

## ORDIN nr. 1.240 din 9 august 2019

pentru aprobarea Ghidului privind evaluarea și terapia deficitului de vitamină D la gravidă, nou-născut și copil și a Ghidului privind evaluarea statusului vitaminei D la adulți

EMITENT • MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 773 din 24 septembrie 2019

Data intrării în vigoare 24-09-2019

Prezenta formă este valabilă începând cu data de 24-09-2019 până la data de 30-12-2019

Văzând Referatul de aprobare nr. S.P. 10.347 din 9 august 2019 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică, având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ministrul sănătății emite următorul ordin:

### Articolul 1

Se aprobă Ghidul privind evaluarea și terapia deficitului de vitamină D la gravidă, nou-născut și copil și Ghidul privind evaluarea statusului vitaminei D la adulți, prevăzute în anexele nr. 1 și 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

### Articolul 2

Anexele nr. 1 și 2 se pot accesa pe site-ul Ministerului Sănătății, la adresa [www.ms.ro](http://www.ms.ro), accesând succesiv următoarele rubrici: „Minister“, „Legislație“, „Specialiști“, „Ghiduri medicale“, „Ghiduri clinice“.

### Articolul 3

Direcțiile de specialitate din Ministerul Sănătății, direcțiile de sănătate publică și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

### Articolul 4

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,

Tiberius-Marius Brădățan,

secretar de stat

București, 9 august 2019.

Nr. 1.240.

Anexa nr. 1

## GHID din 9 august 2019

privind evaluarea și terapia deficitului de vitamină D la gravidă, nou-născut și copil

### Notă

Aprobat prin ORDINUL nr. 1.240 din 9 august 2019, publicat în Monitorul Oficial, Partea I, nr. 773 din 24 septembrie 2019.

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 copiii 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, hipoplazia smalțului dentar, hipertrofia articulațiilor costocondrale (mătâni 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 examen radiologic.

Vitamina D (calciferolul) se găsește sub formă de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) - sintetizat predominant în plante sub acțiunea luminii ultraviolete (UV) și colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) - 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 a pielii, factori genetici).

Pentru sinteza adecvată a vitaminei D în lunile de vară, copiii cu pielea închisă la culoare necesită 30 de 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 carențial 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 copiii de 0-1 an și 4,98% dintre copiii de 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; niveluri 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 vitamină 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)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub> D nu scad, de obicei, până când deficitul de vitamină D nu este sever (5, 6).

La copil pragurile pentru suficiența, insuficiența și deficiența vitaminei D la copiii sănătoși se bazează pe asociațiile între nivelurile de 25 (OH) D și evidența clinică a rahitismului și a creșterii valorilor fosfatazei alcaline și a altor markeri ai turnoverului 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 cele susținute de Societatea Endocrină Pediatrică 2011 (8) și se bazează pe concentrațiile serice de 25 (OH) D:

- niveluri 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);
- niveluri 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 turnoverului 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) D<sub>2</sub> cât și 25 (OH) D<sub>3</sub>, 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 25 OH vitaminei D

În cazul persoanelor sănătoase, dozarea de rutină a 25 OHD nu este recomandată (16); în consecință, nu există consens privind valoarea 25 OHD care ar trebui atinsă în timpul eventualei terapii profilactice cu vitamină D. Totuși, dozarea 25 OHD și terapia cu vitamină D în doze modulate în funcție de valorile serice ale 25 OHD 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 de 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 menționați la „Grupele de risc la care se recomandă măsurarea 25 HO vit. D serice“ din anexa nr. 2 la ordin.

**II.2.** Indicații de dozare a 25 OH vitaminei D la femeia care alăptează

- 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 de săptămâni:
  - G sub 1.000 g cu alimentație parenterală totală 2 săptămâni (concomitent cu dozare calcemie, fosfatemie);
  - G la naștere = 1.000-1.500 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

Tabelul 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 Osteonecroză aseptică Fracturi de fragilitate Osteogenesis imperfectă etc.	
2. IMC modificat		Obezitate (IMC peste percentila 97) Malnutriție severă etc.	
3. Afecțiuni hepatice	Insuficiență hepatică Colestază Enterita necrozantă	Insuficiență hepatică Colestază Status posttransplant Boala cronică de ficat nonalcoolică (NIHS) etc.	
4. Afecțiuni renale	Insuficiența renală	Boala cronică de rinichi stadiul 3-5 Status posttransplant Nefrocalcinoză Nefrolitiază etc.	
5. Afecțiuni cu sindrom de malabsorbție		Fibroza chistică 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 nervoasă Distiroidii autoimune Poliendocrinopatii autoimune etc.	

7. Tulburări metabolism fosfocalcic		Hipo/Hipercalcemie Hipofosfatemie Modificări ale valorilor fosfatazei alcaline etc.
8. Terapii cronice	Corticoterapia Terapia cu antimicotic Metilxantine Antiretrovirale (oricare cu durata peste două săptămâni) Terapia anticonvulsivantă	Tratament cu anticonvulsivante Glucocorticoizi Medicație pentru SIDA Antifungice Izoniazidă Rifampicină etc.
9. Diabet zaharat și tulburări metabolice		Diabet zaharat etc.
10. Boli autoimune		LES Artrita reumatoidă AIJ Dermatomiozită Scleroza multiplă etc.
11. Afecțiuni pulmonare	Bronhodisplazia pulmonară	Astm bronșic necontrolat Afecțiuni inflamatorii cronice etc.
12. Afecțiuni neuro-musculare		Paralizia cerebrală Imobilizarea cronică TSA Scleroza multiplă Crizele paroxistice de etiologie necunoscută Miopatia și distrofiile musculare etc.
13. Terapii oncologice		Radioterapia/Chimioterapia etc.
14. Tulburări nutriționale	Alimentație parenterală cu durata peste două săptămâni	Pacienți cu diete de cruțare de lungă durată pentru gestionarea alergiilor la laptele de vacă Intoleranță la lactoză/hipolactazie Nutriție totală parenterală Tulburări de alimentație etc.
15. Altele		Boli cu patogenie imună și/sau inflamatorie cu evoluție cronică/recurentă

Suportul indicațiilor prevăzute în tabelul 1 este prevăzut în anexa care face parte integrantă din prezentul ghid.

### III. Momentul dozării 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 colecalfiferol 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: 2.000 UI/zi;
- valoarea 25 OH vitaminei D între 10 și 20 ng/ml: 1.500 UI/zi;
- valoarea 25 OH vitaminei D peste 20 și sub 30 ng/ml: 1.000 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 25 OH vitaminei D este similar cu al femeii gravide (pct. IV.1)

#### IV.3. Tratamentul nou-născutului ghidat de valorile 25 OH vitaminei D

Nou-născutul prematur sub 32 de săptămâni, cu greutatea la naștere sub 1.000 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 < 12 ng/ml: 1.500 UI/zi, cu monitorizare la 3 luni;

- valoarea 25 OH vitaminei D între 12 și 20 ng/ml: 1.000 UI cu monitorizare la 3 luni;
- valoarea 25 OH vitaminei D între 20 și 30 ng/ml: 800 UI timp de o 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 25 OHD 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 și adolescenți

Vârsta	Doza zilnică (UI) timp de 90 zile	Doză unică (UI)	Doză zilnică de întreținere (UI)
< 3 luni	2.000 (1.500 la nou-născut)	Nu se indică.	400
3-12 luni	2.000	50.000	400
12 luni-12 ani	3.000-6.000	150.000	600
> 12 ani	6.000	300.000	600

La copilul și adolescentul cu insuficiență de vitamină D (nivelul 25 OH vitaminei D între 12 și 20 ng/ml) dozele de terapie sunt 800-1.200 UI, indiferent de vârstă, timp de 3 luni.

#### Considerente generale de tratament

În toate cazurile cu valori ale 25 OH vitaminei D sub 20 ng/ml sau cu manifestări clinice de rahitism se recomandă monitorizarea nivelurilor 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 2.000 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 copii).

#### 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 25 OH vitaminei D a fost > 20 ng/ml; dacă este diagnosticat cu deficit de vitamina D, se inițiază terapie cu recomandarea de doze standard de tratament și se monitorizează 25 OH vitamina D la 3 luni; la marii obezi cu deficit de vitamina D, dozele de tratament sunt cele de la limita de sus a range-ului terapeutic.

Recomandările pentru suplimentarea cu vitamină D la copiii cu insuficiență renală cronică stadiile 2-4 (18) sunt redată în tabelul 3.

Tabelul 3 - Dozele terapeutice de vitamina D la copiii cu insuficiență renală cronică stadiile 2-4

25 (OH) vitamina D (ng/ml)	Doza de vitamina D2 inițială	Doza de întreținere
< 5	8.000 UI/zi pe cale orală sau 50.000 UI/săptămână oral x 4 săptămâni	4.000 UI/zi pe cale orală sau 50.000 UI de două ori pe lună x 2 luni
5-15	4.000 UI/zi pe cale orală sau 50.000 UI o dată la două săptămâni oral x 3 luni	
16-30	2.000 UI/zi oral sau 50.000 UI la fiecare 4 săptămâni oral x 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 800-1.000 UI zilnic pentru cei de la 1 la 10 ani. Pentru cei în vârstă de 10 ani și peste, doza zilnică recomandată este de 800 UI până la 2.000 UI/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.

Tabelul 4 - Abordarea pas cu pas a suplimentării cu vitamina D, conform recomandărilor Fundației pentru Fibroza Chistică (21)

Adminstrarea de rutină* a vitaminei D3 (UI)	Pasul 1 - creșterea dozei (UI)	Pasul 2 - doza maximă (UI)

0-12 luni	400-500	800-1.000	2.000
1-10 ani	800-1.000	1.600-3.000	4.000
11-18 ani	800-2.000	1.600-6.000	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.

## ANEXĂ

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 al 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 scăderea absorbției vitaminelor liposolubile, ca rezultat al 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 conținutului mai crescut de melanină al pielii; de asemenea 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, insuficiență 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 policarențați.

Hipoparatiroidism - măsurarea concentrației 25 OH vitaminei D este necesară pentru a exclude deficitul de vitamină D drept 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 25 OHD 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);
- corticoterapie - inhibă absorbția intestinală dependentă de vitamina D a calciului (43-44);
- ketoconazol și alți agenți antifungici - cresc necesarul de vitamină D pentru că blochează 1-hidroxilarea (45).

Diabet zaharat (DZ) - s-a dovedit prevalența înaltă a deficitului de 25 OH D la pacienții cu DZ tip 1, ceea ce sugerează implicarea în patogeniza 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 calciului în instalarea DZ tip 2. Calciul și vitamina D au efecte benefice asupra sindromului de insulinorezistență, prin stimularea expresiei receptorului insulinic (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 acțiuni 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. WMJ 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. <a href="http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm">http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm</a> . Accessed August 30, 2013
19	Aris RM, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3): 1888-1896
20	West NE, et al. Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis. Chest. 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 &amp; Neonatology</i> , 60, (1), 2019: 12-18
26	Paternostro R. et al. Low 25-OH-vitamin D 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 <a href="http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf">http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf</a>
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: Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism, 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 $\alpha$ ,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	Kayaniyl S. et al „Prospective Associations of Vitamin D with $\beta$ -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, 175-182
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) <sub>2</sub> vitamin D3 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 regulatory 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

-----

**Anexa nr. 2**

**GHID din 9 august 2019**

**privind evaluarea statusului vitaminei D la adulți**

**Notă**

Aprobat prin [ORDINUL nr. 1.240 din 9 august 2019](#), publicat în Monitorul Oficial, Partea I, nr. 773 din 24 septembrie 2019.

**Introducere**

Vitamina D este o vitamină liposolubilă care este prezentă în mod natural în foarte puține alimente, adăugată altora și disponibilă ca supliment alimentar. Este de asemenea produs endogen la nivelul tegumentului sub efectul razelor ultraviolete (UV).

Sursele de vitamină 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, suc de portocale, laptele formulă etc.).

Sursa principală de vitamină 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 a pielii, factori genetici).

În funcție de sursă, vitamina D (calciferolul) se găsește sub formă de ergocalciferol (vitamina D2) - sintetizat predominant în plante sub acțiunea luminii UV și colecalciferol (vitamina D3) - sintetizat la nivelul pielii (în stratul profund al epidermei și în derm).

Vitamina D obținută din expunerea la soare, alimente și suplimente este ulterior supusă la două reacții de hidroxilare în organism pentru activare. Prima are loc în ficat și transformă vitamina D în 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], cunoscută și sub denumirea de calcidiol. A doua apare în primul rând în rinichi și formează 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D] activă biologic, cunoscută și sub denumirea de calcitriol [1].

Rolul vitaminei D în organism. Vitamina D activă promovează absorbția calciului din intestin și menține concentrații serice adecvate de calciu și fosfat pentru a permite mineralizarea normală a osului și pentru a preveni tetanica hipocalcemică. Este, de asemenea, necesară pentru creșterea și remodelarea oaselor. În absența unor niveluri adecvate de vitamina D apar deformări osoase cu alterarea creșterii și dezvoltării scheletale la copii (rahitismul carențial) sau scăderea gradului de mineralizare osoasă cu dureri și fragilitatea acestora la adulți (osteomalacie). Prin creșterea reactivă a parathormonului endogen, deficitul de vitamină D duce la hiperparatiroidism secundar cu creșterea resorbției osoase care contribuie la osteoporoză.

În afara efectelor osoase, vitamina D are și alte roluri în organism, incluzând modularea creșterii celulare, funcția neuromusculară, modularea imunității și reducerea inflamației (1,3,4). Multe gene care codifică proteinele care reglează proliferarea, diferențierea și apoptoza celulelor sunt modulate în parte de vitamina D [1]. Multe celule au receptori ai vitaminei D, iar unele convertesc 25 (OH) D la 1,25 (OH) 2D.

Evaluarea statusului vitaminei D. Concentrația serică de 25 (OH) D este cel mai bun indicator al statusului vitaminei D. Aceasta reflectă rezerva de vitamina D ce le include atât pe cea produsă pe cale cutanată, cât și pe cea obținută din alimente și suplimente [1] și are un timp de înjumătățire plasmatică de circa 15 zile [5]. 25 (OH) D serică funcționează ca un marker al rezervei de vitamina D și, într-o măsură semnificativă servește și ca biomarker al efectului (adică în ceea ce privește starea de sănătate sau rezultatele) [1]. Nivelurile serice 25 (OH) D nu indică cantitatea de vitamină D stocată în țesuturile corpului.

Spre deosebire de 25 (OH) D, 1,25 (OH) 2D 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 reglementate de hormonul paratiroidian și fosfat [5]. Nivelurile de 1,25 (OH) 2D nu scad, de obicei, până când deficitul de vitamina D nu este sever [2,6].

Valorile anormale ale 25 (HO) D serice nu sunt unanim recunoscute, dar sunt luate ca referință valorile care sunt asociate cu absența stimulării resorbției osoase sub efectul creșterii PTH.

Pe baza analizei datelor privind necesarul de vitamina D, un comitet al Institutului de Medicină al SUA a concluzionat că persoanele prezintă risc de deficit de vitamină D la concentrații serice de 25 (OH) D < 30 nmol/l (< 12 ng/ml). Unele sunt potențial expuse riscului de inadecvare la niveluri cuprinse între 30-50 nmol/l (12-20 ng/ml). Practic, toate persoanele au suficientă vitamină D la niveluri  $\geq 50$  nmol/l ( $\geq 20$  ng/ml) ale concentrației de 25 (OH) D; comisia a declarat că 50 nmol/l este nivelul serului 25 (OH) D care acoperă necesitățile a 97,5% din populație. Concentrațiile plasmatică > 125 nmol/l (> 50 ng/ml) sunt asociate cu efecte adverse potențiale.

Ghidul Societății Endocrine din SUA face referire la limita de 30 ng/ml a 25 HO vitaminei D serice peste care niciun subiect nu are semne clinice de osteomalacie.

Rezumând, nivelul de 20 ng/ml este sugerat de ambele ghiduri ca fiind un nivel peste care majoritatea covârșitoare (99% conform Institutului de Medicină al SUA, respectiv 92% conform Societății Endocrine din SUA) are nivel suficient de vitamina D. Nivelul sub 10 ng/ml corespunde unui deficit sever cu probabilitate mare de afectare semnificativă a absorbției calciului, dar și unei asocieri cu mortalitate crescută de orice cauză.

### Consecințele deficitului de vitamină D

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. Diagnosticul se pune pe baza istoricului, examenului fizic, evaluării biochimice, examenului radiologic și biopsiei osoase cu marcaj cu tetraciclină.

Deficitul de vitamina D este un sindrom clinic care asociază osteomalacie, osteopenie sau osteoporoză, deficit de forță musculară, risc crescut de căderi și fracturi de fragilitate. În plus, deși legătura causală este încă dezbătută, deficitul de vitamina D se poate asocia cu o rată crescută a mortalității din orice cauză, cu risc mai mare de boli ca diabet zaharat, neoplazii, boli autoimune.

### Prevalența deficitului de vitamină D la adulți

Datele disponibile pentru populația din România sugerează o prevalență între 40 și 75% la copii, adulți cu osteoporoză, persoane vârstnice (peste 60-70 de ani), cu variații mari intersezoniere la subiecți cu factori de risc sau care asociază alte comorbidități.

Factorii de risc pentru deficitul de vitamină D sunt următorii:

Expunere inadecvată la soare	Lipsa activităților în aer liber Acoperire extensivă a pielii cu îmbrăcăminte Folosire extensivă a protecției cutanate anti UV Poluare Expunere prin geam
------------------------------	---

Nivel ambiental scăzut de radiații UV	Latitudine nordică Anotimpul rece Fereastra de expunere redusă la mijlocul zilei
Aport scăzut de vitamină D	Absența suplimentelor cu vitamină D Absența alimentelor fortificate Intoleranța la lactoză Status socioeconomic
Medicamente care afectează metabolismul vitaminei D	Anticonvulsivante Rifampicina Glucocorticoizi Medicație antiretrovirală
Factori biologici	Piele închisă la culoare Sindroame malabsorbitive Insuficiența renală cronică Obezitate Sarcină/Alăptare Hrănire exclusiv la sân Vârsta înaintată

Profilaxia deficitului de vitamină D se face prin:

- expunerea la soare (conținutul UVB al luminii solare depinde de latitudine și sezon);
- suplimentarea cu vitamină D;
- fortificarea strategică a alimentelor obișnuite;
- aport normal de calciu.

Necesitatea profilaxiei deficitului de vitamină D în populația românească este dată de:

- poziționarea geografică în zona paralelei 45, cu fereastra de expunere la radiațiile UV restrânsă la câteva ore în mijlocul zilei în sezonul rece, cu variații sezoniere documentate ale nivelurilor serice de vitamină D în populația generală. Astfel, prevalența deficitului de vitamină D crește de la 40% vara la 70% iarna;
- nu există program național de fortifiere a unor alimente strategice cu vitamină D.

În conformitate cu ghidurile actuale, se recomandă ca în populația adultă suplimentarea cu vitamină D să se facă:

- la persoanele cu risc crescut individualizat, pe baza unei strategii de evaluare;
- pe durata anotimpului rece la persoanele sănătoase, cu expunere normală la soare.

Screeningul pentru depistarea deficitului de vitamină D

Nu este recomandat screeningul deficitului de vitamină D în populația generală, de adulți asimptomatici, dar majoritatea societăților de profil și ghidurilor naționale recomandă evaluarea statusului vitaminei D la grupe cu risc crescut.

În principiu, se propune măsurarea 25 OHD în cazul bolilor în care un nivel-țintă al concentrațiilor de 25 OHD este asociat cu un nivel suficient de dovezi cu rezultate mai bune și când această concentrație-țintă este dificil de atins fără măsurarea anterioară (sau poate fi depășită în cazul în care sunt furnizate doze mari).

Grupele de risc la care se recomandă măsurarea 25 HO a vitaminei D serice sunt următoarele:

Grupa de risc	
Expunere scăzută la UV	Piele închisă la culoare Fotosensibilitate Folosire creme-ecran sau îmbrăcăminte extinsă
Afecțiuni ale aparatului locomotor	Fracturi de fragilitate Osteomalacie Osteoporoză Căderi frecvente prin afectarea forței musculare
Tulburări metabolism fosfocalcic	Hipocalcemie/Hipercalemie Hipercalciurie Hipo/Hiperfosfatemie Fosfaturie Hipo/Hiperfosfatazie
Terapiile cronice	Terapia corticosteroidă cronică Tratamentul cu ketoconazol Antiretrovirale Antiepileptice

Maldigestia și malabsorbția	Sindroame de malabsorbție și maldigestie Fibroza chistică Boala inflamatorie cronică intestinală Intervenții de chirurgie metabolică
Afecțiuni hepatice	Insuficiența hepatică, colestaza, posttransplant
Afecțiuni renale	Insuficiența renală, status posttransplant, nefrocalcinoză
Afecțiuni endocrine	Hipo/Hiperparatiroidism Hiper/Hipotirodism Diabet zaharat Deficitul de hormon de creștere Anorexia nervoasă Poliendocrinopatii autoimune
Alterarea statusului nutrițional	Obezitate Cașexie
Alergiile	Astmul Dermatitele atopice
Autoimunopatii	Bolile de colagen Artrita reumatoidă Afecțiuni autoimune ale tegumentelor Diabet zaharat tip I Tiroidita Hashimoto Alte boli autoimune
Neoplazii	Neoplazii sanguine Malignitatea sistemului limfatic și a altor organe Tumori și status postterapie oncologică (chimio/radioterapie)
Afecțiuni cardiovasculare	Boala cardiacă ischemică Hipertensiunea arterială
Tulburări metabolice	Diabet zaharat tip II Sindrom metabolic Insulinorezistența

### Determinarea concentrației serice a 25 (OH) D

Concentrația serică de 25 (OH) D - forma principală măsurabilă a metabolitului vitaminei D - indică statusul vitaminei D. Concentrația totală de 25 OH vitamina D reflectă proveniența vitaminei D din ambele surse: cutanate și orale.

Concentrația serică a 25 (OH) D este exprimată în nanograme pe mililitru sau nanomoli per litru (1 ng/ml = 2,5 nmol/l).

Metode analitice recente sunt, în general, aplicate de platforme complet automatizate utilizate în laboratoarele clinice de rutină. Pentru testarea de rutină/clinică a 25 (OH) D se recomandă metode care măsoară atât 25 (OH) D<sub>2</sub> și 25 (OH) D<sub>3</sub>, dând o concentrație totală serică a 25 (OH) D cu un coeficient de variație intra-assay mai mic de 5% și un coeficient de variație inter-assay mai mic de 10%.

Statusul vitaminei D este exprimat în funcție de nivelurile serice ale 25 (OH) vitaminei D (1) (factorul de conversie este 1 ng/ml = 2,5 nmol/l):

- deficiență = 25-50 nmol/l = 10-20 ng/ml;
- deficiență severă < 25 nmol/l = 10 ng/ml;
- toxic - niveluri serice de 25 OH vitamină D > 250 nmol/l = 100 ng/ml, cu hipercalcemie, hipercalcemie, valori supresate ale parathormonului.

### Suplimentarea cu vitamină D

La persoanele adulte, asimptomatice, care nu se încadrează în grupele de risc menționate mai sus, se recomandă suplimentarea cu 600-1000 UI vitamină D în sezonul rece, fără a fi necesară măsurarea nivelurilor serice.

La categoriile de risc de deficit de vitamina D - la care s-a menționat efectuarea determinării concentrației serice a 25 (OH) D - suplimentarea cu vitamina D trebuie inițiată și monitorizată în funcție de valoarea concentrației 25 OHD, astfel încât nivelurile serice să se mențină peste 30-50 ng/ml.

Managementul în funcție de statusul vitaminei D (2) este următorul:

Nivelurile serice de 25 OH vitamină D	Statusul vitaminei D și management
---------------------------------------	------------------------------------

< 25 nmol/l (10 ng/ml)	Deficit sever	Trebuie prescris tratament (vezi mai jos) și doze de menținere ulterior.
25-50 nmol/l (10-20 ng/ml)	Deficit ușor	<ol style="list-style-type: none"> <li>Oferiți sfaturi privind expunerea la soare și dieta.</li> <li>Pentru pacienții simptomatici sau cu un risc deosebit de mare de a dezvolta manifestări clinice se va prescrie tratament ca și pentru deficitul sever.</li> <li>Pentru toți ceilalți pacienți se recomandă suplimentare cu vitamina D 600-1.000 UI/zi continuă.</li> </ol> <p>Acest lucru trebuie continuat dacă se menține factorul de risc.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Asigurați-vă că aportul de calciu din dietă este adecvat.</li> </ol> <p>Retestarea nu este necesară în mod normal dacă persoana este asimptomatică și este compliantă la terapia cu vitamină D.</p>
> 50 nmol/l (> 20 ng/ml)	Suficient	Reasigurare și consiliere privind expunerea în condiții de siguranță la soare și suplimentare în sezonul rece 600-1.000 UI/zi

Tratamentul deficitului sever se face cu doze zilnice de vitamină D adaptate în funcție de nivelul seric, astfel încât să se atingă un nivel minim de 20 ng/ml în aproximativ 3 luni.

În general, pentru fiecare 100 UI (2,5 mcg) vitamină D administrați, valorile de 25 (OH) vitamină D cresc cu 1 ng/ml, dar cu o mare variație individuală care depinde de mai mulți factori:

- concentrația inițială de 25 (OH) vitamină D;
- greutatea pacientului;
- adaptarea dozei în funcție de complianță;
- tipul de vitamină D administrată (D2 sau D3);
- funcția renală;
- factori genetici;
- evaluarea incorectă a valorii de 25 (OH) vitaminei D.

Calea de administrare: studiile au arătat că valorile optime ale 25 OHD serice se obțin mai repede în cazul administrării orale comparativ cu cea intramusculară (i.m.) (1); dozele stoss (depozit) sunt mai frecvent asociate cu risc de hipercalemie (1); dozele intramusculare se preferă în sindroamele de malabsorbție.

Exemplificare practică a suplimentării unui deficit sever de vitamină D până la atingerea concentrației-prag de 20 ng/ml: vitamină D 2.000-10.000 UI/zi 4-6 săptămâni sau 50.000 UI/ săptămână, 8 săptămâni, sau o singură administrare orală/i.m. de minimum 150.000 UI cu asociere de calciu elementar în doze variabile în caz de hipercalemie.

Reevaluarea 25 (OH) D în cazul deficitului sever se va face după 3-4 luni, apoi monitorizare anuală dacă se mențin factorii de risc.

După documentarea unui nivel seric de minimum 20 ng/ml se va trece pe doze de menținere de 600-1.000 UI/zi cronic.

## Bibliografie

1.	Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. (2017) Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS ONE 12(2): e0170791. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791</a>
2.	Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Horm Red Paediatr 2016;85:83-106
3.	Corby Clinical Commissioning Group, Kettering, General Hospital NHS Trust, Nene Clinical Commissioning Group, Northampton General Hospital NHS Trust, Northamptonshire Healthcare Foundation Trust- Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of vitamin D deficiency in children and adolescents
4.	Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency - Paweł Płudowski et al. Endokrynologia Polska DOI: 10.5603/EP.2013.0012 Tom/Volume 64; Numer/Number 4/2013 ISSN 0423-104X
5.	Rusinska A et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland - Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 31;9:246
6.	Holick M.F et al, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline - 2011 J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):0000-0000
7.	Michael F. Holick The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention, Rev Endocr Metab Disord published online may 2017
8.	Ross AC, Manson JE, Abrams SA, 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. 2010;96(1):53-8
9.	D Grigorie, A Sucaliuc, M Ivan, E Neacsu, O Popa...- Acta Endocrinologică (buc), 2008 High prevalence of vitamin D deficiency in 1048 Romanian women with postmenopausal osteoporosis

10.	Chirita-Emandi A, Socolov D, Haivas C, Calapiș A, Gheorghiu C, Puiu M (2015) Vitamin D Status: A Different Story in the Very Young versus the Very Old Romanian Patients. PLoS ONE 10(5): e0128010. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128010">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128010</a>
11.	Marin Cristian Ene, Oana Terțiu, Ovidiu Vrâncianu, Mariana Carmen Chifiriuc*. Vitamin D status in pediatric and adult Romanian population. Romanian Archives of Microbiology and Immunology, Vol. 77, Issue 3, pp. 198-212, July-September, 2018
12.	Niculescu, D.A., Capatina, C.A.M., Dusceac, R. et al. Arch Osteoporos (2017) 12: 113. <a href="https://doi.org/10.1007/s11657-017-0407-3">https://doi.org/10.1007/s11657-017-0407-3</a>