

## VITAMINA D: IMPLICAȚII MULTIPLE, NOI PERSPECTIVE

**Conf. Dr. Laura Florescu<sup>1</sup>, Șef Lucr. Dr. Laura Mihaela Trandafir<sup>2</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Dana Elena Mîndru<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. Oana-Raluca Temneanu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Disciplina Puericultură, Departamentul Medicina Mamei și Copilului,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

<sup>2</sup>*Disciplina Pediatrie, Departamentul Medicina Mamei și Copilului,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

Deficitul de vitamină D reprezintă o problemă globală de sănătate publică, la toate grupele de vârstă, provocată în principal de expunerea insuficientă la lumina soarelui, diete necorespunzătoare, absorbție și utilizare ineficiente, cerințe crescute sau pierderi mai mari. Cunoscând implicațiile vitaminei D în organism și perioadele sensibile de creștere și dezvoltare, este important să se efectueze determinări biologice, pentru o profilaxie adecvată și pentru a interveni prompt când apar modificări. Grupele de vârstă la care se recomandă administrarea vitaminei D sunt sugarii (indiferent dacă sunt alimentați natural, cu formulă sau alimentație complementară) și adolescenții. În afară de rolul binecunoscut al vitaminei D în metabolismul fosfo-calcic, se discută din ce în ce mai mult de implicarea vitaminei D în patogenia bolilor non-musculo-scheletice.

**Cuvinte cheie:** vitamină D, colecalciferol, deficit de vitamina D, metabolism fosfo-calcic, rahitism carențial

Rahitismul carențial, descris în literatură încă din secolul al XVII-lea, a fost asociat cu deficitul de vitamina D mulți ani mai târziu, odată cu înțelegerea metabolismului vitaminei D și a mecanismului său de acțiune în organele țintă. În perioada 1920-1940, vitamina D, cunoscută inițial ca vitamina soarelui, a fost clasificată mai degrabă ca vitamină decât ca un hormon steroid. Aportul exogen de vitamine trebuie să fie continuu din dietă, deoarece organismul nu le poate sintetiza.

Cu toate acestea, s-a dovedit că, prin expunerea la soare, are loc producerea fotochimică a vitaminei D, ceea ce demonstrează că aceasta devine o adevărată vitamină doar în absența expunerii regulate la lumina soarelui sau la lumina ultravioletă. Perioada 1650-1963 a reprezentat o etapă importantă în determinarea structurilor chimice ale vitaminei D, iar rolul în științele biologice, clinice sau nutriționale a fost recunoscut mai târziu (1).

Contrar denumirii sale, vitamina D este de fapt un hormon steroid, cunoscut de mult pentru rolul său important în reglarea nivelului de calciu și fosfor în organism și în mineralizarea oaselor. Mai

recent, a devenit clar faptul că receptorii pentru vitamina D sunt prezenți într-o mare varietate de celule și că acest hormon are efecte biologice care depășesc cu mult doar controlul metabolismului fosfo-calcic.

Se cunoaște faptul că vitamina D este o vitamină liposolubilă, prezentă în mod natural în foarte puține alimente, adăugată în altele și disponibilă ca supliment alimentar; există în două forme – D2 (ergocalciferol), obținut din drojdie și plante, și D3 (colecalciferol), obținut din dietă prin ingestia de produse care conțin vitamina D (pește gras și ouă), lapte fortificat cu vitamina D sau margarină și/sau utilizarea multivitaminelor (2,3).

Vitamina D este, de asemenea, un produs endogen produs sub acțiunea razelor ultraviolete la nivelul pielii. Termenul de vitamina D este un termen imprecis referitor la unul sau mai mulți membri ai unui grup de molecule de steroizi. Vitamina D obținută în urma expunerii la soare, din alimente și suplimente este inactivă din punct de vedere biologic. Pentru a deveni biologic activă, vitamina D trebuie

Adresa de corespondență:

Laura Mihaela Trandafir, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: trandafir.laura@yahoo.com

supusă reacțiilor de hidroxilare, care în organismul uman au loc în două etape:

- Prima în ficat: colecalciferolul este hidroxilat la 25-hidroxi (OH)-colecalciferol cu ajutorul enzimei 25-hidroxilază;
- A doua în rinichi: 25-OH-colecalciferolul sub acțiunea alfa1-hidroxilazei se transformă în 1,25-dihidroxi-colecalciferol, forma biologic activă.

Ulterior, este transportată în sânge legată de proteinele carier (vitamin D-binding protein) către organele țintă, pentru a-și exercita multiplele roluri în organism (4).

### DEFICITUL DE VITAMINA D

Deficitul de vitamina D reprezintă o problemă globală de sănătate publică, întâlnită la toate grupele de vârstă, provocată în principal de expunerea insuficientă la lumina soarelui, diete necorespunzătoare, absorbție și utilizare ineficiente, cerințe crescute sau pierderi mai mari. În prezent, deficitul de vitamina D este mult mai frecvent decât se credea inițial, în special în rândul sugarilor, adolescenților, femeilor și al vârstnicilor, dar pentru multe țări nu există date raportate, astfel încât prevalența reală nu poate fi raportată (5-7).

O multitudine de factori și situații contribuie la apariția deficitului de vitamina D. Temerile legate de dezvoltarea unei neoplazii, credințele culturale pot duce la evitarea expunerii la lumina solară, în timp ce hiperpigmentarea pielii și ineficiența soarelui în timpul anotimpului rece pot contribui la o sinteză redusă de vitamina D la nivel cutanat. Dietele strict vegetariene sau vegane, incluzând lapte vegetal nefortificat, alimente sărace în vitamina D, contribuie, de asemenea, la apariția deficitului de vitamina D. O categorie aparte este reprezentată de deficitul congenital de vitamina D la sugar, cel mai frecvent secundar deficitului sever la gravidă, din cauza fie aportului deficitar, a expunerii insuficiente la soare, a intervalului mic dintre sarcini sau a domiciliului în zonele nordice, neînsorite (8).

Alte cauze de deficit de vitamina D sunt bolile hepatice și renale cronice, care reduc transformarea în formele active, pierderile crescute de vitamina D, deficitul de absorbție la nivel intestinal (fibroza chistică, boala celiacă, sindrom de intestin scurt), consumul cronic al anumitor medicamente (anti-convulsivante, imunosupresoare, chimioterapice, antituberculoase, antiacide, corticosteroizi, anticoagulante), utilizarea excesivă a produselor cu factor de protecție, stresul (9,10).

### RECOMANDĂRI ACTUALE PRIVIND PROFILAXIA DEFICITULUI DE VITAMINA D

Academia Americană de Pediatrie (2008) recomandă suplimentarea cu vitamina D la toți sugarii, doza fiind de 400 UI/zi. În cazul copiilor și adolescenților, doza recomandată este aceeași, 400 UI/zi, în complex de vitamine sau produs unic cu vitamina D (11). Pentru Europa, Comitetul ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) pentru Nutriție recomandă suplimentarea orală zilnică cu 400 UI vitamină D pentru toți copiii în primul an de viață. În conformitate cu Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară, limita superioară este stabilită la 1.000 UI/zi pentru sugari, 2.000 UI/zi pentru copii cu vârste cuprinse între 1 și 10 ani și 4.000 UI/zi pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 17 ani. Pentru grupurile de risc, suplimentarea orală cu vitamina D trebuie luată în considerare după vârsta de 1 an (12).

Dietele vegetariene, din cauza consumului restrictiv și neechilibrat de principii nutritive, pot conduce la tulburări de creștere și carențe în micro și macronutrienți, de aceea se recomandă suplimentarea cu vitamina D (13). Suplimentarea cu vitamina D pentru sugarii alăptați exclusiv de către mamele vegetariene este necesară numai în cazul expunerii limitate la lumina soarelui, similar cu sugarii născuți de mame non-vegetariene. Se consideră că, în cazul copiilor lacto-și lacto-ovo-vegetarieni, aceștia trebuie să consume lapte de vacă fortificat cu vitamina D în cantitate suficientă, de aceea suplimentarea cu vitamina D este necesară doar copiilor vegani cu expunere inadecvată la lumina soarelui (14).

O categorie aparte o reprezintă majoritatea sugarilor prematuri (98,9%), care au avut deficit de vitamina D, iar la jumătate dintre aceștia deficitul a fost sever. Riscul de deficit de vitamina D nu s-a corelat cu vârsta gestațională mică (15).

### VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU CONCENTRAȚIA SERICĂ A VITAMINEI D

Concentrația serică este cel mai bun indicator al statusului vitaminei D. Aceasta reflectă vitamina D produsă cutanat și cea obținută din alimente și suplimente.

Valorile de referință pentru concentrațiile plasmatice ale 25-hidroxivitaminei D sunt:

- Deficit <20 ng/ml (<50 nmol/l)
- Nivel insuficient: 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)
- Nivel optim: 30-100 ng/ml (75-250 nmol/l)
- Exces > 100 ng/ml (> 250 nmol/l)
- Toxicitate > 150 ng/ml (>325 nmol/l) (16).

**Efectele și implicațiile vitaminei D** în creșterea și dezvoltarea organismului sunt în continuu studiate. Manifestările clasice ale deficienței vitaminei D, întâlnite la copil și adult, sunt rahitismul și osteomalacia; ambele se caracterizează prin mineralizarea deficitară a matricei osoase și, de cele mai multe ori, sunt consecința combinației dintre expunerea inadecvată la lumina soarelui și scăderea aportului de vitamina D în dietă. Dar rahitismul are efecte extra musculo-scheletale, fiind raportate cazuri de cardiomiopatie asociate cu nivele scăzute de 25 (OH) D și rahitism. În plus, deși rahitismul clasic afectează în cea mai mare parte copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 24 luni și până la 5 ani, sunt întâlnite cazuri de rahitism cu convulsii hipocalcemice și la adolescenți (17).

Cercetările sugerează că vitamina D ar putea juca un rol în prevenirea și tratarea mai multor afecțiuni, inclusiv obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, alergiile, bolile infecțioase și scleroza multiplă, dar și în imunitate și dezvoltarea creierului și a sistemului nervos în general și se pare că influențează expresia genelor implicate în dezvoltarea cancerului.

Obezitatea este o boală cronică netransmisibilă, cu etiologie multifactorială, prevalența fiind în continuă creștere la nivel mondial, astfel încât, în prezent, în special la vârsta pediatrică, este considerată una dintre cele mai grave probleme de sănătate publică ale secolului XXI. Obezitatea și deficitul de vitamina D se numără printre cei mai importanți factori de risc modificabili în rândul bolilor cronice. Cu toate acestea, rămâne controversat dacă asocierea acestora este constantă sau incidentală (18).

Având în vedere procesele fiziologice întâlnite la pubertate și adolescență, se pare că suplimentarea cu vitamina D contribuie la scăderea în greutate și, de asemenea, la prevenția demineralizării osoase la copiii obezi cu deficit de vitamină D (19).

Studiile epidemiologice și observaționale sunt focusate pe studierea relației dintre statusul vitaminei D și sindromul metabolic, markerii de adipozitate și rezistența la insulină la copiii și adulții obezi. Rămâne în continuare de stabilit momentul în care intervine vitamina D pentru a dezvolta o strategie de sănătate publică a bolilor cardio-metabolice prin prevenția deficitului de vitamină D. De asemenea, cunoscând legătura dintre nivelul vitaminei D, ho-

meostazia metabolismului fosfo-calcic și integritatea sistemului osteo-articular, asigurarea unui nivel optim de vitamină D, dublată de un stil de viață sănătos, poate contribui la prevenirea rezistenței la insulină și a diabetului zaharat (20,21).

Datele actuale arată că 25(OH) D este un puternic imunomodulator implicat în reducerea inflamației sistemice. Nivelul plasmatic al vitaminei D este invers proporțional cu o serie de biomarkeri pro-inflamatori asociați cu dezvoltarea insulinorezistenței. Datele din literatură au arătat că prevalența deficitului de vitamină D ar fi mai ridicată la subiecții obezi, dar în continuare rămâne în focus întrebarea dacă deficitul de vitamină D este cauză sau consecință a obezității.

S-a observat că hipovitaminoza D se asociază cu hiperglicemia, hiperinsulinemia, scăderea funcției celulelor beta-pancreatice, precum și cu insulino-rezistența, deci, cu un risc crescut de diabet zaharat de tip 2. Cu toate acestea, rezultatele obținute arată necesitatea continuării cercetărilor în vederea stabilirii nivelului optim de 25 (OH) D pentru prevenția diabetului de tip 2 (22,23).

Factorii de risc pentru boala cardiovasculară (BCV) sunt asociați cu concentrații serice scăzute de 25 (OH) D în studiile observaționale (24). Efectele posibile ale vitaminei D asupra tensiunii arteriale sunt explicate prin implicarea în disfuncția endotelială și modularea sistemului renină-angiotensină. Astfel, la pacienții hipertensivi cu renină plasmatică scăzută, s-a observat că tratamentul cu vitamina D a crescut activitatea reninei plasmatice (25).

Dovezile epidemiologice din ultimul deceniu sugerează implicarea vitaminei D și în patogeniza alergiilor alimentare. S-a observat că riscul de alergii alimentare s-a asociat cu gradul de expunere la soare, latitudine, sezonul în care se naște copilul și nivelul seric al vitaminei D. O înțelegere a rolului pe care îl joacă vitamina D în sistemul imunitar la nivel celular și genetic, precum și interacțiunea dintre microbiom și vitamina D vor oferi o perspectivă asupra impactului acesteia în alergiile alimentare (26).

Vitaminele și metaboliții lor au o funcție de control importantă în menținerea imunității prin influențarea atât a răspunsurilor imune înnăscute cât și a celor dobândite. În ultimele decenii, modelele animale au contribuit în mod semnificativ la înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale bolilor alergice, cum ar fi astmul, anafilaxia sau alergiile alimentare (27). Dovezile consistente din studiile pe animale privind impactul multiplu al vitaminelor D și A asupra sistemului imunitar atrag atenția asupra ro-

lului acestora în controlul alergiilor, dar sunt necesare studii randomizate controlate la om. Aceste constatări subliniază importanța determinării statusului vitaminic la pacienții alergici și în special al vitaminei D (28). În prezent există numeroase studii cu preparate de vitamina D, care încearcă să răspundă la întrebarea dacă suplimentarea este implicată în reducerea prevalenței infecțiilor tractului respirator, inclusiv la grupele de risc (sugarii, vârstnicii, imunodeficiențele, astmul bronșic, boala pulmonară obstructivă cronică, dializa și pacienții cu HIV). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a elucida mecanismele prin care vitamina D intervine în prevenirea sau reducerea statusului infecțios (29,30).

Deficitul de vitamina D a fost asociat cu un număr mare de patologii, incluzând și cancerul de piele, tulburările cutanate autoimune, fotodermatoza, dermatita atopică și psoriazisul, dar sunt necesare mai multe dovezi pentru a înțelege relațiile dintre vitamina D și patologia cutanată (31).

## CONCLUZII

Prevalența deficitului și a insuficienței vitaminei D este ridicată și datele actuale sugerează o

creștere în viitor. Deficitul de vitamina D este în ultimii ani, o preocupare din ce în ce mai răspândită în materie de sănătate publică, având în vedere implicațiile cu răsunet pe termen lung. „Participarea“ deficitului de vitamina D este binecunoscută în rahitism, întârzierea creșterii, hipocalcemie, iar în prezent se discută tot mai mult de asocierea cu bolile cronice non-musculo-scheletice, reprezentate de bolile cardiovasculare, atopia, obezitatea, diabetul zaharat, bolile autoimune, infecții, neoplazii. Pentru a realiza o profilaxie corectă, adecvată este necesar să ținem cont de etapele de creștere și dezvoltare, începând cu viața intrauterină, fiecare având particularități și nevoi diferite, precum și de factorii familiali, de mediu și stilul de viață. Factorii de risc pentru deficiența de vitamina D sunt numeroși, unii dintre ei fiind modificabili. Cunoscând implicațiile multiple ale vitaminei D în organism, sunt tot mai multe dovezi care sugerează necesitatea evaluărilor de screening, suplimentarea cu produse medicamentoase în anumite situații și tratament orientat.