

GHID PRIVIND EVALUAREA ȘI TERAPIA DEFICITULUI DE VITAMINĂ D LA GRAVIDĂ, NOU-NĂSCUT ȘI COPIL

Vitamina D este un nutrient esențial care joacă un rol important în homeostazia calciului și sănătatea osoasă. Deficitul sever al vitaminei D cauzează rahitismul și / sau hipocalcemia la sugari și copii și osteomalacia la adulți sau adolescenți după închiderea cartilajelor de creștere.

Rahitismul reprezintă o afecțiune a cartilajului de creștere caracterizată prin scăderea osificării encondrale la nivelul cartilajului de creștere și apoptoza condrocitelor, având drept consecințe: deformarea cartilajelor de creștere, închiderea tardivă a fontanelor, erupție dentară întârziată, hipoplazie smalț dentar, hipertrofia articulațiilor costocondrale (mătăanii costale), evazarea rebordului costal (șanț Harrison), deformarea diafizelor oaselor lungi, deformarea în cupă a metafizei radiusului ("brățări rahitice").

Deficitul sever al vitaminei D poate fi, de asemenea, asociat cu hipocalcemia, care poate provoca *tetanie sau convulsii*.

Osteomalacia reprezintă mineralizarea osoasă anormală a osului deja format și, deși coexistă în cazul rahitismului, termenul este utilizat de obicei pentru perioada de vârstă în care creșterea osului s-a încheiat.

Există consecințe clinice și ale deficitului ușor (insuficienței) de vitamina D - nivelurile cronic scăzute de vitamina D fiind asociate cu densitate minerală osoasă scăzută și modificări ale markerilor ce reflectă calitatea osului, chiar și în absența rahitismului.

Diagnosticul se pune pe istoric, examen fizic, evaluare biochimică și examenul radiologic.

Vitamina D (calciferolul) se găsește sub formă de *ergocalciferol* (vitamina D2) – sintetizat predominant în plante sub acțiunea luminii UV și *colecalfiferol* (vitamina D3) – sintetizat la nivelul pielii (în stratul profund al epidermei și în derm).

Sursele de vitamina D din hrană sunt: *peștele gras, uleiul de ficat de pește (cod) – dar în cantități mari există riscul intoxicării cu vitamina A, ciupercile, gălbenușul de ou și ficatul (conțin în mod natural vitamina D), dar și produsele îmbogățite artificial cu vitamina D (cerealele pentru mic dejun, sucul de portocale, laptele formulă etc).*

Sursa principală de vitamina D este însă pielea, sinteza vitaminei D la nivelul tegumentelor fiind dependentă de o serie de factori geografici (latitudine, anotimp, gradul de însorire și de poluare) și personali (timpul petrecut în aer liber, vârstă, compoziție corporală, gradul de pigmentare pielii, factori genetici).

Pentru sinteza adecvată a vitaminei D în lunile de vară copiii cu pielea închisă la culoare necesită 30 minute de expunere la soare/săptămână (doar în scutec), *fără creme de protecție solară sau 2 ore/săptămână îmbrăcați, dar cu capul descoperit.*

Vârsta cea mai expusă pentru apariția rahitismului este 3-18 luni, iar factorii de risc sunt reprezentați de: alăptare (laptele de mamă conține doar 20-60 UI vitamina D/litru), pielea închisă la culoare, poluarea, gradul redus de însorire, utilizarea cremelor de protecție solară, terapia cronică cu anticonvulsivante; formulele de lapte conțin 400 UI vitamina D /litru lapte, astfel încât sugarii vor primi din alimentație 200 UI/zi (A se vedea "Profilaxia rahitismului carentțial la copil").

Epidemiologia

În România un studiu recent relevă o prevalență a deficitului de vitamină D (valori ale 25 (OH)D < 25 nmol/l) la 1,92% din grupa 0-1 an; 0,66 % din grupa 1-3 ani; 1,96 % din grupa 4-8 ani; 4,3% din grupa 8-13 ani și 8,9 % din grupa 14-18 ani (1). S-a înregistrat nivel toxic de vitamina D (valori > de 100 ng/ml (> 250 nMol/L) la 11,5 % dintre copii 0-1an și 4,98 % dintre copii 1-3 ani (N -0-3 ani= 655 copii) (1).

Alt studiu românesc relevă prevalența deficitului de vitamină D (valori 25 (OH)D < 25 nmol/l) de 1,2%

în populația 0-10 ani și de 3,2% în populația 10-20 ani; nivele potențial nocive și toxice ale concentrației de 25 (OH)D s-au înregistrat la 3,8 % cazuri din prima grupă și 0,2 % cazuri din a 2-a grupă (2).

Prevalența sechelelor de rahitism în populația preșcolară și școlară românească a fost 1,8 % în mediul urban și 0,7 % în mediul rural (3).

I. EVALUAREA STATUSULUI VITAMINEI D

Concentrația serică de 25 (OH) D – principalul metabolit măsurabil al vitaminei D – indică statusul vitaminei D. Concentrația totală de 25 (OH) D reflectă furnizarea de vitamina D din ambele surse cutanate și orale și este exprimată în nanograme pe mililitru sau nanomoli per litru (1 ng /ml = 2,5 nmol / l). Nivelurile serice 25 (OH) D nu indică cantitatea de vitamină D stocată în țesuturile corpului. Spre deosebire de 25 (OH) D, 1,25 (OH)₂ D circulant nu este, în general, un bun indicator al stării vitaminei D deoarece are un timp de înjumătățire scurt, de 15 ore și concentrațiile serice sunt strict reglate de hormonul paratiroidian, și fosfat [4]. Nivelurile de 1,25 (OH)₂ D nu scad, de obicei, până când deficitul de vitamina D nu este sever [5,6].

La copil pragurile pentru suficiența, insuficiența și deficiența vitaminei D la copiii sănătoși se bazează pe asociațiile între nivelele de 25 (OH) D și evidența clinică a rahitismului și a creșterii valorilor fosfatazei alcaline și a altor markeri ai turn-overului osos.

Utilizăm următoarele standarde pentru a defini statusul de vitamină D la copiii și adolescenții sănătoși; acestea sunt în concordanță cu recomandările din 2016 privind Consensul Global (7), care sunt similare cu ele susținute de Societatea Endocrină Pediatrică 2011 (8) și se bazează pe concentrațiile serice de 25 (OH) D:

- Nivele suficiente de vitamină D: 20 până la 100 ng/ml (50 până la 250 nmol/l)
- Insuficiența vitaminei D: între 12 și 20 ng/ml (30 până la 50 nmol/l)
- Deficit de vitamină D: <12 ng/ml (<30 nmol /l)
- Nivele toxice de vitamină D – valoare >100 ng/ml (250 nmol/l)

În acest moment, se recomandă menținerea nivelurilor de cel puțin 20 ng/ml (50 nmol/l), având în vedere că unele studii au raportat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline și ale altor markeri ai turnover-ului osos și ale rahitismului clinic atunci când nivelurile de 25 (OH) D sunt în intervalul de la 12 la 20 ng/ml (7)(9-14).

Măsurarea concentrațiilor serice de 25(OH) Vitamina D

Metodele analitice recente sunt, în general, aplicate de platforme complet automatizate utilizate în laboratoarele de chimie clinică de rutină. Pentru testarea de rutină /clinică a concentrației serice de 25 (OH) D se recomandă metode care măsoară atât 25 (OH) D₂ și 25 (OH) D₃, dând un total al concentrației serice de 25 (OH) D. Coeficientul de variație intra-assay trebuie să fie mai mic de 5% și coeficientul de variație inter-assay să fie mai mic de 10%. (15)

II. RECOMANDĂRILE PRIVIND DOZAREA 25OH VITAMINEI D

În cazul persoanelor **sănătoase**, dozarea de rutină a 25OHD NU ESTE RECOMANDATĂ (16); în consecință nu există consens privind valoarea 25OHD care ar trebui atinsă în timpul eventualei terapii profilactice cu vitamină D. Totuși, dozarea 25OHD și terapia cu vitamină D în doze modulate în funcție de valorile serice ale 25OHD, este indicat a se realiza la anumite grupe populaționale aflate la risc de deficit:

II.1 Indicații de dozare a 25 OH vitamina D la gravidă – dozarea se va face la sfârșitul trimestrului II de sarcină, preferabil între săptămânile 24-28 de sarcină

- Gravida sub 18 ani
- Gravida peste 35 ani

- Marile multipare (peste 3 sarcini)
- Gravida cu diabet zaharat
- Gravida obeză (IMC peste 30 kg/mp)
- Gravida cu cel puțin unul din factorii de risc de deficit de vitamină D cuprinși în tabelul 1

II.2. Indicații de dozare a 25 OH vitaminei D la FEMEIA CARE ALAPTEAZĂ

- Cele care au avut deficit sever (sub 12 ng/ml) la evaluarea din timpul sarcinii – **dozare în primele 3 zile postpartum**
- **Fostele gravide cu indicațiile de la punctul I care nu au beneficiat de testarea din timpul sarcinii**

II.3. Indicații de dozare 25 OHD la NOU NĂSCUT

- **Prematur sub 32 săptămâni:**
 - G sub 1000 g cu alimentație parenterală totală 2 săptămâni (concomitent cu dozare calcemie, fosfatemie)
 - G la naștere = 1000-1500 g, la 4 săptămâni de la inițierea profilaxiei cu vitamină D, câte 800 UI/zi
- **Nou-Născut cu risc** (tabelul 1)

II.4. Indicații de dozare 25 OH D la copil, adolescent

Toate categoriile de patologii cuprinse în tabelul 1.

Tabel 1. Grupele de risc de deficit de Vitamina D la care este indicată măsurarea concentrației serice de 25(OH) Vitamina D la nou-născut, copii

| | Nou-Născut | Sugar și copil |
|---------------------------------------|---|---|
| 1. Afecțiuni ale aparatului locomotor | | Deformități osoase Rahitism Osteomalacie Osteonecroza aseptică Fracturi de fragilitate Osteogenesis imperfecta, etc. |
| 2. IMC modificat | | Obezitate (IMC peste percentila 97) Malnutriția severă |
| 3. Afecțiuni hepatice | Insuficiența hepatică Colestaza Enterita necrozantă | Insuficiență hepatică Colestaza Status posttransplant Boala cronică de ficat nonalcoolică (NIHS) |
| 4. Afecțiuni renale | Insuficiența renală | Boala cronică de rinichi stadiul 3-5 Status posttransplant Nefrocalcinoză Nefrolitiază |

| | | |
|---|---|---|
| 5. Afecțiuni cu sindrom de malabsorbție | | Fibroza chistica Boala celiacă Boală inflamatorie intestinală Boală Crohn Chirurgie bariatrică Sindrom de intestin scurt Enterita postradioterapie, etc |
| 6. Afecțiuni endocrine | | Hipo/Hiperparatiroidism Deficit de hormon de creștere Anorexia nervosa Distiroidii autoimune Poliendocrinopatii autoimune, etc |
| 7. Tulburări metabolism fosfocalcic | | Hipo/Hipercalcemia Hipofosfatemia Modificări ale valorilor fosfatazei alcaline |
| 8. Terapii cronice | Corticoterapia Terapia cu antimicotice Metilxantine Antiretrovirale (oricare cu durată peste 2 săptămâni) Terapia anticonvulsivantă | Tratament cu anticonvulsivante Glucocorticoizi Medicație pentru SIDA Antifungice Izoniazida Rifampicina, etc |
| 9. Diabet zaharat și tulburări metabolice | | Diabet zaharat |
| 10. Boli autoimune | | LES Artrita reumatoidă AIJ Dermatomiozită Scleroza multiplă |
| 11. Afecțiuni pulmonare | Bronhodisplazia pulmonară | Astm bronșic necontrolat Afecțiuni inflamatorii cronice |
| 12. Afecțiuni neuro-musculare | | Paralizia cerebrală Imobilizarea cronică TSA Scleroza multiplă Crizele paroxistice de etiologie necunoscută Miopatia și distrofiile musculare |
| 13. Terapii oncologice | | Radioterapia/Chimioterapia |
| 14. Tulburări nutriționale | Alimentație parenterală cu durată peste 2 săptămâni | Pacienți cu diete de cruțare de lungă durată pentru gestionarea alergiilor la laptele de vacă Intoleranța la lactoză/ hipolactazie |

| | | |
|------------|--|---|
| | | Nutriție totală parenterală Tulburări de alimentație, etc. |
| 15. Altele | | Boli inflamatorii cronice/recurente |

Suportul indicațiilor prevăzute în tabelul 1 este prevăzut în anexa 1.

III. MOMENTUL DOZARII CONCENTRAȚIEI 25 (OH) VITAMINEI D SERICE

- depinde de factorul de risc adiacent; respectiv se practică dozarea 25(OH) vitaminei D serice la momentul identificării factorului de risc, în special dacă nu era făcută profilaxia conform recomandărilor generale.

- dacă rezultatul inițial este normal, redozarea nu mai este necesară cu excepția cazului în care există noi factori de risc; terapia în acest caz se va face conform recomandărilor de profilaxie (a se vedea protocolul de profilaxie a rahitismului la copii).

IV. TRATAMENT

În deficitul sau insuficiența vitaminei D - terapia de substituție cu vitamina D este necesară pentru copiii care prezintă valori scăzute ale vitaminei D (25 (OH) D serice <20 ng / ml (50 nmol/l) sau rahitism. Se pot utiliza fie vitamina D2 (ergocalciferol), fie vitamina D3 (colecalfiferol).

Doze de terapie cu colecalciferol la grupele populaționale descrise la punctul II

IV. 1. Tratamentul gravidei ghidat de valorile 25 OH vitaminei D

- Valoarea 25 OH vitaminei D sub 10 ng/ml: 2000 UI/zi
- Valoarea 25 OH vitaminei D între 10-20 ng/ml: 1500 UI/zi
- Valoarea 25 OH vitaminei D peste 20 și sub 30 ng/ml: 1000 UI/zi
- Valoarea 25 OH vitaminei D peste 30 ng/ml, doza de profilaxie: 400 UI / 800 UI în funcție de anotimp și de regimul alimentar

IV.2. Tratamentul FEMEII CARE ALĂPTEAZĂ ghidat de valorile 25OH vitaminei D

Similar cu al femeii gravide (punctul IV.1)

IV.3. Tratamentul NOU NĂSCUTULUI ghidat de valorile 25OH vitaminei D

Nou-născutul prematur sub 32 săptămâni, cu greutatea la naștere sub 1000 g și cu alimentație parenterală totală 2 săptămâni, respectiv nou-născutul la risc de deficit de vitamina D (tabelul 1):

- Valoarea 25 OH vitaminei D < 12ng/ml: 1500 UI/zi, cu monitorizare la 3 luni
- Valoarea 25 OH vitaminei D între 12-20 ng/ml: 1000 UI cu monitorizare la 3 luni
- Valoarea 25 OH vitaminei D între 20-30 ng/ml: 800 UI timp de 1 lună, ulterior se dau doze profilactice

IV.4. Tratamentul copilului, adolescentului ghidat de valorile 25 OH vitaminei D

La copilul și adolescentul cu rahitism cu manifestări clinice sau având valoarea 25OHD sub 12 ng/ml dozele de terapie (7,17) cu vitamina D sunt redată în tabelul 2.

TABELUL 2 – DOZELE TERAPEUTICE DE VITAMINA D LA COPII SI ADOLESCENȚI

| Vârsta | Doza zilnică (UI) timp de 90 zile | Doză unică (UI) | Doză zilnică de întreținere (UI) |
|------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| < 3 luni | 2000 (1500 la nou-născut) | Nu se indică | 400 |
| 3-12 luni | 2000 | 50 000 | 400 |
| 12 luni – 12 ani | 3000-6000 | 150 000 | 600 |
| > 12 ani | 6000 | 300 000 | 600 |

- **La copilul și adolescentul cu insuficiență de vitamină D (nivelul 25OH vitaminei D între 12-20 ng/ml) dozele de terapie sunt 800-1200 UI indiferent de vârstă timp de 3 luni.**

Considerente generale de tratament

În toate cazurile cu valori ale 25OH Vitaminei D sub 20 ng/ml sau cu manifestări clinice de rahitism se recomandă monitorizarea nivelelor serice de 25 OH vitamină D la interval de 3 luni, cu ajustarea ulterioară a terapiei. Este necesar a se asigura un aport zilnic de calciu de cel puțin 500 mg.

Toți copiii și acei indivizi care primesc mai mult de 2000 UI /zi de vitamină D ar trebui monitorizați pentru nivelurile de calciu seric și urinar (raport calciu/creatinină urinară) după una sau două luni de terapie pentru a exclude hipercalcemia și/sau hipercalciuria (a se vedea protocolul pentru profilaxia rahitismului la copil).

Considerente speciale de tratament

La copiii care primesc medicație cronică cu **antiepilepticele** menționate în tabelul 1, precum și la copiii cu **obezitate severă** se **dozează 25 OH vitamina D la începutul terapiei și ulterior anual dacă valoarea inițială a 25OH vitaminei D a fost > 20 ng/ml**; dacă este diagnosticat deficit de vitamină D, se inițiază terapie cu recomandarea de doze standard de tratament și se monitorizează 25OH vitamina D la 3 luni; la mării obezi cu deficit de vitamină D, dozele de tratament sunt cele de la limita de sus a range-ului terapeutic.

Recomandări pentru suplimentarea cu vitamină D la **copiii cu insuficiență renală cronică stadiul 2 – 4 (18)**

TABELUL 3. DOZELE TERAPEUTICE DE VITAMINA D LA COPIII CU IRC STD 2-4

| 25(OH) Vitamina D (ng / ml) | Doza de vitamina D2 inițială | Doza de întreținere |
|-----------------------------|--|---|
| <5 | 8000 UI / zi pe cale orală sau 50000 UI / săptămână oral × 4 săptămâni | 4000 UI / zi pe cale orală sau 50 000 UI de două ori pe lună × 2 luni |
| 5 -15 | 4000 UI / zi pe cale orală sau 50000 UI o dată la două săptămâni oral × 3 luni | |
| 16 - 30 | 2000 UI / zi oral sau 50.000 UI la fiecare 4 săptămâni oral × 3 luni | |

Notă. Ghidurile preferă vitamina D2 ca supliment/tratament față de vitamina D3 din cauza rezultatelor studiilor de siguranță pe animalele de laborator (18).

Concentrațiile de 25 OH vitamină D trebuie măsurate la 3 luni de terapie, pentru a evalua necesitatea unui tratament ulterior, și anual, odată ce concentrațiile sunt adecvate (18).

Recomandări privind administrarea și tratamentul cu vitamină D pentru **copiii cu fibroză chistică**.

Ghidurile de practică clinică în vigoare recomandă ca toți pacienții cu fibroză chistică să primească suplimente de vitamina D în funcție de vârstă: 400 -500 UI zilnic pentru pacienții cu vârsta mai mică de un an și 800-1000 UI zilnic pentru cei de la 1 la 10 ani. Pentru acei în vârstă de 10 ani și peste, doza zilnică recomandată este de 800 UI până la 2000UI/zi.

Dozele recomandate sunt prezentate în tabelul 4.

Monitorizarea - Statusul de vitamina D trebuie evaluat anual la toți pacienții cu fibroză chistică prin măsurarea 25 OH vitaminei D, de preferință la sfârșitul iernii și la 3 luni după schimbarea unei doze de vitamina D (19-20).

Nivelurile dorite sunt de 30 până la 60 ng/ml (75 până la 150 nmol/l). Dacă nivelurile scad sub 30 ng /ml, se va asigura complianța la dozele recomandate anterior și suplimentarea cu vitamină D3 (colecalfiferol) conform tabelului 4.

TABEL 4 ABORDAREA PAS CU PAS A SUPLIMENTĂRII CU VITAMINA D, CONFORM RECOMANDĂRILOR FUNDAȚIEI PENTRU FIBROZA CHISTICĂ (21)

| | Administrarea de rutină* a vitaminei D3 (UI) | Pasul 1 creșterea dozei (UI) | Pas 2 doza maximă (UI) |
|------------------|--|------------------------------|------------------------|
| 0-12 luni | 400 - 500 | 800 - 1000 | 2000 |
| 1-10 ani | 800 - 1000 | 1600 - 3000 | 4000 |
| 11-18 ani | 800 - 2000 | 1600 - 6000 | 10.000 |

**Administrarea de rutină a vitaminei D3* (colecalfiferol) se realizează prin utilizarea multivitaminelor specifice fibrozei chistice.

Pasul 1: Dacă concentrația 25 OH vitaminei D este mai mică de 30 ng /ml (sau <75 nmol / L), și există o bună aderență la suplimente, se va crește administrarea la doza de la pasul 1.

Pasul 2: Dacă concentrația 25 OH vitaminei D este de 10 până la 20 ng / ml (sau 25 până la 50 nmol / L), cu o bună aderență la medicație sau dacă nu se atinge un nivel seric al 25 OH vitaminei D de cel puțin 30 ng /ml după tratamentul cu dozele din pasul 1, se va crește doza treptat în funcție de răspuns până la doza maximă indicată.

ANEXA NR.1 LA GHID – DOVEZI ȘTIINȚIFICE ALE UTILITĂȚII CUNOAȘTERII STATUSULUI VITAMINEI D ÎN AFECȚIUNILE CUPRINSE ÎN TABELUL 1

Prevenția și tratamentul copiilor și adolescenților cu risc mare de/sau cu **rahitism sau osteomalacie** instalate sunt mai sigure prin ghidarea pe baza concentrațiilor serice ale 25 OH vitaminei D.

Patologii osoase ca: osteogenesis imperfecta, artrita juvenilă idiopatică, osteoporoza secundară corticoterapiei, tulburărilor inflamatorii, imobilizării și altor tulburări metabolice osoase - necesită corectarea unui eventual deficit de vitamină D înainte de inițierea tratamentului specific (17).

Obezitatea - excesul de țesut adipos conduce la: creșterea clearance-ului metabolic al vitaminei D și a metaboliților săi prin absorbție sporită, la scăderea biodisponibilității vitaminei D prin depunere în adipocite și / sau la crearea unei diluții volumetrice a vitaminei D datorită unei mase corporale mai mari. Necesarul de vitamină D este mai mare la obezi comparativ cu semenii lor de greutate normală

(22-24).

De aceea la obezii peste percentila 97 - dozele de prevenție/terapie a deficitului de vitamină D ar trebui să fie ghidate pe baza valorilor 25 OH vitaminei D sau dacă nu este posibil, ei trebuie să primească **dublul** dozelor de profilaxie din grupa lor de vârstă, atât timp cât păstrează excesul mare ponderal.

Insuficiența hepatică: determină scăderea 25 hidroxilării hepatice a vitaminei D; colestaza duce la absorbției vitaminelor liposolubile, ca rezultatul reducerii concentrației intestinale a acizilor biliari conjugați (25,26)

Insuficiența renală cronică: Studiile epidemiologice sugerează că pacienții cu insuficiență renală cronică au risc crescut pentru deficit de vitamina D datorită expunerii reduse la soare, scăderii consumului de alimente bogate în vitamina D, și a conținutului mai crescut de melanină al pielii; deasemeni au deficit de 1 alfa hidroxilază (27-32); este *necesară suplimentarea cu vitamină D, ghidat de valorile concentrațiilor serice de 25 OH vitamină D în vederea prevenirii sau reducerii gradului de hiperparatiroidism apărut ca parte a osteodistrofiei renale.*

Afecțiuni cu sindroame de malabsorbție – afecțiunile care diminuează absorbția de grăsimi sunt asociate cu absorbția inadecvată a vitaminei D din intestin, deoarece acest proces este dependent de chilomicroni. Prin urmare, rahitismul poate apărea la copiii cu boală celiacă (33), boală inflamatorie intestinală, insuficiența pancreatică exocrină (ca în fibroza chistică) (19-20), rezecția intestinală sau chirurgia bariatrică etc. *Este importantă suplimentarea cu vitamină D ghidată după concentrațiile 25 OH Vitaminei D întrucât acești copii pot fi policarenați.*

Hipoparatiroidism – măsurarea concentrației 25 OH vitaminei D este necesară pentru a exclude deficitul de vitamină D, ca și cauză a hipocalcemiei (31).

Hiperparatiroidismul primar (normocalcemic) necesită măsurarea concentrației 25 OH vitaminei D în vederea excluderii hiperparatiroidismului secundar unui deficit de vitamină D; cele mai recente ghiduri privind managementul hiperparatiroidismului primar asimptomatic, *recomandă menținerea concentrațiilor serice de 25OHD la niveluri > 20 ng/ml* (35).

Copiii cu nanism hipofizar prin deficit de hormon de creștere (GHD): 35-40% dintre copiii cu GHD au avut concentrații serice de 25 OH vitamină D la nivel de insuficiență și 40-44% la nivel de deficit. *Documentarea concentrațiilor 25 OH vitaminei D este utilă în depistarea și corectarea hipovitaminozei D, ceea ce are ca rezultat – scăderea dozelor de tratament cu rhGH* (36-38).

Medicamente : Necesarul de vitamină D este mai mare la copiii care primesc terapie cu:

- anumite anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și primidone) (39-40) precum și medicamentele antiretrovirale utilizate pentru tratamentul infecției HIV - pot precipita deficitul de vitamină D prin creșterea catabolismului de 25 (OH) D și 1,25 (OH) 2 D (41-42);
- corticoterapia - inhibă absorbția intestinală dependentă de vitamina D a calciului (43-44);
- ketoconazolul și alți agenți antifungici - necesarul de vitamină D pentru că blochează 1-hidroxilarea (45).

Diabet zaharat: s-a dovedit prevalența înaltă a deficitului de 25-OH D la pacienții cu DZ tip 1 ceea ce sugerează implicarea în patogeneză DZ tip 1. Suplimentarea cu vitamină D atât în timpul sarcinii, cât și în mica copilărie, reduce riscul instalării DZ tip 1, iar după debut poate contribui la ameliorarea echilibrului metabolic (46-48).

La ora actuală există dovezi multiple care sugerează rolul important pe care îl are homeostazia alterată a vitaminei D și Ca în instalarea DZ tip 2. Calciul și vitamina D au efecte benefice asupra sindromului de insulino-rezistență, prin stimularea expresiei receptorului insulenic (49-50).

S-a raportat că metabolitul activ al vitaminei D calcitriolul participă la numeroase procese fiziologice incluzând: creșterea proliferării și diferențierii celulelor imune, modularea activității limfocitelor, având acțiune puternică imunomodulatoare, stimularea sintezei factorilor neurotrofici (51-57).

Prematuritatea - Nivelurile de vitamină D sunt deosebit de scăzute la sugarii prematuri, care au mai puțin timp să acumuleze vitamina D de la mamă prin transfer transplacentar (58). Deficitul de vitamină D al mamei poate provoca deficiență de vitamină D fetală, iar în cazuri grave, rahitism fetal.

Bibliografie

| | |
|----|---|
| 1 | Ene MC.et al , VITAMIN D STATUS IN ADULT AND PEDIATRIC ROMANIAN POPULATION ROMANIAN ARCHIVES OF MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, Vol. 77, Issue 3, pp. 198-212, July-September, 2018 |
| 2 | Chirita-Emandi A.et al.Vitamin D Status: A Different Story in the Very Young versus the Very Old Romanian Patients. PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0128010 May 29, 2015 1 / 14 |
| 3 | Raportul Național de Sănătate a Copiilor și Tinerilor din ROMÂNIA 2017- Institutul Național de Sănătate Publică -Centrul Național de Evaluare și Promovare a Stării de Sănătate |
| 4 | Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics 2009; 123:797. |
| 5 | Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA. Rickets in the Dairy State. WM 2004; 103:84. |
| 6 | Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162:505. |
| 7 | Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:394. |
| 8 | Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122:398. |
| 9 | Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1911. |
| 10 | Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 2000; 137:153. |
| 11 | Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. Pediatrics 2004; 113:e70. |
| 12 | Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. Am J Clin Nutr 2001; 74:206. |
| 13 | Jones G, Blizzard C, Riley MD, et al. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. Eur J Clin Nutr 1999; 53:824. |
| 14 | Jones G, Dwyer T, Hynes KL, et al. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. Osteoporos Int 2005; 16:636. |
| 15 | F. Granado-Lorencio et al. 25-OH-Vitamin D assay variation and subject management in clinical practice Clinical Biochemistry 2010;43: 531–533. |
| 16 | Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V, Lécuyer L, Gonzalez R, Srouf B, et al. What do people know and believe about vitamin D? Nutrients (2016) |

| | |
|----|--|
| | 8(11):E718. doi:10.3390/nu8110718 |
| 17 | W CCG Medicines Management Team. Vitamin D Deficiency: Prevention and Treatment in Children and Young People June 2017 |
| 18 | National Kidney Foundation, Inc. Guideline 8. Prevention and treatment of vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency in CKD patients. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease.2005. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm . Accessed August 30, 2013. |
| 19 | Aris RM, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2005;90(3):1888-1896. |
| 20 | West NE, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. <i>Chest.</i> 2011;140(2):469-474. |
| 21 | Tangpricha V, Kelly A, Stephenson K, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: Evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012; 97:1082. Copyright © 2012 The Endocrine Society. |
| 22 | Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. <i>Am J Clin Nutr</i> 2000; 72:690. |
| 23 | Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. <i>J Adolesc Health</i> 2011; 48:448. |
| 24 | Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. <i>Nutr Res</i> 2016; 36:72. |
| 25 | W.S. Lee et al. Vitamin D non-sufficiency is prevalent in children with chronic liver disease in a tropical country <i>Pediatrics & Neonatology</i> , 60, (1), 2019: 12-18 |
| 26 | Paternostro R. et al. Low 25-OH-vitaminD levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. <i>Wien Klin Wochenschr</i> (2017), 129:8–15 DOI 10.1007/s00508-016-1127-1 |
| 27 | Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. <i>Lancet.</i> 1982;1(8263):74-76. |
| 28 | Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. <i>N Engl J Med.</i> 1998;338(12):777-783. |
| 29 | Holick MF. Vitamin D and the kidney. <i>KidneyInt.</i> 1987;32(6):912-929. |
| 30 | Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. <i>KidneyInt.</i> 1992;41(1):161-165. |
| 31 | Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. <i>Clin Nephrol.</i> 1994;41(5):290-296. |
| 32 | Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. <i>J Bone Miner Res.</i> |

| | |
|----|---|
| | 2004;19(3):429-435. |
| 33 | Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. <i>Osteoporos Int</i> 2005; 16:56. |
| 34 | Brandi ML, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , June 2016, 101(6):2273–2283 |
| 35 | R. Eastell, M.L. Brandi, A.G. Costa, P. D'Amour, D.M. Shoback, R.V. Thakker, Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 99, 3570–3579 (2014) |
| 36 | Hamza RT, et al. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy <i>J Investig Med</i> 2018,0:1–8. doi:10.1136/jim-2017-000618 |
| 37 | Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. <i>J Endocrinol Invest</i> 2014,37:631–8. |
| 38 | A.M. Boot, M.A. Engels, G.J. Boerma, E.P. Krenning, S.M. De Muinck Keizer-Schrama, Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency, <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 1997, 82 (8) 2423–2428 |
| 39 | Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. <i>Epilepsy Behav.</i> 2004;5(suppl 2):S41-S47. |
| 40 | Verrotti A, Coppola G, Parisi P, et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 2010;112(1):1-10. |
| 41 | Rutstein R, Downes A, Zemel B, et al. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection. <i>Clinical Nutrition.</i> 2011;30(5):624-628. |
| 42 | Panel on Antiretroviral Therapy and Medication Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2011 http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf |
| 43 | Weldon D. The effects of corticosteroids on bone growth and bone density. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2009;103(1):3-11; quiz 11-13, 50 |
| 44 | Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. In: <i>Primer of the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism</i> , 6th ed, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC 2006. p.399 |
| 45 | Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, Meurer M. Conversion of vitamin D3 to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents. <i>Exp Dermatol</i> 2000; 9:97 |
| 46 | Giulietti, A et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. <i>Diabetologia</i> (2004) 47: 451–462 |
| 47 | Kayaniyil S. et al. „Prospective Associations of Vitamin D with β -Cell Function and Glycemia- The PROspective Metabolism and Islet cell Evaluation |

| | |
|----|---|
| | (PROMISE) Cohort Study”, <i>Diabetes</i> (2011) 60:2947-2953. |
| 48 | Kaur H. et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Retinopathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes, <i>Diabetes Care</i> 2011, 34:1400–1402. |
| 49 | Jung Re Yu. Et al. Serum Vitamin D Status and its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Chonnam Med J</i> 2013;48:108-115 |
| 50 | Flores M. et al. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? , <i>Nutr. Res. Rev.</i> 2005,18, 175-18 |
| 51 | Chantal M. Vitamin D and the immune system: Getting it right . <i>IBMS BoneKEY</i> (2011) 8, 178–186 (2011) doi:10.1138/20110505, Published online, April 2011 |
| 52 | Borges MC. et al. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases”, <i>Nutrition</i> 2011,27, 399-404 |
| 53 | Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. <i>Prog Biophys Mol Biol</i> 2006;92:60–4. |
| 54 | Kamen DL. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. <i>Autoimmun Rev</i> 2006;5:114–7. |
| 55 | O’Regan S, Chesney RW, Hamstra A, Eisman JA, O’Gorman AM, DeLuca HF. Reduced serum 1,25-(OH) ₂ vitamin D ₃ levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. <i>Acta Paediatr Scand</i> 1979;68:109–11 |
| 56 | Xystrakis E. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulator T cells in glucocorticoid- resistant asthma patients. <i>J Clin Invest.</i> 2006;116(1):146-155. |
| 57 | Zhang Y. et al. Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase- 1 (MKP-1) expression and their anti-proliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009;123(2):S121 |
| 58 | Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. <i>Neonatal Netw</i> 2001; 20:7 |