

## **ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D**

**Σπυρίδων Καρράς, Ενδοκρινολόγος**

**Καλλιόπη Κώτσα, Ενδοκρινολόγος**

**Συμεών Τουρνής, Ενδοκρινολόγος**

**Άρτεμις Δουλγεράκη, Παιδίατρος**

**Λιάνα Πούλια, Κλινική Διαιτολόγος**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η βιταμίνη D αποτελεί θεμελιώδη βιομεταβολίτη για τη βέλτιστη ομοιοστασία και λειτουργία του μεταβολισμού του μυοσκελετικού συστήματος και του ισοζυγίου ασβεστίου-φωσφόρου [1]. Στους ανθρώπους, η βιταμίνη D μπορεί να συντεθεί ενδογενώς από την 7-διυδροχοληστερόλη στο δέρμα, μέσω έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία φάσματος B, είτε μέσω της διατροφικής πρόσληψης ή λήψης συμπληρωμάτων διατροφής με τη μορφή βιταμίνης D3 (χοληκαλσιφερόλη) ή D2 (εργοκαλσιφερόλη) [2].

Μέχρι σήμερα, πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες, κυρίως σε πληθυσμούς ενηλίκων, έχουν συσχετίσει τις χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό όχι μόνο με διαταραχές της σκελετικής υγείας, αλλά και με πληθώρα χρόνιων νοσημάτων, καθώς και με αυξημένη θνησιμότητα [3-11]. Δεδομένα από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών καταγράφουν ότι η υποκατάσταση με βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα, τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και τις παροξύνσεις βρογχικού άσθματος, αλλά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη σαφήνεια, η σχέση αιτίας-αιτιατού και χορηγούμενης δόσης, καθώς και της απόκρισης αναμενόμενου οφέλους [12-19]. Επιπροσθέτως, ιδιαίτερη σημασία έχουν διαθέσιμα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η υποκατάσταση με βιταμίνη D κατά την κύηση ενδέχεται να συμβάλει στην πρόληψη επιπλοκών της κύησης (πχ προεκλαμψία, διαβήτη κύησης, πρόωρος τοκετός), αλλά και του νεογνού, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και η μείωση των λοιμώξεων του αναπνευστικού [12,13,20].

Επί του παρόντος, τεκμηριώνεται ότι η υποβιταμίνωση D (<20 ng/mL), σχετίζεται με αρνητική επίδραση στη μυοσκελετική υγεία [21-27]. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διάσταση απόψεων σχετικά με το καταλληλότερο σχήμα για υποκατάσταση με βιταμίνη D (δοσολογία, σχήμα χορήγησης, διάρκεια θεραπείας) [28-33]. Η ετερογένεια αυτή είναι κυρίως συνέπεια των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, αναφορικά με τα διαφορετικά σχήματα και οδούς χορήγησης, σε επίπεδο φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής, καθώς και της μακροπρόθεσμης επίδρασης τους, σε σχέση με πιθανές διαφορές ανά φυλή, φύλο, ηλικία και ποικίλους γενετικούς πολυμορφισμούς του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Προσφάτως, διατυπώθηκε ομοφωνία για την σιτιογενή ραχίτιδα (συνέπεια της πολύ χαμηλής βιταμίνης D) στον παιδιατρικό πληθυσμό, με σαφείς οδηγίες λήψης, ανάλογα με την ηλικία, σε μια προσπάθεια να υιοθετηθεί μια σχετικά ενιαία προσέγγιση [34].

## **ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

Βάσει των συστάσεων, που αναφέρονται στην απαιτούμενη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό, ορίζεται η διατροφική πρόσληψη αναφοράς (DRI, dietary reference intake) ή οι διατροφικές τιμές αναφοράς (DRV, dietary reference values) [35,36]. Τα δεδομένα αυτά βασίζονται στην παραδοχή ότι η ολική συγκέντρωση [25(OH) D] στον ορό, αποτελεί επαρκή βιοδείκτη του ισοζυγίου της βιταμίνης D και υποδεικνύουν την πρόσληψη βιταμίνης D ,σε πλήρη απουσία δερματικής σύνθεσης βιταμίνης D, κάτι που συμβαίνει ιδιαίτερα το χειμώνα σε βόρεια γεωγραφικά πλάτη (δηλαδή σε περιοχές μακριά από τον ισημερινό), με μικρότερο βαθμό ηλιοφάνειας.

Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας, καθορίζονται ορισμένες συγκεντρώσεις [25(OH) D], ως απαιτούμενος στόχος, που στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της πρόσληψης βιταμίνης D, για την εκτιμώμενη μέση απαιτούμενη πρόσληψη (EAR, estimated average requirement) και το συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA, recommended daily allowance), δηλαδή την πρόσληψη βιταμίνης D που πληροί ή υπερβαίνει τις απαιτήσεις βιταμίνης D στο 97,5% του γενικού πληθυσμού.

Τα ανωτέρω όρια προϋποθέτουν ότι πληρούνται οι απαιτήσεις σε άλλα θρεπτικά συστατικά όπως π.χ. ασβέστιο. Στην πραγματικότητα, αυτό δεν συμβαίνει συνήθως, οπότε οι ανάγκες πρόσληψης σε βιταμίνη ενδέχεται να είναι ακόμη

υψηλότερες σε άτομα με ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου. Παράλληλα, παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία, η εθνικότητα ή γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της βιταμίνης D, επίσης επηρεάζουν τις ανάγκες σε βιταμίνη D [37,38].

Η έκθεση του Ινστιτούτου Ιατρικής (Institute of Medicine, IOM), μαζί με την έκθεση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια Τροφίμων (European Food Safety Authority, EFSA) μπορούν να θεωρηθούν ως οι κύριες διατροφικές οδηγίες για τη βιταμίνη D [28,29]. Εκτός από αυτές τις διατροφικές οδηγίες για τη βιταμίνη D για τον υγιή γενικό πληθυσμό, υπάρχουν συστάσεις που έχουν ως στόχο την επίτευξη επάρκειας σε ασθενείς ή συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου [33]. Μερικές από αυτές τις οδηγίες προτείνουν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στόχου [25 (OH) D] στον ορό (>30 ng/ml), καθώς σε αυτό το εύρος παρατηρούνται οι βέλτιστες εκβάσεις επί της μυοσκελετικής υγείας, αλλά και του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. ασθενείς με κυστική ίνωση.

#### **ΔΙΕΘΝΗ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D**

Πληθώρα δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, έχουν καταγράψει τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Για την εκτίμηση της επάρκειας συγκέντρωσης βιταμίνης D, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του IOM και της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρίας [28,33], καθώς και διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης, που συντελούν στην αυξημένη ετερογένεια των διαθέσιμων δεδομένων. Αξιόλογα δεδομένα για τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D στη Βόρεια Αμερική προέκυψαν από την National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Σε πρόσφατη μελέτη σε πληθυσμό 15.652 συμμετεχόντων με ηλικία >1 έτους, καταγράφηκαν οι συγκεντρώσεις της [25(OH)D], μέσω μεθόδου υγρής χρωματογραφίας. Στον συνολικό πληθυσμό, η μέση συγκέντρωση 25(OH)D ήταν χαμηλότερη στη μαύρη φυλή (18.6 ng/ml) και υψηλότερη σε λευκούς (30.1 ng/ml). Η μέση τιμή [25(OH)D] στον γενικό πληθυσμό, ήταν 23.3 ng/ml και το 36.8% είχαν συγκέντρωση <20 ng/ml [39,40].

Στην Ευρώπη τα δεδομένα είναι ετερογενή, σε σχέση με την γεωγραφική κατανομή, αλλά και τις εθνικές πολιτικές εμπλουτισμού των τροφίμων. Πρόσφατα δεδομένα από την Ιρλανδία, Νορβηγία, Αγγλία, Ολλανδία, Γερμανία και Ελλάδα,

βαθμονομήθηκαν μέσω της μεθόδου της υγρής χρωματογραφίας στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού προγράμματος ODIN, επιτρέποντας την αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων χωρών [41-43]. Κατέστη αντιληπτό ότι οι συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό ήταν υψηλότερες στις Βορειοευρωπαϊκές χώρες, παρά το υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος. Πιθανώς το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην υψηλή πρόσληψη ιχθυελαίων, τον ανοιχτόχρωμο δερματότυπο του πληθυσμού και τις πολιτικές εμπλουτισμού τροφίμων. Αντιθέτως, στη γαλλική μελέτη SUVIMAX καταγράφηκε μείωση της [25(OH)D] από τις νότιες (37.6 ng/ml) προς τις βόρειες (17.2 ng/ml) περιοχές της χώρας. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, συγκεντρώσεις ορού [25(OH) D]<12 ng/ml και <20 ng/ml ανευρίσκονται στο 13,0% και στο 40,4% του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη και στο 6,7 και 26,0% του γενικού πληθυσμού στις ΗΠΑ, αντίστοιχα [41-43].

Τα δεδομένα σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D είναι λιγότερο πλήρη σε σύγκριση με τα δεδομένα σχετικά με τις συγκεντρώσεις ορού 25 (OH) D, αλλά έχει υποτεθεί ότι στις περισσότερες χώρες παγκοσμίως, η μέση ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D είναι κάτω από 5 μg (200 IU) [41]. Θα πρέπει ωστόσο να υπογραμμιστεί ότι η αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης D δεν είναι πάντα αξιόπιστη, καθώς τα δεδομένα διατροφικής σύνθεσης των υπό μελέτη τροφίμων δεν είναι πάντοτε επικαιροποιημένα και έγκυρα, αναφορικά με την αληθή περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιταμίνη D.

## **ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΒΙΤΑΜΙΝΩΣΗΣ D**

Οι προσεγγίσεις για την αύξηση της επάρκειας σε βιταμίνη D, στο γενικό πληθυσμό, περιλαμβάνουν την αύξηση της πρόσληψης τροφών που περιέχουν βιταμίνη D, τον εμπλουτισμό των τροφίμων, τα συμπληρώματα βιταμίνης D, τη λελογισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τον έλεγχο του σωματικού βάρους [41-44]. Η κατανάλωση ψαριών, η οποία είναι συνήθως η πλουσιότερη διατροφική πηγή βιταμίνης D, αυξάνει τις συγκεντρώσεις 25(OH)D, κατά μέσο όρο κατά 1.76 ng/ml.

Οι συστάσεις σχετικά με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (UV-B) έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις 25(OH)D, αλλά περιορίζονται από τις δυνητικές δυσμενείς επιπτώσεις, που σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, αντιπροσωπεύει μια

αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D, αλλά το οικονομικό κόστος καθώς και η πιθανή υπερδοσολογία, αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς.

Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, το 3,2% του γενικού πληθυσμού λαμβάνει συμπληρώματα βιταμίνης D σε δόση  $\geq 100$   $\mu\text{g}$  (4.000 IU) την ημέρα, αλλά η τακτική αυτή αφορά κυρίως άτομα υψηλής κοινωνικοοικονομικής τάξης [45]. Επομένως, ο εμπλουτισμός τροφίμων με βιταμίνη D φαίνεται να είναι ο καταλληλότερος τρόπος επίτευξης επαρκούς ισοζυγίου βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό. Συνολικά, ο εμπλουτισμός τροφίμων είναι εφικτός άμεσα, διαμέσου προσθήκης βιταμίνης D στα τρόφιμα, ή έμμεσα, μέσω της διαδικασίας βιοεμπλουτισμού [44]. Ο βιοεμπλουτισμός επιτυγχάνεται μέσω προσθήκης βιταμίνης D στην τροφή των πουλερικών, αύξησης της περιεκτικότητας σε βιταμίνη D των αυγών καθώς και των ζωοτροφών σε κτηνοτροφία και ιχθυοκαλλιέργειες, καθώς και έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μανιταριών ή ζύμης (που χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την παρασκευή ψωμιού), γεγονός που διευκολύνει τη μετατροπή της εργοστερόλης σε βιταμίνη D<sub>2</sub>.

### **ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Η εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας για την βελτίωση της πρόσληψης βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό, ενσωματώνει αναπόφευκτα την επιβλαβή επίπτωση τόσο της ανεπάρκειας, όσο και της περίσσειας πρόσληψής της. Υπερβολικές ημερήσιες, εβδομαδιαίες ή μηνιαίες δόσεις βιταμίνης D ενδέχεται να έχουν ως συνέπεια την αύξηση στη συστηματική κυκλοφορία ελεύθερων και βιολογικά ενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερασβεστιαϊμίας, υπερασβεστιουρίας, νεφρασβέστωσης ή νεφρολιθίασης, με δυσμενείς συνέπειες στη νεφρική λειτουργία μακροπρόθεσμα, αλλά και σε άλλα συστήματα, όπως πχ το κυκλοφορικό [46-50].

Με βάση τα ανωτέρω, οι τρέχουσες οδηγίες για τα ανώτερα υψηλότερα όρια ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης D (ULs, upper limits), συστήνουν ως όριο τα 100  $\mu\text{g}$  (4.000 IU) ανά ημέρα για ενήλικες, αν και, πρόσφατη έκθεση της EFSA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ημερήσια δόση 250  $\mu\text{g}$  (10.000 IU) θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει ένα ‘‘μη καταγραφόμενο επίπεδο ανεπιθύμητων ενεργειών’’ (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) σε ενήλικες [28,29]. Ωστόσο, το όριο των 4.000 IU, για τους ενήλικες παραμένει ως επικρατέστερο, καθώς υψηλότερες

ημερήσιες δόσεις ενδέχεται να οδηγούν σε συγκεντρώσεις ορού [25 (OH) D] >50 ng/ml, σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, επηρεάζοντας δυσμενώς τη μυοσκελετική και καρδιαγγειακή υγεία (επίπεδα τοξικότητας: >100 ng/ml, σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοφωνία για τη σιτιογενή ραχίτιδα του 2016) [46]. Από την άλλη πλευρά, αρκετές άλλες μελέτες σε ενήλικες που χρησιμοποιούν υψηλές δόσεις βιταμίνης D ή μελετούν άτομα με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις [25 (OH) D] δεν κατέγραψαν ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά τη διάρκεια των μελετών. Αναφορικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό, σύμφωνα με το Institute of Medicine, μετά την ηλικία των 9 ετών το UL της βιταμίνης D ορίζεται επίσης ως 4000 IU, ενώ σε μικρότερες ηλικίες είναι χαμηλότερο (0-6 μηνών: 1000 IU, 6-12 μηνών: 1500 IU, 1-3 ετών: 2500 IU, 4-8 ετών: 3000 IU) [33,34].

Αν και ο κίνδυνος επίτευξης δυνητικά επιβλαβών συγκεντρώσεων [25 (OH) D] διαμέσου του εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνη D, ενδέχεται να είναι αμελητέος στο γενικό πληθυσμό, το σπάνιο ενδεχόμενο της ιδιοπαθούς υπερασβεστιαμίας θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν [51,52]. Από την άλλη μεριά, η βελτίωση του ισοζυγίου βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό, διαμέσου δημόσιας πολιτικής εμπλουτισμού των τροφίμων, ενδέχεται να μειώσει τη συχνότητα λήψης συμπληρωμάτων, που υπερβαίνουν το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο πρόσληψης, καθώς ιδιαίτερα υψηλά-διαλειπόντως χορηγούμενα-δοσολογικά σχήματα, έχουν συσχετιστεί, π.χ. με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων. Η προσέγγιση αυτή ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική μείωση του σχετιζόμενου κινδύνου για τη δημόσια υγεία αλλά του υψηλού κόστους που σχετίζονται με την απρόσφορη χρήση συμπληρωμάτων, σε υψηλές δόσεις και χωρίς ιατρική ένδειξη.

## **ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΠΙΠΕΔΟ**

Η διαθεσιμότητα εμπλουτισμένων και βιοεμπλουτισμένων τροφίμων με βιταμίνη D ποικίλει σημαντικά διεθνώς. Οι πολιτικές εμπλουτισμού διαχωρίζονται σε υποχρεωτικές και προαιρετικές, με διαφορετικό βαθμό εφαρμογής. Στη Φινλανδία, το Υπουργείο Εμπορίου και Βιομηχανίας συστήνει τον εμπλουτισμό του γάλακτος και μαργαρίνης με βιταμίνη D από το 2003, προαιρετικά και όχι υποχρεωτικά, αλλά οι περισσότερες βιομηχανίες τροφίμων ούτως ή άλλως επέλεξαν την επιλογή εφαρμογής εμπλουτισμού, με αποτέλεσμα τη συστηματική ενσωμάτωση αυτής σε ευρύ πλαίσιο

[53-57]. Σε άλλες χώρες ισχύει ο προαιρετικός εμπλουτισμός, ωστόσο το μέτρο αυτό δεν έχει αποδώσει ικανοποιητικά ως προς την επίτευξη σημαντικών επιδράσεων στη μέση ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό, φαινόμενο που είναι συχνό σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση [58].

Αντιθέτως, η πολιτική συστηματικού εμπλουτισμού στη Φινλανδία, με την αρχική σύσταση για προσθήκη βιταμίνης D σε δόση 10  $\mu\text{g}$  / 100 g σε όλα τα λιπαρά προϊόντα και σε δόση 0,5  $\mu\text{g}$  / 100 g σε όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα και από το 2010, με την αύξηση στα 20  $\mu\text{g}$  / 100 g, σε όλα τα λιπαρά προϊόντα και στο 1,0  $\mu\text{g}$  / 100 g σε όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα, οδήγησε σε μέσες αυξήσεις συγκεντρώσεων [25 (OH) D] από 19 ng/ml το 2000 σε 26 ng/ml το 2011, σε μεγάλο δείγμα υγιούς πληθυσμού. Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός συγκεντρώσεων [25 (OH) D] κάτω από 12, 16 και 20 ng/ml, αντίστοιχα, ήταν 13%, 32% και 55,7% το 2000 και μειώθηκε θεαματικά σε 0,6%, 3,2% και 9,1%, αντίστοιχα, το 2011 [59].

Οι συγκεντρώσεις ορού [25(OH) D] αυξήθηκαν από το 2000 έως το 2011 κατά περίπου 13.6 ng/ml, σε άτομα με συγκεντρώσεις [25 (OH) D] < 12 ng/ml το 2000, ενώ υπήρξε αύξηση περίπου 4.4 ng/ml, σε άτομα με συγκεντρώσεις 25(OH) D  $\geq$  20 ng/ml το 2000. Το 2011, μόνο 8 στα 4051 άτομα είχαν συγκέντρωση [25(OH) D]  $\geq$  50 ng/ml και από αυτά τα 8 άτομα, 7 χρησιμοποιούσαν παράλληλα συμπληρώματα βιταμίνης D [59].

Είναι φανερό πως η περιγραφείσα διατροφική πολιτική υγείας για τη βιταμίνη D, βελτίωσε σημαντικά το ισοζύγιο βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό της χώρας [59]. Η εφαρμογή του ανωτέρω συστηματικού προγράμματος εμπλουτισμού, αντιπροσωπεύει ένα παράδειγμα επιτυχημένης πρωτοβουλίας για τη δημόσια υγεία, που μπορεί να εφαρμοστεί μετά από προσαρμογή και σε άλλες χώρες. Εκτός από τις Δυτικές χώρες, πολιτικές εμπλουτισμού τροφίμων, εφαρμόζονται σε άλλες χώρες, όπως η Ινδία (π.χ., γάλα εμπλουτισμένο με βιταμίνη D), η Ιορδανία (πχ εμπλουτισμός ψωμιού) και άλλες [60,61].

## **ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D**

Ο συστηματικός εμπλουτισμός τροφίμων με βιταμίνη D, προϋποθέτει την αξιολόγηση της μέσης συγκέντρωσης [25 (OH) D] στο γενικό πληθυσμό και της

μέσης διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης D, σε εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα, προκειμένου να εκτιμηθεί ενδεχόμενη ανεπάρκεια διατροφικής πρόσληψης, με βάση τις διεθνείς οδηγίες [62-64]. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελέσει την αρχική θεωρητική βάση για τη χάραξη πολιτικής δημόσιας υγείας για την κάλυψη της απαιτούμενης πρόσληψης, με ιδιαίτερη έμφαση σε ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης υποβιταμίνωσης D (π.χ. ηλικιωμένοι, κύηση, μετακινούμενοι πληθυσμοί).

Όμως, πέρα από τα δεδομένα σε πραγματική βάση, όπως αναφέρθηκε για τη Φινλανδία, διατίθενται και μαθηματικά μοντέλα για την εκτίμηση διαφορετικών προοπτικών ενίσχυσης της πρόσληψης βιταμίνης D για το γενικό πληθυσμό μιας χώρας. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις για τη προτυποποίηση πιθανών επιλογών ενίσχυσης διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης D είναι τρεις.

Πρώτον, με βάση τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D και τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού, μπορεί να εκτιμηθεί πώς ο εμπλουτισμός με βιταμίνη D επηρεάζει τη συνολική διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D, προσθέτοντας την υπάρχουσα διατροφική πρόσληψη και αυτή που θα προέκυπτε από τον εμπλουτισμό των τροφίμων [65].

Δεύτερον, με βάση την προηγούμενη προσέγγιση και τα δεδομένα συγκεντρώσεων [25 (OH) D] του πληθυσμού, διαμέσου χρήσης εξίσωσης δόσης-απόκρισης της πρόσληψης βιταμίνης D και των συγκεντρώσεων [25 (OH) D], μπορεί να εκτιμηθεί πώς ο εμπλουτισμός θα επηρεάζε, όχι μόνο τη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D, αλλά και τις συγκεντρώσεις [25(OH)D] [66].

Τρίτον, εκτός από τη δεύτερη προσέγγιση, συνυπολογίζεται ο επιπρόσθετος αντίκτυπος της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, λαμβάνοντας υπόψιν την εποχιακή της διακύμανση, ως μοντέλο προσθετικής επίδρασης στη συγκέντρωση [25(OH)D] ορού [67,68].

Τα ανωτέρω μοντέλα, εμφανίζουν περιορισμούς στην ερμηνεία τους και απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που παράγουν. Ειδικότερα, κατά την ανάλυση δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες αναφορικά με τον εμπλουτισμό τροφίμων, έχει υπολογιστεί ότι για κάθε 1 μg (40 IU) πρόσληψης βιταμίνης D, η συγκέντρωση [25 (OH) D] αυξάνεται κατά 0.48 ng/ml (διάστημα

εμπιστοσύνης 95%: 0,28-0,67 ng/ml) [65]. Παρόλα αυτά, το μαθηματικό αυτό πρότυπο δεν αντικατοπτρίζει δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες όπως δείκτη μάζας σώματος, ηλικία ή γενετικούς πολυμορφισμούς, που ενδέχεται να παρεμβαίνουν στη βιολογική ερμηνεία του ισοζυγίου της βιταμίνης D.

## **ΣΧΕΣΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΟΦΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ**

Η πιθανότητα συστηματικής εφαρμογής του εμπλουτισμού των τροφίμων με βιταμίνη D, ως πολιτική δημόσιας υγείας, θέτει βασικά ερωτήματα αναφορικά με την πιθανή οικονομική αποδοτικότητα αυτής της προσέγγισης .

Συνολικά, ο εμπλουτισμός με μικροθρεπτικά συστατικά θεωρείται ως μια από τις πιο οικονομικά αποδοτικές προσεγγίσεις, σε επίπεδο παρέμβασης στη δημόσια υγεία [69]. Αναφορικά με τον εμπλουτισμό τροφίμων με βιταμίνη D ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας [69-85]. Διαθέσιμα δεδομένα, καταδεικνύουν ότι ο συστηματικός εμπλουτισμός τροφίμων με βιταμίνη D, ενδέχεται να αποτελεί προσέγγιση υψηλής οικονομικής απόδοσης. Όσον αφορά το κόστος, για ένα τυπικό πρόγραμμα εμπλουτισμού τροφίμων, οι Fiedler και συν [69], κατέγραψαν την ακόλουθη κατανομή κόστους: 80% προβλεπόμενο κόστος παραγωγής, 8% κόστος μάρκετινγκ και εκπαίδευσης, 7% κόστος ελέγχου και παρακολούθησης τροφίμων και 5% λοιπό περιοδικό κόστος παραγωγής.

Χρησιμοποιώντας αυτές τις κατανομές ετησίου κόστους για 20 μg (800 IU) βιταμίνης D ανά ημέρα και 0,11 ευρώ ανά άτομο και ετήσιο κόστος για 200 mg ασβεστίου ανά ημέρα 0,22 ευρώ ανά άτομο, εκτιμήθηκε, ότι η εφαρμογή ενός προγράμματος εμπλουτισμού με βιταμίνη D και ασβέστιο στη Γερμανία, θα κόστιζε 41 εκατομμύρια ευρώ ετησίως, εξοικονομώντας 365 εκατομμύρια ευρώ κάθε χρόνο, ως αποτέλεσμα του μειωμένου κινδύνου κατάγματος, χωρίς να συμπεριληφθούν δυνητικά εξωσκελετικά οφέλη, με αντίστοιχη αναλογία ωφέλειας-κόστους 9: 1.

Παρόλα αυτά, η συνολική γενική επίδραση της πολιτικής εμπλουτισμού με βιταμίνη D στη δημόσια υγεία, μπορεί επί του παρόντος να εκτιμηθεί μόνο κατά προσέγγιση. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι οι περισσότερες μελέτες

αξιολόγησαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ενίσχυσης της βιταμίνης D σε ηλικιωμένους και όχι στο γενικό πληθυσμό.

## **ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΠΡΟΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D**

Καθίσταται αντιληπτό ότι δεν υπάρχει ενιαία προσέγγιση εφαρμογής συστηματικής πολιτικής εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνη D, ιδιαίτερα σε χώρες όπου η συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη, δεν είναι επαρκής, σε σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Πρωταρχικό βήμα αποτελεί η αξιολόγηση του ισοζυγίου βιταμίνης D και διατροφικής πρόσληψης από εθνικά αντιπροσωπευτικές έρευνες για τη διατροφή και την υγεία, με απώτερο στόχο τη μείωση ανεπάρκειας βιταμίνης D, αποφεύγοντας ή ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο πιθανής τοξικότητας που σχετίζεται με την υπερβολική χορήγησή της. Σύμφωνα με δεδομένα από την Πανελλαδική Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ) τη μεγαλύτερη έως τώρα επιδημιολογική μελέτη διατροφής στην Ελλάδα που συμπεριέλαβε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η μέση πρόσληψη βιταμίνης D από τρόφιμα σε πληθυσμό 2218 ενηλίκων κυμάνθηκε από 1.16 έως 1.72 και 1.01 έως 1.26mcg/d σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα ποσοστό που ξεπερνούσε το 90% σε όλες τις ηλικιακές ομάδες δεν κατάφερε να φτάσει τα επίπεδα της EAR, ακόμη και όταν συμπεριελήφθη η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, η οποία παρατηρήθηκε σε ένα ποσοστό περίπου 5% επί του συνολικού δείγματος [86]. Από άλλη ανάλυση του ίδιου πληθυσμού προκύπτει ότι η έλλειψη βιταμίνης D είναι πολύ συχνή στον Ελληνικό πληθυσμό, με το 64.8% των ενηλίκων να έχουν ανεπάρκεια ή έλλειψη σε βιταμίνη D (<20ng/ml), παρόλη την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία [87].

Οι οδηγίες για την ενίσχυση των τροφίμων με μικροθρεπτικά συστατικά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ορίζουν τον στόχο του εμπλουτισμού των τροφίμων, ο οποίος είναι να παρέχει στο 97.5% του γενικού πληθυσμού, επαρκή πρόσληψη συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών, χωρίς να προκαλεί κίνδυνο υπερβολικής πρόσληψης [88].

Η κατευθυντήρια γραμμή του ΠΟΥ, ορίζει την ανεπαρκή πρόσληψη ως αυτήν που καταγράφεται κάτω από τη μέση απαιτούμενη πρόσληψη, η οποία αντιστοιχεί σε συγκέντρωση ορού  $[25(OH)D] < 16 \text{ ng/ml}$ . Αν και δεν περιγράφεται με σαφήνεια στην κατευθυντήρια γραμμή της ΠΟΥ, έχει θεωρηθεί ότι η πρόσληψη κάτω από αυτόν τον στόχο, αποτελεί λόγο για συντονισμένες δράσεις σε επίπεδο πολιτικής δημόσιας υγείας. Έχοντας επίγνωση της ετερογένειας των διατροφικών κατευθυντήριων γραμμών για τη βιταμίνη D, θεωρούμε ότι, καθώς σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία 28.8% του πληθυσμού βρέθηκε να έχει συγκεντρώσεις  $[25(OH)D] < 12 \text{ ng/ml}$ , υπάρχει δικαιολογημένη ανάγκη για παρεμβάσεις σε επίπεδο πολιτικής δημόσιας υγείας, συμπεριλαμβανομένου του εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνη D, η οποία καθίσταται επιτακτική ειδικότερα, εάν ο επιπολασμός ανεπάρκειας ή έλλειψης, αυξάνεται κατά ή υπερβαίνει το 20%, είτε σε ολόκληρο τον γενικό πληθυσμό, είτε σε υποομάδες πληθυσμού.

Αντίστοιχα υψηλά ποσοστά έλλειψης βιταμίνης D αναφέρονται και σε ελληνική μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού σχολικής ηλικίας, όπου το 5.2% είχε επίπεδα  $< 12 \text{ ng/ml}$  και το 52.5% είχε βιταμίνη D  $< 20 \text{ ng/ml}$ . Ο παιδικός σκελετός είναι αναπτυσσόμενος και η επίτευξη κορυφαίας οστικής μάζας εξαρτάται από την εξασφάλιση καλής σκελετικής υγείας στο στάδιο της ανάπτυξης. Επομένως, οι δυσμενείς επιπτώσεις της ένδειας βιταμίνης D είναι προφανείς και στον παιδιατρικό πληθυσμό [89].

Ομάδα υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D που χρήζει ειδικής μνείας είναι εκείνη των μετακινούμενων πληθυσμών (μετανάστες και πρόσφυγες), η οποία διογκώνεται τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, πολύ χαμηλή βιταμίνη D ( $< 10 \text{ ng/ml}$ ), καταγράφεται ακόμα και στο 50% των παιδιών και ενηλίκων που ανήκουν σ' αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου [87]. Ακολουθώντας τα παραδείγματα άλλων χωρών, ο εμπλουτισμός τροφίμων με βιταμίνη D στα γαλακτοκομικά και ζωικά λίπη (μαργαρίνη, βούτυρο), μπορεί να διευκολύνει την εφαρμογή και την αποδοχή της πολιτικής εμπλουτισμού στον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα ή εναλλακτικά, η ενίσχυση άλλων τροφίμων, όπως το ψωμί, μπορεί επίσης να ληφθεί υπόψη. Είναι πλέον καιρός για στοχευμένη και συντονισμένη δράση ώστε να μειωθεί ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D στη χώρα μας, με ανάληψη πρωτοβουλιών σε επίπεδο Δημόσιας Υγείας.

## ΣΥΝΟΨΗ

- Διεθνείς επιστημονικοί οργανισμοί ,προτείνουν ως επιθυμητή συγκέντρωση 25(OH)D $\geq$ 20ng/mL),που αναλογεί σε μέση ημερήσια πρόσληψη 10-20  $\mu$ g (400-800 IU), ανάλογα με την ηλικία.
- Διεθνώς, όπως και στην ελληνική επικράτεια, το ποσοστό κάλυψης των ανωτέρω διατροφικών αναγκών είναι σημαντικά χαμηλό.
- Ο συστηματικός εμπλουτισμός τροφίμων με βιταμίνη D, θεωρείται αποτελεσματικός και ασφαλής τρόπος βελτίωσης του ισοζυγίου της.
- Πολλές χώρες, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Καναδάς, Ινδία και Φινλανδία, έχουν ήδη εισαγάγει την τακτική εμπλουτισμού των τροφίμων, ως πολιτική δημόσιας υγείας.
- Η εφαρμογή πολιτικής συστηματικού εμπλουτισμού τροφίμων με βιταμίνη D, θεωρείται ζωτικής σημασίας για τη δημόσια υγεία και απαιτεί σχεδιασμό προσεγγίσεων που βασίζονται στα διαθέσιμα δεδομένα από την χώρα μας, καθώς και σε ήδη επιτυχημένα παραδείγματα από άλλες χώρες, όπως η Φινλανδία.

## Βιβλιογραφία

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* (2017) 18:153–65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
2. Pilz S, Trummer C, Pandis M, Schwetz V, Aberer F, Gröbler M, et al. Vitamin D: current guidelines and future outlook. *Anticancer Res.* (2018) 38:1145–51. doi: 10.21873/anticancer.12333
3. Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* (2016) 13:404–17. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73
4. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal HB, Boucher BJ, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol.* (2017) 91:97–107. doi: 10.1007/s00204-016-1804-x
5. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* (2013) 12:976– 89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004
6. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of

- vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2017) 5:986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1
7. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: a systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* (2017) 12:e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512
  8. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2014) 6:CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470
  9. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* (2014) 348:g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903
  10. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* (2017) 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
  11. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* (2016) 21:14. doi: 10.1186/s40001-016-0208-y
  12. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* (2016) 15:CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873
  13. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* (2017) 359:j5237. doi: 10.1136/bmj.j5237
  14. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* (2016) 9:CD011511. doi: 10.1002/14651858.CD011511
  15. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* (2017) 5:881–890. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
  16. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Yarandi RB, Minooe S, Hollis BW, et al. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial. *J Clin Endocrinol Metab.* (2018). doi: 10.1210/jc.2018-00109. [Epub ahead of print].
  17. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: a combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS ONE* (2017) 12:e0186657. doi: 10.1371/journal.pone.0186657
  18. Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Joakimsen RM, Jorde R. Large individual differences in serum 25-Hydroxyvitamin D response To Vitamin D

- supplementation: effects of genetic factors, body mass index, and baseline concentration. results from a randomized controlled trial. *Horm Metab Res.* (2016) 48:27–34. doi: 10.1055/s-0034-1398617
19. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704
  20. Agarwal S et al, Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review, *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018
  21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* (2012) 367:40–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109617
  22. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* (2016) 27:367–76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
  23. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab.* (2014) 99:4265–72. doi: 10.1210/jc.2014-2562
  24. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* (2017) 318:2466–82. doi: 10.1001/jama.2017.19344
  25. Avenell A, Mak JC, O’Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* (2014) 4:CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227
  26. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, 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* (2018) 319:1592–99. doi: 10.1001/jama.2018.3185
  27. Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing fractures and falls: a limited role for calcium and vitamin D supplements? *JAMA* (2018) 319:1552–3. doi: 10.1001/jama.2018.4023
  28. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press (US) (2011).
  29. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* (2016) 14:4547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
  30. <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>
  31. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr*

- Metab.* (2012) 60:241–6. doi: 10.1159/000337547
32. Nordic Council of Ministers, 2014. *Nordic Nutrition Recommendation 2012. Integrating Nutrition and Physical Activity*. Copenhagen: Nordic Council of Ministers.
  33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
  34. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* (2016) 101:394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
  35. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* (2017) 13:466–79. doi: 10.1038/nrendo.2017.31
  36. Pilz S, Trummer C, Pandis M, Schwetz V, Aberer F, Grübler M, et al. Vitamin D: current guidelines and future outlook. *Anticancer Res.* (2018) 38:1145–51. doi: 10.21873/anticancer.12333
  37. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu YH, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun.* (2018) 9:260. doi: 10.1038/s41467-017-02662-2
  38. Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Joakimsen RM, Jorde R. Large individual differences in serum 25-Hydroxyvitamin D response To Vitamin D supplementation: effects of genetic factors, body mass index, and baseline concentration. results from a randomized controlled trial. *Horm Metab Res.* (2016) 48:27–34. doi: 10.1055/s-0034-1398617
  39. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, Sempos CT, Looker AC, Durazo-Arvizu RA, et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* (2016) 104:454–61. doi: 10.3945/ajcn.115.127985
  40. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the us population during 2007-2010. *J Nutr.* (2016) 146:1051–61. doi: 10.3945/jn.115.227728
  41. Kiely M, Black LJ. Dietary strategies to maintain adequacy of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* (2012) 243:14–23. doi: 10.3109/00365513.2012.681893
  42. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* (2012) 7:155–72. doi: 10.1007/s11657-012-0093-0
  43. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet* (2014) 27:434–42. doi: 10.1111/jhn.12226
  44. Abrahamsen B. Bespoke or one size fits all-Vitamin D fortification, targeted

- supplementation in risk groups or individual measurement? *Maturitas* (2017) 103:1–2. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.001
45. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in use of high-dose Vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 International units daily, 1999-2014. *JAMA* (2017) 317:2448–50. doi: 10.1001/jama.2017.4392
  46. Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, Börgermann J. Safety issues of vitamin D supplementation. *Anticancer Agents Med Chem.* (2013) 13:4–10. doi: 10.2174/1871520611307010004
  47. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* (2012) 10:2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813
  48. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* (2013) 309:1785–92. doi: 10.1001/jama.2013.3404
  49. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res.* (2007) 22 Suppl 2:V64-8 doi: 10.1359/jbmr.07s221
  50. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab.* (2008) 93:2693–701. doi: 10.1210/jc.2007-2530
  51. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* (2011) 365:410–21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864
  52. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M, Rowinska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet.* (2017) 58:349–53. doi: 10.1007/s13353-017-0397-2
  53. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Leino A, Heinonen OJ, Rautava E, Viikari J. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *Br J Nutr.* (2008) 100:418–23. doi: 10.1017/S0007114508894469
  54. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Välimäki MJ. Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* (2007) 61:493–7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602550
  55. Laaksi IT, Ruohola JP, Ylikomi TJ, Auvinen A, Haataja RI, Pihlajamäki HK, et al. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* (2006) 60:1035–8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602414
  56. Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25- hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur J Clin Nutr.* (2007) 61:123–8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602506

57. Pietinen P, Männistö S, Valsta LM, Sarlio-Lähteenkorva S. Nutrition policy in Finland. *Public Health Nutr.* (2010) 13:901–6. doi: 10.1017/S1368980010001072
58. Hennessy Á, Walton J, Flynn A. The impact of voluntary food fortification on micronutrient intakes and status in European countries: a review. *Proc Nutr Soc.* (2013) 72:433–40. doi: 10.1017/S002966511300339X
59. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr.* (2017) 105:1512–20. doi: 10.3945/ajcn.116.151415
60. Smith G. Micronutrient fortification of food: issues for Asia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* (2015) 61(Suppl):S183–5. doi: 10.3177/jnsv.61.S183
61. G R, Gupta A. Fortification of foods with vitamin D in India: strategies targeted at children. *J Am Coll Nutr.* (2015) 34:263–72. doi: 10.1080/07315724.2014.924450
62. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA, Hanley DA, et al. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr.* (2008) 88:1528–34. doi: 10.3945/ajcn.2008.26415
63. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr.* (2012) 142:1102–8. doi: 10.3945/jn.112.158014
64. Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. 25(OH)D<sub>3</sub>-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D<sub>3</sub>. *Proc Nutr Soc.* (2017) 27:1–10. doi: 10.1017/S00296651170 04062
65. Black LJ, Walton J, Flynn A, Cashman KD, Kiely M. Small increments in vitamin D intake by Irish adults over a decade show that strategic initiatives to fortify the food supply are needed. *J Nutr.* (2015) 145:969–76. doi: 10.3945/jn.114.209106
66. Taylor CL, Bailey RL, Carriquiry AL. Use of folate-based and other fortification scenarios illustrates different shifts for tails of the distribution of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Nutr.* (2015) 145:1623–9. doi: 10.3945/jn.115.211185
67. Cashman KD, Kazantzidis A, Webb AR, Kiely M. An Integrated predictive model of population serum 25-hydroxyvitamin D for application in strategy development for vitamin D deficiency prevention. *J Nutr.* (2015) 145:2419–25. doi: 10.3945/jn.115.217968
68. O'Neill CM, Kazantzidis A, Kiely M, Cox L, Meadows S, Goldberg G, et al. A predictive model of serum 25-hydroxyvitamin D in UK white as well as black and Asian minority ethnic population groups for application in food fortification strategy development towards vitamin D deficiency prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2017) 173:245–52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.010
69. Fiedler JL, Sanghvi TG, Saunders MK. A review of the micronutrient intervention cost literature: program design and policy lessons. *Int J Health*

- Plann Manage.* (2008) 23:373–97. doi: 10.1002/hpm.928
70. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Högler W, Frew E. Preventing vitamin D deficiency (VDD): a systematic review of economic evaluations. *Eur J Public Health* (2017) 27:292–301. doi: 10.1093/eurpub/ckw270
  71. Sandmann A, Amling M, Barvencik F, König HH, Bleibler F. Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany. *Public Health Nutr.* (2017) 20:1874–83. doi: 10.1017/S1368980015003171
  72. Hiligsmann M, Neuprez A, Buckinx F, Locquet M, Reginster JY. A scoping review of the public health impact of vitamin D-fortified dairy products for fracture prevention. *Arch Osteoporos* (2017) 12:57. doi: 10.1007/s11657-017-0352-1
  73. Ethgen O, Hiligsmann M, Burlet N, Reginster JY. Public health impact and cost-effectiveness of dairy products supplemented with vitamin D in prevention of osteoporotic fractures. *Arch Public Health* (2015) 73:48. doi: 10.1186/s13690-015-0099-3
  74. Ethgen O, Hiligsmann M, Burlet N, Reginster JY. Cost-effectiveness of personalized supplementation with vitamin D-rich dairy products in the prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* (2016) 27:301–8. doi: 10.1007/s00198-015-3319-3
  75. Hiligsmann M, Burlet N, Fardellone P, Al-Daghri N, Reginster JY. Public health impact and economic evaluation of vitamin D-fortified dairy products for fracture prevention in France. *Osteoporos Int.* (2017) 28:833–40. doi: 10.1007/s00198-016-3786-1
  76. Hiligsmann M, Reginster JY. The projected public health and economic impact of vitamin D fortified dairy products for fracture prevention in France. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* (2018) 18:191–5. doi: 10.1080/14737167.2017.1375406
  77. Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Aljohani N, Sulimani R, Al-Othman AM, Alfawaz H, et al. Vitamin D status correction in Saudi Arabia: an experts' consensus under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Arch Osteoporos.* (2017) 12:1. doi: 10.1007/s11657-016-0295-y
  78. Kamudoni P, Poole C, Davies SJ. An estimate of the economic burden of vitamin D deficiency in pregnant women in the United Kingdom. *Gynecol Endocrinol.* (2016) 32:592–7. doi: 10.3109/09513590.2016.1160374
  79. Poole CD, Smith J, Davies JS. Cost-effectiveness and budget impact of Empirical vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK. *BMJ Open* (2015) 5:e007910. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007910
  80. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res.* (2010) 54:1164–71. doi: 10.1002/mnfr.200900494
  81. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol.* (2009) 99:104–3. doi:

10.1016/j.pbiomolbio.2009.02.003

82. Péter S, Eggersdorfer M, van Asselt D, Buskens E, Detzel P, Freijer K, et al. Selected nutrients and their implications for health and disease across the lifespan: a roadmap. *Nutrients* (2014) 6:6076–94. doi: 10.3390/nu6126076
83. Hannemann A, Wallaschofski H, Nauck M, Marschall P, Flessa S, Grabe HJ, et al. Vitamin D and health care costs: results from two independent population-based cohort studies. *Clin Nutr.* (2017). doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.014. [Epub ahead of print].
84. Sandmann A, Brown J, Mau G, Suar M, Amling M, Barvencik F. Acceptance of vitamin D-fortified products in Germany – a representative consumer study. *Food Qual Prev.* (2015) 43:53–62. doi: 10.1016/j.foodqual.2015.02.011
85. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R, editors. *Guidelines on Food Fortification with Micronutrients*. Geneva; Rome: WHO/Food and Agriculture Organization of the United Nations (2006). Available online at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43412>
86. Dimakopoulos I, Magriplis E, Mitsopoulou AV, Karageorgou D, Bakogianni I, Micha R, Michas G, Chourdakis M, Chrousos GP, Roma E, Panagiotakos DB, Zampelas A. Intake and contribution of food groups to vitamin D intake in a representative sample of adult Greek population. *Nutrition.* 2020 Apr;72:110641. doi: 10.1016/j.nut.2019.110641. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31918051.
87. Dimakopoulos I, Magriplis E, Mitsopoulou AV, Karageorgou D, Bakogianni I, Micha R, Michas G, Chourdakis M, Ntouroupi T, Tsaniklidou SM, Argyri K, Panagiotakos DB, Zampelas A; HNNHS Contributors; HNNHS Advisory Committee. Association of serum vitamin D status with dietary intake and sun exposure in adults. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Dec;34:23-31. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.09.008. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31677707.
88. Manios Y et al. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. (2017) *Br J Nutr.*
89. Lips P et al. Vitamin D deficiency in immigrants, 2018. *Bone Rep.*