

## Βιταμίνη D - Μια κρίσιμη ανασκόπηση στα νεότερα δεδομένα

Μύρου Αθηνά<sup>1</sup>, Παπαδόπουλος Γεώργιος<sup>1</sup>, Σώμαλη Μαρία<sup>1</sup>, Μούσλεχ Ζαδάλλα-Τσαντ<sup>1</sup>, Χατζητόλιος Ι. Απόστολος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη



Αθηνά Μύρου

Υπεύθυνη συγγραφέας

**Αθηνά Μύρου**

Αίγινας 5, Τ.Κ. 55534, Θεσσαλονίκη

**Τηλ. επικοινωνίας: +30 6949867515**

**email: taniamyrou@gmail.com**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο ορισμός της έλλειψης βιταμίνης D είναι ακόμα αμφιλεγόμενος και κατά τα άλλα δύσκολος, διότι οι διαθέσιμες εργαστηριακές τεχνικές είναι ανακριβείς στον υπολογισμό της και πρωτίστως δεν είναι εναρμονισμένες. Τουλάχιστον επικρατεί η άποψη ότι τιμές 25-OH-Βιταμίνη-D κάτω από 12ng/ml χρήζουν θεραπείας, ενώ τιμές πάνω από 20ng/ml είναι κατά κανόνα επαρκείς και δεν απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης.

**Σκοπός:** Το παρόν άρθρο είναι μια ανασκόπηση στις δράσεις της πολυσυζητημένης βιταμίνης D.

**Υλικό και μέθοδος:** Το υλικό της ανασκόπησης αποτέλεσαν επιστημονικά συγγράμματα και άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές. Η αναζήτηση έγινε σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις, όπως το PubMed, το Science Direct και το Scopus, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: Vitamin D and cardiovascular disease, Vit. D and diabetes, Vit. D and bones, Vit. D and cancer. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων και των βιβλίων ήταν η γλώσσα (αγγλική και ελληνική), η χρονολογία δημοσίευσης (έως 2020) και το είδος των ερευνών (κλινικές και απεικονιστικές μελέτες, αναφορές περιστατικών και συστηματικές ανασκοπήσεις).

**Συμπέρασμα:** Καθώς γνωρίζουμε καλά τις δράσεις της Βιταμίνης D στον μεταβολισμό του οστίτη ιστού, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις πως η ορμόνη δρα και σε άλλους ιστούς. Διάφορες μελέτες συσχέτισης περιγράφουν την έλλειψη της Βιταμίνης D ως παράγοντα κινδύνου για πολυάριθμες παθολογικές καταστάσεις. Για μερικές σημαντικές ασθένειες υπάρχουν πλέον τυχαίοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης:

- **Βιταμίνη D και Οστά.** Στη μελέτη ViDA που πραγματοποιήθηκε με περισσότερους από 5.000 συμμετέχοντες, καθώς και σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν διαπιστώνεται ότι η βιταμίνη D μειώνει την συχνότητα των καταγμάτων σε ενήλικες (>50 ετών) χωρίς υποκείμενη πάθηση των οστών.
- **Βιταμίνη D και Καρδιαγγειακές παθήσεις.** Η μελέτη VITAL με πάνω από 25.000 ενήλικες (>50 ετών), δεν έδειξε διαφορές στην εμφάνιση σημαντικών καρδιαγγειακών παθήσεων με την χορήγηση 2.000 IU Vit. D. Στη μετα-ανάλυση επίσης, δεν βρέθηκε καμία επίδραση στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.
- **Βιταμίνη D και Κακοήθειες.** Στη προαναφερθείσα μελέτη VITAL δεν φάνηκε κάποια μείωση της εμφάνισης καρκίνου, καθώς και σε άλλες μικρότερες μελέτες παρέμβασης που αφορούν κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στην πιθανότητα υποτροπής ή στα έτη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου.

- **Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).** Έπειτα από 2,5 έτη χορήγησης 4.000 IU βιτ. D σε σχεδόν 2.500 ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ 2 δεν διαπιστώθηκε μείωση στην συχνότητα εμφάνισης ΣΔ 2.

**Λέξεις-κλειδιά:** Βιταμίνη D και Οστά, Βιταμίνη D και Καρδιαγγειακές παθήσεις, Βιταμίνη D και Κακοήθειες, Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης

## Vitamin D – a review of the current literature

Myrou Athena<sup>1</sup>, Papadopoulos Georgios<sup>1</sup>, Somali Maria<sup>1</sup>,  
Mousleh Zadalla-Chad<sup>1</sup>, Hatzitolios I. Apostolos<sup>1</sup>

1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki,  
Aristotle University of Thessaloniki, Greece

### SUMMARY

**Introduction:** The definition of vitamin D deficiency is still controversial and difficult, due to the inaccuracy of the available laboratory tests and the lack of standardization across these measurement procedures. Nevertheless, the general consensus is that 25-OH-Vitamin-D levels below 12ng/ml need to be addressed, whereas levels above 20ng/ml are usually sufficient and do not require substitution treatment.

**Aim:** The present paper is a review literature upon vitamin D.

**Material-methods:** Publications' research was performed in PubMed NLM, ScienceDirect and Scopus database using as keywords: "Vitamin D and cardiovascular disease" AND "Vitamin D and bones" AND "Vitamin D and cancer" AND "Vitamin D and diabetes". Both English and Greek language reports were included, while all type of papers (clinical and imaging studies, case reports, systematic review) were examined for relevance.

**Results/conclusions:** Even though we are well aware of the effects of Vitamin D in the bone metabolism, there is growing evidence that the hormone affects other tissues as well. Various correlation studies have described Vitamin D deficiency as a risk factor for numerous pathological conditions.

**Key words:** Vitamin D and cardiovascular disease, Vitamin D and diabetes, Vitamin D and bones, Vitamin D and cancer

## Εισαγωγή

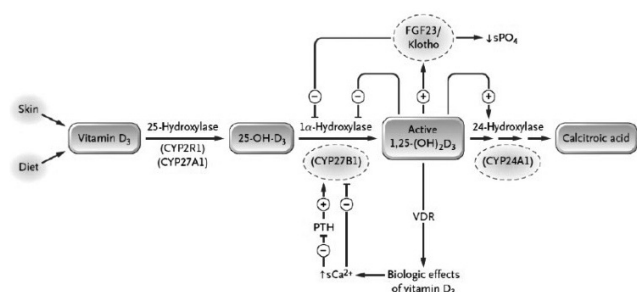
### Επί του παρόντος

Τα τελευταία χρόνια επεκτείνεται ολοένα και περισσότερο η συζήτηση για την βιταμίνη D. Σοβαρή έλλειψη βιτ. D προσβάλλει το μυοσκελετικό σύστημα. Στα παιδιά συνδέεται με ραχίτιδα και στους ενήλικες με οστεομαλακία. Καθώς διαπιστώνεται υψηλός επιπολασμός μειωμένων επιπέδων βιτ. D στον γενικό πληθυσμό, κερδίζει έδαφος η άποψη για δράσεις της βιταμίνης πέραν του μυοσκελετικού συστήματος, με θετικές επιδράσεις στο καρδιαγγει-

ακό σύστημα, σε ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις, σε φλεγμονές και σε κακοήθειες. Για αυτόν τον λόγο "κάνει καριέρα" η βιταμίνη D ως "πανάκεια" και "ορμόνη-θαύμα" σε αμέτρητες παθήσεις.

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη) συντίθεται μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου [UVB (280-320 nm)] στο δέρμα. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> αποτελεί μια προορμόνη και με ενζυματική υδροξυλίωση παράγεται 25-υδροξύ-βιταμίνη-D<sub>3</sub> (25-OH-βιταμίνη-D) στο ήπαρ. Στη συνέχεια, υπό την επίδραση της παραθορμόνης και του FGF-23(fibroblast growth factor-23) παράγεται 1,25-δι-

δροξύ-βιταμίνη-D3 (καλσιφερόλη) στους νεφρούς, η οποία αποτελεί την ενεργή και δραστική μορφή της βιταμίνης D. Καθώς η 1,25-βιταμίνη-D μπορεί να παραχθεί τοπικά και σε άλλους ιστούς, θεωρείται πιο ενδεδειγμένη εργαστηριακή παράμετρος η τιμή της 25-OH-βιταμίνη-D για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό.



### Τι ονομάζουμε έλλειψη στη Βιταμίνη D

Καθώς παλαιότερα θεωρούνταν συχνά τιμές 25-OH-βιταμίνη-D <30ng/ml (<70nmol/l) ανεπαρκείς (ακόμη και σήμερα σε πολλά εργαστήρια μέτρησης της βιταμίνης D), πλέον το όριο αυτό αμφισβητείται. Ανάλογα με τον ορισμό, αλλά και τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης, περιγράφηκε ήδη πριν από χρόνια σε μια μελέτη ανασκόπησης στο New England journal of Medicine, ότι περίπου το 20-100% των Αμερικανών, Καναδών και Ευρωπαίων ενηλίκων πολιτών, εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης D.<sup>1</sup> Το μεγάλο εύρος τιμών δείχνει πως οι τιμές αυτές δεν είναι και πολύ βοηθητικές. Σχετικά αποδεκτό είναι το γεγονός ότι η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Επιπρόσθετοι λόγοι αποτελούν η παχυσαρκία, διάφορα σύνδρομα εντερικής δυσαπορρόφησης, ο σκούρος τόνος χρώματος της επιδερμίδας και η χρήση αντηλιακών σκευασμάτων με υψηλό δείκτη προστασίας.<sup>2</sup>

Σε συνεδριάσεις εμπειρογνομώνων διαπιστώθηκε εκ νέου πως κλινικά σημαντική έλλειψη Βιταμίνης D που μπορεί να εκδηλωθεί με ραχίτιδα ή οστεομαλακία, εμφανίζεται σε τιμές 25-OH-βιταμίνη-D <12ng/ml (<30 nmol/l), ενώ συγκεντρώσεις μεταξύ 20 και 50 ng/ml (50-125nmol/l) θεωρούνται επαρκείς για την υγεία των οστών στους ενήλικες.<sup>3</sup>

Υπάρχει όμως ένας ακόμη σχετικός προβληματισμός στον ορισμό της έλλειψης της βιταμίνης D: η δύσκολη εργαστηριακή διάγνωση. Κατά βάση επικρατεί ομοφωνία πως ο προσδιορισμός της ολικής 20-OH-βιταμίνης-D (20-OH-βιταμίνη-D<sub>2</sub> και 20-OH-βιταμίνη-D<sub>3</sub>) αποτελεί προτεινόμενη μέθοδο για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D ενός ατόμου. Προβληματική ωστόσο είναι η μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D: Ο ανοσοπροσδιορισμός ανεπαρκεί σε ευαισθησία και ειδικότητα, με αποτέλεσμα πολλά ψευδώς χαμηλά επίπεδα, ενώ η μέτρηση

με την υποτιθέμενη ακριβέστερη LC-MS μέθοδο υπερεκτιμάει την τιμή της βιταμίνης D. Δεν έχει εξασφαλιστεί ακόμη ο πολυπόθητος εναρμονισμός.<sup>3,4</sup> Επομένως, τα εργαστηριακά ευρήματα αξιολογούνται πάντα με βάση την κλινική εικόνα σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους όπως τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και νεφρικής λειτουργίας.

### Κλινική συσχέτιση

Η οριακή τιμή στον ορισμό της έλλειψης βιταμίνης D εξακολουθεί να είναι αμφισβητήσιμη. Ωστόσο, επικρατεί η άποψη ότι τιμές 25-OH-βιταμίνη-D κάτω από 12ng/ml χρήζουν θεραπείας, ενώ τιμές πάνω από 20ng/ml είναι κατά κανόνα επαρκείς και δεν απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης. Ουσιαστικά, οι κλινικοί ιατροί οφείλουν πάντα να γνωρίζουν ότι οι σύγχρονες μέθοδοι μέτρησης είναι επιρρεπείς σε σφάλματα και γι' αυτό, ειδικά οι οριακές τιμές, θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή.

Τα δεδομένα σχετικά με τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στη Μεσόγειο είναι ανομοιογενή. Ενώ η επικρατούσα άποψη για τους ευρωπαϊκούς μεσογειακούς πληθυσμούς ήταν για δεκαετίες ότι η έκθεση στον ήλιο παρέχει αρκετή βιταμίνη D, πρόσφατα δεδομένα παρατήρησης από αυτήν την περιοχή έδειξαν πολύ υψηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό.<sup>16</sup>

### Ονοματολογία, Σκευάσματα, Μονάδες Μέτρησης της Βιταμίνης D

**Βιταμίνη D** (Calciferol), ή **ΒιταμίνηD<sub>3</sub>** (Cholecalciferol) ή **ΒιταμίνηD<sub>2</sub>** (Ergocalciferol).

**25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>**, Calcifediol, 25(OH)-cholecalciferol, 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub>, Calcidiol, Calcilol).

**25-hydroxy vitamin D<sub>2</sub>**, Ercolciol, 25(OH)-ergocalciferol, 25(OH)Vitamin D<sub>2</sub>

**Alfacalcidol**, 1α-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 1α(OH)Vitamin D<sub>3</sub> και **Calcitriol**, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub> VitaminD<sub>3</sub>.

### Κατηγορίες των επιπέδων της βιταμίνης D, 25(OH)D, (ng/ml)

Συγκέντρωση Βιταμίνης D	IOM, WHO, EFSA*	The Endocrine Society (USA)
<b>Μεγάλη έλλειψη</b>		<b>&lt;10</b>
<b>Έλλειψη</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;20</b>
<b>Ανεπάρκεια</b>	<b>10-20</b>	<b>20-30</b>
<b>Επάρκεια</b>	<b>20-40</b>	<b>30-50</b>
<b>Τοξικότητα</b>	<b>≥ 100</b>	<b>&gt;100</b>

\* IOM: Institute of Medicine (USA), WHO: World Health Organization, EFSA: European Food Safety Authority

### Πιθανές πλειοτροπικές δράσεις της Βιταμίνης D

Αν και γνωρίζουμε καλά την σημασία της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των οστών, του ασβεστίου και του φωσφόρου, αντιμαχόμενες είναι οι απόψεις για τις εξωσκελετικές της δράσεις. Πολυάριθμοι ιστοί δείχνουν να εκφράζουν τον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D. Επιπλέον, πέραν από την παρουσία του υποδοχέα, διαπιστώθηκε επίδραση στην κυτταρική λειτουργία από την βιταμίνη D σε πολλές κυτταρικές σειρές.<sup>5</sup> Τέτοιου είδους πειραματικά στοιχεία μας φέρνουν κοντά σε πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D πέρα από τον μεταβολισμό των οστών, όπως για παράδειγμα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη μυϊκή ισχύ, στη λειτουργικότητα των αγγείων και στην έκκριση ινσουλίνης. Σε αυτό βασίστηκαν τα τελευταία χρόνια πολυάριθμες μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν την έλλειψη της βιταμίνης D με αυξημένο κίνδυνο για παθήσεις όπως καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>2</sup> Στην αξιολόγηση μελετών συσχέτισης θα πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη ότι δεν επιτρέπονται αιτιολογι-

κές συσχετίσεις. Για την καλύτερη απάντηση του ερωτήματος, έγιναν τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης, των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια. Τα συμπεράσματα των νεότερων τυχαιοποιημένων μελετών θα αναλυθούν στην συνέχεια.

### Βιταμίνη D και οστά

Βάση μελετών παρατήρησης βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και αυξημένου κινδύνου πτώσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στα πλαίσια της μελέτης ViDa, εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης 100.000 IU βιταμίνης D<sub>3</sub>/μήνα στην πιθανότητα καταγμάτων και πτώσης σε 5.108 υγιείς ενήλικες μεταξύ 50 και 84 ετών. Τα επίπεδα της βιταμίνης D βρέθηκαν κατά μέσο όρο 63 nmol/l εκ των οποίων το 30% των ασθενών με επίπεδα 25-OH-βιταμίνη-D κάτω από 50 nmol/l. Δεν φάνηκαν ωστόσο διαφορές τόσο στην πιθανότητα πτώσης όσο και στο ποσοστό καταγμάτων μεταξύ των ομάδων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και βιταμίνη D αντίστοιχα. (πιν.1)<sup>6</sup>

**Πιν. 1: Περίληψη των αναφερόμενων στο κείμενο τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών**

Μελέτη	Τελική έκβαση	Παρέμβαση	Ομάδα ελέγχου	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Khaw et al. 2017	Πρόληψη πτώσης και κατάγματος	100 000 IU Vit. D <sub>3</sub> /μήνα	Placebo	5.108	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Πτώση: AK 0,99; 95%-ΔΕ 0,92-1,07; Κάταγμα: AK 1,19; 95%-ΔΕ 0,94-1,5
Manson et al. 2019	Εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου	2000 IU Vit. D <sub>3</sub> / ημέρα	Placebo	25.871	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Καρδιαγγειακές παθήσεις: AK 0,97; 95%-ΔΕ 0,85-1,12; Καρκίνος: AK 0,96; 95%-ΔΕ 0,88-1,06
Lappe et al. 2017	Εμφάνιση καρκίνου	100 000 IU Vit. D <sub>3</sub> /μήνα	Placebo	2.303	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Καρκίνος: AK 0,70; 95%-ΔΕ 0,47-1,02
Urashima et al. 2019	Επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου σε γαστρεντερικό καρκίνο	2000 IU Vit. D <sub>3</sub> / ημέρα	Placebo	417	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Επιβίωση χωρίς εμφάνιση υποτροπής: AK 0,76; 95%-ΔΕ 0,50-1,14

Μελέτη	Τελική έκβαση	Παρέμβαση	Ομάδα ελέγχου	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Ng et al. 2019	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο	Mfolfox6 + Bevacizumab + 4000 IU Vit. D <sub>3</sub> ημερησίως	Mfolfox6 + Bevacizumab + 400 IU Vit. D <sub>3</sub> ημερησίως	139	Κανένα σημαντικό πλεονέκτημα της λήψης υψηλής δόσης βιταμίνης D στην συνολική επιβίωση(κατά μέσο όρο 24,3 έναντι 14,3 μήνες, p=0,43) και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου(κατά μέσο όρο 13,0 έναντι 11,0 μήνες,p=0,07); Σε μελέτη πολλαπλών μεταβλητών στατιστικά σημαντική διαφορά με AK 0,64; 95%-ΔΕ 0-0,90
Pittas et al. 2019	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη	4000 IU Vit. D <sub>3</sub> / ημέρα	Placebo	2.423	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη: AK 0,88; 95%-ΔΕ 0,75-1,04

AK= Αναλογία κινδύνου; 95-ΔΕ= 95% διάστημα εμπιστοσύνης

Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Zhao et al. Σε αυτήν την περίπτωση η ανάλυση συμπεριλάμβανε 33 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 51.145 συμμετέχοντες άνω των 50 ετών, που έλαβαν Placebo-ελεγχόμενα ασβέστιο ή και βιταμίνη D. Τελική έκβαση της μελέτης ήταν η εμφάνιση καταγμάτων ισχίου. Στο επόμενο βήμα ελέγχθηκαν λοιπά άλλα κατάγματα. Και αυτή η μελέτη δεν μπόρεσε να αποδείξει κάποια θετική επίδραση της λήψης βιταμίνης D ή και ασβεστίου στην πιθανότητα εμφάνισης κατάγματος σε υγιείς ενήλικες.<sup>7</sup> Σε αυτό ταιριάζει και η σύσταση της US Preventive Services Task Force, να μην χορηγείται γενικά η βιταμίνη D για την πρόληψη καταγμάτων.<sup>8</sup> Ωστόσο, η Task Force και οι συντάκτες αυτού του άρθρου διευκρινίζουν πως αυτή η σύσταση δεν ισχύει για άτομα που εμφανίζουν ήδη οστεοπόρωση, που έχουν εμφανή έλλειψη στην βιταμίνη D ή που έχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Αυτή η ομάδα επωφελείται πιθανότατα ήδη από την χορήγηση βιταμίνης D (για παράδειγμα τουλάχιστον 800-2.000 IU ημερησίως) και χωρίς προηγηθείσα μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D.

Υπάρχει όμως ομοφωνία στο ότι η βιταμίνη D έχει απευθείας δράση στους μύες και τα οστά και σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D, η χορήγηση 800-1000 IU την ημέρα (προτιμώνται οι ημερήσιες και ανάλογες εβδομαδιαίες δόσεις), βελτιώνει αφενός τη μυϊκή μάζα και λειτουργία και αφετέρου την απορρόφηση ασβεστίου, και έχει "αντιοστεοαπορροφητικό" όφελος, με αποτέλεσμα μείωση των πτώσεων και των καταγμάτων.<sup>16</sup>

### Βιταμίνη D και καρδιαγγειακές παθήσεις

In vitro μελέτες δείχνουν θετικές επιδράσεις της 1,25-OH-βιταμίνη-D στα κύτταρα του ενδοθηλίου, του μυοκαρδίου και στα λεία μυϊκά κύτταρα.<sup>9</sup> Για παράδειγμα οι υποδοχείς της βιταμίνης D προκαλούν αρτηριακή υπέρταση και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, όπως στα Cyp27b1-knockout mice.<sup>4</sup> Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακών θανάτων σε περιοχές με μεγάλη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν κάποια επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Για την εξέταση της επίδρασης της χορήγησης βιταμίνης D στις καρδιαγγειακές παθήσεις, πραγματοποιήθηκε η VITAL μελέτη, της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 2019 στο New England Journal of Medicine. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, placebo- ελεγχόμενη μελέτη με 25.871 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 50 ετών, οι οποίοι έλαβαν σε ένα μέσο διάστημα 5,3 ετών 2.000 IU βιταμίνη D<sub>3</sub> ή το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Οι τελικές υπό έρευνα εκβάσεις της μελέτης ήταν η εμφάνιση σχετικών καρδιαγγειακών παθήσεων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή και θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια), τις οποίες εμφάνισαν 396 άτομα από την ομάδα που έλαβε υποκατάσταση και 409 άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (p=0,69). Εξίσου και σε μια ανάλυση υποομάδων, όπου ο μέσος όρος των επιπέδων βιταμίνης D των συμμετεχόντων ήταν <20 ng/ml(12%), δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές. Συνεπώς, δεν παρα-



τηρήθηκε κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα κατά τη χορήγηση βιταμίνης D.<sup>10</sup>

Όσον αφορά την πιθανή επίδραση της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση, μια μετα-ανάλυση από 46 τυχαιοποιημένες μελέτες (4.541 ασθενείς, διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδες) δεν έδειξε κάποια επίδραση τόσο στη συστολική (Δράση 0,0 mmHg; 95%-ΔΕ -0,8-0,8; p=0,97) όσο και στη διαστολική πίεση (Δράση 0,1 mmHg; 95%-ΔΕ -0,6-0,5; p=0,84). Εξίσου ίδια αποτελέσματα για μια καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση έδωσε και η ανάλυση υποομάδων.<sup>11</sup>

#### **Κλινική συσχέτιση**

**Σε καμία ως τώρα μελέτη παρέμβασης δεν βρέθηκε θετική επίδραση στην σχετική καρδιαγγειακή έκβαση.**

Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης είναι αντικρουόμενα. Επομένως, όπως και στο γενικό πληθυσμό και ανάλογα με την ηλικία >800IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην παρατηρείται έλλειψη βιταμίνης D. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.<sup>16</sup>

#### **Βιταμίνη D και κακοήθεια**

Πολλές ελπίδες στηρίχτηκαν στην χορήγηση βιταμίνης D για την πρόληψη του καρκίνου. Πάνω σε αυτό υπάρχουν αρκετά δεδομένα από placebo-ελεγχόμενες μελέτες. Στα πλαίσια της προαναφερόμενης μελέτης VITAL για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, εξετάστηκε και η εμφάνιση κακοήθων όγκων ή και θάνατος. Αλλά ακόμα και σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου δεν βρέθηκε κάποια θετική επίδραση της λήψης βιταμίνης D. Σε 793 συμμετέχοντες στην ομάδα που έλαβαν βιταμίνη D και 824 που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, εμφάνισαν κακοήθεια (πιν.1, p=0,47). Αυτό ταυτίζεται με μια μελέτη σε 2.303 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών που έλαβαν είτε 2000 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> και 1,5 g ασβέστιο την ημέρα, είτε το εικονικό φάρμακο για 4 χρόνια. Και εδώ δεν βρέθηκαν διαφορές σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου μεταξύ των δυο ομάδων (πιν.1). Ωστόσο, οι γυναίκες που έλαβαν βιταμίνη D και ασβέστιο εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα νεφρολιθίασης καθώς και αυξημένα επίπεδα ασβεστίου.<sup>12</sup>

Δυο ακόμη τυχαιοποιημένες placebo-ελεγχόμενες μελέτες εξέτασαν στοχευμένα τα πλεονεκτήματα της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο καθώς και άλλων καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα

ως προς τα έτη ελευθέρως νόσου και υποτροπής. Στα πλαίσια της μελέτης AMA-TERASU χορηγήθηκε σε 417 ασθενείς μεταξύ 30 και 90 ετών με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, από την στιγμή της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου, είτε 2000 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο. Η πενταετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου έφτασε το 77% στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D και το 69% στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο και δεν διέφερε σημαντικά (πιν.1).<sup>13</sup> Η SUNSHINE μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα αυξημένης χορήγησης βιταμίνης D<sub>3</sub> 4000 IU ημερησίως έναντι 400 IU ημερησίως σε 139 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο συμπληρωματικά με την κλασική χημειοθεραπεία (mFOLFOX6 και Bevacizumab). Σε αυτήν την περίπτωση έφτασε η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου τους 13 (4000 IU βιτ. D<sub>3</sub>) μήνες έναντι των 11 (400 IU βιτ. D<sub>3</sub>) μηνών (μη σημαντική διαφορά).<sup>14</sup>

#### **Κλινική συσχέτιση**

**Παρά τις υψηλές προσδοκίες, δεν αποδείχτηκε θετική επίδραση της βιταμίνης D στην επιβίωση ή στην θεραπεία των καρκινοπαθών ασθενών σε καμία μελέτη.**

Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία νεοπλασιών. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, είναι μάλλον αρνητικά για την πρόληψη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις για καλύτερες εκβάσεις και λιγότερες υποτροπές όταν επιτυγχάνονται επίπεδα >30 ng/ml. Επομένως, >1000 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να υπάρχει επάρκεια βιταμίνης D. Προς το παρόν, δε συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.<sup>16</sup>

#### **Βιταμίνη D και αυτοάνοσα νοσήματα**

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου ή σε άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα. Τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 800-2000 IU ημερησίως, αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.<sup>16</sup>

### Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)

Τα τελευταία χρόνια ενοχοποιήθηκε η έλλειψη βιταμίνης D ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με μελέτες, λόγω αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη και περιορισμένης λειτουργίας των β παγκρεατικών κυττάρων.

Σε μελέτες παρατήρησης έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με ΣΔ1 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο. Μόνο μικρής κλίμακας μελέτες παρέμβασης με βιταμίνη D είναι διαθέσιμες στον ΣΔ1. Αυτές οι μελέτες κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μάλιστα σε μία πρόσφατη μελέτη, η συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια συσχετίστηκε με χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D (<20 ng/ml), αλλά και με μετρίως αυξημένες (>40ng/ml) δείχνοντας μια μη γραμμική αλλά πιθανώς σχήματος -U συσχέτιση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D με τη συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια. Οι κλινικές μελέτες αναπλήρωσης για την πρόληψη του ΣΔ1 δεν έχουν επαρκή σχεδιασμό ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου ή σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ1. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ1. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 1000-2000 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.<sup>16</sup>

### Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2)

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη κλινική μελέτη εξέτασε την επίδραση της χορήγησης 4000 IU βιτ. D<sub>3</sub> ημερησίως στην επίπτωση του διαβήτη σε ομάδα 2.423 ενηλίκων με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (2 στα 3 κριτήρια: γλυκόζη νηστείας= 100-125mg/ml, καμπύλη σακχάρου μετά από χορήγηση 75 g γλυκόζης: 140-199 mg/ml, HbA1c=5.7-6.4%). Τελική έκβαση αποτελούσε η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Μετά από θεραπεία διάρκειας 2,5 ετών δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ της ομάδας που έλαβε βιταμίνη D και εκείνης που έλαβε το εικονικό φάρμακο. (πιν.1, p=0,12)<sup>15</sup>

Μια πρόσφατη μελέτη με διάρκεια παρακολούθησης 31 έτη συσχέτισε τα επίπεδα 25(OH)D σε νεαρή ηλικία με το μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2. Μια μετα-ανάλυση που περιέλαβε 10 τυχαιοποιημένες μελέτες αναπλήρωσης με βιταμίνη D σε ασθενείς με προδιαβήτη δεν έδειξε όφελος στους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και στις τιμές πριν και μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Ωστόσο σε μια υποομάδα συμμετεχόντων με αρχικά επίπεδα βιταμίνης D<20ng/ml οι τιμές γλυκόζης στο δίωρο μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μειώθηκαν, δείχνοντας ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ανεπάρκεια βιταμίνης D, η αναπλήρωση μπορεί να είναι επωφελής. Μια τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη χορήγησης βιταμίνης D(SUNNY) σε 275 ασθενείς με ΣΔ2 και καλή γλυκαιμική ρύθμιση διαπίστωσε όφελος από τη χορήγηση βιταμίνης D για 6 μήνες μόνο στα άτομα που είχαν σοβαρή έλλειψη. Οι μετα-ανάλυσεις των μελετών αναπλήρωσης σε άτομα με ΣΔ2 είναι αντιφατικές.<sup>16</sup>

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία του ΣΔ2. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ2. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 1500-2000 IU ημερησίως (για ηλικίες από 50-70 έτη) αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.<sup>16</sup>

### Ενδείκνυται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό;

Δεν ενδείκνυται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό. Αν υπάρχει συννοσηρότητα προτείνουμε περαιτέρω έλεγχο όπως για σύνδρομο δυσαπορρόφησης, βαριατρική χειρουργική κλπ. Ο έλεγχος, εκτός της 25(OH) βιταμίνης D, πρέπει να περιλαμβάνει και τη μέτρηση της παραθορμόνης (PTH) καθώς και των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, λευκωματίνης και κρεατινίνης.<sup>16</sup>

### Ενδείξεις μέτρησης της 25(OH)Βιταμίνης D (Υποψήφιοι για screening)

- Ραχίτιδα
- Οστεομαλακία
- Οστεοπόρωση
- Χρόνιες παθήσεις των Νεφρών
- Ηπατική ανεπάρκεια

- **Σύνδρομο Δυσασπορρόφησης:** Κυστική ίνωση, Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, Νόσος του Crohn, Βαριατρική χειρουργική, Ακτινική εντερίτιδα
- **Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός**
- **Φάρμακα:** Αντιεπιληπτικά, Κορτικοστεροειδή, Φάρμακα κατά του AIDS, Αντιμυκητιασικά πχ Κετοконаζόλη, Χολεστυραμίνη
- **Έγκυες και θηλάζουσες**
- **Ηλικιωμένοι με ιστορικό πτώσεων**
- **Ηλικιωμένοι με ιστορικό καταγμάτων χαμηλής βίας**
- **Παχύσαρκα παιδιά & ενήλικες (ΔΜΣ > 30 Kg/m<sup>2</sup>)**
- **Κοκκιωματώδεις νόσοι:** Σαρκοείδωση, Φυματίωση, Ιστοπλάσμωση, Κοκκιδιομυκητίαση, Βηρυλλίωση, Μερικά λεμφώματα
- **Ολική θυρεοειδεκτομή** (ειδικότερα με συνυπάρχοντα αφαίρεση τραχηλικών λεμφαδένων-λεμφαδενικός καθαρισμός)

### Συμπέρασμα

Ο ενθουσιασμός για την βιταμίνη D συνεχίζει ακατάπαυστα, παρόλο που τα δεδομένα όλων των νεότερων μελετών παρέμβασης σχετικά με την πρόληψη σημαντικών παθήσεων της κοινότητας όπως σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων δεν είχαν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Για αυτό, από τη δική μας πλευρά δεν υπάρχει λόγος για την προληπτική χορήγηση βιταμίνης D.

### Κατευθυντήριες γραμμές για τη πρόσληψη βιταμίνης D σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D (IU ανά ημέρα)

Επιστημονική Αρχή και/ή χώρα (έτος)	Ηλικία			
	20 ετ.	50 ετ.	65 ετ.	>75 ετ.
Νέες κατευθυντήριες γραμμές*				
Institute of Medicine /USA (2010)	600	600	600	600
Australia-New Zealand (2013)	600	600	600	600
Deutschland (Germany) (2012)	800	800	800	800
Nordic countries (2012)	400	400	400	800
World Health Organization-Food and Agriculture Organization of the United Nations (2003/2014)	200	200	200	200

Συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D (IU ανά ημέρα)

Επιστημονική Αρχή και/ή χώρα (έτος)	Ηλικία			
	20 ετ.	50 ετ.	65 ετ.	>75 ετ.
Νέες κατευθυντήριες γραμμές*				
UK (Scientific Advisory Committee on Nutrition) (2016)	400	400	400	400
Netherlands (2012)	400	400	800	800
Belgium (2009)	400	400	400	800
France (Société Française de Nutrition) (2012)	200	200	400-600	400-600
Endocrine Society (USA) (2011)	600-2000	600-2000	600-2000	800-2000
European Food Safety Authority (draft version) (2016)	600	600	600	600

### Βιβλιογραφία

1. M. F. Holick, "Medical progress: Vitamin D deficiency," *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 3. Massachusetts Medical Society, pp. 266–281, 19-Jul-2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.
2. M. F. Holick et al., "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 7. pp. 1911–1930, 01-Jul-2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385.
3. A. Giustina et al., "Controversies in Vitamin D: Summary Statement from an International Conference," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 2, pp. 234–240, Nov. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-01414.
4. R. Bouillon et al., "Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions," *Endocr. Rev.*, vol. 40, no. 4, pp. 1109–1151, Aug. 2019, doi: 10.1210/er.2018-00126.
5. C. J. Rosen et al., "The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement," *Endocr. Rev.*, vol. 33, no. 3, pp. 456-492, Jun. 2012, doi: 10.1210/er.2012-1000.
6. K. T. Khaw et al., "Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 6, pp. 438–447, Jun. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.



7. J. G. Zhao, X. T. Zeng, J. Wang, and L. Liu, "Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 318, no. 24, American Medical Association, pp. 2466–2482, 26-Dec-2017, doi: 10.1001/jama.2017.19344.
8. D. C. Grossman et al., "Vitamin D, calcium, OR combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults us Preventive Services Task Force recommendation statement," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 319, no. 15, pp. 1592–1599, Apr. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.3185.
9. E. Gouveri, N. Papanas, A. I. Hatzitolios et al., "Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors." *Eur J Intern Med* 23(8):674-81, July 2012, doi: 0.1016/j.ejim.2012.07.001.
10. J. A. E. Manson et al., "Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 1, pp. 33–44, Jan. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
11. L. A. Beveridge et al., "Effect of vitamin D supplementation on blood pressure a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data," *JAMA Intern. Med.*, vol. 175, no. 5, pp. 745–754, May 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0237.
12. J. Lappe et al., "Effect of Vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 317, no. 12, pp. 1234–1243, Mar. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.2115.
13. M. Urashima et al., "Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 14, pp. 1361–1369, Apr. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.2210.
14. K. Ng et al., "Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 14, pp. 1370–1379, Apr. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.2402.
15. A. G. Pittas et al., "Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 6, pp. 520–530, Aug. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
16. Ενδοκρινολογική Εταιρεία 2019. Θεραπευτικές οδηγίες χορήγησης της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό.