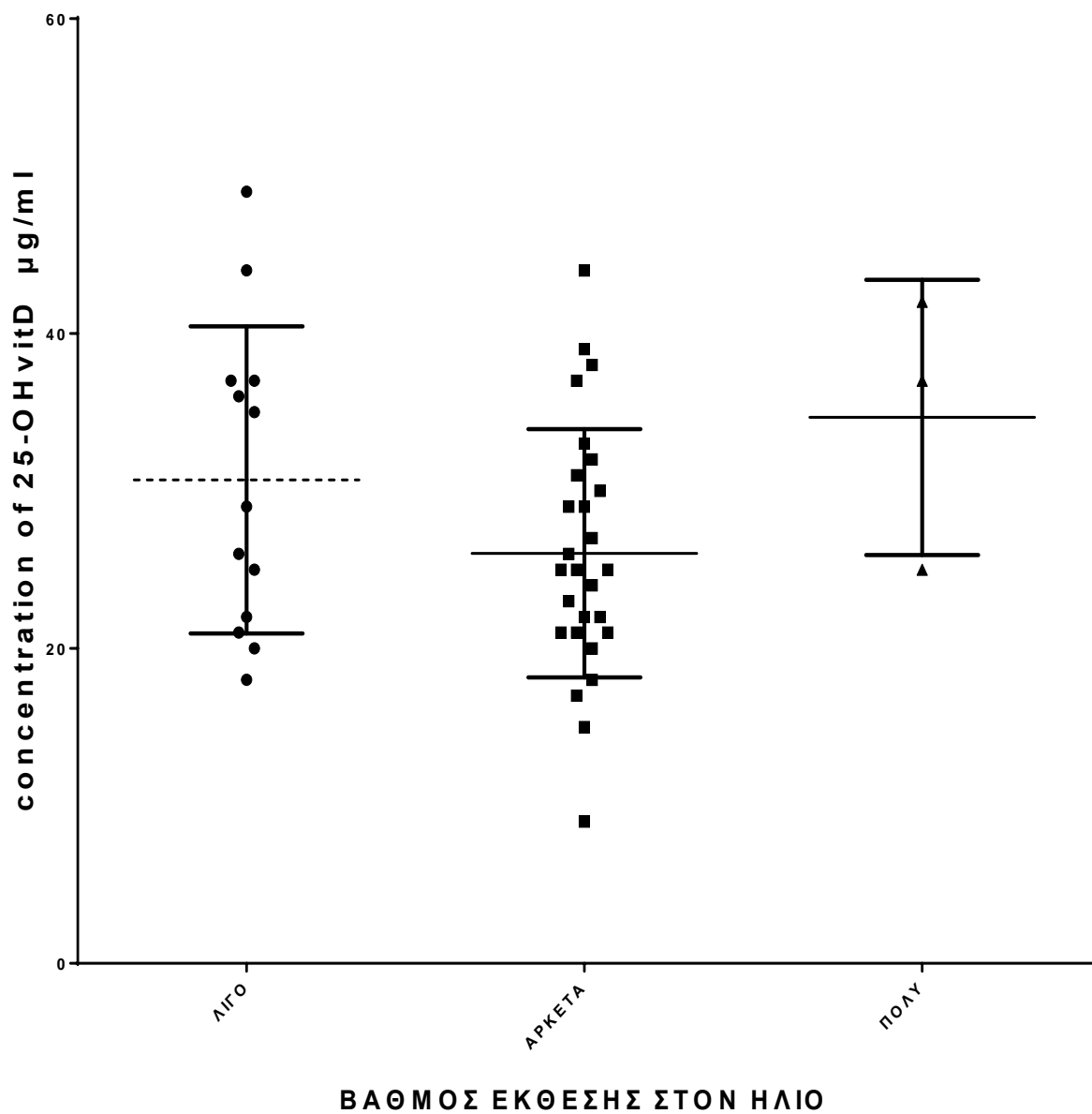
n=104	r value	p value
Ηλικία (μέσος όρος $\pm$ SD)		ns
Βάρος (μέσος όρος $\pm$ SD) (Kg)		ns
Ύψος (μέσος όρος $\pm$ SD) (cm)		ns
BMI (μέσος όρος $\pm$ SD)		ns
Περίμετρος μέσης (μέσος όρος $\pm$ SD) (cm)	0.105	0.043



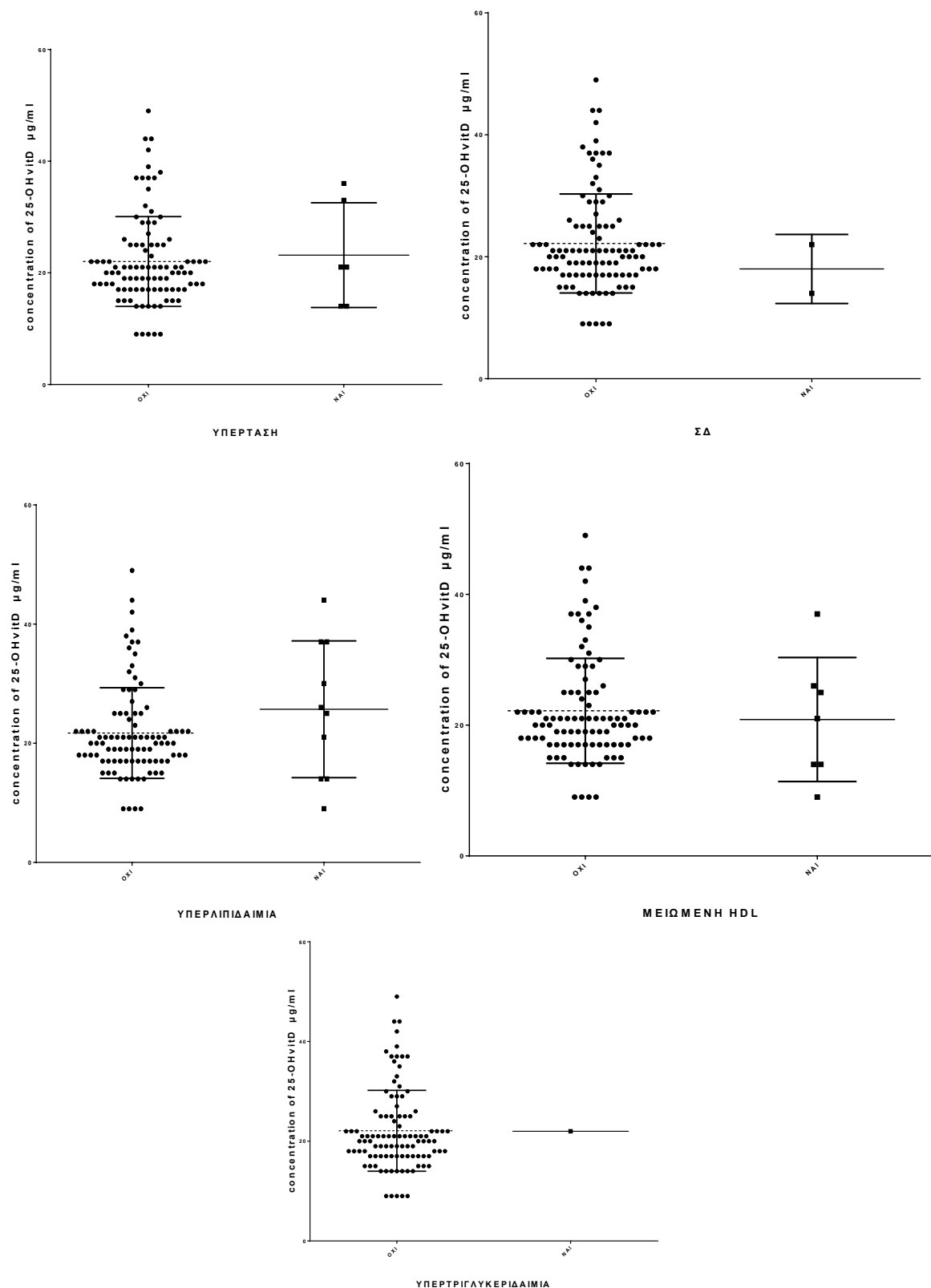
**Εικόνα 19.** Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D και της περιμέτρου μέσης στις γυναίκες της μελέτης (n=104). Παρατηρείται μια στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των δύο παραμέτρων ( $p=0.043$   $r=0.105$ ).



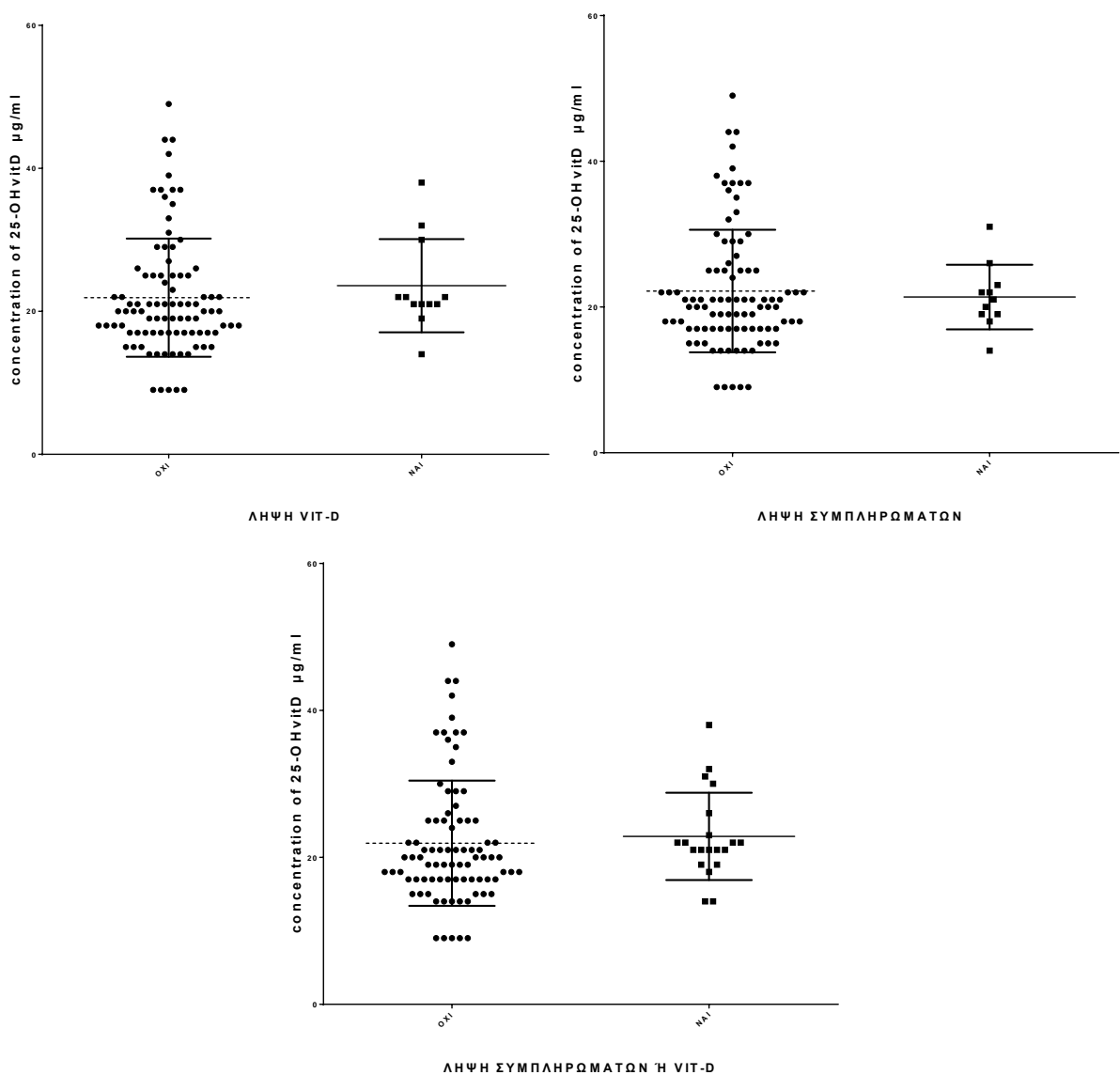
**Εικόνα 20.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό της φυσικής δραστηριότητας στις γυναίκες. Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.



**Εικόνα 21.** Συσχέτιση των μέσων τιμών των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D με το βαθμό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία στις γυναίκες. Όπως φαίνεται και στο σχεδιάγραμμα υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D στα άτομα με «πολύ» έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία σε σχέση με εκείνους που απάντησαν «αρκετά». ( $p=0.012$ ).



**Εικόνα 22.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, μειωμένης HDL στις γυναίκες. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.



**Εικόνα 23.** Γραφικές παραστάσεις των επιπέδων βιταμίνης D σε σχέση με την λήψη ή όχι συμπληρωμάτων vitD ή συμπληρωμάτων που εμπεριέχουν βιταμίνη D στις γυναίκες. Δεν διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα βασικά συμπεράσματα από τη μελέτη μας αυτή είναι ότι στον πληθυσμό των ενστόλων του Στρατού από μονάδες της Μακεδονίας οδήγησαν σε δύο κύριες διαπιστώσεις, πρώτον ότι οι άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από τις γυναίκες, και δεύτερον ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D (τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες) επηρεάζονται από δύο παραμέτρους, την περίμετρο μέσης και το βαθμό έκθεσης στον ήλιο. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνονται να επηρεάζονται και από το βαθμό φυσικής δραστηριότητας, χωρίς να είναι δυνατόν να προσδιοριστεί αν τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D σε ένστολους με αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι η δραστηριότητα αυτή επιτελείται σε συνθήκες αυξημένης έκθεσης στον ήλιο.

Το πρώτο αποτέλεσμα της μελέτης αφορά στην εύρεση μεγαλύτερης συγκέντρωσης επιπέδων βιταμίνης D σε άνδρες παρά σε γυναίκες. Αν εξαιρέσουμε παράγοντες όπως η παχυσαρκία, ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (που σχετίζονται και με την περίμετρο μέσης), και άλλα νοσήματα στα οποία έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ευρήματα από διάφορες μελέτες αναφέρουν στον γενικό πληθυσμό μεγαλύτερα επίπεδα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ανεξαρτήτου φυλής, γεωγραφικής προέλευσης ή ανδρών σε σχέση με δημογραφικά στοιχισμένες παρόμοιες ηλικιακές ομάδες γυναικών. Για παράδειγμα, στην μελέτη των Al-Horani και συνεργατών, φοιτητές από το Ιρακ και την Ιορδανία είχαν υψηλότερα επίπεδα από εκείνα των φοιτητριών από τις χώρες αυτές (108).

Τα πρότυπα ζωής, θρησκευτικά και πολιτισμικά, στις χώρες αυτές διαφέρουν από εκείνα της Ελλάδας, με σημαντικές διαφορές στον τρόπο διαβίωσης γυναικών από τους άντρες, που μπορούν να δικαιολογήσουν τα ευρήματά τους. Οι συγγραφείς αποδίδουν τα αυξημένα επίπεδα στους άνδρες σε σχέση με εκείνα των γυναικών στην αυξημένη υπαίθρια δραστηριότητα των ανδρών, δηλαδή την μεγαλύτερη διάρκεια συνολικής έκθεσης στον ήλιο, που επιβάλλει η αυξημένη δραστηριότητα σε εξωτερικούς χώρους, σε σχέση με εκείνη των γυναικών. Επίσης, οι γυναίκες μουσουλμανικού θρησκευματος που φορούν hijab φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, σε σχέση με γυναίκες που δεν φορούν τέτοια ενδυμασία και έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια σώματος εκτεθειμένη στον ήλιο (9).

Επίσης, η έκθεση στον ήλιο ακόμη και σε γυναίκες με ακάλυπτα πρόσωπα αλλά με μαντίλα δεν φαίνεται να αρκεί. Τέλος, διαφορές μεταξύ καλυμμένων ή ακάλυπτων γυναικών σε αραβικές χώρες μπορεί να σχετίζονται με το είδος του ρουχισμού (κάτι που μπορεί να σχετίζεται με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης). Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι ορισμένα ρούχα όπως αυτά από μάλλινα

υφάσματα, μετάξι ή πολυεστέρα εμποδίζουν την υπεριώδη ακτινοβολία από ότι το βαμβάκι και το λινό.

Το στυλ ένδυσης έχει επίσης συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μεταξύ Μουσουλμάνων γυναικών Αραβικής καταγωγής που ζουν με τα στερεότυπα πρότυπα καταγωγής τους σε σκανδιναβικές χώρες (109) (110) (111).

Έαν το στυλ ένδυσης, λόγω θρησκευτικών και πολιτισμικών προτύπων παίζει τόσο μεγάλο ρόλο, μπορεί και το πρότυπο ένδυσης των ενστόλων (καθώς και τα υφάσματα που αναγκαστικά χρησιμοποιούνται για τις στολές τους), που εμποδίζουν τη μέγιστη απορρόφηση της ακτινοβολίας, να ευθύνεται για τις μειωμένες συγκεντρώσεις βιταμίνης D, ειδικά σε εκείνες και εκείνους με μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, προηγούμενη μελέτη στις γυναίκες στρατιώτες στις ΗΠΑ οδήγησε σε ένα απρόβλεπτο εύρημα. Σε μια πιλοτική μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D μειώνονται κατά τη διάρκεια της καλοκαιρινής στρατιωτικής προπόνησης και στις αρχές φθινοπώρου, ενώ θα περιμέναμε ότι κατά την έκθεση στον ήλιο θα είχε αντίστροφο αποτέλεσμα. Η διευκρίνηση του μηχανισμού απαιτεί περαιτέρω έρευνας (112).

Όσον αφορά στην δική μας μελέτη, ο πληθυσμός που εξετάστηκε είναι σχετικά μικρός για να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα ή για να οδηγήσουν σε σαφείς ενδυματικές συμπεριφορές και συγκεκριμένες αλλαγές. Το προφανές είναι ότι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, για λόγους ευεξίας και σωματικής υγείας, πρέπει να προκριθεί στον πληθυσμό αυτό, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας ή ειδικότητας.

## BIBΛIOΓPAΦIA

1. Holick M. Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017 ;996: p. 137–154.
2. Chen T, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person K, Zhang A. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007 ;460: p. 213–217.
3. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 ;1;89(6): p. S1997–S2008.
4. (SACN) , Scientific , Advisory , Committee , on , Nutrition. Vitamin D and Health. Available online: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisorycommittee->. 2016.
5. Van S, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 ;25: p. 671–680.
6. Tangpricha D, Kamen &. Vitamin D and molecular actions on the. *J Mol Med (Berl)*.88(5). 2010 May ;: p. : 441–450.
7. Matsuoka L, Ide L, Wortsman J, et.al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 ;64: p. :1165–1168.
8. el-Sonbaty M, Abdul-Ghaffar N. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr.* 1996 May ;50(5): p. :315-8.
9. Mallah EM HMEMQNINAThK. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: Effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC Clin Pathol.* 2011 Aug ;11(1): p. 4-8.
10. Batieha A, Khader Y, Jaddou H, Hyassat D, Batieha Z, Khateeb M, et al. Vitamin D status in Jordan: dress style and gender discrepancies. *Ann Nutr Metab.* 2011 ;58(1): p. :10-8.
11. Saliba W, Rennert H, Kershenbaum A, Rennert G. Serum 25(OH)D concentrations in sunny Israel. *Osteoporos Int.* 2011 Mar 17.
12. Gannagé-Yared M, Chedid R, Halaby G. Vitamin D status in Lebanese university students. *J Med Liban.* 2010 Oct-Dec ;58(4): p. :191-4.
13. Papapetrou P, Triandaphyllopoulou M, Karga H, et.al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab.* 2007 ;25: p. :98-203.
14. van d, Löwik M, van d, Haller J, Moreiras O, van S. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969): p. :207-10.
15. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition.* 2004 June ;134(6): p. :1299–1302.

16. J. L. Vitamin D as a regulator of steroidogenic enzymes. 2014 ;3: p. :155.
17. Valdivielso JM, Fernandez E. Clinica Chimica Acta. 2006 Sep ;371(1-2): p. :1-12.
18. Abbas A, Manal. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. 2017 Jan ;165(2): p. 369-381.
19. Murad M, Elamin K, Abu E, Elamin M, Alkatib A, Fatourehchi M, et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011 Oct 1;96(10): p. :2997-3006.
20. Chen T, Lu Z, Holick M. Photobiology of Vitamin D. In: Holick M. (eds) Vitamin D. Nutrition and Health. Springer Science+Business Media ed.: Humana Press; 2010.
21. Sinha A, Hollingsworth K, Ball S. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013 Mar 1;98(3): p. :E509-13.
22. Mattozzi C, Paolino G, Richetta A, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: an update. The Journal of dermatology. 2016 May ;43(5): p. :507-14.
23. Holick M. Vitamin D Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications Number:2010922338 :oCC, editor. New York;Second Edition ;Humana Press, c/o Springer Science and Business Media, LLC; 2004,2010.
24. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D2, vitamin D3, and vitamin D analogs. Annual review of nutrition. 2013 Jul 17;33: p. :23-44.
25. Weaver C, Heaney R. Modern Nutrition in Health and Disease PA , editor.: William and Wilkins MEDIA; (1999).
26. Ajibade D, Benn B, and , Christakos S. Mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption and renal calcium transport. In: Holick MF (ed).Vitamin D, Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. New York, NY,: Humana Press, pp 175–188.; 2010.
27. Holt E, and , Wysolmerski J, ). Parathyroid, hormone,parathyroid hormone-related protein, and calcitonin. In: Feldman D, Pike JW and Adams JS (eds.Vitamin D. 725745th ed. San Diego, CA, USA: Academic Press,; 2011.
28. Holick M, Biancuzzo R, Chen T, Klein E, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Mar 1;93(3): p. :677-81.
29. Bouillon R CGVLvEEVALHLLMCDM. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine reviews. 2008 Oct 1: p. :726-76.
30. Jones G, Strugnell S, DeLUCA H. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological reviews. 1998 Oct 1;78(4): p. :1193-231.

31. Umar M, Sastry K, Chouchane A. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2018 May 30;19(6): p. :1618.
32. Shin M, Holmes M, Hankinson S, Wu K, Willett W. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002 Sep 4;94(17): p. :1301-10.
33. Chen P, Hu P, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2010 Jun 1;121(2): p. :469-77.
34. Gandin S, Boniol M, Haukka J, et.al.. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International journal of cancer.* 2011 Mar 15;128(6): p. :1414-24.
35. Bikle D. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Current osteoporosis reports.* 2009 Jul 1;7(2): p. :58.
36. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2007 Aug ;9(7): p. 1449-1461.
37. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan ;12(1): p. 236.
38. Knip M, Virtanen S, Åkerblom H. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *The American journal of clinical nutrition.* 2010 May 1;91(5): p. :1506S-13S.
39. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist H, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia.* 2006 Dec 1;49(12): p. :2847-52.
40. Ascherio A, Munger K, Simon K. Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2010 Jun 1;9(6): p. :599-612.
41. Cantorna M. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology.* 2006 Sep 1;92(1): p. :60-4.
42. Lee Y, Bae S. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jan 1;34(5): p. :827-33.
43. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology.* 2008 Sep 1;20(5): p. :532-7.
44. Goswami R, Marwaha R, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *British Journal of Nutrition.* 2009 Feb ;102(3): p. :382-6.
45. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009 Jul 1;205(1): p. :255-60.

46. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2003 Nov 1;26(11): p. :1136-42.
47. Murad M, Elamin K, Abu E, Elamin M, Alkatib A, et.al.. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Oct ;1;96(10): p. :2997-3006.
48. McCollum , Holick M. Vitamin D—new horizons for the 21st century: Award Lecture; 1994.
49. Kimlin G. Geographic location and vitamin D synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008 Dec ;29(6): p. 453-461.
50. Colette M, Kazantzidis A, Ryan J, Barber N, Christopher T, Durazo-Arvizu A, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016 Sep ;8(9): p. :533.
51. Holick MF, Chen T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *he American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Apr ;87(4): p. 1080S–1086S.
52. Jäpelt R, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*. 2013 May ;13(4): p. 136.
53. Mattila P, Piironen V, Uusi-Rauva , E KP. Determination of 25-hydroxycholecalciferol content in egg yolk by HPLC. *Journal of food composition and analysis*. 1993 Sep 1;6(3): p. :250-5.
54. Mattila P, Lehtikoinen K, Kiiskinen T, Piironen V. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol content of feed. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1999 Oct 18;47(10): p. :4089-92.
55. Mattila P, Valkonen E, Valaja J. Effect of different vitamin D supplementations in poultry feed on vitamin D content of eggs and chicken meat. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011 Aug 10;59(15): p. :8298-303.
56. Kühn J, Schutkowski A, Hirche F, Baur A, Mielenz N, Stangl G. Non-linear increase of vitamin D content in eggs from chicks treated with increasing exposure times of ultraviolet light. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015 Apr 1;148: p. :7-13.
57. Liu J, Greenfield H, Strobel N, Fraser D. The influence of latitude on the concentration of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in Australian red meat. *Food chemistry*. 2013 Oct 1;140(3): p. :432-5.
58. O'Mahony L, Stepien M, Gibney M, Nugent A, Brennan L. The Potential Role of Vitamin D Enhanced Foods in Improving. *Nutrients*. 2011 Dec 16;3(12): p. :1023–1041.
59. Cashman K, Fitzgerald A, Kiely M, Seamans K. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake–serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *British journal of nutrition*. 2011 Dec ;106(11): p. :1638-48.
60. IOM , Medicine.. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D* Washington: National Academies Press; 2011.

61. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Jun ;1;89(6): p. :1997S-2008S.
62. Kennel K, Drake M, Hurley D. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *In Mayo Clinic Proceedings*. 2010 Aug ;85(8): p. :752-758.
63. Del Valle HB YATCRAe. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press ed.; 2011 Apr 30.
64. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari , H A, Gordon C, Hanley D, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul ;7(96): p. :1911-30.
65. EFSA , Panel , on , Dietetic , Products , Nutrition , et al. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016 Oct ;14(10): p. :e04547.
66. Tetens I. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). *Scientific Opinion on the Safety of Caffeine*. *EFS a Journal*. 2015 ;13(5).
67. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Aug ;88(2): p. 582S–586S.
68. Holick M. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3): p. :266-81.
69. Wharton B, Bishop N. Rickets. *The Lancet*. 2003 Oct 25;362(9393): p. 1389-400.
70. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006 Sep 1;92(1): p. :4-8.
71. Heaney R, Abrams S, Dawson-Hughes , B. , Looker A, Marcus R, et al. Peak bone mass. *Osteoporosis international*. 2000 Dec 1;11(12): p. :985.
72. (SACN) , Scientific , Advisory , Committee , on , Nutrition , et al. Vitamin D and health. [[://www.gov.uk/gorvenment/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition](http://www.gov.uk/gorvenment/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition)].; 2016.
73. Van SM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract. Res. Clin.Endocrinol. Metab*. 2011: p. 671–680.
74. Jolliffe D, Greenberg L, Hooper R, Griffiths C, Camargo J, C A, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The lancet Respiratory medicine*. 2017 1;5(11): p. :881-90.
75. Wang T, Zhang F, Richards J, Kestenbaum B, van M, Berry D,KDP,SEA, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jun 10;376(9736): p. :180-188.
76. Powe C, Evans M, Wenger J, Zonderman A, Berg A, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 21;369(21): p. :1991-2000.

77. Chun R, Peercy B, Orwoll E, Nielson C, Adams J, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014 Oct 1;(144): p. :132-7.
78. Jones G, Prosser D, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012 Jul 1;523(1): p. :9-18.
79. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman E. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *The Journal of urology*. 2013 Aug ;190(2): p. :552-7.
80. Fang Y, Van M, Bergink A, Hofman A, Van D, Van L, et al. Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Sep ;18(9): p. :1632-41.
81. Cashman K. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan ;106: p. 14–29.
82. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur J Nutr*. 2018 Sep ;57: p. 2001–2036.
83. Kiely M, Cashman D. Summary Outcomes of the ODIN Project on Food Fortification for Vitamin D Deficiency Prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov ;15(11): p. :2342.
84. Roth D, Abrams S, Aloia J, Bergeron G, Bourassa M, Brown K, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Sep ;1430(1): p. : 44–79.
85. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou C, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *European Journal of Nutrition*. 2018 Oct ;57: p. :2001–2036.
86. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, et al. Low Vitamin D Status in Mother-Newborn Pairs in Greece. *Calcified Tissue International*. 2006 Jul ;78: p. 337–342.
87. Zhang J, Lucey A, Horgan R, Kenny L, Kiely M. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *British Journal of Nutrition*. 2014 Oct ;112(7): p. :1081-7.
88. Institute , of , Medicine , Food , and , Nutrition , et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press,; 2010.
89. O'Neill C, Kazantzidis A, Ryan M, Barber N, Sempos C, Durazo-Arvizu R, et al. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2016 Aug 30;8(9): p. :533.
90. Wacker M, Holick M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*.



2013 Jan 1;5(1): p. :51-108.

91. Holick M, MacLaughlin J, Doppelt S. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981 Feb 6;211(4482): p. :590-3.
92. MacLaughlin J, Holick M. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of clinical investigation*. 1985 Oct 1;76(4): p. :1536-8.
93. Weisman Y, Schen R, Eisenberg Z, Edelstein S, Harell A. Inadequate status and impaired metabolism of vitamin D in the elderly. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1981 ;17(1): p. :19-21.
94. Lester E, Skinner R, Wills M. Seasonal variation in serum-25-hydroxyvitamin-D in the elderly in Britain. *The Lancet*. 1977 May 7;309(8019):. p. :979-80.
95. Matsuoka L, Wortsman J, Hollis B. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990 May 1;22(5): p. :772-5.
96. Segal E, Baruch Y, Kramsky R, Raz B, Ish-Shalom S. Vitamin D deficiency in liver transplant patients in Israel. In *Transplantation proceedings*. 2001 Sep 1;6 (33 ): p. 2955-2956.
97. Querings K, Reichrath J. A plea for the analysis of Vitamin-D levels in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum (XP) and basal cell nevus syndrome (BCNS). *Cancer Causes & Control*. 2004 r Mar 1;15(2): p. :219.
98. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999 May 1;69(5): p. :842-56.
99. Matsuoka LY WJDMHBLZHM. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3.. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992 Oct: p. :1099-103.
100. Sayre R, Hughes S. Sun protective apparel: advancements in sun protection. *Skin Cancer J*. : p. :41-7.
101. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013 May ;14(5): p. :393-404.
102. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013 Mar ;5(3): p. :949-56.
103. Viljakainen H, Palssa A, Karkkainen M, Jakobsen J, Lamberg-Allardt C. How much vitamin D3 do the elderly need?. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006 Oct 1;25(5): p. :429-35.
104. Kassi E, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones*. 2015 Apr (14): p. 241–250.
105. Hagströme rM, Bergman P, DBI, OF, RJ, MY, et al. Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. *International journal of obesity*. 2008 Nov.

106. Committee. IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms.. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. 2005..
107. Dwyer T, BL, GP, AR, RC,.. Assessment of habitual sun exposure in adolescents via questionnaire—a comparison with objective measurement using polysulphone badges. *Melanoma research*.. 1996 Jun.
108. Al-Horani H, Abu Dayyih W, Mallah E, Hamad M, Mima M, Awad R, et al. Nationality, gender, age, and body mass index influences on vitamin D concentration among elderly patients and young Iraqi and Jordanian in Jordan. *Biochemistry research international*. 2016 Jan : p. 8.
109. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of internal medicine*. 2000 Feb.
110. Demeke T, Abd El-Gawad G, Osmancevic A, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K. Lower bone mineral density in Somali women living in Sweden compared with African–Americans. *Archives of osteoporosis*. 2015 Dec.
111. Jamali Z, Asadikaram G, Mahmoodi M, Sayadi A, Jamalizadeh A, Saleh-Moghadam M, et al. Vitamin D status in female students and its relation to calcium metabolism markers, lifestyles, and polymorphism in vitamin D receptor. *Clinical laboratory*.. 2013.
112. Andersen N, Karl J, Cable S, Williams K, Rood J, Young A, et al. Vitamin D status in female military personnel during combat training. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2010 Dec.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΠΙΝΑΚΕΣ

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1</b> ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΘΕΤΟΥΝ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D .....	17
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2.</b> ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D .....	25
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3.</b> ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΟΜΑΔΕΣ .....	27
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4.</b> ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ.....	28
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5.</b> ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ UVB ΣΤΗΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΤΗΣ ΓΗΣ Η ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ .....	36
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 6.</b> ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΩΝ 477 ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ. ....	43
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 7.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=477) .....	45
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 8.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΙΣ ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=477).....	46
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 9.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ <b>ΑΝΔΡΩΝ</b> ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=373).....	52
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 10.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΙΣ ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΩΝ <b>ΑΝΔΡΩΝ</b> ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=373) .....	52
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 11.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ <b>ΓΥΝΑΙΚΩΝ</b> ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=104).....	58
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 12.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΙΣ ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΩΝ <b>ΓΥΝΑΙΚΩΝ</b> ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ (N=104).....	59

### ΕΙΚΟΝΕΣ

<b>ΕΙΚΟΝΑ 1.</b> ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ D2 (ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ) ΚΑΙ D3 (ΧΟΛΗΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ) ΜΕ ΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ ΠΡΟΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΤΟΥΣ (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: © 2016 EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY.EFSA JOURNAL PUBLISHED BY JOHN WILEY AND SONS LTD ON BEHALF OF EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY.)	12
<b>ΕΙΚΟΝΑ 2.</b> Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: MORRIS, H. A., & ANDERSON, P. H. (2010). AUTOCRINE AND PARACRINE ACTIONS OF VITAMIN D. THE CLINICAL BIOCHEMIST. REVIEWS, 31(4), 129–138.)	13
<b>ΕΙΚΟΝΑ 3.</b> ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: ΤΑΚΑHASHI N, UDAGAWA N, SUDA T. VITAMIN D ENDOCRINE SYSTEM AND OSTEOCLASTS. BONEKEY REP. 2014 FEB 5;3:495.	15
<b>ΕΙΚΟΝΑ 4</b> ΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ MRNA Η / ΜΙ -RNA ΜΟΡΙΑ ΕΚΦΡΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕΣΩ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ DNA ΟΤΑΝ ΣΕ ΑΥΤΟ ΕΧΕΙ ΕΧΕΙ ΠΡΟΣΔΕΘΕΙ ΤΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΑΣΙΚΟΥΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (B), ΠΥΡΗΝΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (CO-REG) ΚΑΙ ΤΟ ΕΤΕΡΟΔΙΜΕΡΙΚΟ ΣΥΜΠΛΟΚΟ RXR/VDR ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΠΑΡΑΓΕΤΑΙ ΚΑΙ ΕΝΕΡΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΔΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΝ VDR. (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: DUSSO A.S. (2016) MOLECULAR BIOLOGY OF VITAMIN D: GENOMIC AND NONGENOMIC ACTIONS OF VITAMIN D IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. IN: UREÑA TORRES P., COZZOLINO M., VERVLOET M. (EDS) VITAMIN D IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. SPRINGER, CHAM. <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-319-32507-1_3">HTTPS://DOI.ORG/10.1007/978-3-319-32507-1_3</a> ).	16
<b>ΕΙΚΟΝΑ 5.</b> Η ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 1,25(OH) <sub>2</sub> D. (Α) ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ: Η 1,25(OH) <sub>2</sub> D ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗΝ ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΜΕΙΩΝΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ ΝΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΣΕ CD4 ΚΥΤΤΑΡΑ. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ Η 1,25(OH) <sub>2</sub> D ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΟΝ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ CD4 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΑ TH1 ΚΑΙ TH17 ΚΑΙ ΠΡΟΑΓΕΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ TH2 ΚΑΙ TREG. (Β) ΕΜΦΥΤΗ ΑΝΟΣΙΑ: Η 1,25(OH) <sub>2</sub> D ΠΡΟΑΓΕΙ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΗ ΑΝΟΣΙΑ ΟΤΑΝ ΤΟ ΜΑΚΡΟΦΑΓΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΑΠΟ TLRs, ΕΠΑΓΟΝΤΑΣ VDR ΚΑΙ CYP27B1 ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ 1,25 (OH) <sub>2</sub> D Η ΟΠΟΙΑ ΜΕ ΤΗ ΣΕΙΡΑ ΤΗΣ ΕΠΑΓΕΙ ΚΑΘΕΛΙΚΙΔΙΝΗ, ΕΝΑ ΙΣΧΥΡΟ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ. (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: DANIEL BIKLE,	

- ΕΙΚΟΝΑ 6.** ΔΙΑΜΗΚΗ ΤΟΜΕΣ (ΧΡΩΣΗ VON KOSSA) SPRAGUE-DAWLEY ΜΗΡΟΥ ΑΡΟΥΡΑΙΟΥ ΗΛΙΚΙΑΣ 9 ΜΗΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΣΙΤΙΣΗΣ ΕΙΤΕ Α. 1% ΑΣΒΕΣΤΙΟ / 20 IU ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D<sub>3</sub>/ ΗΜΕΡΑ, Β. 1% ΑΣΒΕΣΤΙΟ / 0 IU ΒΙΤΑΜΙΝΗ D<sub>3</sub>/ ΗΜΕΡΑ, Γ. 0,1% ΑΣΒΕΣΤΙΟ / 20 IU ΒΙΤΑΜΙΝΗ D<sub>3</sub>/ ΗΜΕΡΑ, Δ. 0,1% ΑΣΒΕΣΤΙΟ / 0 IU ΒΙΤΑΜΙΝΗ D<sub>3</sub>/ ΗΜΕΡΑ. ΤΟ ΥΨΗΛΟ ΔΟΚΙΔΩΤΟ ΟΣΤΟ ΜΕ ΟΣΤΕΟΜΑΛΛΑΚΙΑ (Δ) ΕΙΝΑΙ ΕΜΦΑΝΕΣ, ΣΕ ΑΝΤΙΘΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΟΓΚΟ ΔΟΚΙΔΩΤΟΥ ΟΣΤΟΥ (Β ΚΑΙ Γ), ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ (Α). (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: MORRIS HA, ANDERSON PH. AUTOCRINE AND PARACRINE ACTIONS OF VITAMIN D. CLIN BIOCHEM REV. 2010 NOV;31(4):129-38.) 31
- ΕΙΚΟΝΑ 7.** ΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (VDR) (ΑΝΑΤΥΠΩΣΗ ΑΠΟ: REIS GV, GONTIJO NA, RODRIGUES KF, ALVES MT, FERREIRA CN, GOMES KB. VITAMIN D RECEPTOR POLYMORPHISMS AND THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW. JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH. 2017 MAR;43(3):436-46). 33
- ΕΙΚΟΝΑ 8.** SCATTER BLOT ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΤΑ ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ (N=373) ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N=104). ΣΕ ΚΑ' ΘΕ ΟΜΑΔΑ ΕΠΙΣΥΜΑΙΝΕΤΑΙ ΜΕ ΓΡΑΜΜΕΣ Η ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΚΑΙ Η ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D, ΠΙΟ ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ (25.7 ± 11.1 / 21.8 ± 7.9 MG/ML, P=0,017). 47
- ΕΙΚΟΝΑ 9.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΜΕΣΗΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ (P<0.001 R= 0.168).. 48
- ΕΙΚΟΝΑ 10.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ. ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΣΟ ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΑΛΛΑ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ. 49
- ΕΙΚΟΝΑ 11.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΚΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ. ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ «ΠΟΛΥ» ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΗΣΑΝ «ΑΡΚΕΤΑ». (P=0.012). 49
- ΕΙΚΟΝΑ 12.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ Η ΟΧΙ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ HDL. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 50
- ΕΙΚΟΝΑ 13.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΛΗΨΗ Η ΟΧΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ VITD Η ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 51
- ΕΙΚΟΝΑ 14.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ. ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΣΟ ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕΙΩΝΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (>149 ΜΙΝ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ) ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΘΟΛΟΥ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ 21.7 ± 10.1 VS 26.7 ± 11 P=0.042). 53
- ΕΙΚΟΝΑ 15.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΚΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ. ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ «ΠΟΛΥ» ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΗΣΑΝ «ΑΡΚΕΤΑ». (P=0.012). 54
- ΕΙΚΟΝΑ 16.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΜΕΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (N=373). ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ (P<0.001 R= 0.168) . 55
- ΕΙΚΟΝΑ 17.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ Η ΟΧΙ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ HDL ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 56
- ΕΙΚΟΝΑ 18.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΛΗΨΗ Η ΟΧΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ VITD Η ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 57

**ΕΙΚΟΝΑ 19.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΜΕΣΗΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (N=104). ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ( $P=0.043$   $R= 0.105$ ). 60

**ΕΙΚΟΝΑ 20.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ. ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ. 61

**ΕΙΚΟΝΑ 21.** ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΚΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ. ΌΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ 25-ΟΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ «ΠΟΛΥ» ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΗΣΑΝ «ΑΡΚΕΤΑ». ( $P=0.012$ ). 62

**ΕΙΚΟΝΑ 22.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ Η ΟΧΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ HDL ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 63

**ΕΙΚΟΝΑ 23.** ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΛΗΨΗ Η ΟΧΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ VITD Η ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ. ΔΕΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ. 64