

PREVENȚIA DEFICITULUI DE VITAMINA D LA SUGARI ȘI COPII

Prof. Dr. Sorin Buzinschi

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Spitalul Clinic de Copii Brașov

REZUMAT

Remodelarea cunoștințelor privind nivelurile sanguine fiziologice ale vitaminei D au adus în actualitate următoarele date: alimentația naturală este un factor de carență în vitamina D; copiii cu pigmentare naturală a pielii necesită mai multă vitamina D; deși sursa principală de vitamina D o constituie radiația solară, este necesară restricția expunerii; factorii genetici influențează homeostazia 25(OH)D pe termen lung.

Cuvinte cheie: vitamina D, alimentație naturală, radiația ultravioletă, doze

În cursul evoluției umane aportul exogen de vitamina D este o achiziție foarte recentă. Nivelul vitaminei D este menținut în general prin expunerea populației la radiația solară. Numeroase variabile influențează aportul, nivelele serice, metabolismul și eficacitatea vitaminei D. Multă vreme centrate pe absorbția Ca și reglarea metabolismului osos, preocupările asupra 25(OH)D s-au extins în ultimii ani asupra unor largi arii biologice în care vitamina D acționează de fapt ca hormon.

MODALITĂȚI DE MĂSURARE A VITAMINEI D

În practică se utilizează pentru cuantificarea nivelului sanguin sistemul molar (nmol/l) și sistemul metric (ng/ml). Pentru aportul exogen se folosește sistemul unităților internaționale (UI) și sistemul metric, în care 1 UI vitamina D este egală cu 25 ng (0,025 ug) sau 65 pmol. Astfel, 400 UI de vitamina D=10 ug sau 26 nmol (7).

Concentrația serică a vitaminei D [25(OH)D] reflectă cantitatea produsă pe cale cutanată, din alimente și medicație și reprezintă valoarea de referință în succesiunea de etape metabolice ale vitaminei. Ea nu se corelează cu cantitatea stocată în țesutul adipos. În opoziție cu forma activă a vitaminei D₃ [1,25(OH)₂D₃], timpul de înjumătățire al vitaminei D circulante este de 15 zile, față de 15 ore pentru

1,25(OH)₂D₃. Deși reprezintă forma activă a metabolitului, valorile 1,25(OH)₂D₃ nu sunt un indicator fidel al stării vitaminei D din organism deoarece scad semnificativ numai când deficitul acesteia este sever (7)(39).

Studii extinse asupra nivelului sanguin al vitaminei D în diferite populații au generat controverse privind stabilirea valorilor normale ale 25(OH)D. O serie de variabile pot influența valoarea considerată bazală; între acestea menționăm: latitudinea, anotimpul, expunerea solară, dieta, vestimentația, suplimentele nutriționale, medicația, tehnica de laborator. Pe când nivelul de referință al laboratoarelor pentru 25(OH)D se bazează pe valorile medii ale populației sănătoase, cercetări recente sugerează că valoarea normală ar fi aceea care previne hiperparatiroidismul secundar, menține optimă densitatea minerală osoasă și absorbția intestinală a Ca, fiind de fapt considerabil mai ridicată (1)(8). În general, niveluri ale 25(OH)D sub 20-25 nmol/l (8-10 ng/ml) indică deficiență severă, însoțită de rahitism și osteomalacie, între 30-50 nmol/l, insuficiență, iar valori peste 50 nmol/l (>25 ng/ml) ar fi adecvate conform datelor Institutului de Medicină din USA (2) (Tabelul 1).

Studii recente în baza nivelurilor PTH și a absorbției de Ca consideră valoarea normală a 25(OH)D la 80 nmol/l, sau între 75-125 nmol/l,

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Sorin Buzinschi, Spitalul Clinic de Copii, Str. Nicopole Nr. 45, Brașov

e-mail: sbuzinschi@yahoo.com

TABELUL 1. Aprecierea nivelului sanguin al vitaminei D și consecințele deviațiilor de la normal

Nivelul 25(OH)D	Institute of Medicine USA 2010 (IOM) (1)	Canadian Paediatric Society 2010 (23)	Committee Lawson Wilkins Ped Endocrine Soc 2008 ()	Zittermann 2009 (19)	Efecte
Deficiență severă	<20-25 nmol/l (<8-10 ng/ml)	<25 nmol/l (<10 ng/ml)	<12,5 nmol/l	< 25 nmol/l	Rahitism, osteomalacie, malabs Ca PTH↑↑, tb imune, cardiace
Deficient			<37,5 nmol/l	25-49 nmol/l	Demineralizare, ↓funcției musc, abs Ca↓, PTH↑
Insuficient	30-50 nmol/l	25-75 nmol/l (10-30 ng/ml)	37,5-50,0 nmol/l	50-74 nmol/l	Depozite 25(OH)D↓, PTH↑
Suficient	>50 nmol/l (>25 ng/ml)	75-225 nmol/l (30-90 ng/ml)	50-250 >80 nmol/l (adulti)	75-374 nmol/l	
Exces		>225 nmol/l (>90 ng/ml)	>250 nmol/l		
Toxic		>500 nmol/l (>200 ng/ml)	>375 nmol/l	>375	Hipercalcemie, depuneri Ca în țesuturi

deficiența instalându-se sub această limită (1). Într-un studiu asupra unui eșantion reprezentativ de copii din USA între 1-11 ani, considerați sănătoși, Mansbach și col (3) constată ca 18% au valori ale 25(OH)D sub 50 nmol/l, iar 95% sub 75 nmol/l. Pe întreaga populație de copii din SUA 60% ar avea valori sub 75 nmol/l, iar 16% sub 50 nmol/l. Apare evident că există o discrepanță între nevoile de vitamina D rezultate din cercetările recente și practica curentă (7). În aceste condiții se pune întrebarea care este semnificația nivelurilor scăzute ale 25(OH)D la copiii care nu au semnele deficienței de vitamina D. Definierea valorilor normale ale 25(OH)D și discuțiile inițiale legate de acestea au pornit de la prevenirea rahitismului. Vitamina D își desfășoară acțiunea ca hormon cu rol cunoscut în metabolismul Ca; pe de altă parte, s-a constatat că are receptori și posibilități de sinteză locală în tot corpul, îndeplinind funcții autocrine multiple legate de apărarea organismului, alergii, imunitate, cancer, diabet (3)(4) (5)(6). Observații clinice cotidiene ne obligă să constatăm că unii sugari tratați cu doze raționale de vitamina D (1000 UI zilnic, în zona montană) dezvoltă manifestări clinice de rahitism sau carență de vitamină D, datorită unui polimorfism de factori, unii dintre ei putând fi regăsiți și la alte vârste.

Factori principali care influențează nivelul sanguin al vitaminei D: alimentația exclusiv naturală, pigmentarea naturală a pielii, expunerea solară, sindroamele de malabsorbție, obezitatea, factori genetici.

Alimentația exclusiv naturală

Deficitul matern de vitamina D este un factor major de risc pentru deficitul 25(OH)D în perioada de sugar (1)(7)(33); se poate asocia cu rahitism precoce, greutate mică la naștere, malformații dentare, scăderea vitaminei D în lapte. Unele studii au

confirmat prevalența ridicată a hipovitaminozei D la gravide, femei în lactație și la copiii lor, mai ales la latitudini nordice (18). S-a apreciat cantitatea de vitamina D la 20-25 UI/l în laptele matern (excluzând o formă hidrosolubilă despre care nu mai există informații bibliografice de aproximativ 50 de ani, existența ei fiind considerată „un mit”) (8). Considerând o alimentație naturală exclusivă cu o cantitate de 750 ml pe zi, în afara expunerii solare, aportul de vitamina D pentru sugar variază între 11-38 UI/zi, cu mult sub aportul minim recomandat, așa că aportul exogen în perioada de lactație apare a fi foarte necesar (14). Între predictorii cei mai semnificativi pentru carența de vitamina D, Gordon și col (17) situează alimentația exclusivă cu lapte matern fără adaus exogen de 25(OH)D. (Fig. 1).

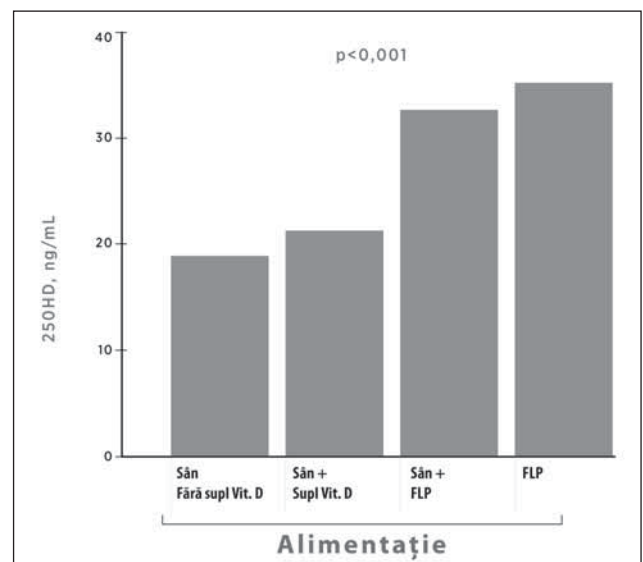


FIGURA 1. Factori nutriționali corelați cu nivelurile serice ale 25(OH)D la 247 sugari. După Gordon și col, 2008 (17)

Într-un studiu pe 98 de sugari din India cu vârsta între 2,5-3,5 luni, alimentați exclusiv natural, nesuplimentați cu vitamina D, Jain și col (33)

constată ca 66,7% dintre sugari și 81,1% dintre mame erau în stare de deficiență de vitamina D; 30,3% prezentau valori ale 25(OH)D sub 10 ng/ml și semne radiologice de rahitism. Alimentația naturală și nivelul ridicat de educație sunt factori independenți asociați cu valori scăzute ale 25(OH)D, după cum rezultă într-un studiu efectuat în Noua Zeelandă (34).

Pigmentarea naturală a pielii

Copiii de culoare sintetizează mai puțină vitamina D la expunerea solară decât cei cu pielea deschisă, de aceea necesită o expunere mai prelungită la soare pentru un răspuns similar (14). Melanina acționează ca o cremă naturală de protecție. Expunerea la o doză minimă de eritem solar (MED) a unui adult care se bronzează ușor produce o creștere a concentrației sanguine a vitaminei D de 50 de ori mai mare decât a unui afroamerican care nu se bronzează niciodată, în următoarele 8 ore consecutive expunerii (40). Viața într-o arie geografică cu soare abundent nu garantează protecția față de rahitismul nutrițional la copiii cu piele închisă (14), aspect confirmat clinic și în țara noastră. Riscul carenței se manifestă pregnant la persoanele cu piele închisă care trăiesc în zone nordice sau temperate, sau care se protejează complet prin haine de radiația solară așa cum se întâmplă din considerente religioase. Van der Meer și col (32), într-un studiu asupra gravidelor de culoare din Olanda, remarcă nivelul scăzut al 25(OH)D, la peste 50% dintre acestea valorile situându-se sub 25 nmol/l. Este interesant de menționat că studiile genetice nu au relevat nici o legătură între genele legate de metabolismul vitaminei D și cele asociate pigmentogenezei (9).

Expunerea solară

Se apreciază că îmbrăcămintea completă reduce energia UV cu 50%, iar timpul noros și poluarea atmosferică o diminuează cu 60%. Radiația UV nu penetrează sticla, așa că expunerea solară în spatele geamurilor nu produce vitamina D. Copiii, și în special sugarii, necesită o expunere limitată la soare pentru a produce cantitatea de 25(OH)D necesară. Pentru o sinteză eficientă a vitaminei D, este necesară expunerea cel puțin a 20% din suprafața corporală. Specker și col (10) au constatat că expunerea solară a sugarilor sub 6 luni timp de 30' pe săptămână în pampers sau 2 ore pe săptămână cu îmbrăcămintea completă, dar cu capul descoperit, menține nivelul vitaminei D peste 27,5 nmol/l (11 ng/ml) într-o zonă cu climă temperată. Cu toate acestea, timpul necesar

expunerii solare pentru a ajunge la nivelul de 50 nmol/l (20 ng/ml), curent acceptat ca nivel fiziologic pentru vitamina D la copil, nu a fost clar stabilit. Deși radiația solară este o sursă importantă de vitamina D (și din timpuri istorice, singura semnificativă) Academia Americană de Pediatrie recomandă evitarea expunerii sugarilor sub 6 luni la lumina directă a soarelui, îmbrăcarea lor cu haine protectoare și folosirea cremelor care blochează absorbția radiației ultraviolete (11)(12) pentru evitarea efectelor cutanate nedorite. Pentru adolescenți și adulți, un timp scurt de plajă (10-15') generează 10.000-20.000 UI vitamina D în următoarele 24 de ore; cu toate acestea, niciodată nu s-au înregistrat cazuri de hipervitaminoză sau intoxicație cu vitamina D prin expunere solară (13)(14). Nivelul superior maxim înregistrat la locuitori ai savanei, fermieri, lucrători în exterior, surferi, a fost între 150-200 nmol/l (15). Expunerea excesivă la soare nu duce la o creștere necontrolată a nivelului 25(OH)D, deoarece nivelul maxim se menține în platou la o valoare de 10-15% din concentrația 7-dehidrocolesterolului cutanat, iar cantitățile excedentare sunt degradate în produse inerte ca lumisterol-3 și tahisterol-3, fără efecte asupra metabolismului Ca (14)(16). Cremele de protecție solară absorb radiația UV cu lungimea de undă între 321-400 nm, înainte ca aceasta să penetreze pielea; astfel, o cremă cu factor de protecție solară 8 reduce capacitatea de producție cutanată cu 95% (10)(37)(40).

Sindroamele de malabsorbție

Fibroza chistică, celiachia netratată, bolile colestactice hepatice scad absorbția vitaminei D din alimente, suplimente nutriționale sau medicație. La bolnavii cu atrezie biliară, absorbția deficitară a vitaminei D, captarea hepatică scăzută și insuficiența hidroxilare a vitaminei D, duc la carența vitaminică și rahitism (25). Totuși, unele studii efectuate la copii cu sindrom de malabsorbție prin diaree cronică au arătat că administrarea orală de vitamina D produce o creștere a nivelului său sanguin (26).

Obezitatea

Crește riscul hipovitaminozei D prin faptul că marile depozite adipoase care stochează 25(OH)D scad disponibilitatea acesteia pentru nevoile curente. Considerând deficiența în vitamina D la valori sub 20 ng/ml, Rajakumar și col (9) într-un studiu pe 237 de copii din SUA, constată că 40% din copiii albi și 73% din cei de culoare se situau sub limita normală. Deficitul a fost mai accentuat la cei cu adipozitate accentuată, nivelul vitaminei D

fiind invers proporțional cu nivelul BMI, totalul grăsimii corporale și direct proporțional cu nivelul HDL. Reis și col (24) au analizat raportul dintre nivelul 25(OH)D și factorii de risc pentru sindromul metabolic la 3.577 de adolescenți între 12-19 ani, investigați în SUA între 2001-2004. Din datele studiului reiese că deficitul vitaminei D s-a asociat semnificativ cu excesul ponderal, obezitatea abdominală, HTA și hiperglicemia.

Factorii genetici

Odată ce dozarea nivelului sanguin al vitaminei D a devenit accesibilă laboratoarelor clinice, s-a constatat că insuficiența/deficitul 25(OH)D este larg răspândit în populația țărilor dezvoltate, ca SUA, Canada sau Germania. Surprinzător, valori scăzute ale vitaminei D s-au înregistrat în țări cu climă caldă: Spania, Egipt, Turcia, Emiratele Arabe Unite (3)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22); în ansamblu, se consideră că deficitul de vitamina D este pandemic, afectând mai mult de jumătate din populația globului (20)(22). La cauzele exogene ale carenței de vitamina D se adaugă, recent evidențiate, factorii genetici implicați cu procente importante la constituirea stării de carență, Gomez (20) considerând chiar că numai $\frac{1}{4}$ din nivelul sanguin al vitaminei D poate fi legat de sezon, latitudine sau aportul oral.

MIJLOACE DE PREVENIRE A DEFICITULUI DE VITAMINA D

Se realizează prin alimentația naturală, alimente, îmbogățirea unor nutrimente cu vitamina D, suplimente nutritive, medicamente, dar și prin radiația solară naturală sau expunerea la raze UV.

Alimentația naturală ca sursă de vitamina D

Așa cum s-a arătat, aportul de vitamina D din lactație este insuficient și, în lipsa unei suplimentări adecvate, predispune la carență vitaminică și rahitism. Cariile dentare pot avea debutul în viața fetală sau în perioada neonatală precoce. Date privind sugarii mamelor cu deficit de vitamina D în cursul sarcinii au pus în evidență apariția defectelor de smalț dentar în dantura primară și în cea permanentă, deși ulterior s-a administrat o suplimentare corectă (7). Numeroase studii recente au demonstrat că nivelul vitaminei D în cursul sarcinii și în perioada de sugar este implicat în patologia ulterioară ca DZ tip 1, alergii, calitatea răspunsului imunitar etc (4)(5)(6)(14). Suplimentarea cu 1.000 UI/zi vitamina D a unor gravide de origine asiatică care trăiau în Anglia

a produs o creștere a nivelului seric al 25(OH)D de la 12,5 la 15,0 nmol/l, atât la mame, cât și în cordonul fetal, ceea ce arată că pentru acestea dozele au fost insuficiente (27). În condițiile unui nivel bazal de 25 nmol/l, un aport de 1.000 UI/zi în ultimul trimestru de sarcină a ridicat nivelul vitaminei D la 65 nmol/l față de 32 nmol/l la gravidele care nu au primit tratament anterior (13). Încercarea de a suplimenta mamele care alăptează cu 1.000-2.000 UI/zi vitamina D nu a dus la creșteri semnificative ale 25(OH)D la sugari, acestea înregistrându-se numai la un aport ridicat, până la 6.000 UI/zi (13)(28). Ziegler și col (31) au studiat nivelul vitaminei D la 34 de sugari alimentați natural în Iowa (latitudine 41° N), copii care nu au primit suplimente cu vitamina D. 23% au avut niveluri serice ale 25(OH)D sub 27 nmol/l la vârsta de 4,5 luni, cel mai drastic carentați fiind născuți în lunile reci (noiembrie-aprilie). În momentul de față s-au cristalizat mai multe opinii asupra situației vitaminei D în primul an de viață:

- deficitul de vitamina D poate apărea din primele luni de viață, în special dacă mama este deficientă;
- nivelul 25(OH)D este foarte scăzut mai ales în lunile reci la sugarii alimentați natural care provin din mame deficiente în vitamina D;
- concentrațiile serice ale 25(OH)D pot fi menținute peste 50 nmol/l dacă se administrează 400 UI/zi (doza larg apreciată a fi minimal suficientă).

Doza de vitamina D la sugarii alimentați natural a suferit modificări, pornind de la 200 UI/zi (Institutul de Medicină SUA, 2003) la 400 UI/zi (10 ug), limita superioară acceptată fiind de 1.000 UI/zi (25 ug) în primele 6 luni și 1.500 UI de la 7-12 luni (29). (Tabelul 2, Tabelul 3).

TABELUL 2. *Recomandările Institutului de Medicină al SUA privind aportul de vitamina D (29)*

Grup de vârstă	Aport adecvat în UI	Nivelul superior tolerat în UI
Sugari 0-6 luni	400	1.000
Sugari 6-12 luni	400	1.500
Copii 1-3 ani	600	2.500
Copii 4-8 ani	600	3.000
Copii/adulți 9-70 ani	600	4.000
Adulți peste 70 ani	800	4.000
Sarcină/lactație	600	4.000

În condițiile noastre de latitudine, dozele recomandate de Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului sunt adecvate pentru un aport prudent de vitamina D. În zonele montane cu un climat mai rece, sau pentru populația infantilă cu tegumente mai închise, considerăm că doza de vitamina D poate crește la 1.000 UI/zi fără riscuri.

TABELUL 3. Recomandările Institutului de Medicină al SUA privind aportul de Ca (29)

Grup de vârstă	Aport adecvat în mg/zi	Nivelul superior tolerat în mg/zi
Sugari 0-6 luni	200	1.000
Sugari 6-12 luni	260	1.500
Copii 1-3 ani	700	2.500
Copii 4-8 ani	1.000	2.500
Copii 9-19 ani	1.300	3.000
Adulți 19-50	1.000	2.500
Adulți 51-70	1.000	2.000
Sarcină/lactație		
14-18 ani	1.300	3.000
19-50 ani	1.000	2.500

Alimentele ca sursă de vitamina D

Sursele naturale alimentare de vitamina D sunt sărace. Comparativ cu ponderea radiației solare, ele reprezintă un procent ce nu depășește 5% din totalul vitaminei D utilizate de organism. Pe prim plan se situează uleiul de pește, urmat de peștele cu un conținut ridicat de grăsime, pescuit mai ales în apele nordice (Tabelul 4).

TABELUL 4

Aliment	Conținut în Vitamina D în UI
Ulei de ficat de cod	175/100 g; 1.360/lingură
Cod crud	44/100 g
Hering conservat	680/100 g
Hering afumat	120/100 g
Hering de Atlantic (crud)	1628/100 g
Macrou de Atlantic (crud)	360/100 g
Somon/macrou preparat	345-360/100 g
Somon conservat în ulei	624/100 g
Ton/sardele/somon/macrou în ulei	224-332/100 g
Creveți	152/100 g
Ciuperci shitake uscate	1.660/100 g
Ciuperci shitake proaspete	100/100 g
Galbenuş ou	20-25/gălbenuş
Cașcaval	44/100 g
Parmezan	28/100 g
Iaurt	89/100 g
Unt	35/100 g
Lapte vacă	3-40/litru

Alimente îmbogățite cu vitamina D

Suplimentarea unor alimente cu vitamina D este o practică cu aplicare variabilă pe diverse continente. Astfel, în SUA și Canada formulele de lapte pentru sugari conțin între 40-100 UI/100 kcal (14). În Canada sunt suplimentate cu vitamina D laptele pasteurizat, orezul, unele băuturi pe bază de soia având 400 UI/litru 25(OH)D. Consumul acestor produse este variabil și nu asigură un aport constant de vitamina D (7).

În țara noastră toate formulele de lapte conțin vitamina D. Conținutul real în vitamina D al laptelui fortificat și al unor formule de lapte a fost analizat de Holik și col (35), constatându-se în 1992 că rareori acestea conțin cantitățile înscrise, fiind fie supra, fie subdozate. Astfel, numai 29% din 42 de probe din 13 mărci de lapte și niciuna din 10 probe a 5 firme de formule de lapte corespundeau nivelului înscris de vitamina D. Deși aceste date aparțin trecutului, mai trebuie menționat că 7 din 10 probe de formule de lapte recoltate aveau concentrații duble de vitamina D.

Expunerea la radiația solară

Apare paradoxal faptul că lumina solară care susține viața pe Pământ, care permite fotosinteza și producția de oxigen la nivel planetar, dirijează bioritmurile și nu în ultimul rând creează senzația de bine după o cură de soare, este percepută ca un pericol pentru sănătate. Între numeroasele efecte nocive ale radiației ultraviolete (RUV) asupra pielii cităm: eritemul și arsura solară, efecte oculare (fotocheratita), neoplasme, inducția cataractei, îmbătrânirea prematură a pielii, fotosensibilitatea, dezvoltarea nevilor și carcinogeneza cutanată. Expunerea copiilor și adolescenților la soare poate conține „perioade critice de vulnerabilitate” prin efecte toxice asupra melanocitelor cu alterarea ADN-ului acestora și creșterea riscului de degenerare malignă a nevilor (36). Restricția de a expune la soare sugarii sub 6 luni este însoțită de îndemnul la reținere pentru activități afară din casă în intervalul orar 10-16. Cu toate acestea, se pare că maximum de radiație UV inductoare de vitamina D se găsește în intervalul orar 10-15, când o expunere parțială și limitată ar asigura sinteza necesară de vitamina D (15). Luând în considerare datele Academiei Americane de Pediatrie, cele ale Ministerului Sănătății (36)(38)(39), ca și alte surse bibliografice (14) se desprinde ideea că expunerea intenționată la soare pentru a menține nivelul vitaminei D nu este recomandată.

CONCLUZII

1. Dozarea vitaminei D pentru uzul clinic aduce importante beneficii în aprecierea stării de sănătate a copiilor și a adulților.
2. Alimentația naturală exclusivă induce carența de vitamina D.
3. Copiii cu pigmentare naturală a pielii necesită doze mai mari de vitamina D.
4. Expunerea solară, sursa principală de vitamina D poate deveni un risc pentru sănătate.
5. Factorii genetici joacă un rol major în homeostazia vitaminei D.

Prevention of vitamin D deficiency in infants and children

Sorin Buzinschi

Faculty of Medicine, Transilvania University, Clinic Pediatric Hospital Brasov

ABSTRACT

Reshaping the knowledge of physiological blood levels of vitamin D have strongly brought in actuality the following data: natural nutrition is a vitamin D deficient factor, children with natural skin pigmentation require more vitamin D, way/limits of solar exposure and the importance of genetic factors in vitamin's D homeostasis.

Key words: vitamin D, natural alimentation, ultraviolet radiation, doses

During human evolution the exogenous intake of vitamin D is a very recent acquisition. Vitamin's D level is generally maintained by human exposure to solar radiation. Many variables influence the intake, serum levels, metabolism and efficacy of vitamin D. For a long time centered on Ca absorption and on regulating the bone metabolism, the preoccupations for 25(OH) D have expanded in recent years over wide ranges of biological areas in which vitamin D acts in fact as hormone.

WAYS TO MEASURE VITAMIN D

In practice the molar system (nmol/l) and the metric system (ng/ml) are used for measuring blood levels. For exogenous intake are used the international unit system (IU) and the metric system where 1 IU vitamin D is equal to 25 ng (0.025 ug) or 65 pmol. Thus 400 IU of vitamin D = 10 ug or 26 nmol (7). The serum concentration of vitamin D [25(OH) D] reflects the amount produced oncutaneous way, from food and medication, and it represents the reference value in the sequence of metabolic steps of the vitamin. It is not correlated with the amount stored in fat tissue. In contrast to the active form of vitamin D₃ [1,25 (OH)₂D] the halving time of circulating vitamin D is 15 days vs. 15 hours for 1,25 (OH)₂D. Although it represents the active form of the metabolite, the value of 1,25(OH)₂D is not a true indicator of vitamin's D status in the body because it decreases only when it's deficit is severe (7)(39).

Comprehensive studies on blood levels of vitamin D in different populations have generated controversies regarding the determination of the normal value of 25(OH)D. A series of variables can influence the value considered basal; among these

we mention: latitude, season, sun exposure, diet, clothing, nutritional supplements, medication, and laboratory technique. While the reference value in laboratories for 25(OH)D is based on average values of healthy population, recent research suggests that the normal value would be the one that prevents secondary hyperparathyroidism, it maintains the optimal mineral bone density and intestinal absorption of Ca, being actually considerably higher (1)(8). Generally, levels of 25(OH) D below 20-25 nmol/l (8-10 ng/ml) indicate severe deficiency accompanied by rickets and osteomalacia, between 30-50 nmol/l, insufficiency, and values above 50nmol/l (>25 ng/ml) would be appropriate according to the Institute of Medicine in USA (2). Recent studies based on PTH levels and Ca absorption consider the normal value of 25(OH)D to 80 nmol/l, or between 75-125 nmol/l, deficiency appearing below this limit (1). In a study of a representative sample of U.S. children between 1-11 years, considered healthy, Mansbach and col (3) found that 18% had values of 25(OH)D below 50 nmol/l and 95% below 75 nmol/l. From entire population of children in the U.S., 60% would have values below 75 nmol/l, and 16% below 50 nmol/l. It is obvious that there is a discrepancy between vitamin D needs resulting from recent research and current practice (7). In these circumstances the question is: which is the significance of low levels of 25(OH)D in children who do not have signs of vitamin D deficiency. The determination of normal values of 25(OH)D and initial discussions related it have started from prevention of rickets. At present, however, it has been demonstrated that vitamin D performs its action as a hormone which besides Ca metabolism, has receptors throughout the body and performs multiple functions related to metabolism

protection, allergies, immunity, cancer, diabetes (3) (4)(5)(6). Everyday clinical observations compel us to conclude that some infants treated with rational doses of vitamin D (1.000 IU daily, in mountain areas) develop clinical manifestations of rickets or vitamin D deficiency due to a polymorphism of factors, some of them can be found at other ages too.

Main factors that influence blood levels of vitamin D: exclusive natural alimentation, natural skin pigmentation, sun exposure, syndromes of malabsorption, obesity, genetic factors.

Exclusive natural alimentation

Maternal vitamin D deficiency is a major risk factor for 25(OH)D deficit in infancy (1)(7)(33); it may be associated with early rickets, low birth weight, dental malformations, decrease of vitamin D in milk. Some studies have confirmed the high prevalence of hypovitaminosis D in pregnant and lactating women and their children, especially in northern latitudes (18). The amount of vitamin D has been appreciated at 20 to 25 IU/l in breast milk (excluding a water-soluble form on which there are no longer bibliographic information for 50 years, its existence being considered “a myth”) (8). Considering an exclusive natural alimentation a quantity of 750 ml per day, besides sunlight exposure, vitamin D intake for infants ranging from 11-38 IU/day, well below the minimum recommended intake, so that exogenous intake during lactation appears to be very necessary (14). Among the most significant predictors for vitamin D deficiency, Gordon and col (17) place the exclusive alimentation with breast milk without exogenous supplement of 25(OH)D. (Fig. 1).

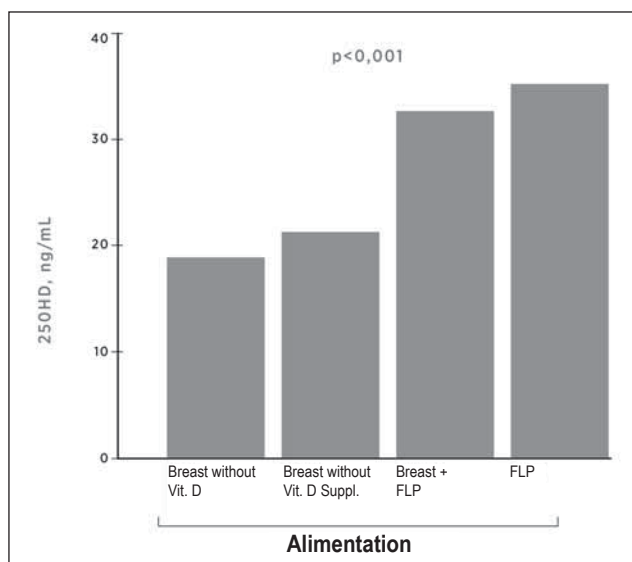


Figure 1. Nutritional factors correlated with serum levels of 25(OH)D at 247 infants after Gordon and Col, 2008 (17)

In a study conducted in India on 98 infants aged 2.5-3.5 months, fed only natural, non-supplemented with vitamin D, Jain and col (33) found that 66.7% of infants and 81.1% of mothers were in a state of vitamin D deficiency, 30.3% had values of 25(OH)D below 10 ng/ml and radiological signs of rickets. Natural diet and the high level of education are independent factors associated with low 25(OH)D, as shown in a study made in New Zealand (34).

Natural skin pigmentation

Black children synthesize less vitamin D from sun exposure than those with lighter skin, which is why they require a prolonged exposure to sunlight for a similar response (14). Melanin acts as a natural protective cream. Exposure to a minimum dose of solar erythema (MED) of an adult who tans easily produces an increase in blood levels of vitamin D to 50 times higher than that of an African-American who never tans, in the following 8 consecutive hours of exposure (40). Life in a geographical area with abundant sunshine does not guarantee protection against nutritional rickets in children with dark skin (14), clinical aspect confirmed in our country too. The risk of deficiency is manifested in people with dark skin living in northern or temperate zones, or which fully protect themselves through clothes from solar radiation as it happens on religious grounds. Van der Meer and col (32) in a study of pregnant women of color in the Netherlands noted the low 25(OH)D, in over 50% of these the values being below 25 nmol/l. It is interesting to note that genetic studies have found no link between vitamin D metabolism-related genes and those associated to pigment genesis (9).

Sun exposure

It is estimated that full clothing reduces UV energy by 50% and during cloudy time, air pollution, a decrease by 60%. UV radiation does not penetrate glass, so that the sun exposure behind glasses does not produce vitamin D. Children and infants require particularly limited sun exposure to produce the amount of 25(OH)D required. For an efficient synthesis of vitamin D it is required the exposure of at least 20% of body surface area. Specker and col (10) found that sun exposure of infants who have less than 6 months for 30' per week in diapers or 2 hours per week with full dress but with their head uncovered maintains vitamin D levels above 27.5 nmol/l (11 ng/ml) in a temperate zone. However the time needed for sun exposure to reach the level of 50 nmol/l (20 ng/ml), currently accepted as physiological level for vitamin D in children has

not been clearly established. Although solar radiation is an important source of vitamin D (and in historical times, the only significant source) American Academy of Pediatrics recommends avoiding exposure of infants under 6 months in direct sunlight, their dressing with protective clothing and use of creams that block the absorption of ultraviolet radiation (11)(12) to avoid unwanted skin effects. For teens and adults a short sunbathing (10-15') generates 10.000-20.000 IU vitamin D in the next 24 hours, however there were never cases of hypervitaminosis or vitamin D or intoxication with vitamin D by solar exposure (13)(14). The highest level recorded on savannah inhabitants, farmers, outside workers, surfers, was between 150-200 nmol/l (15). Excessive exposure to sunlight does not lead to an uncontrolled increase in the level of 25(OH)D because the maximum level is maintained at a value of 10-15% of cutaneous 7-dehydrocholesterol concentration and excess amounts are degraded into inert products like lumisterol-3 and tachisterol-3 with no effect on Ca metabolism (14)(16). Sunscreen absorb UV radiation with wavelengths between 321-400 nm before it penetrates the skin, so a moisturizer with SPF 8 reduces the cutaneous production capacity by 95% (10)(37)(40).

Malabsorption syndromes

Cystic fibrosis, untreated celiac disease, cholestasis liver diseases decrease the absorption of vitamin D from aliments, nutritional supplements or medication. In patients with biliary atresia the poor absorption of vitamin D, decreased hepatic uptake and renal hydroxylation of vitamin D, lead to vitamin D deficiency and rickets (25). Some studies conducted on children with mal absorption through chronic diarrhea showed that oral administration of vitamin D causes an increase in the blood level (26).

Obesity

Increases the risk of hypovitaminosis D through the fact that big fat deposits that stores 25(OH)D decrease the availability of it for current needs. Considering the deficiency in vitamin D at levels below 20ng/ml Rajakumar and col (9) in a study of 237 children in the USA found that 40% of white children and 73% of people of color were below normal. The deficit was more pronounced in those with pronounced adiposity, vitamin D levels being inversely proportional to the BMI, total body fat and directly proportional to the level of HDL. Reis

and col (24) analyzed the relationship between the 25(OH)D level and risk factors for metabolic syndrome in 3577 adolescents between 12-19 years, investigated in the USA between 2001-2004. The survey data shows that vitamin D deficiency was significantly associated with overweight, abdominal obesity, hypertension, and hyperglycemia.

Genetic factors

Once the determination of blood levels of vitamin D became available to clinical laboratories it was found that insufficiency/deficit of 25(OH)D is widespread in the population of developed countries like USA, Canada or Germany. Surprisingly, low levels of vitamin D were recorded in countries with hot climates: Spain, Egypt, Turkey, United Arab Emirates (3)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22), as a whole is considered that vitamin D deficiency is pandemic, affecting more than half of the world's population (20)(22). In exogenous causes of vitamin D deficiency are added, highlighted recently, genetic factors involved with important percentages of deficiency state constitution, Gomez (20) even considering that only ¼ of blood levels of vitamin D may be related to season, latitude or oral intake.

MEANS TO PREVENT VITAMIN D DEFICIENCY

It is achieved through natural alimentation, enrichment of some nutrients with vitamin D, nutritive supplements and medicines as well as by natural sunlight or UV exposure.

Natural diet as a source of vitamin D

As shown, the intake of vitamin D from lactation is insufficient and in the absence of an appropriate supplementation predisposes to vitamin deficiencies and rickets. Tooth decay can start in fetal life or early neonatal period. Data on infants of mothers deficient in vitamin D during pregnancy have revealed defects of enamel in primary teeth and permanent, although later it has been administered a right supplementation (7). Numerous recent studies have shown that vitamin D levels during pregnancy and infancy is involved in the pathology of type 1 diabetes later, allergy, quality of immune response, etc. (4)(5)(6)(14). Supplementation with 1,000 IU/day vitamin D of some pregnant Asian women living in England produced an increase in serum of 25(OH)D from 12.5 to 15.0 nmol/l in both in mothers and in the fetal cord, which shows that for these women the doses have been insufficient (27).

TABLE 1. Assessment of vitamin's D blood levels and the consequences of deviations from normal

25(OH)D level	Institute of Medicine USA 2010 (IOM) (1)	Canadian Paediatric Society 2010 (23)	Committee Lawson Wilkins Ped Endocrine Soc 2008 ()	Zittermann 2009 (19)	Effects
Severe deficiency	<20-25 nmol/l (<8-10 ng/ml)	<25 nmol/l (<10 ng/ml)	<12.5 nmol/l	< 25nmol/l	Rickets, osteomalacia, Camalabs PTH ↑ ↑, TB immune, cardiac
Deficient			<37.5 nmol/l	25-49nmol/l	Demineralization, ↓musc. function, Ca abs↓, PTH↑
Insufficient	30-50 nmol/l	25-75 nmol/l (10-30 ng/ml)	37.5-50.0 nmol/l	50-74nmol/l	Deposits 25(OH)D↓, PTH↑
Sufficient	>50 nmol/l (>25 ng/ml)	75-225 nmol/l (30-90 ng/ml)	50-250 >80 nmol/l (adults)	75-374 nmol/l	
Excess		>225 nmol/l (>90 ng/ml)	>250 nmol/l		
Toxic		>500 nmol/l (>200 ng/ml)	>375 nmol/l	>375	Hypercalcemia, Ca deposits in tissues

Given a basal level of 25 nmol/l, an intake of 1,000 IU/day during the last semester of pregnancy increased the level of vitamin D to 65 nmol/l vs. 32 nmol/l in women who had not received previous treatment (13). The attempt to supplement the nursing mothers with 1,000-2,000 IU/day vitamin D did not result in significant increases of 25(OH)D in infants, they only registered a high intake, up to 6000 IU/day (13)(28). Ziegler and col (31) studied vitamin D levels in 34 naturally fed infants in Iowa (latitude 41° N), children who did not receive vitamin D supplements. 23% had levels of serum of 25(OH)D below 27 nmol/l at the age of 4.5 months, the most high deficiency being registered in children born in cold months (November-April). At present there are more opinions crystallized on vitamin D situation in the first year of life:

- Vitamin D deficiency can occur in the first months of life, especially if the mother is deficient;
- 25(OH)D level is very low in naturally fed infants from mothers deficient in vitamin D, especially in cold months;
- Serum concentrations of 25(OH)D can be maintained above 50 nmol/l if administered 400 IU/day (dose widely appreciated as being minimal enough)

The dose of vitamin D in naturally fed infants has changed from 200 IU/day (Institute of Medicine USA, 2003) to 400 IU/day (10ug), the accepted upper limit being of 1000 IU/day (25ug) in the first 6 months and 1500 IU from 7-12 months (29). (Table 2, Table 3). In our conditions of latitude, the doses recommended by the Protection Institute of Mother and Child, are appropriate for a prudent intake of vitamin D. In mountain areas with a colder climate, or for infant populations with darker skin, we consider that the vitamin D dose may increase to 1,000 IU/day without risks.

TABLE 2. U.S. Institute of Medicine recommendations for vitamin D intake (29)

Age group	Adequate intake in UI	The tolerated upper level in UI
Infants 0-6 months	400	1,000
Infants 6-12 months	400	1,500
Children 1-3 years	600	2,500
Children 4-8 years	600	3,000
Children/adults 9-70 years	600	4,000
Adults over 70 years	800	4,000
Pregnancy/lactation	600	4,000

TABLE 3. U.S. Institute of Medicine recommendations on the Ca intake (29)

Age group	Adequate intake in mg/day	The tolerated upper level in mg/day
Infants 0-6 months	200	1,000
Infants 6-12 months	260	1,500
Children 1-3 years	700	2,500
Children 4-8 years	1,000	2,500
Children 9-19 years	1,300	3,000
Adults 19-50	1,000	2,500
Adults 51-70	1,000	2,000
Pregnancy/lactation		
14-18 years	1,300	3,000
19-50 years	1,000	2,500

Aliments as source of vitamin D

Natural alimentary sources of vitamin D are low. Compared to solar radiation share, they represent a percentage which does not exceed 5% of vitamin D used by the body. In the foreground stands the fish oil, followed by fish with high fat content, especially fished in northern waters. Table 4

Aliments enriched with vitamin D

Supplementation of some aliments with vitamin D is a practice with varied application in different continents. Thus in the USA and Canada infant

TABLE 4. Natural alimentary sources of vitamin D

Aliment	Vitamin D content in UI
Cod liver oil	175/100 g; 1,360/spoon
Raw code	44/100 g
Preserved herring	680/100 g
Smoke-dried mackerel	120/100 g
Atlantic hering (raw)	1628/100 g
Atlantic mackerel (raw)	360/100 g
Prepared salmon/mackerel	345-360/100 g
Salmon canned in oil	624/100 g
Tuna/sardines/salmon/mackerel in oil	224-332/100 g
Shrimps	152/100 g
Dried shitake mushroom	1,660/100 g
Fresh shitake mushrooms	100/100 g
Egg yolk	20-25/yolk
Cheese	44/100 g
Parmesan	28/100 g
Yogurt	89/100 g
Butter	35/100 g
Cow milk	3-40/liter

milk formulas contain between 40-100 kcal UI/100 (14). In Canada, vitamin D is supplemented with pasteurized milk, rice, some soy beverages with 400 IU/l 25 (OH) D. The consumption of these products is variable and does not provide a constant intake of vitamin D (7). In our country all milk formulas contain vitamin D. The real content of vitamin D of fortified milk and some milk formulas have been reviewed by Holik and col (35) finding in 1992 that they rarely contain the quantities listed, being either over or under dosed. Thus only 29% of 42 samples of 13 brands of milk and none of 10 samples of five companies of milk formula did not correspond with the listed vitamin D level. Although these data belong to the past, it also has to be noted that 7 of 10 samples of formula milk collected had double concentrations of vitamin D.

Exposure to sunlight

It appears paradoxical that sunlight that sustains life on Earth, allows photosynthesis and oxygen

production on the planet, directs biorhythms and last but not least creates a good feeling after a sun exposure cure, it is perceived as a danger to health. Among the many harmful effects of ultraviolet radiation (RUV) on skin we mention: erythema and sunburn, eye effects (photocheratitis, neoplasms, cataract induction), premature skin aging, photosensitivity, developing skin moles and carcinogenesis. Children and adolescents exposure to sunlight may contain “critical periods of vulnerability” through toxic effects on melanocytes with their DNA altering and increasing the risk of malignant degeneration of moles (36). The restriction of sun exposure of infants less than 6 months is accompanied by the instigation of retention for outdoors activities in 10-16 timeframe. However it seems that the maximum UV radiation inductive of vitamin D is found in 10-15 timeframe, when a partial and limited exposure would ensure the necessary synthesis of vitamin D (15). Considering the data of the American Academy of Pediatrics, the Ministry of Sanitation (36)(38)(39) as other bibliographic references (14) it detaches the idea that intentional sun exposure to maintain vitamin D levels is not recommended.

CONCLUSIONS

1. The dosage of vitamin D for clinical use brings important benefits in assessing the health status of children and adults despite the cost (now) high.
2. Exclusive natural nutrition induces vitamin D deficiency.
3. Children with natural skin pigmentation require higher doses of vitamin D.
4. Sun exposure, the main source of vitamin D can become a health risk.
5. Genetic factors play a major role in the homeostasis of vitamin D.

REFERENCES

1. Linus Pauling Institute Oregon State Univ. Oregon State. edu/info center/vitamins/vitamin D/
2. IOMC
3. Mansbach J.M., Ginde A.A., Camargo C.A. – Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics* 2009, 124, 1404
4. Hansdottir H., Monick M.M., Lovan N., Powers L., Gerke A. – Humminghake GW Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state *J Immunol*, 2010, 15, 184, 2, 965
5. Kostner K., Denzer N., Muller C.S., Klein R., Tilgen W., Rechrath J. – The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature *Anticancer Res*, 2009, 29,9,3511
6. Bayley R., Cooper J.D., Zeitels L., Smyth D.J., Yang J.H.M., Walker N.M., Hypponen E. – *Diabetes*, 2007, 56,10, 2616
7. *** Vitamin D supplementation – Recommendation for Canadian mothers and infants, *Paediat Child Health* 2007, 12, 7, 583
8. Greer F.R., Reeve L.E., Chesney R.W., DeLuca H.F. – Water-Soluble Vitamin D in Human Milk: *A Myth Pediatrics*, 1982, 69, 2, 238

9. **Clements M.R.** – The problem of rickets in US Asians *J Human Nutr Dietetics* 1989, 2, 2, 105-116
10. **Specker B.L., Valanis B., Hertzberg V., Edwards N., Tsang R.C.** – Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants *J Pediatr*, 1985, 107, 3, 372-376
11. **Balk S.J.** – Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents *Pediatrics* 2011, 127, e791-e817
12. **Rajakumar K., Heras J., Cgen T.C., Lee S., Holik M.F.** – Arslanian SA Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children *J Endocrinol Metab*, 2011, 95, 5, 1560-7
13. **Wagner C.L., Greer F.R.** – Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents *Pediatrics*, 2008, ISSN Number print, 0031-4005, online 1098-4275
14. **Misra M., Pacaud D., Petryk A.** – Collett-Solberg PF Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: *Review of Current Knowledge and Recommendation Pediatrics*, 2008, 122, 398-417
15. **Haq A.** – Vitamin D Status Among Emirati Students 2-nd Biennial Pathology & Laboratory Medicine 2011, March, Abu Dhabi 16. Arnold F, Mercier MM, LuuMT Metabolism of Vitamin D in Skin: Benefits for Skin Care Applications *Cosmetics & Toiletries*, 2009, 126, 6, 106
16. **Heaney R.P.** – Vitamin D in Health and Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3, 1535-1541
17. **Gordon C.M., Henry H.A., Sinclair L., Williams A.L., Kleinman P.K., Perez-Rossello J., Cox J.E.** – Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Infants and Toddlers *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008, 162, 6, 505-512
18. **Ward L.M., Gaboury I., Ladhany M., Zlotkin S.** – Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada *CMAJ*, 2007, 177, 2
19. **Zittermann A.** – The estimated benefits of vitamin D for Germany *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54, 8, 1164-1171
20. **Gomez Q.** – The Paradox of Vitamin D deficiency *rev Osteoporosis Metab Miner*, 2010, 2, 2, 7-9
21. **Ismail S., Erfan M., El-Salam M.A., Kamal S., Ibrahim S., Nasr H.** – Vitamin D Receptor gene Polymorphism and Growth Pattern in Egyptian Rachitic Children *Life Sci J*, 2011, 8,2, 120-131
22. **Bora G., Orzkan B., Dayan-Erden D., Erdem-yurter H., Cosgun T.** – Vitamin D receptor gene polymorphism in Turkish children with vitamin D deficient rickets *Turkish J Pediatrics*, 2008, 50, 30-33
23. *** **Vitamin D supplementation:** Recommendation for Canadian mothers and infants *Paediatr Child Health* 2007, 12, 7, 583-589
24. **Reis J.P., Muhlen D., Miller III R., Michos E.D., Appel L.J.** – Vitamin D Status and Cardio metabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population *Pediatrics*, 2009, 124, e371-e379
25. **Kimura S., Seino Y., Harada T., Nose O et al** – Vitamin D metabolism in biliary atresia: intestinal absorptions of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7,3, 341-346
26. **Gonczewicz M., Ryzko J., Lorenc R., Kozlowski K., Socha J.** – Vitamin D metabolism in children with malabsorption syndrome *Klin Pediatr*, 1985, 197, 1, 30-34
27. **Shaw N.J., Pal B.R.** – Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern *Arch Dis Child* 2002, 86, 147-149
28. **Wagner C.L., Husley T.C., Fanning D., Ebeling M., Hollis B.W.** – High-Dose Vitamin D₃ Supplementation in a Cohort of Breastfeeding Mothers and Their Infants: a 6-Month Breastfeeding Med, 2006, 1,2, 59-63
29. *** **Institute of Medicine USA**, 2010 Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/
30. *** **IOMC** Anemia și rahitismul carential la copil Edit Oscar Print București, 2011
31. **Ziegler E.E., Hollis B.W., Nelson S.E., Jeter J.M.** – Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa *Pediatrics*, 2006, 118, 2, 603-610
32. **van der Meer I.M., Karamali N.S., Boeke A.J.** – High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in the Hague, Netherlands, *Am J Clin Nutr*. 2006. 84, 2, 350-353
33. **Jain V., Gupta N., Kalaivani M., Jain A., Sinha A., Agarwal R.** – Vitamin D deficiency in healthy breastfed term infants at 3 months & their mothers in India: Seasonal variation & determinants *Indian J Med Res*, 2011, 133, 3, 267-273
34. **Houghton L., Szymlek-Gay E., Gray A.R., Ferguson E.L., Deng X.** – Heath ALM, Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in New Zealand children *Am J Clin Nutr*, 2010, 92, 69-76
35. **Holik M.F., Shao Q., Liu W.W., Chen T.C.** – The Vitamin D Content of Fortified Milk and Infant Formula *N Engl J Med*, 1992, 326, 1178-1181
36. **Balk S.J.** – Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents *Pediatrics*, 2011, 127, e791-e817
37. **Arnold F., Mercier M., Luu M.T.** – Metabolism of Vitamin D in Skin: Benefits for Skin Care Applications *Cosmetics & Toiletries* 2009, 124,6
38. *** **Comunicat de presă** – Campanie de prevenire a cancerului de piele, a afecțiunilor oculare și a altor efecte ale expunerii la radiațiile UV solare asupra sănătății 2009
39. *** **Vitamin D** <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD/>
40. **Holik M.F.** – Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(suppl), 1678S-1688S