

Η σημασία της Βιταμίνης D στην Κυστική Ίνωση

Νίκη Κούρτογλου, Ελπίδα Χατζηαγόρου, Ιωάννης Τσανάκας

3^η Παιδιατρική Κλινική, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο "Ιπποκράτειο"

The importance of Vitamin D in Cystic Fibrosis patients

Kourtoglou N, Hatziaorou E, Tsanakas J

3rd Paediatric Dept, Paediatric Pulmonology Unit, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokration" Hospital
Paediatr N Gr 2013, 25: 91 - 97

Περίληψη: Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι η πιο συχνή, κληρονομική θανατηφόρος νόσος της λευκής φυλής. Πρόκειται για μια πολυσυστηματική νόσο, της οποίας οι σημαντικότερες εκδηλώσεις προέρχονται από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία έχει πολλαπλούς ρόλους, όπως ο μεταβολισμός των οστών και η ανοσοπροστασία. Στους ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D. Έχει βρεθεί ότι η ανεπάρκειά της επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία, την εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη, οστεοπενίας, καθώς και την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης. Πολλοί πιθανοί παράγοντες ενδέχεται να ευθύνονται για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία φαίνεται να ξεκινάει από τα πρώτα χρόνια της ζωής των ασθενών, με διακυμάνσεις σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η ιδανική προτεινόμενη ημερήσια δόση της βιταμίνης D δεν έχει εξακριβωθεί για τους ασθενείς με κυστική ίνωση, παρόλη την πληθώρα των σχετικών μελετών.

Abstract: Cystic Fibrosis (CF) is the most common inherited fatal disease in the Caucasian population. CF is a multisystem disease and its most important clinical manifestations derive from the respiratory and the gastrointestinal system. Vitamin D is a fat-soluble vitamin with multiple biochemical functions, such as bone metabolism and immunity. As in the general population, CF patients appear to have insufficient levels of serum vitamin D. It has been suggested that insufficient vitamin D levels might have a negative effect on the respiratory function, the bone metabolism and the development of Diabetes and depressive symptoms. Many factors contribute to vitamin D insufficiency among CF patients. The ideal daily intake of vitamin D regarding the CF patients is not clear yet, despite the number of studies which have been conducted.

Λέξεις-Κλειδιά: Κυστική Ίνωση, Βιταμίνη D, διατροφική κατάσταση, αναπνευστική λειτουργία, ποιότητα ζωής, συμπληρώματα διατροφής, Σακχαρώδης Διαβήτης

Key-words: Cystic Fibrosis, Vitamin D, nutritional status, lung function, quality of life, supplementation, Diabetes Mellitus

Εισαγωγή

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) ή Κυστική Ίνωσης Νόσος ή Ινοκυστική Νόσος είναι η πιο συχνή, κληρονομική θανατηφόρος νόσος της λευκής φυλής, με συχνότητα 1 στις 2.500 γεννήσεις¹. Μεταβιβάζεται με τον

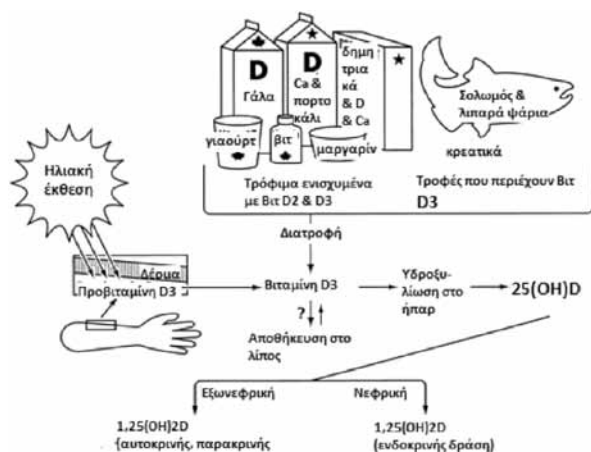
αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Προκαλείται από ποικιλία μεταλλάξεων στο γονίδιο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR), το οποίο βρίσκεται

ται στο χρωμόσωμα 7. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την παθολογική παραγωγή της CFTR πρωτεΐνης.

Πρόκειται για μια πολυσυστηματική νόσο. Κύριο χαρακτηριστικό της είναι η εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων σε διάφορα όργανα και αδένες του σώματος, με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή και την ανεπάρκεια αυτών. Προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα, το γαστρεντερικό σύστημα, το σύστημα ήπατος-χοληφόρων καθώς και τους ιδρωτοποιούς αδένες. Οι σημαντικότερες εκδηλώσεις της νόσου προέρχονται από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Πληθώρα παραγόντων, όπως περιβαλλοντικοί, διατροφικοί και κοινωνικοοικονομικοί, καθώς και κάποια τροποποιητικά γονίδια φαίνεται να επηρεάζουν τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών. Οι δυο κύριες μορφές της είναι η εργοκαλσιφερόλη (D_2) και η χοληκαλσιφερόλη (D_3). Παράγεται στο δέρμα μέσω της ηλιακής έκθεσης αλλά επίσης προσλαμβάνεται μέσω ορισμένων διαιτητικών πηγών (λιπαρά ψάρια, αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα, δημητριακά ενισχυμένα με βιταμίνη D). Η βιταμίνη D_3 μετατρέπεται στο ήπαρ σε 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη ($25(OH)D_3$) και η βιταμίνη D_2 σε 25-υδροξυ-εργοκαλσιφερόλη ($25(OH)D_2$), (Εικόνα 1). Οι δυο αυτές μορφές της



Εικόνα 1. Σύνθεση, διατροφική πρόσληψη και μεταβολισμός βιταμίνης D. Πηγή: Calvo and Whiting, 2005.

βιταμίνης D, μετρούνται στον ορό του αίματος αλλά προκειμένου να εκτιμηθεί η επάρκεια ή ανεπάρκεια της βιταμίνης στον ανθρώπινο οργανισμό προτιμάται η μέτρηση της $25(OH)D$. Στα νεφρά το ένζυμο της 25-υδροξυβιταμίνης D πραγματοποιεί δεύτερη υδροξυλίωση σχηματίζοντας την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, την κύρια μορφή της βιταμίνης D. Σχεδόν όλες οι επιδράσεις της βιταμίνης D στο σώμα σχετίζονται με την ενεργό δράση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D. Όπως στο γενικό πληθυσμό, έτσι και στους ασθενείς με ΚΙ τιμές της $25(OH)D < 30$ ng/ml (75nmol/L) θεωρούνται ανεπαρκείς. Σε όλους τους ασθενείς με κυστική ίνωση πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της βιταμίνης $25(OH)D$ στο αίμα τους, ετησίως. Τα επίπεδα της βιταμίνης D εμφανίζουν διαφοροποιήσεις στη διάρκεια του έτους που οφείλονται στη μειωμένη ηλιακή έκθεση κατά τους χειμερινούς μήνες. Επίσης επηρεάζονται από το γεωγραφικό πλάτος όπου ζει ο κάθε ασθενής.

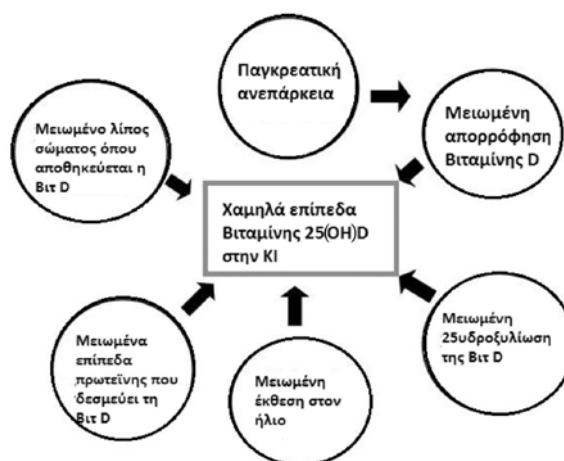
Κυστική Ίνωση και ανεπάρκεια βιταμίνης D

Ικανός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι οι ασθενείς με ΚΙ παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα $25(OH)D^{2-5}$, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα $25(OH)D$ στους ασθενείς με ΚΙ είναι φυσιολογικά^{6,7}. Ως πιθανά αίτια των συγκρουόμενων αποτελεσμάτων των μελετών αναφέρονται η απουσία ομάδας ελέγχου στη μια μελέτη και το διαφορετικό γεωγραφικό πλάτος στο οποίο διεξήχθησαν οι δύο μελέτες. Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι με την πάροδο των χρόνων η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στους συγκεκριμένους ασθενείς έχει μειωθεί, πιθανά λόγω της αυξημένης ενασχόλησης της επιστημονικής κοινότητας με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D⁸.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι πολυπαράγοντική και ξεκινάει από τα πρώτα χρόνια της ζωής των ασθενών⁹ με διακυμάνσεις στην υπόλοιπη ζωή. Σε αμερικανική μελέτη 22,5% των νεογνών και 90% των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών εμφάνισε ανεπάρκεια στη βιταμίνη D, παρά τη λήψη συμπληρωμάτων¹⁰.

Το πιθανότερο αίτιο της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην ΚΙ φαίνεται ότι είναι η παγκρεατική ανεπάρκεια. Ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος παρουσιάζουν το 85-90% των ασθενών με ΚΙ και ευθύνεται για την καθυστέρηση στην ανάπτυξη του ασθενούς, ιδίως πριν τη διάγνωση της ασθένειας, εφόσον το μεγαλύτερο μέρος του

διατροφικού λίπους αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Λόγω της παγκρεατικής ανεπάρκειας οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση όλων των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K). Σε αντίθεση με τα παραπάνω στοιχεία, σε μελέτη που εξετάστηκαν τα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών σε νεογνά, βρέθηκε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D, δε σχετίζονται με την παγκρεατική επάρκεια ή ανεπάρκεια, σημειώνοντας ότι δεν φαίνεται να ευθύνεται για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D η δυσαπορρόφηση του λίπους⁹. Σημαντικό ρόλο ενδέχεται να παίζει και η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης. Σε μελέτη βρέθηκε ότι μόνο το 32% των ασθενών με ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος συμμορφώνονταν στις διαιτητικές συστάσεις πρόσληψης της βιταμίνης D. Ως άλλο πιθανό αίτιο της ανεπάρκειας βιταμίνης D στους ασθενείς με ΚΙ αναφέρονται τα μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D (D binding protein - DBP), καθώς το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης D είναι δεσμευμένο στην DBP και μόνο ένα μικρό μέρος είναι ελεύθερο στην κυκλοφορία¹¹. Ένα επιπλέον πιθανό αίτιο στο οποίο μπορεί να οφείλεται η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, ενδέχεται να είναι η μειωμένη ηλιακή έκθεση των ασθενών αυτών προς αποφυγή της φωτοευαισθησίας που προκαλείται ως παρενέργεια συγκεκριμένων αντιβιοτικών που λαμβάνουν συχνά οι ασθενείς με ΚΙ¹². Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με κυστική ίνωση, εκτός από μειωμένη ηλιακή έκθεση ενδέχεται να έχουν και χαμηλή αποθήκευση της βιταμίνης, λόγω του μειωμένου σωματικού τους λίπους¹³. Μια ακόμη υπόθεση αναφέρεται βιβλιογραφικά και στη συχνή λήψη κορτικοστεροειδών¹². Σε μελέτη στις ΗΠΑ, αποδείχθηκε ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν συχνότερη σε άτομα υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή¹⁴. Μελέτες που να υποστηρίζουν ανάλογη υπόθεση σε ασθενείς με ΚΙ δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία μέχρι σήμερα. Τα αίτια ανεπάρκειας της βιταμίνης D στους ασθενείς με ΚΙ συνοψίζονται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Αίτια ανεπάρκειας Βιταμίνης D στην κυστική ίνωση.

λοιμώξεων με αρνητική επίδραση στην αύξηση των ασθενών τόσο στο σωματικό βάρος όσο και στο ανάστημα¹⁵. Κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει τα επίπεδα της βιταμίνης D με τη λειτουργικότητα των πνευμόνων¹⁶⁻¹⁷. Δεν υπάρχει μελέτη έως τώρα που να συνδέει την ΚΙ και την ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε γενετικό επίπεδο¹⁷. Έχει αναφερθεί ότι η βιταμίνη D συμβάλλει στην αντιμετώπιση των βακτηριακών μολύνσεων στους αεραγωγούς, μέσω της αύξησης παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων που περιέχουν βιταμίνη D¹⁸. Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν το σημαντικό ρόλο που παίζει η βιταμίνη D στο ανοσοποιητικό σύστημα και ενδέχεται να επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία. Κύτταρα που συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού, όπως είναι τα μακροφάγα και τα Β-λεμφοκύτταρα, διαθέτουν υποδοχείς της βιταμίνης D, οι οποίοι δρουν ως ανοσοδιαμορφωτές¹⁹. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση πνευμόνων, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης σχετίζονταν με αυξημένες πιθανότητες απόρριψης και επιμόλυνσης αυτών²⁰.

Η βιταμίνη D αποτελεί αντικείμενο έρευνας τόσο για τις αντιμικροβιακές, όσο και για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Έχει δειχθεί ότι η βιταμίνη D₃ εμποδίζει την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, και συγκεκριμένων ιντερλευκινών στους πνεύμονες και στα μακροφάγα κύτταρα των ασθενών με ΚΙ και ευνοεί την παραγωγή αντιφλεγμονωδών ουσιών²¹⁻²². Η χορήγηση 1000 IU κάθε δυο

Επιπτώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D στους ασθενείς με ΚΙ

1. Χρόνια πνευμονοπάθεια

Είναι γνωστό ότι μια από τις κλινικές εκδηλώσεις της ΚΙ είναι η χρόνια πνευμονοπάθεια. Οι ασθενείς με ΚΙ παρουσιάζουν μεγάλο αριθμό πνευμονικών

εβδομάδες σε ασθενείς με φλεγμονή των αεραγωγών, επιτάχυνε την ανάρρωση και μείωσε τους δείκτες φλεγμονής²³. Βέβαια, θα πρέπει να τονισθεί ότι παρά τις ισχυρές ενδείξεις που υπάρχουν για τις αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της βιταμίνης D, απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, ώστε να μπορεί κανείς με ασφάλεια να αποφανθεί για αυτές τις δράσεις της βιταμίνης D.

2. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) ο σχετιζόμενος με την κυστική ίνωση αποτελεί μια από τις κύριες επιπλοκές της ασθένειας. Η ακριβής αιτία αυτού του τύπου ΣΔ, δεν είναι πλήρως γνωστή. Πιστεύεται ότι οφείλεται στην ίνωση των β-κυττάρων του παγκρέατος, στην ανεπάρκεια ινσουλίνης και στην αντίσταση σε αυτήν²⁴. Πολλές μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη αναφέρουν ότι η βιταμίνη D ενδέχεται να επηρεάζει την εκδήλωση του διαβήτη τύπου 1 και 2. Οι πιθανοί προτεινόμενοι μηχανισμοί είναι οι ανοσοδιαμορφωτικές επιδράσεις της βιταμίνης στον ΣΔ τύπου 1 και η αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2²⁵⁻²⁶. Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι παραπάνω μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε μη-πάσχοντες από ΚΙ. Μέχρι σήμερα, μόνο μια μελέτη πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με ΚΙ, συσχετίζοντας τα επίπεδα βιταμίνης D με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΣΔ στην ΚΙ²⁴.

3. Οστεοπενία, οστεοπόρωση

Πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι οι ασθενείς όλων των ηλικιών με ΚΙ έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα με την επίπτωση της οστεοπενίας και οστεοπόρωσης να κειμένεται μεταξύ 34 με 79%²⁷⁻³⁰. Η χαμηλή οστική πυκνότητα αυξάνει τις πιθανότητες για κατάγματα, πόνους στην πλάτη και κύφωση. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην παθογένειά της, όπως η δυσαπορρόφηση ασβεστίου, λιποδιαλυτών βιταμινών, η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η σοβαρή έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, η χρήση κορτικοστεροειδών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η φτωχή θρέψη που εκφράζεται με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης, ή λόγω φτωχής απορρό-

φησης)³¹. Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι ουσιώδης στην ανάπτυξη και διατήρηση των οστών και τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας. Ο βασικός ρόλος είναι η διατήρηση της ομοιόστασης ασβεστίου και φωσφόρου μέσω της αύξησης της απορρόφησής τους στο έντερο. Διάφορες μελέτες σε ασθενείς με ΚΙ και οστεοπόρωση -οστεοπενία έχουν αναφέρει ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αλλά ελάχιστες απέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης ενδέχεται να δρουν ως παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση²⁹.

4. Ποιότητα ζωής των ασθενών

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση αντιμετωπίζουν πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων της ασθένειας, με συνέπεια η ποιότητα ζωής τους να επηρεάζεται αρνητικά. Σε έρευνα του 2007, βρέθηκε ότι 25 από τους 75 ασθενείς με ΚΙ εμφάνιζαν συμπτώματα κατάθλιψης και υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και της πνευμονικής λειτουργίας³². Σε περαιτέρω έρευνες που έχουν διεξαχθεί, οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό³³⁻³⁴.

Θα πρέπει να τονισθεί και ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει η διατροφική κατάσταση των ασθενών στην διάθεση και την ποιότητα ζωής τους. Τα επίπεδα της βιταμίνης D έχουν δείχθει ότι επηρεάζουν την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης, χωρίς όμως να είναι σαφής η συσχέτισή τους³⁵⁻³⁶. Σε πληθυσμό ασθενών με ΚΙ μια μόνο μελέτη προς το παρόν έχει διεξαχθεί, συμπεραίνοντας ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίζονται με συμπτώματα της κατάθλιψης³⁷. Σε επιδημιολογική μελέτη του 2007 σε ασθενείς με ΚΙ βρέθηκε ότι το 30% των ασθενών εμφάνιζε συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης³⁸. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή³⁹.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σε ασθενείς με ΚΙ προσπαθώντας να διορθώσουν τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων της βιταμίνης. Παρόλο που στην πλειοψηφία των μελετών τα επίπεδα της βιταμίνης

αυξήθηκαν¹³, το αποτέλεσμα δε διατηρήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα⁴⁰. Σε πρόσφατη ανασκόπηση για τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D στην ΚΙ, βρέθηκε ότι η λήψη αυτού αύξησε τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα⁴¹. Όμως, δε βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των χορηγούμενων συμπληρωμάτων και των πιθανών θετικών επιπτώσεων στην υγεία. Οι συγγραφείς δεν κατέληξαν σε συμπέρασμα σχετικά με το αν η λήψη συμπληρωμάτων πρέπει να ενθαρρύνεται στους ασθενείς με ΚΙ σε καθημερινή βάση. Γι' αυτό μέχρι να διεξαχθούν νεότερες μελέτες, πρέπει να ακολουθούνται οι υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη χορήγηση της συγκεκριμένης βιταμίνης. Στις διάφορες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν ως σκευάσματα και οι 2 μορφές της βιταμίνης D (D₂ και D₃). Παρόλα αυτά η βιβλιογραφία αναφέρει ότι αν και οι δύο μορφές της απορροφώνται σε παρόμοιο βαθμό από τον οργανισμό, τα επίπεδα της βιταμίνης D διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σταθερά όταν χορηγούνται σκευάσματα της D₃⁴².

Συμπεράσματα

Στους ασθενείς με κυστική ίνωση ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D. Πολλοί πιθανοί παράγοντες ευθύνονται για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Έχει βρεθεί ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία, την εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη και οστεοπενίας, καθώς και την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης. Περισσότερες και καλύτερα οργανωμένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες τόσο για να διαλευκανθούν οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την κυστική ίνωση με τη βιταμίνη D όσο και για να καθορισθεί η ιδανική συνιστώμενη ημερήσια δόση της βιταμίνης D στους ασθενείς αυτούς.

Βιβλιογραφία:

1. Dupuis A, Hamilton D, Cole DE, Corey M. Cystic fibrosis birth rates in Canada: a decreasing trend since the onset of genetic testing. *The Journal of pediatrics*. 2005 Sep;147(3):312-5.
2. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jul 15;172(2):212-7.
3. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JJ, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and

young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Dec;86(6):1694-9.

4. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of clinical pathology*. 2014 Jul;67(7):605-8.
5. West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. *Chest*. 2011 Aug;140(2):469-74.
6. Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2004 Aug;38(2):119-22.
7. Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK, et al. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003 Jun;14(5):404-11.
8. Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *The Journal of pediatrics*. 2008 Oct;153(4):554-9.
9. Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Journal of paediatrics and child health*. 2009 Jan-Feb;45(1-2):36-41.
10. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *The Journal of pediatrics*. 1999 Nov;135(5):601-10.
11. Coppenhaver D, Kueppers F, Schidlow D, Bee D, Isenburg JN, Barnett DR, et al. Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Human genetics*. 1981;57(4):399-403.
12. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2014 Jun;15(2):154-62.
13. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *International journal of endocrinology*. 2010;2010:218691.
14. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Dec;96(12):3838-45.

15. *Trandafir LM, Moscalu M, Diaconu G, Cirdeiu E, Tudose AA, Coman G, et al.* The impact of respiratory tract infections on the nutritional state of children with cystic fibrosis. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi.* 2013 Oct-Dec;117(4):863-9.
16. *Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V.* Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clinical Endocrinology.* 2008;69(3):374-81.
17. *Gilbert CR, Arum SM, Smith CM.* Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society.* 2009 May-Jun;16(3):75-80.
18. *Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G.* Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2007 Nov 30;6(6):403-10.
19. *Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C.* Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology.* 2010 Aug;10(4):482-96.
20. *Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, et al.* Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2012 Jul;31(7):700-7.
21. *Kassey H, Nurlan D, Julie B, Simon R, Larry L.* Supplementation With 25-Hydroxyvitamin D3 Down-Regulates Pathogen-Stimulated Interleukin-8 Production In Cystic Fibrosis Macrophages And Airway Epithelial Cells. B35 Pathogenesis and clinical issues in cystic fibrosis: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 185 2012 A 2803.
22. *Majak P, Jerzyńska J, Smejda K, Stelmach I, Timler D, Stelmach W.* Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2012; 109(5):329-35.
23. *Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al.* Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012 September 18, 2012;109(38):15449-54.
24. *Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, et al.* Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia.* 2011 Dec;54(12):3007-15.
25. *Danescu L, Levy S, Levy J.* Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr.* 2009 2009/02/01;35(1):11-7.
26. *Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition.* 2004 May;79(5):820-5.
27. *Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, et al.* Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):146-54.
28. *Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al.* Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax.* 2000 Sep;55(9):798-804.
29. *Sheikh S, Gemma S, Patel A.* Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2014 Mar 16.
30. *Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al.* Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):149-55.
31. *Robertson J, Macdonald K.* Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing).* 2010 May 27-Jun 9;19(10):636-9.
32. *Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS.* The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007 Jul;132(1):231-7.
33. *Quittner AL, Barker DH, Snell C, Grimley ME, Marciel K, Cruz I.* Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2008 Nov;14(6):582-8.
34. *Besier T, Born A, Henrich G, Hinz A, Quittner AL, Goldbeck L.* Anxiety, depression, and life satisfaction in parents caring for children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology.* 2011 Jul;46(7):672-82.
35. *Gracious BL, Finucane TL, Friedman-Campbell M, Messing S, Parkhurst MN.* Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: a cross-sectional study. *BMC psychiatry.* 2012;12:38.
36. *Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES.* Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clinic proceedings.* 2011 Nov;86(11):1050-5.
37. *Smith BA, Cogswell A, Garcia G.* Vitamin D and depressive symptoms in children with cystic fibrosis. *Psychosomatics.* 2014 Jan-Feb;55(1):76-81.
38. *Latchford G, Duff AJ.* Screening for depression in a single CF centre. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2013 Dec;12(6):794-6.
39. *Smith BA, Modi AC, Quittner AL, Wood BL.* Depressive

- symptoms in children with cystic fibrosis and parents and its effects on adherence to airway clearance. *Pediatric pulmonology*. 2010 Aug;45(8):756-63.
40. *Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, Rosenstein BJ, Zeitlin PL, Mogayzel PJ, Jr.* Transient effectiveness of vitamin D₂ therapy in pediatric cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010 Mar;9(2):143-9.
41. *Ferguson JH, Chang AB.* Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;5:Cd007298.
42. *Armas LA, Hollis BW, Heaney RP.* Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Nov;89(11):5387-91.

Αλληλογραφία

Ελπίδα Χατζηαγόρου
Πλουτάρχου 6
55236, Θεσσαλονίκη
e-mail: elrcon@otenet.gr
Τηλ. 2310 892435

Corresponding author

Elpida Hatziaorou
6 Ploutarchou str
55236, Thessaloniki
e-mail: elrcon@otenet.gr
tel: +30 2310 892435
