



„Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

GHID DE PREVENȚIE PENTRU MEDICUL DE FAMILIE



PROFILAXIA RAHITISMULUI CARENȚIAL LA COPIL

Pentru mai multe detalii: <https://www.eeagrants.ro>, <https://proiect-pdp1.insp.gov.ro/>

Lucrăm împreună pentru o Europă sănătoasă!

Programul „Provocări în sănătatea publică la nivel european” finanțat prin Mecanismul Financiar al Spațiului Economic European (SEE) 2014-2021

Operator de Program - Ministerul Sănătății, Promotorul Proiectului - Institutul Național de Sănătate Publică



Institutul Național pentru Sănătatea
Mamei și Copilului
"Alessandrescu - Rusescu" București



Programul „Provocări în Sănătatea Publică la nivel European”

Proiectul PDP 1 „Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

Ghid de prevenție pentru medicul de familie

Profilaxia rahitismului carențial la copil

Proiectul

Ghidul a fost realizat în cadrul proiectului:

„Consolidarea rețelei naționale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătățirea stării de sănătate a populației, copii și adulți (inclusiv populație vulnerabilă)”

Programul „Provocări în sănătatea publică la nivel european”

Promotor

Institutul Național de Sănătate Publică

Dr. Leonte Anastasievici 1-3, 050463, București

www.insp.gov.ro

Parteneri

Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”

Bulevardul Lacul Tei 120, 20382, București

<https://www.insmc.ro/>

Disclaimer

Profesioniștii din domeniul sănătății primare sunt încurajați să ia în considerare recomandările acestui ghid atunci când iau decizii clinice în domeniul prevenției. Prezentele recomandări nu înlocuiesc judecata clinică și responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sanitar de a lua decizii adecvate circumstanțelor fiecărui pacient, în consultare cu pacientul și/sau tutorele sau îngrijitorul lor.

Coordonare:

Dumitru MATEI

Michaela NANU

Autori:

Ioana Sonia ARDELEANU

Ileana BRÎNZĂ

Ioana CODREANU

Andreea Teodora CONSTANTIN

Corina DATU

Adela IANCU

Andrei KOZMA

Silvia STOICESCU

Au colaborat:

Andrea Elena NECULAU

Corina Aurelia ZUGRAVU

Material revizuit de: Valeria Filip, Liliana Chițanu, Simona Cioc, Iuliana Gherlan, Florentina Moldovanu, Camelia Procopiuc

Prof. Univ. Dr. Dumitru Matei - medic, coordonator INSMC

CS I Dr. Michaela Nanu - medic, coordonator INSMC

Şef Lucrări Dr. Ioana Sonia Ardeleanu - medic, expert INSMC

Dr. Ileana Brînză - medic, expert INSMC

As. Univ. Dr. Ioana Codreanu - medic, expert INSMC

As. Univ. Dr. Andreea Teodora Constantin - medic, expert INSMC

Dr. Corina Datu - medic, expert INSMC

Conf. Univ. Dr. Adela Iancu - medic, expert INSMC

CS II Dr. Andrei Kozma- medic, expert INSMC

Prof. Univ. Dr. Silvia Stoicescu - medic, expert INSMC

Conf. Univ. Dr. Andrea Elena Neculau - medic, expert INSP

Conf. Univ. Corina Aurelia Zugravu - expert INSP

Tehnoredactare: Ioana Nanu, Raflo Florin Radu

Print: Tipografia Bucureşti

ISBN: 978-606-610292-6

Material realizat în cadrul proiectului PDP 1 „Consolidarea reţelei naţionale de furnizori de îngrijiri primare de sănătate pentru îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei, copii şi adulţi (inclusiv populaţie vulnerabilă)” finanţat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021, în cadrul Programului „Provocări în Sănătatea Publică la nivel European”.

Ianuarie 2023, Bucureşti

Conţinutul acestui material nu reprezintă în mod necesar poziţia oficială a Granturilor SEE 2014-2021. Întreaga răspundere asupra corectitudinii şi coerenţei informaţiilor prezentate revine iniţiatorilor.

Pentru informaţii oficiale privind granturile SEE accesaţi

<https://www.eeagrants.ro/> şi <http://www.ro-sanatate.ms.ro/index.php/ro/>

CUPRINS

GLOSAR TERMENI	3
1. INTRODUCERE	4
2. ETIOPATOGENIE	4
2.1 Vitamina D.....	4
2.2 Calciul	5
3. STATUSUL VITAMINEI D	6
3.1 Rahitism.....	6
3.2 Hipovitaminoza D subclinică.....	6
3.3 Hipervitaminoza D.....	7
4. PROFILAXIA RAHITISMULUI	7
4.1 Nou-născut și sugar.....	7
4.1.1 Suplimentarea cu vitamina D.....	7
4.1.2 Alimentație.....	9
4.2. Copii cu vârsta peste 1 an	10
4.2.1 Depistarea factorilor de risc	10
4.2.2 Suplimentare cu vitamina D.....	10
5. SCREENING ÎN RAHITISMUL CARENȚIAL	11
5.1 Dozarea 25(OH)D.....	11
5.2 Dozarea fosfatază alcalină seric.....	12
6. SUMAR RECOMANDĂRI	13
7. ALGORITMI	14
7.1. Nou-născutul prematur – algoritm de profilaxie.....	14
7.2. Algoritm decizional al profilaxiei cu vitamina D asociat nivelului 25 OH D la sugar ..	14
7.3. Algoritm de profilaxie la copilul peste 12 luni.....	15
7.4. Alegerea dozei de vitamina D pentru suplimentare - Algoritm	15
7.5. Algoritm de evaluare a copiilor pentru inițierea profilaxiei cu vitamina D.....	16
8. INTERVENȚII PENTRU PROFILAXIA RAHITISMULUI	17
8.1. Sugar	17
ÎNTREABĂ	17
SFĂTUIEȘTE	17
EVALUEAZĂ.....	18
RECOMANDĂ.....	18
URMĂREȘTE	18
8.2 Copil 1 – 18 ani.....	19
ÎNTREABĂ	19
SFĂTUIEȘTE	19
EVALUEAZĂ.....	19
RECOMANDĂ.....	19
URMĂREȘTE	19

9. SUMAR INTERVENȚII	20
9.1. Sugar și copil	20
9.2. Copil cu factori de risc	21
10. INSTRUMENTE ȘI ANEXE	22
Anexa 1. Factori de risc pentru rahitism pe grupe de vârstă (5,24)	22
Anexa 2. Aportul recomandat de calciu și vitamina D – copil sănătos.....	24
Anexa 3. Surse alimentare de vitamina D (43–45)	24
Anexa 4. Noțiuni de gastrotehnie.....	25
Anexa 5. Necesarul de calciu la copil în funcție de vârstă.	25
Anexa 6 Surse alimentare de calciu (42,48,49)	25
Anexa 7. Surse alimentare de fosfor	27
Anexa 8. Necesarul de fosfor în funcție de vârstă	28
Anexa 9. Manifestările clinice, biochimice și radiologie ale rahitismului	29
Anexa 10. Tabel Diagnosticul radiologic de rahitism – scor Thacher (RSS)	32
Anexa 11. Mesaje educaționale pentru părinți.....	32
Anexa 12. Întrebări de control pentru evaluarea profilaxiei rahitismului	33
Anexa 13. Recomandări asociate calității dovezilor.....	34
Listă de tabele	35

GLOSAR TERMENI

Vitamina D - vitamină liposolubilă care favorizează absorbția intestinală de calciu, magneziu și fosfat, asigurând mineralizarea normală a osului și prevenind tetania hipocalcemică.

Colecalciferol (vitamina D3) – vitamina D sintetizată la nivelul pielii (în stratul profund al epidermei și în derm).

Ergocalciferol (vitamina D2) – vitamina D sintetizată predominant în plante sub acțiunea razelor UV.

25-Hidroxitamina D [25(OH)D] – metabolit al vitaminei D obținut prin hidroxilare la nivel hepatic și care atestă statusul vitaminei D în organism.

1,25-Dihidroxitamina D [1,25(OH)2D] – metabolit al vitaminei D obținut prin hidroxilare la nivel renal și care reprezintă forma activă a vitaminei D în organism.

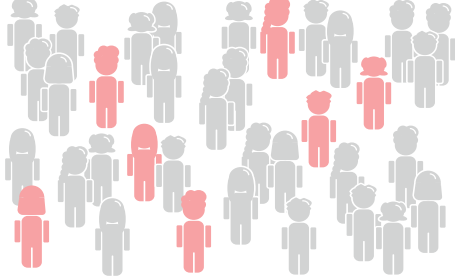
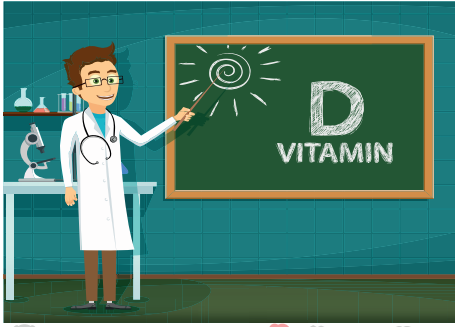
Carența de vitamina D (hipovitaminoza D) – situația în care concentrația serică de 25(OH)D are valori <20 nmol/L. (1 ng /mL = 2.5 nmol/L).

Rahitismul carențial – boală caracterizată prin afectarea diferențierii și mineralizării condrocitelor plato-ului de creștere și afectarea mineralizării osoase, cauzat de deficitul de vitamina D și /sau aport scăzut de calciu la copii.

Profilaxia rahitismului – totalitatea măsurilor aplicate populației sănătoase (copii, gravide) sau la /cu risc, pentru a preveni apariția rahitismului

Screening-rahitism – totalitatea măsurilor de diagnostic precoce a rahitismului la nou-născuți, sugari și copii la/cu risc de deficit în vitamina D.

1. INTRODUCERE



Rahitismul este o boală metabolică a osului caracterizată prin afectarea diferențierii cartilajului de creștere și a mineralizării osoase, care apare la copii în perioada de creștere (sugar, copil mic și adolescent).

Cauza principală a bolii este deficitul prelungit de vitamina D și/sau scăderea aportului de calciu, ultima situație fiind mai frecvent întâlnită la copiii de vârstă mai mare. (1) În cazuri rare, boli ale metabolismului fosfo-calcic sunt induse de mutații genetice și pot genera rahitism. (2)

Rahitismul carențial la copil se manifestă în principal prin semne și simptome osteomusculare, laxitate musculo-ligamentară, deformări osoase, dureri osoase, slăbiciune musculară, tulburări de creștere și de dezvoltare, anomalii dentare, iar pe termen lung, la adult determină scăderea masei osoase.

În cele ce urmează ne vom referi la rahitismul carențial la copil, generat de deficitul de vitamina D și calciu, formulând recomandări și intervenții de profilaxie bazate pe evidențe științifice recente.

Rahitismul carențial este și în prezent o problemă de actualitate. În pofida existenței metodelor de profilaxie, a recomandărilor de suplimentare cu vitamina D și calciu, morbiditatea și mortalitatea asociate cu rahitismul carențial se mențin ridicate (3), ponderea incidenței fiind apreciată de 2.9, 4.9 respectiv 7.5 la 100 000 de locuitori în Canada, Australia și Regatul Unit. (4)

În România, un studiu recent relevă o prevalență a deficitului de vitamină D (valori ale $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$) de 1,92% la grupa de vârstă 0-1 an; 0,66% la grupa 1-3 ani; 1,96% la grupa 4-8 ani; 4,3% la grupa 8-13 ani și 8,9% la grupa 14-18 ani și un nivel toxic de vitamina D (valori $> 100 \text{ ng/ml}$ ($> 250 \text{ nmol/L}$)) la 11,5% dintre copii cu vârsta 0-1 an și 4,98% dintre copii cu vârstă 1-3 ani. Alt studiu românesc relevă prevalența deficitului de vitamină D (valori $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$) de 1,2% în populația cu vârsta între 0-10 ani și de 3,2% la vârsta de 10-20 ani; niveluri potențial nocive și toxice ale concentrației de $25(\text{OH})\text{D}$ au fost înregistrate la 3,8% din cazuri din prima grupă de vârstă și 0,2% cazuri din a doua grupă. Prevalența sechelelor de rahitism în populația preșcolară și școlară românească a fost 1,8% în mediul urban și 0,7% în mediul rural. (5)

Acest ghid a fost elaborat pentru utilizarea de către medicul de familie și aduce în discuție noutăți privind valoarea screeningului în diagnosticul precoce, importanța dozării vitaminei 25OH D în personalizarea intervențiilor terapeutice, abordarea inter- și multidisciplinară a profilaxiei rahitismului carențial la copil.

2. ETIOPATOGENIA RAHITISMULUI

2.1 VITAMINA D

La copil cauza principală a rahitismului carențial este deficitul de vitamina D (1), știut fiind rolul său de menținere a homeostaziei calciului în organism.

Prezența receptorului pentru vitamina D (VDR), cât și expresia genei *CYP27B1* (care codifică 1α -hidroxilaza la nivelul unei mari varietăți de celule), sugerează că vitamina D are și alte roluri în afară de implicarea sa în metabolismul calciului. (6)

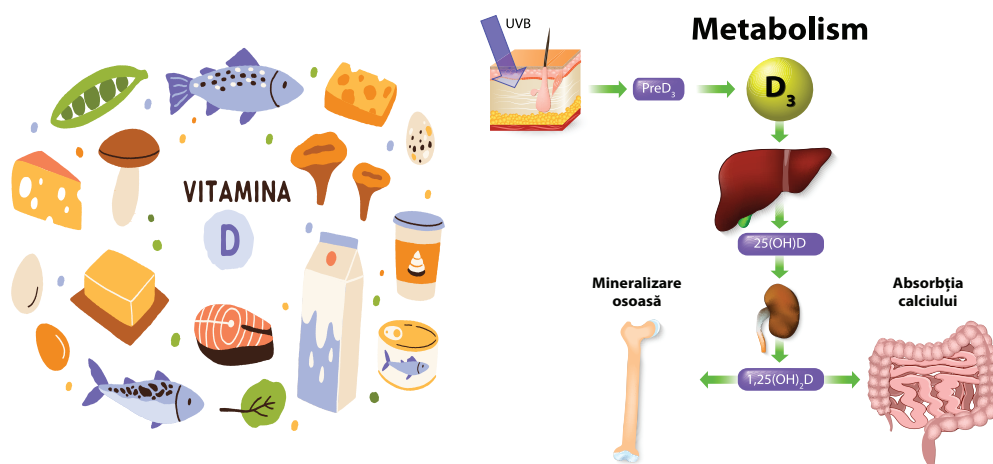
Sursele de vitamina D pentru organism sunt: sinteza la nivelul pielii, prin expunere la razele UV solare, (sursa principală) și nutriția cu alimente și suplimente alimentare care conțin această vitamină. Razele ultraviolete care ajung la nivelul tegumentului influențează producția de vitamina D_3 . În consecință, orice proces care interferează cu disponibilitatea razelor UV la nivelul pielii scad sinteza de vitamina D și acționează ca un factor de risc în patogeneza rahitismului. (7)

În acest context, factorii de mediu, precum latitudinea geografică, sezonul, gradul de însorire, perioada zilei, prezența norilor și poluarea sunt considerați factori de influență asupra disponibilității UVB în general și la nivelul pielii în special. Factorii personali, pigmentarea pielii, timpul petrecut în aer liber, acoperirea pielii cu îmbrăcăminte, tipul și culoarea hainelor, folosirea produselor cu factori de protecție solară, își pun

amprenta asupra expunerii organismului la razele UV și influențează în consecință sinteza de vitamina D la nivelul pielii. (1) Sunt considerate la risc pentru deficitul de vitamina D persoanele care au o expunere limitată la soare, generată de un loc de muncă la interior sau cele care evită soarele din cauza unor cutume culturale, religioase sau de climă, precum și persoanele cu piele hiperpigmentată. (8) În aceste cazuri este nevoie de o alimentație bogată în vitamina D sau de administrarea de suplimente pentru a ajunge la un nivel recomandat de aport. (9)

În literatura de specialitate este documentat riscul patogenetic al deficitului cât și al excesului de expunere la razele UV și anume deficitul amplifică riscul de rahitism, iar excesul riscul carcinomului cu celule scuamoase, carcinomul bazocelular și melanomul malign cutanat.

Nu s-a ajuns la un consens asupra pragului optim de expunere la razele ultraviolete care ar permite o sinteză suficientă a vitaminei D fără a crește riscul de cancer de piele. (1,10)



Alimentația

Alimentația asigură aportul de vitamina D prin:

- alimente de origine animală: peștele gras (somonul, tonul și macroul), uleiurile de pește. Urme de vitamina D pot fi găsite în gălbenușul de ou, brânză, ficat de vită (6), lapte de vacă (vitamina D - 40 UI /l)
- laptele de mamă (865 UI/l vitamina D), formule de lapte îmbogățite cu vitamina D (400 UI/l)
- alimente de origine vegetală
- alimente fortificate cu vitamina D

Alimentele de origine animală conțin în principal vitamina D_3 iar cele vegetale – vitamina D_2 .

Pentru a deveni activă metabolic, vitamina D, indiferent de sursă (expunere la soare a pielii sau provenită din alimente și suplimente), trebuie să intre în lanțul metabolic din organism și să fie supusă la două reacții de hidroxilare: în ficat, unde vitamina D se transformă în 25-hidroxivitamină D [25(OH)D], cunoscută și sub denumirea de calcidiol și în rinichi, unde se formează 1,25-dihidroxivitamină D [1,25(OH)2D], numită și calcitriol care este forma activă biologic. (11)

Vezi Anexa 3. Surse alimentare de vitamina D

2.2 CALCIUL



Aproximativ 99% din calciul din organism se găsește în oase și dinți sub formă de hidroxiapatită, restul de 1% se află în sânge, lichid extracelular, mușchi și alte țesuturi. Calciul are un rol important în mineralizarea osoasă la copii și adolescenți, în contracția musculară și conducerea impulsurilor nervoase. (17)

Sursa principală de calciu pentru organism este reprezentată de lapte și produse lactate, alimente care au o concentrație mare de calciu (aproximativ 300 mg per porție) asociată cu o biodisponibilitate crescută (aproximativ 32%). (13)

Vezi Anexa. 6 Surse alimentare de Calciu

Calciul este un element care are o absorbție intestinală redusă, majoritatea calciului ingerat fiind pierdut în

fecale, iar cantitatea disponibilă pentru procesele metabolice este influențată de factori alimentari și metabolici.

Proteinele din alimentație stimulează secreția de acid la nivelul stomacului, crescând absorbția de calciu. Excesul de sodiu duce la deplețiție de calciu prin hiper calciurie, la fel și consumul de cafeină sau de proteine în exces. De asemenea oxalații și fitații formează săruri insolubile de calciu, care se elimină prin scaun, iar consumul crescut de grăsimi saturate conduce la formarea de săpunuri insolubile. (14–16)

Necesarul de calciu variază în funcție de vârstă, fără a exista însă un consens la nivel internațional privind aportul recomandat de calciu.

Pentru sugarii cu vârsta cuprinsă între 0-6 luni aportul optim de calciu este de 200 mg/zi, la sugarul cu vârsta de 6-12 luni de 260 mg/zi, iar la copilul peste 12 luni acest aport este considerat: (17)

- Suficient: > 500 mg/zi
- Insuficient: 300-500 mg/zi
- Deficient: < 300 mg/zi



Recomandare

La nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, care sunt alimentați natural, se recomandă suplimentarea cu calciu (120-140 mg/kg/zi) și fosfor (60-90 mg/kg/zi) în prima lună de viață, ceea ce asigură o mineralizare osoasă adecvată și reduce riscul de osteopenie și fracturi. (17)

Se recomandă personalizarea administrării de calciu la prematur, evitându-se suplimentarea excesivă, știut fiind că în cazul prematurului nevoile nutriționale sunt asigurate prin fortificarea laptelui matern sau prin administrarea formulelor speciale.

3. STATUSUL VITAMINEI D

Nivelul scăzut de vitamina D se asociază în primul rând cu alterarea metabolismului fosfo-calcic, bine cunoscut fiind efectul carenței de vitamina D în etiopatogenia rahitismului. În prezent se cunoaște implicarea vitaminei D și în patogenia unor boli cronice non-musculo-scheletale, în creșterea susceptibilității la infecții, existând mai multe studii care demonstrează efectul suplimentării cu vitamina D în prevenția infecțiilor specifice copilăriei ca de exemplu: otita medie, alte infecții acute de căi respiratorii superioare, infecția de tract urinar, pneumonia, gripa. (16–18)

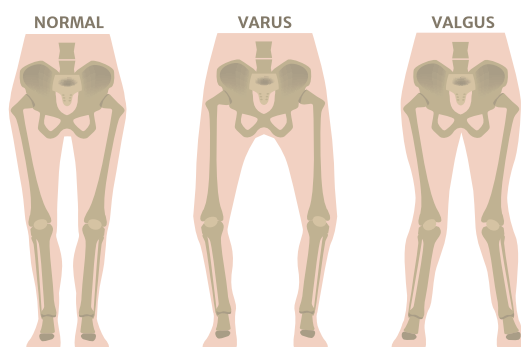
3.1. DEFICIT DE VITAMINA D - RAHITISM

Efectele carenței de vitamina D în perioada de creștere a organismului se manifestă sub forma unor modificări osoase, apărute mai ales în perioadele de creștere rapidă la sugar, copilul mic și adolescent. Primele manifestări clinice pot fi observate la 3-4 luni, de obicei înaintea vârstei de 18 luni. În cazul în care copilul provine dintr-o mamă cu carență de vitamina D, aceste semne pot apărea și mai devreme. (21) Deficitul de vitamină D al mamei poate provoca deficiență de vitamină D fetală, iar în cazuri grave, rahitism fetal. (5)

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)

Nu există un consens internațional privind criteriile de diagnostic în rahitism. În practică însă diagnosticul de rahitism este susținut de date anamnestice care identifică riscul (alimentația, deficit în suplimentarea cu vitamina D, lipsa expunerii la soare, antecedente personale patologice), examenul clinic obiectiv, modificări biochimice și examenul radiologic, considerat de altfel standardul de aur în diagnosticul rahitismului.

Vezi Anexa 9. Manifestări clinice, biochimice și radiologice ale rahitismului



3.2. HIPOVITAMINOZA D SUBCLINICĂ

Factorii de risc pentru deficitul de vitamina D pot antrena la început modificări ale statusului vitaminei din

organism, evidențiate doar biochimic, înaintea apariției semnelor clinice de rahitism.

Statusul vitaminei D din organism este evidențiat prin nivelul seric al 25(OH)D, care reflectă atât aportul exogen de vitamina D (surse alimentare), cât și producția endogenă.

Metabolitul 25(OH)D este considerat un marker cu valoare de screening al deficitului vitaminic. (17,22)



Recomandare

Programul Național de Profilaxie a deficitului de vitamina D recomandă utilizarea următoarelor valori ale concentrației serice de 25(OH)D, ca standarde ce definesc statusul vitaminei D la copiii și adolescenții sănătoși:

- Suficient: > 50 - 250 nmol/L sau > 20 - 100 ng/ml
- Insuficient: 30 - 50 nmol/L sau 12 - 20 ng/ml
- Deficiență: < 30 nmol/L (1) sau < 12 ng/ml

Aceste standarde sunt în concordanță cu recomandările din 2016 privind Consensul Global (1), și similare cu cele susținute de Societatea de Endocrinologie Pediatrică 2011. (23) Nivel evidență: I B



Recomandare

Se recomandă utilizarea termenului de hipovitaminoză D pentru valori serice ale 25(OH)D < 20 ng/ml. (24) (1 ng/mL = 2.5 nmol/L) (25)



Recomandare

Mentținerea nivelurilor serice de 25(OH)D de cel puțin 20 ng/ml (50 nmol/L), având în vedere că unele studii au raportat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline și ale altor markeri ai turnover-ului osos crescut și apariția semnelor clinice de rahitism atunci când nivelurile de 25(OH)D sunt în intervalul 12 - 20 ng/ml (30-50 nmol/L). (5)

3.3 HIPERVITAMINOZA D

În patologia asociată vitaminei D se întâlnește și hipervitaminoza D, care apare de obicei la sugari și copii mici, după expunerea la doze mari de vitamina D (240.000 până la 4.500.000 UI). Cauzele pot fi legate de administrarea de vitamină D (folosirea unui preparat de vitamina D inadecvat, cu concentrație prea mare, fortificarea excesivă a laptelui – accidentală – de către producător, administrarea unei doze greșite, prea mare, de vitamina D la schimbarea preparatului utilizat). (26)

Identificarea unui nivel al 25(OH)D > 250 nmol/L (> 100 ng/ml), însoțită de hipercalcemie, hipercalciurie și supresia PTH ridică suspiciunea de intoxicație cu vitamina D.



Recomandare

Nivelul toxic al vitaminei D este definit prin asocierea dintre hipercalcemie, valori ale 25OHD>250 nmol/L (> 100 ng/ml), hipercalciurie și supresia PTH. (1) Nivel evidență: 1 B

4. PROFILAXIA RAHITISMULUI

4.1. NOU-NĂSCUT ȘI SUGAR

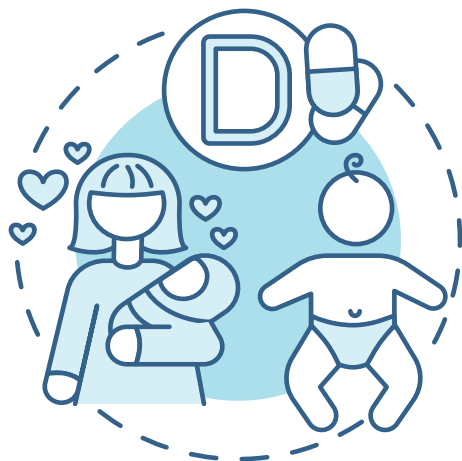
4.1.1. Suplimentarea cu vitamina D

Este universal acceptat faptul că nivelul de vitamina D din laptele matern este scăzut și sugarul alăptat este la risc de a dezvolta rahitism. Pentru a evita dezvoltarea deficitului de vitamina D, ghidurile dietetice ale Academiei Americane de Pediatrie recomandă ca sugarii sănătoși să primească suplimentar 400 UI/zi de vitamina D începând cu primele zile de viață, pe parcursul primului an de viață. (24)



Recomandare

Se recomandă ca planul de evaluare a nou-născuților de către medicul de familie să includă intervenții pentru identificarea factorilor de risc pentru carența de vitamina D și recomandări privind suplimentarea cu vitamina D pentru profilaxia rahitismului.



Prima vizită la medicul de familie este un moment bun pentru a aborda profilaxia cu vitamina D.

Scrisoarea medicală eliberată la externarea nou-născutului din maternitate completează anamneza, iar întrebările adresate mamei pot oferi informații utile în evidențierea unor posibili factori de risc pentru carența de vitamina D.

Vezi Anexa 1. Factorii de risc pe grupe de vârstă

Dacă profilaxia cu vitamina D a rahitismului a fost începută anterior vizitei la medicul de familie, acesta va evalua doza, calea de administrare, complianța, solicitând informații privind produsul utilizat, concentrația acestuia, precum și valabilitatea produsului.

Atenție! Doza de vitamina D administrată în profilaxie trebuie ajustată în funcție de particularitățile individuale ale copilului și de factorii de risc externi, sau personali.



Recomandare

Se recomandă la sugarul sănătos, între 0 și 12 luni, suplimentarea cu vitamina D în funcție de expunerea la soare cu o doză de 400-800 UI/zi, administrate zilnic, per os, de la 7 zile de viață. Nivel evidență: 3 B



Recomandare

La sugar se recomandă creșterea dozei profilactice la 1000 UI/zi pe perioade limitate în următoarele situații:

- Sugarii ai căror mame nu au primit vitamina D profilactic în timpul sarcinii
- Sugarii cu greutate mică, născuți în anotimpul rece
- Sugarii cu piele hiperpigmentată
- Sugarii cu îmbolnăviri frecvente
- Sugarii din medii cu nivel socio-economic scăzut



Recomandare

La nou-născutul cu factori de risc se va adapta doza de suplimentare cu vitamina D în funcție de nivelul seric al vitaminei 25(OH)D (vezi Tabel 1)

Tabel 1 Doza de vitamina D la nou-născutul la termen cu factori de risc și asociată nivelului 25(OH)D

Valoarea 25 OH vitaminei D	Doză	Monitorizare
< 12ng/ml (<30 nmol/L)	1500 UI/zi	La 3 luni
12-20 ng/ml (30 - 50 nmol/L)	1000 UI/zi	La 3 luni
20-30 ng/ml (50 – 75 nmol/L)	800 UI/zi	Timp de 1 lună, ulterior doze profilactice
> 30 ng/ml (>75 nmol/L)	400 UI/zi	



Recomandare

Pentru profilaxia deficitului de vitamina D la prematur se va administra o doză de suplimentare care variază de la 400 UI/zi la 800-1000 UI/zi. Nivel evidență: 4 C

În prima lună de viață a prematurului, administrarea de vitamina D se va face per os, sub formă de picături, în completarea cantității furnizate din dietă, până la o doză de 800-1000 UI/zi, indiferent de tipul de lapte utilizat pentru alimentația prematurului. (27)



Recomandare

La prematuri se recomandă doze mai mari, de la 800 până la 1500 UI/zi, dacă provin din mame cu carență de vitamina D. Consens



Recomandare

La prematur se recomandă dozarea vitaminei 25(OH)D și adaptarea dozei de suplimentare în funcție de valoarea acesteia. Consens

Tabel 2

Doza de vitamina D la prematur asociată nivelului 25(OH)D (prematur sub 32 săptămâni, cu greutatea la naștere sub 1000 g și cu alimentație parenterală totală sub 2 săptămâni)

Valoarea 25 OH vitaminei D	Doză	Monitorizare
< 12ng/ml (<30 nmol/L)	1500 UI/zi	La 3 luni
12-20 ng/ml (30 - 50 nmol/L)	1000 UI/zi	La 3 luni
20-30 ng/ml (50 – 75 nmol/L)	800 UI/zi	Timp de 1 lună
> 30 ng/ml (>75 nmol/L)	400 UI/zi	



Recomandare

Pentru a asigura mineralizarea corespunzătoare, considerând că absorbția de calciu variază între 60 și 90 mg/kg/zi, nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, care sunt alimentați natural, ar trebui să primească suplimentar calciu (120-140 mg/kg/zi) și fosfor (60-90 mg/kg/zi) în prima lună de viață. (17,28–31)

4.1.2 Alimentația

Știut fiind că alimentația este un factor important în aportul de vitamina D, în cadrul evaluării medicul de familie va întreba mama / familia / aparținătorii despre modalitatea de alimentație a nou-născutului.

În cazul în care copilul primește lapte de vacă sau de capră, medicul de familie va sfătui mama / familia / aparținătorii să administreze nou-născutului lapte de mamă sau formulă de lapte adaptată vârstei, deoarece laptele de vacă are o compoziție diferită față de cel de mamă / formulă și nu poate fi digerat de către nou-născut.

Utilizarea laptelui de vacă sau de capră nu se recomandă pentru alimentația nou-născutului, indiferent dacă este bolnav sau sănătos. (32)

Dacă sugarul este alăptat, medicul va explica mamei superioritatea alimentației cu lapte de mamă datorată unui raport calciu-fosfor optim absorbției, menționând însă necesitatea suplimentării cu vitamina D, deoarece și laptele de mamă are un conținut scăzut de vitamina D.

În cadrul vizitelor de evaluare, în apropierea vârstei de 6 luni, medicul se va interesa de diversificarea alimentației.

Studii observaționale, serii de cazuri aduc dovezi că alăptarea prelungită, cu introducere tardivă a alimentelor complementare, fără suplimentarea cu vitamina D, se asociază cu rahitismul carențial. (33)



Recomandare

Se recomandă inițierea diversificării alimentației sugarului cel târziu la vârsta de 26 de săptămâni cu surse bogate în calciu, la care se asociază continuarea suplimentării zilnice cu 400 UI/zi de vitamina D. (1) Nivel evidență: 2 B

4.2. COPII CU VÂRSTA PESTE 1 AN

4.2.1 Depistarea factorilor de risc

După vârsta de 12 luni, în cadrul evaluărilor periodice, medicul de familie va analiza obiceiurile de petrecere a timpului în aer liber, expunerea la soare (în concordanță cu obiceiurile și orientarea religioasă a acestora), alimentația. În urma acestei evaluări, medicul decide suplimentarea cu vitamina D și protocolul de administrare, asociat consilierii privind stilul de viață.

4.2.2 Suplimentare cu vitamina D

Evidențele științifice au arătat că administrarea în doze crescute de 800 – 1200 UI /zi de preparate de vitamina D la copilul sănătos, fără deficit, nu are beneficii suplimentare privind densitatea osoasă, față de dozele de 400 UI, iar dozele de 1600 UI/zi au ridicat îngrijorări privind toxicitatea. (23)



Recomandare

Se recomandă la copilul peste 12 luni, suplimentarea cu preparate de vitamina D, pe cale orală dacă în urma evaluării obiceiurilor alimentare și a stilului de viață al familiei, se constată că aportul de vitamina D este sub 600 UI/ zi. (1)



Recomandare

Se recomandă suplimentarea cu vitamina D, la copii în vârstă > 12 luni care prezintă următorii factori de risc de deficit:

- istoric de deficit de vitamina D simptomatic ce au necesitat tratament
- risc crescut pentru deficit de vitamina D prin sinteza scăzută sau aport redus al vitaminei D
Nivel evidențe: I B (1)

Protocol de suplimentare (MS / INSMC 2010)

- administrare după 12 luni până la vârsta de 12 - 15 ani,
- administrat zilnic numai în perioadele reci ale anului (noiembrie-aprilie) (administrare intermitentă)
- per os în doza de 400-800 UI (34)



Recomandare

Se recomandă administrare personalizată a vitaminei D, după o schemă specifică, în boli cronice care interferează cu aportul, absorbția și metabolismul vitaminei D:

- boală inflamatorie intestinală, în care există absorbție deficitară a nutrienților la nivel intestinal (suplimentarea de rutină cu vitamina D cu doze 1000-1500 UI/zi și continuarea suplimentării după corectarea deficitului)
- fibroză chistică, suplimentare de rutină* cu doze
 - 400 – 500 UI/zi la vârsta 0 -12 luni
 - 800 - 1000 UI/zi la vârsta 1-10 ani
 - 1000 UI /zi pentru copiii sub 12 luni dacă 25 OH D este sub 30 ng /ml și
 - 1500 - 2000 UI/zi la copiii în vârstă de 12 luni până la 10 ani dacă 25 OH D este sub 30 ng /ml
- astm bronșic, pentru reducerea riscului de exacerbări, în doză de 500-2000 UI/zi (24)
- obezitate simplă, (obezitatea se asociază cu deficit de vitamina D generat de cauze comportamentale, metabolice și hormonale), doze 1000-1500 UI/zi în perioada noiembrie-aprilie
- obezitatea asociată cu sindromul metabolic - doze de 1000-1500UI/zi în perioada noiembrie-aprilie
- în obezitatea cu sindrom metabolic, asociată cu expunere scăzută la soare, suplimentarea vitaminei D în doze crescute pe tot parcursul anului.



Recomandare

În absența carenței de vitamina D dovedită prin dozarea vitaminei 25(OH)D NU se va suplimenta cu doze crescute de vitamina D doar în scopul de a reduce incidența sau severitatea infecțiilor non-respiratorii. (24)

Nu se recomandă administrarea de calciu în profilaxia rahitismului în cazul în care copilul consumă mai mult de 400 ml de lapte pe zi. (34) Consens

5. SCREENING ÎN RAHITISMUL CARENȚIAL

5.1 DOZAREA 25(OH)D

Studiile au asociat nivelul seric al vitaminei D sub 30 nmol/L (12 ng/ml) cu dezvoltarea rahitismului carențial (28,29,35) Astfel, scăderea concentrației 25(OH)D sub 34 nmol/L se asociază cu creșterea nivelului PTH și cu un efect negativ asupra mineralizării osoase. (36)

Este important de amintit faptul că unii copii cu deficit de vitamina D pot să nu prezinte semne clinice sau radiologice de rahitism, dar să aibă modificări serice în statusul vitaminei D. Modificările biochimice pot să apară cu câteva luni anterior dezvoltării semnelor clinice (30), în aceste condiții dozarea 25(OH)D fiind un parametru util de screening al deficitului de vitamina D.

Deși nu există consens privind valoarea 25(OH)D care ar trebui atinsă în timpul terapiei profilactice cu vitamină D, totuși dozarea 25(OH)D serice își găsește utilitatea în modularea intervenției terapeutice la anumite grupe populaționale aflate la risc de deficit.

Aportul scăzut de calciu din dietă este considerat în unele studii cauza apariției rahitismului. În cazul rahitismului carențial generat de aportul scăzut de calciu, nivelul vitaminei D se poate situa peste valoarea de 30 nmol/L sau chiar în limite normale. (17)

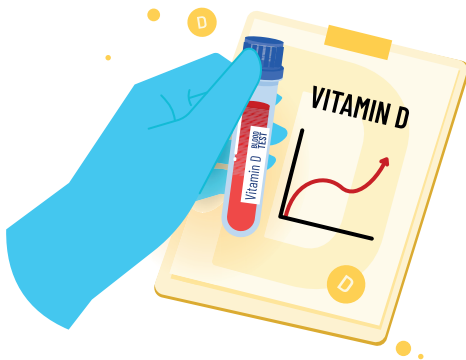


Recomandare

Dozarea serică a 25(OH)D este recomandată ca test screening la nou născuți, sugari și copii la risc de deficit de vitamina D în următoarele situații: Consens

Vezi și Anexa 1. Factori de risc pentru rahitism pe grupe de vârstă

- **Născuți prematur** sub 32 săptămâni de gestație:
 - cu greutate la naștere sub 1000 g, cu alimentație parenterală totală 2 săptămâni (investigație concomitentă cu dozarea calcemiei, fosfatemiei)
 - cu greutate la naștere între 1000-1500 g, la 4 săptămâni de la inițierea profilaxiei cu vitamina D (5)
- În **HIV** sau **tuberculoză**, datorită posibilității asocierii patologice a deficitului de vitamina D, medicul de familie va prescrie dozarea nivelului seric de vitamina D cu ocazia evaluărilor din cadrul monitorizării bolii de fond. (24)



- În **insuficiența hepatică**, caz în care apare deficit de vitamina D ca rezultat al scăderii 25-hidroxilării hepatice a vitaminei D, iar colestaza duce la scăderea absorbției vitaminelor liposolubile și implicit a vitaminei D.
- **Boala inflamatorie intestinală** care generează carențe nutriționale importante, nu numai de vitamina D, cauzate de sindromul de malabsorbție. Medicul va solicita în această afecțiune dozarea vitaminei D încă de la momentul diagnosticului, apoi anual, de preferat în perioada noiembrie-aprilie. (24)
- În **boala celiacă** când dozarea vitaminei D se va face la momentul diagnosticului și la 6-12 luni de la inițierea dietei fără gluten. (24)
- În **insuficiența pancreatică exocrină** (ca în fibroza chistică) și în rezeecția intestinală, caz în care suplimentarea cu vitamina D este ghidată de concentrațiile 25OHD, întrucât acești copii pot fi policarențați. (5)

- La pacienții cu **insuficiență renală cronică** când există un risc crescut pentru deficit de vitamina D datorită expunerii reduse la soare, scăderii consumului de alimente bogate în vitamina D, a conținutului crescut de melanină al pielii, deficitului de 1-alfa-hidroxiolază. La acești copii este necesară suplimentarea cu vitamină D, ghidată de valorile concentrațiilor serice de 25OHD, în vederea prevenirii sau reducerii gradului de hiperparatiroidism apărut ca parte a osteodistrofiei renale. (5)
- În cazul **bolii renale cronice** este importantă și măsurarea $1,25(\text{OH})_2 \text{VD}$ – test de linia a doua pentru evaluarea statusului vitaminei D.
- În **hipoparatiroidism**, caz în care măsurarea concentrației 25OHD este necesară pentru a exclude deficitul de vitamină D drept cauză a hipocalcemiei. **Hiperparatiroidismul primar** (normocalcemic) necesită măsurarea concentrației 25OHD pentru a exclude hiperparatiroidismul secundar deficitului de vitamină D. (5)
- La copiii cu **dermatită atopică severă, neresponsivă la tratament**, la care se asociază mulți factori de risc, se va indica dozarea nivelului seric de vitamina D cu ocazia monitorizării bolii de fond, cunoscut fiind faptul că tegumentul cu leziuni extinse poate avea o capacitate mai mică de producere a vitaminei D. (24)
- În **obezitate**, caz în care excesul de țesut adipos duce la creșterea clearance-ului metabolic al vitaminei D și a metaboliților săi prin absorbție sporită, la care se asociază scăderea biodisponibilității vitaminei D prin depunere în adipocite și/sau la crearea unei diluții volumetrice a vitaminei D, datorită unei mase corporale mai mari. În aceste condiții, la obezi necesarul de vitamină D este mai mare comparativ cu semenii lor de greutate normală. (5,24)
- În **obezitate** medicul de familie va lua în considerare evaluarea nivelului de vitamina D la diagnostic, mai ales dacă surplusul ponderal este peste percentila 97 și în cadrul monitorizării bolii, dacă se asociază cu sindrom metabolic, stil de viață sedentar și o expunere redusă la soare. (14)

Necesarul de vitamină D este mai mare la copiii care primesc **terapie cu anticonvulsivante** (fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și primidon), (37,38) de asemenea și medicamentele **anti-retrovirale**, utilizate pentru tratamentul infecției HIV, pot precipita deficitul de vitamină D prin creșterea catabolismului de 25(OH)D și $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$. (5,39) Aceeași situație se întâlnește în cazul **corticoterapiei**, în care se inhibă absorbția intestinală a calciului dependentă de vitamina D. (5)

Alegerea momentului dozării concentrației 25(OH)D serice în toate aceste cazuri se face în funcție de identificarea factorului de risc adiacent. (5)

Dacă rezultatul dozării este în limite normale, dozarea ulterioară nu mai este necesară, cu excepția cazului în care există noi factori de risc sau o indică protocolul de monitorizare a bolii de bază.



Recomandare

Dozarea nivelului seric al vitaminei D NU se recomandă dacă în urma anamnezei și a evaluării clinice, medicul de familie nu identifică niciun factor de risc pentru carența de vitamina D. Nivel evidență: 2 B

De reținut. Nu se va recomanda dozarea de rutină a nivelului seric al 25(OH)D în cazul copiilor:

- sănătoși (1)
- fără semne clinice de carență de vitamina D sau rahitism
- fără factori de risc pentru deficitul de vitamina D
- cu infecții respiratorii, astm, dermatită atopică fără factori de risc suplimentari și alergii

Nu se va recomanda dozarea de rutină a nivelului seric al 25(OH)D în cazul copiilor pentru monitorizarea eficacității administrării vitaminei D în profilaxie.

5.2 DOZAREA FOSFATAZEI ALCALINE SERICE

Un alt instrument de diagnostic precoce pentru rahitismul prin deficit de vitamina D este dozarea fosfatazei alcaline serice (1), care, dacă are valori crescute pentru vârstă, trebuie să fie urmată de dozarea serică a 25(OH)D, calciu, fosfor și PTH, împreună cu examenul radiologic al capetelor distale ale radiusului și ulnei (vedere anteroposterioară a încheieturii mâinii), ale tibiei și femurului (genunchi vedere anteroposterioară).



Recomandare

Screening-ul bazat pe determinarea serică a 25(OH)D, fosfataza alcalină sau radiografii NU este recomandat la nivel populațional. (1)

5.3 DOZAREA FOSFATEMIEI

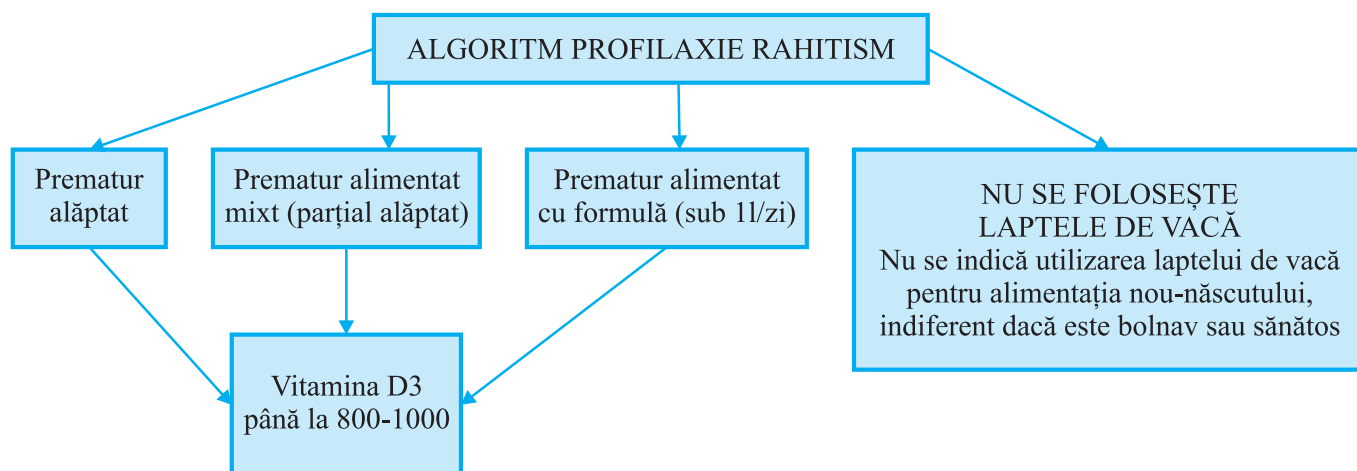
Valorile reduse ale fosfatemiei reprezintă un marker precoce de rahitism, indiferent de etiologia sa, fiind un semn indirect de hiperparatiroisidm secundar.

6. SUMAR RECOMANDĂRI

Recomandare	Nivel evidențe
Utilizarea termenului de hipovitaminoză D pentru valori serice ale 25(OH)D < 20 ng/ml. (24) (1 ng/mL = 2.5 nmol/L)	Consens
Definirea nivelului toxic al vitaminei D ca asocierea dintre hipercalcemie, valori ale 25OHD>250 nmol/L la care se adaugă hipercalciurie și supresia PTH.(1)	2 B
Planul de evaluare și urmărire a nou-născuților care sunt înscriși la medicul de familie trebuie să includă identificarea factorilor de risc pentru carența de vitamina D, la care se asociază recomandări privind suplimentarea cu vitamina D pentru profilaxia rahitismului.	Consens
<i>În funcție de expunerea la soare, aportul de vitamină D recomandat la sugarul sănătos, între 0 și 12 luni este de 400-800 UI/zi, administrate zilnic, per os, de la 7 zile de viață.</i>	3 B
Doza profilactică la sugar poate fi crescută la 1000 UI/zi pe perioade limitate în anumite situații (vezi capitolul 4, subcapitolul 4.1)	Consens
Doza de suplimentare cu vitamina D la nou-născutul cu factori de risc pentru deficit va fi adaptată în funcție de valoarea 25 (OH)D. (vezi Tabel 2)	Consens
<i>În cazul prematurului, doza de suplimentare în profilaxia deficitului de vitamina D variază de la 400 UI/zi la 800-1000 UI/zi</i>	4 C
La prematur se recomandă dozarea vitaminei 25(OH)D și adaptarea dozei în funcție de valoarea 25(OH)D	Consens
Pentru profilaxia rahitismului se va iniția diversificarea alimentației sugarului cel târziu la vârsta de 26 de săptămâni și includerea în alimentație de surse bogate în calciu, la care se asociază suplimentar continuarea administrării a 400 UI/zi de vitamina D. (1)	1 B
Copiii și adolescenții trebuie să aibă un aport zilnic de minimum 600 UI/zi (15ug) de vitamina D, care să fie asigurat de alimentație și/sau prin suplimentare. (1)	1 B
Este necesară suplimentarea cu vitamina D la anumite grupe de copii cu vârsta peste 1 an (vezi capitolul 4, subcapitolul 4.2)	1 B
Dozarea serică a 25(OH)D este recomandată ca test screening la nou-născuți, sugari și copii la risc de deficit de vitamina D, în anumite situații. (Vezi Anexa 1)	Consens
NU se va recomanda dozarea nivelului seric al vitaminei D dacă în urma anamnezei și a evaluării clinice, medicul de familie nu identifică niciun factor de risc pentru carența de vitamina D.	1 B

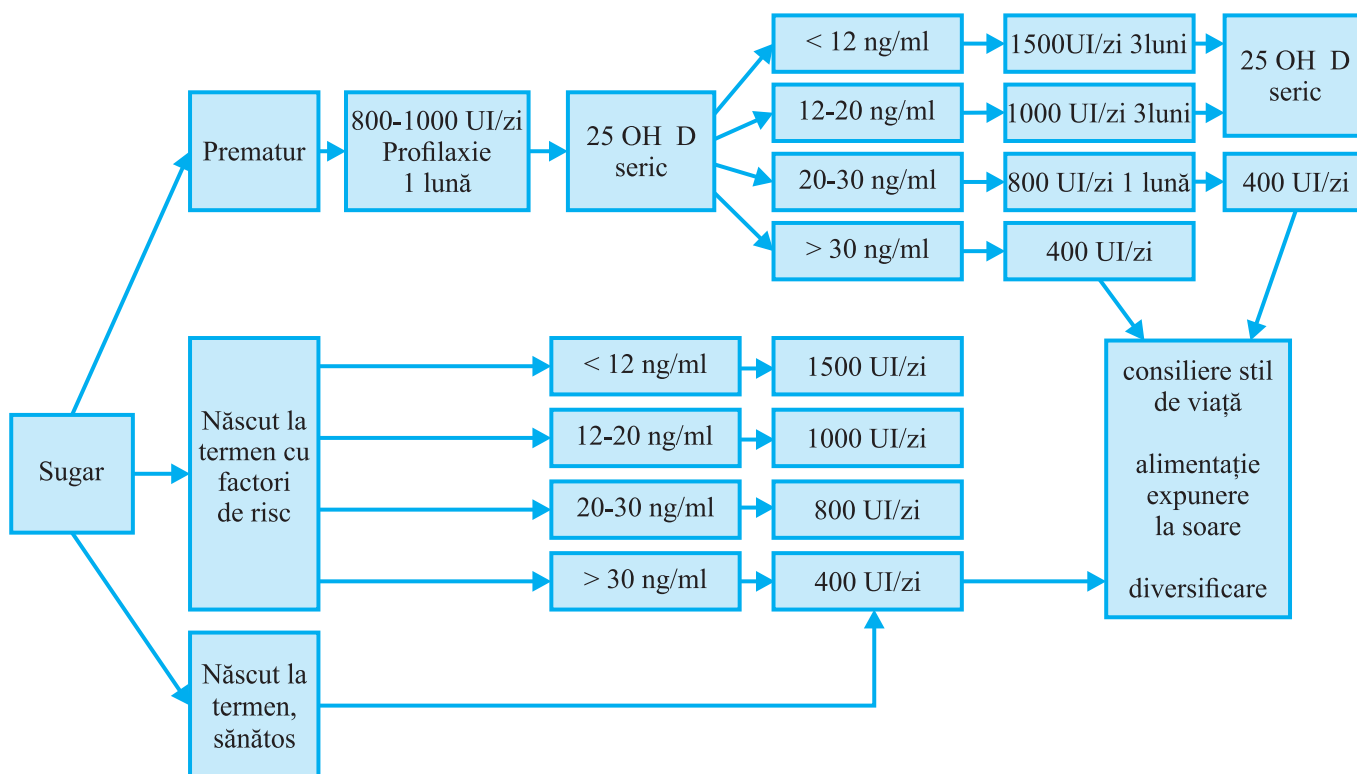
7. ALGORITMI

7.1. NOU-NĂSCUTUL PREMATUR – ALGORITM DE PROFILAXIE

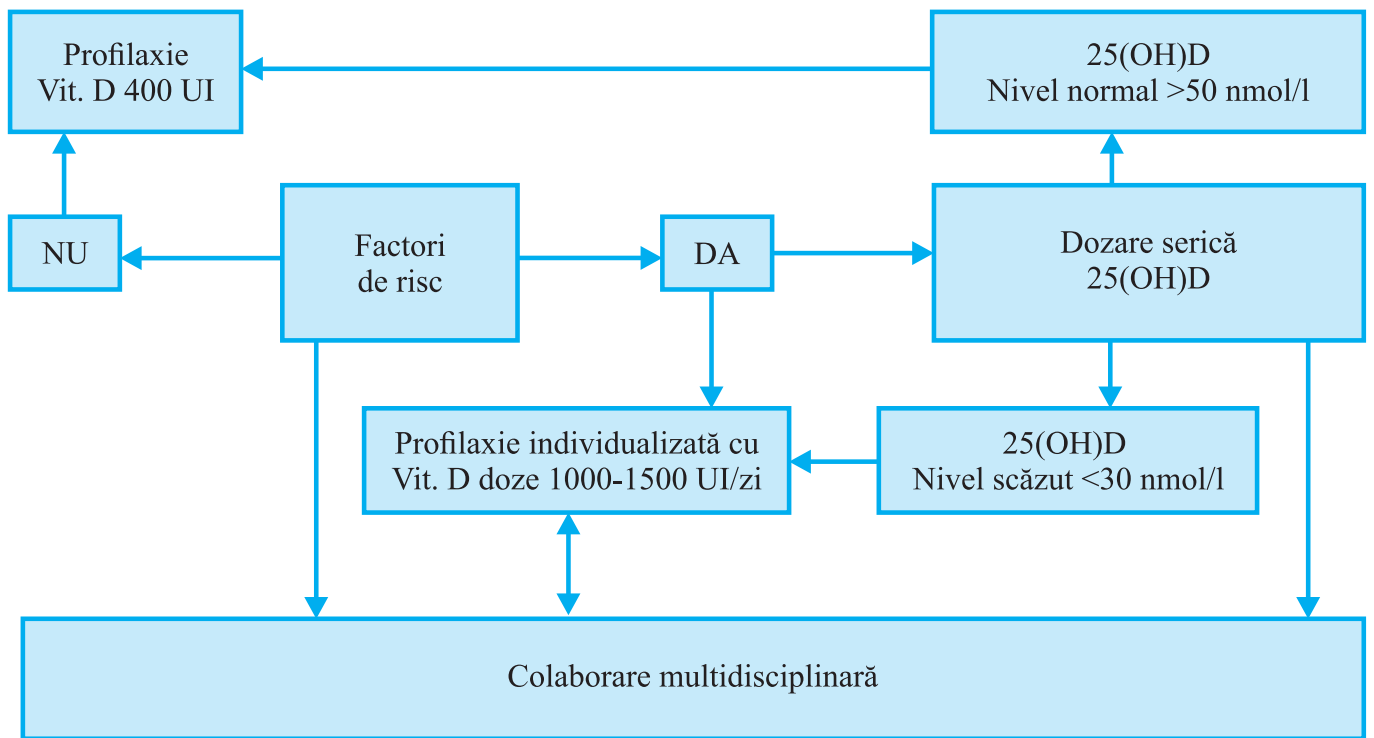


7.2. ALGORITM DECIZIONAL AL PROFILAXIEI CU VITAMINA D ASOCIAT

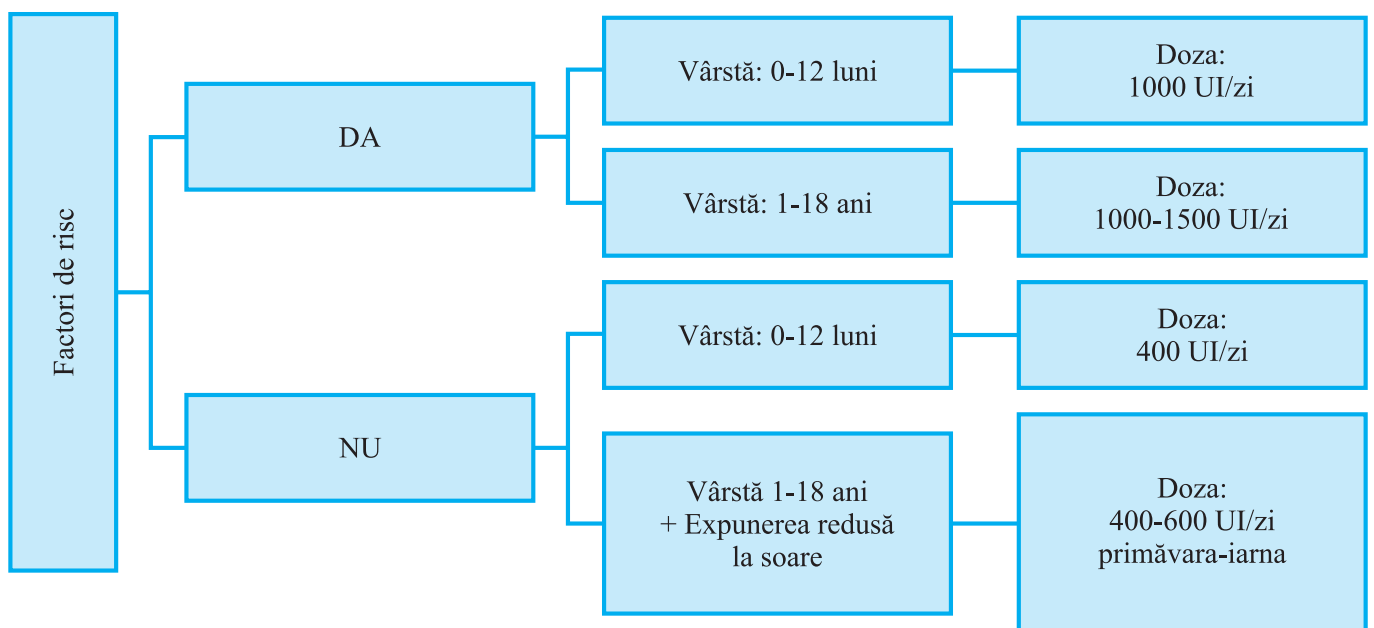
NIVELULUI 25 OH D LA SUGAR



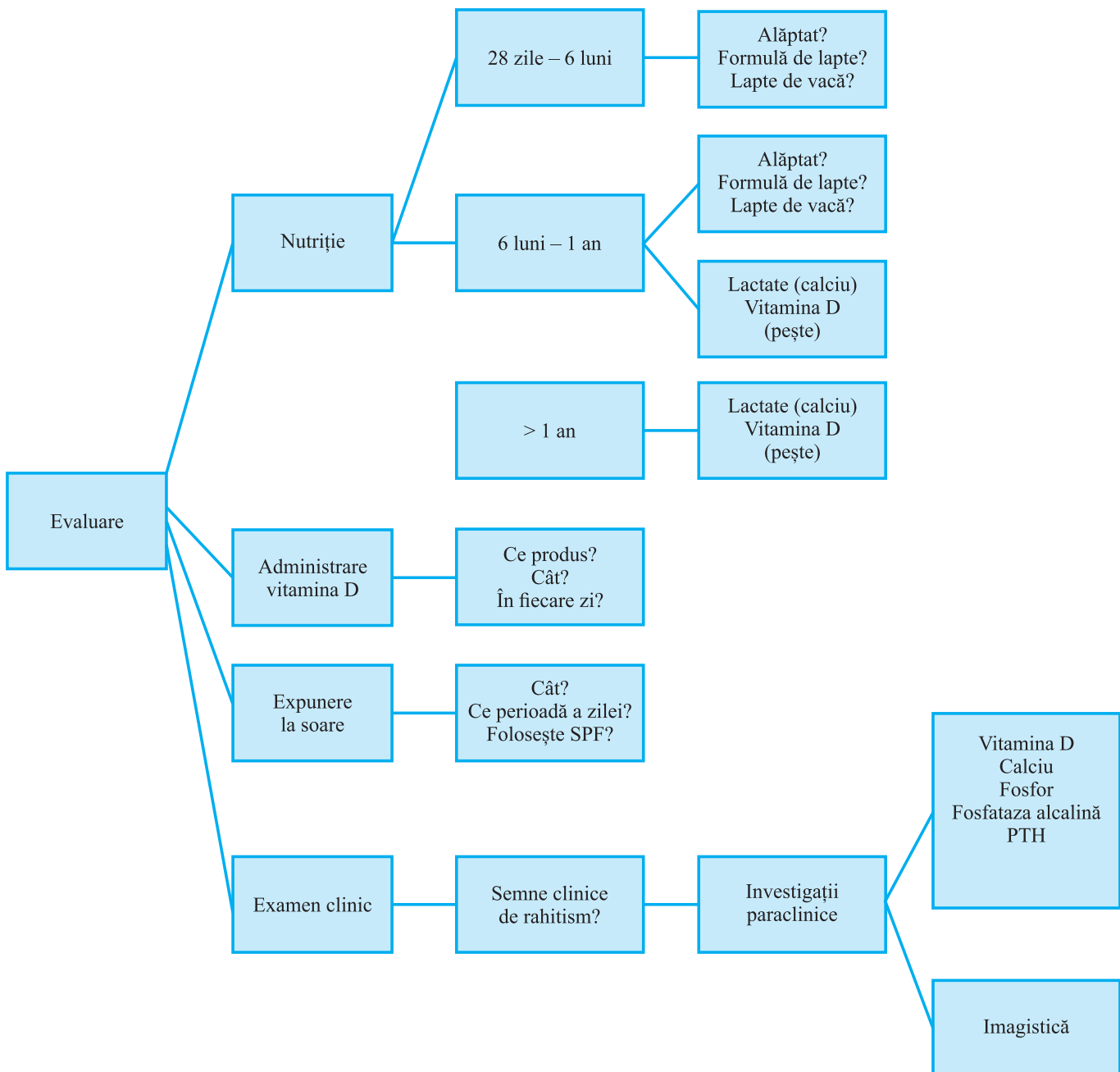
7.3. ALGORITM DECIZIONAL DE PROFILAXIE LA COPILUL PESTE 12 LUNI



7.4. ALGORITM DECIZIONAL PENTRU DOZA DE VITAMINA D PENTRU SUPLIMENTARE



7.5 ALGORITM DE EVALUARE A COPIILOR PENTRU INIȚIEREA PROFILAXIEI CU VITAMINA D



8. INTERVENȚII PENTRU PROFILAXIA RAHITISMULUI

8.1. SUGAR

ÎNTREABĂ

Medicul va adresa mamei sau aparținătorilor întrebări pentru a identifica factorii de risc pentru deficitul de vitamina D. În acest sens va culege date despre:

- Sarcină - evoluția sarcinii, profilaxia cu vitamina D în timpul sarcinii, suplimente nutritive, protocol de administrare.
- Naștere - la termen, prematură, cu nou-născut cu greutate mică, gemelitate sau nou-născut cu greutate mare la naștere
- Alimentație - modalitatea de alimentație a nou-născutului și sugarului (lapte matern, formulă de lapte, lapte de vacă sau de capră), cantitatea de lapte primită de sugar și va estima aportul de calciu și vitamina D al sugarului, știut fiind că în perioada dintre vârsta de nou-născut și până la începerea diversificării, aportul de vitamina D și calciu al sugarului provine exclusiv din laptele matern/formulă de lapte utilizată.

Cele mai folosite metode pentru evaluarea obiceiurilor alimentare și a aportului nutrițional sunt: reamintirea de către aparținător a tuturor alimentelor și băuturilor consumate în ultimele 24 ore; jurnalul alimentar (pe parcursul a 3-7 zile aparținătorul va nota tot ce consumă copilul și cantitatea din fiecare aliment consumat); chestionarul de evaluare (nu este standardizat în pediatrie). (41)

În perioada de nou-născut și sugar mic, metoda cea mai ușor de folosit este reamintirea cantității de lapte și orice alt supliment consumate în ultimele 24 ore. După diversificare, după vârsta de 6 luni, se recomandă folosirea jurnalului alimentar pe o perioadă de 3 zile.

- Profilaxia cu vitamina D - dacă a fost inițiată, doză, modalitatea de administrare și complianța la tratament.
- Expunerea la soare și stilul de viață, timpul petrecut în aer liber, la soare și va evalua riscul în raport cu recomandările de a petrece minim 15 minute/zi în aer liber.
- 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 acoperit (5)
- Alți factori de risc personali

Prin anamneză, examen clinic sau analiza documentelor medicale, medicul va identifica și alți factori de risc pentru deficitul de vitamina D sau calciu și eventualele afecțiuni și tratamente efectuate, situații care necesită adoptarea unei atitudini de profilaxie specifice, individualizate. *Vezi Anexa 1. Factori de risc*

SFĂTUIEȘTE

Medicul consiliază mama privind alimentația sugarului, beneficiile laptelui matern și utilizarea de formule adaptate vârstei, dacă alăptarea nu e posibilă.

În cazul în care copilul primește lapte de vacă sau capră, medicul de familie va sfătui mama /familia /aparținătorii să renunțe la acesta și să administreze nou-născutului o formulă de lapte adaptată vârstei, deoarece laptele de vacă /capră are o compoziție diferită față de cel de mamă/formulă și nu poate fi digerat de către nou-născut.

Medicul va vorbi mamei despre rahitism și o va informa asupra importanței suplimentării cu vitamina D în prevenirea acestei afecțiuni.

Medicul va informa mama și asupra stilului de viață benefic sintezei de vitamina D, rolul expunerii la soare și va recomanda expunere la soare, pe față, gât, brațe și picioare, în fiecare zi, minim 15 minute, **în afara** intervalului orar 12:00-16:00.

Medicul va informa părinții asupra rolului alimentelor în profilaxia rahitismului și le va oferi materiale suplimentare privind conținutul în calciu și vitamina D al alimentelor.

Vezi Anexa 3. Surse alimentare vitamina D și Anexa 4. Noțiuni de gastrotehnie

În situația în care identifică factori de risc pentru deficit, medicul va explica mamei individualizarea tratamentului profilactic cu vitamina D în funcție de situația constatată.

Dacă nou-născutul pe care îl evaluează a fost născut înainte de termen, medicul de familie va explica familiei că prematuritatea este un factor de risc pentru deficitul de vitamina D, oferind sfaturi atât în ceea ce privește stilul de viață, cu creșterea timpului de expunere la soare, cât și asupra dozei de vitamina D recomandate.

EVALUEAZĂ

Dozarea de 25(OH) D serică

Medicul recomandă dozarea de 25(OH)D serică la acei nou-născuți și sugari la care identifică factorii de risc pentru deficit de vitamina D, în urma parcurgerii documentelor medicale ale mamei, nou-născutului și sugarului eliberate din maternitate sau alte unități medicale, cât și prin întrebări țintite.

Vezi paragraful anterior și Anexa 1. Factori de risc

În funcție de nivelul seric al 25(OH)D al copilului se va stabili schema de profilaxie, respectiv doza de vitamina D recomandată.

În cazul unor condiții patologice, dozarea vitaminei D se face în contextul evaluării clinice sau de comun acord cu medicul specialist.

RECOMANDĂ

Prescrierea suplimentării cu vitamina D

Dacă nu a constatat existența unor factori de risc, identificați anamnestic sau clinic, medicul de familie va prescrie nou-născutului sănătos administrarea zilnică a unui supliment standardizat, conținând vitamina D, în doză de 400 UI /zi, inițiată din primele zile de viață (7 zile).

Dacă există factori de risc se va crește doza până la 1000 UI/zi pe durată limitată. (vezi recomandări factori de risc)

În urma dozării vitaminei D, dacă valorile acesteia sunt scăzute, medicul va relua analiza factorilor de risc, va crește doza profilactică recomandată și va stabili dacă este necesară îndrumarea pacientului către medicul specialist pentru investigații suplimentare.

După tratament curativ, la finalul tratamentului (după aproximativ 3 luni) dacă valorile serice ale 25(OH)D s-au normalizat, se revine la dozele profilactice de vitamina D.

URMĂREȘTE

Medicul va evalua la fiecare vizită de bilanț respectarea profilaxiei cu vitamina D, doza, modul de administrare și continuitatea și va analiza anamnestic și clinic prezența factorilor de risc sau apariția unor noi factori de risc pentru carența de vitamina D. (vezi Anexa 1).

După începerea diversificării, la 6 luni, medicul de familie se va informa și va analiza dacă sugarul are o dietă adecvată, cu alimente bogate în vitamina D (vezi Anexele 3 și 4), dacă continuă suplimentarea cu vitamina D și dacă are asigurat un aport adecvat de calciu din alimentație. (vezi Anexa. 5)

Pentru evaluarea aportului alimentar de calciu și vitamina D de la vârsta de 6 luni, medicul va solicita consemnarea alimentației în jurnalul alimentar (în care părintele va nota toate alimentele consumate, tipul acestora și cantitatea) timp de 3 zile. Jurnalul va fi ulterior adus medicului de familie, care îl va folosi pentru estimarea aportului de calciu și vitamina D.

Vizitele ulterioare la medicul de familie (sau ale medicului de familie la domiciliu) vor oferi ocazia de a reevalua aderența la tratamentul profilactic cu vitamina D și apariția unor noi factori de risc.

Trebuie să fie reluate întrebările legate de tipul de produs utilizat, calea de administrare și să fie subliniată importanța administrării zilnice a produsului ales în contextul consilierii mamei.

La fiecare întâlnire a medicului cu familia, în perioada de sugar, este necesară verificarea dozei profilactice de vitamina D și eventual valabilitatea preparatului folosit.

Atenție!

Este contraindicată forma injectabilă, în afara unor situații particulare (sindrom de malabsorbție, atrezie de căi biliare).

8.2 COPIL 1 – 18 ANI

ÎNTREABĂ

Medicul va pune întrebări mamei și aparținătorilor pentru a identifica:

- factorii de risc pentru carența de vitamina D. Se va interesa de investigații efectuate, antecedente de rahitism, corectarea deficitului, tratament, apariția unui nou factor de risc (de exemplu boli cronice) (vezi Anexa 1).
- profilaxia cu vitamina D, suplimentare, modalități de administrare, preparat administrat și doză
- tipul alimentației
- stil de viață: expunere la soare, mișcare în aer liber
- dozare de 25(OH)D

Pe măsură ce copilul crește și funcțiile cognitive îi permit, este recomandat ca acesta să participe activ la identificarea factorilor de risc, la evaluarea aportului nutrițional și a stilului de viață (activitate în aer liber, expunere la soare).

Pe baza documentelor medicale, a examenului clinic, a investigațiilor și a colaborării interdisciplinare, medicul va identifica riscul deficienței de vitamina D apărute în cadrul unor boli care generează malabsorbție, funcție intestinală anormală, sinteza redusă sau degradarea crescută de 25(OH)D din boli hepatice sau renale, administrării de medicamente (fenobarbital, fenitoina, izoniazida) (vezi Anexa 1)

SFĂTUIEȘTE

Medicul de familie se va adresa familiei și copilului cu recomandări privind un stil de viață sănătos și o alimentație adecvată.

Medicul de familie va recomanda petrecerea timpului în aer liber și expunerea la soare pentru minim 15 minute/zi în fiecare zi (sau minim 2 ore pe săptămână) și o alimentație bogată în vitamina D și calciu (vezi Anexele 3, 4, 5).

În cazul copilului obez medicul va recomanda activitate fizică în aer liber preferabil pentru toată familia.

Se va relua importanța alimentației și a stilului de viață în profilaxia rahitismului și a administrării de vitamina D în perioada de iarnă.

EVALUEAZĂ

Dozarea screening de vitamina 25(OH)D serică

Dacă pacienții prezintă factori de risc, în caz că au apărut factori de risc noi sau prezintă semne clinice de rahitism, medicul va recomanda determinarea nivelului seric de 25(OH)D. În funcție de nivelul acesteia, se stabilește tratamentul profilactic sau curativ și respectiv doza de vitamina D.

RECOMANDĂ

Suplimentarea cu vitamina D

Dacă aportul de vitamina D este sub 600 UI/zi, medicul va recomanda suplimentarea cu vitamina D. Administrarea de vitamina D se poate face în perioada primăvară-iarnă (34) sau în doze de 400 UI/ zi tot timpul anului. (17)

În cazul identificării unor factori de risc sau în cazul unor boli, medicul de familie va colabora cu medicul pediatru / medicul curant al bolii de fond, în vederea stabilirii dozei de suplimentare cu vitamina D (1000-1500 UI/zi) și a modului de administrare continuă a acesteia. (Vezi recomandări)

URMĂREȘTE

Medicul va monitoriza profilaxia anamnestic, prin analiza respectării protocolului de administrare a vitaminei D, a obiceiurilor alimentare și a stilului de viață (plimbări sau activități în aer liber).

Va relua întrebările legate de tipul de produs utilizat, calea de administrare și va sublinia, în contextul consilierii mamei, importanța administrării vitaminei D.

Dozarea serică a vitaminei 25(OH)D nu se va efectua pentru monitorizarea profilaxiei de rutina. În situația modificării dozelor sau a tratamentului, se recomandă evaluarea valorilor serice a 25(OH)D la 3 luni de la

modificarea dozei. Rezultatele normale ale 25(OH)D nu necesită reevaluare decât în cazul apariției unor noi factori de risc.

În situația unor boli cronice, monitorizarea tratamentului profilactic se face prin colaborare interdisciplinară cu medicul specialist.

9. SUMAR INTERVENȚII

9.1. SUGAR ȘI COPIL

	NOU-NĂSCUT PREMATUR	NOU-NĂSCUT LA TERMEN	COPIL 28 ZILE – 6 LUNI	SUGAR 6 LUNI - 1 AN	COPIL 1-18 ANI
Întrebă	Mama a primit vitamina D? Copilul a primit vitamina D în maternitate? Alimentația (lapte mamă / lapte praf)	Mama a primit vitamina D? Copilul a primit vitamina D în maternitate? Alimentația (lapte mamă / lapte praf)	Tip de lapte consumat? (lapte mamă / lapte praf / lapte vacă sau capră)	Tip de lapte consumat? (lapte mamă / lapte praf / lapte vacă sau capră)	Alimentație/ expunere la soare/ suplimente
Sfătuiește	Inițiere profilaxie cu vitamina D	Inițiere profilaxie cu vitamina D	Profilaxie vitamina D Expunere adecvată la soare	Profilaxie vitamina D Diversificare alimentație Expunere adecvată la soare	Profilaxie cu vitamina D Alimentație cu conținut în calciu și vitamina D Alimente fortificate Expunere adecvată la soare
Evaluează	Factori de risc pentru rahitism (dacă da-vezi grupe de risc)	Factori de risc pentru rahitism (dacă da-vezi grupe de risc)	Factori de risc pentru rahitism (dacă da-vezi grupe de risc)	Factori de risc pentru rahitism (dacă da-vezi grupe de risc)	Factori de risc pentru rahitism (dacă da-vezi grupe de risc)
Recomandă	Vitamina D picături 400 UI/zi	Vitamina D 400 UI/zi	Vitamina D 400 UI /zi	Vitamina D 600 UI/zi	Aport Vitamina D 600 UI/zi Suplimentare (primăvara-iarna)
Urmărește	La evaluare de bilanț	La evaluare de bilanț	La evaluare de bilanț	La evaluare de bilanț	Anual

9.2. COPIL CU FACTORI DE RISC

	Sugar cu factori de risc	Copil peste 12 luni cu factori de risc
Întrebă	Naștere prematură sau la termen, expunere la soare, alimentație, profilaxie cu vitamina D, antecedente personale patologice	Alimentație, consum de alimente fortificate Activitate în aer liber Boli cronice Rahitism în perioada de sugar Profilaxie cu vitamina D
Sfătuiește	Profilaxie cu vitamina D Stil de viață cu expunere la soare 15 minute/zi Alimentație cu lapte de mamă sau formulă Diversificare la 6 luni, consum de alimente bogate în calciu și vitamina D	Profilaxie cu vitamina D Activitate în aer liber Regim alimentar în funcție de factorul de risc (boală) Consult interdisciplinar
Evaluează	Dozare 25OH vitamina D	Dozare 25-OH vitamina D
Recomandă	Vitamina D până la 1000UI/zi pe o perioadă limitată urmată de profilaxia cu doze obișnuite de 400-800 UI	Vitamina D până la 1500 UI/zi în funcție de factorul de risc, administrat zilnic în mod continuu sau în perioada primăvară-iarnă
Urmărește	La evaluare de bilanț sau în funcție de recomandările medicului specialist	La evaluare de bilanț sau în funcție de recomandările medicului specialist

10. INSTRUMENTE ȘI ANEXE

Anexa 1. Factorii de risc pentru deficitul de vitamina D pe grupe de vârstă (5,24)

Factori de risc pentru deficitul de vitamina D la nou-născuți:

Insuficiența hepatică

Colestaza

Enterita necrozantă

Insuficiența renală

Tratamente:

- Corticoterapia
- Antimicotic sistemic
- Metilxantine
- Antiretrovirale (tratament cu durată mai mare de 2 săptămâni)
- Anticonvulsivante

Displazia bronhopulmonară

Alimentația parenterală cu durată mai mare de 2 săptămâni.

Factori de risc pentru deficitul de vitamina D în primul an de viață:

Etnicitate non-caucaziană cu pigmentarea tegumentelor

Dieta inadecvată (ex. vegană)

Boală renală cronică

Insuficiență hepatică și/sau colestază

Sindroame de malabsorbție (ex. fibroză chistică, boala inflamatorie intestinală, boala celiacă la diagnostic etc.)

Tratamente cronice:

- Anticonvulsivante
- Glucocorticoizi sistemic
- Tratament antiretroviral
- Antifungice sistemic (ex. ketoconazol).

Sugari născuți din mame cu multipli factori de risc pentru deficitul de vitamina D (în mod deosebit lipsa suplimentării cu vitamina D pe parcursul sarcinii. Obezitate, diabet, multiparitate, vârste extreme), alăptare prelungită fără suplimentare cu vitamina D sau cei cu creștere staturoponderală accelerată

Factori de risc pentru deficitul de vitamina D la copii cu vârste între 1 și 18 ani: (5,24)

Etnicitate non-caucaziană cu pigmentarea tegumentelor

Expunere redusă la soare (datorită stilului de viață, bolilor cronice sau spitalizării prelungite, instituționalizare, acoperirea completă cu haine a pielii din motive religioase sau culturale) și /sau utilizarea constantă a cremelor de protecție solară.

Creștere accelerată la pubertate

Stres / depresie adolescenți

Obezitatea (IMC peste percentila 97), malnutriție severă

Dieta inadecvată (ex. vegan)

Afecțiuni renale

- Boală renală cronică (stadiul 3-5)
- Status post-transplant
- Nefrocalcinoză
- Nefrolitiază

Afecțiuni hepatice

- Insuficiență hepatică și/sau colestază

- Status posttransplant
- Boală cronică de ficat nonalcoolică (NIHS)

Sindroame de malabsorbție

- Fibroză chistică
- Boala inflamatorie intestinală
- Boala celiacă la diagnostic
- Chirurgie bariatrică
- Sindrom de intestin scurt
- Enterită postradioterapie

Afecțiuni endocrinologice

- Hipo /hiperparatiroidism
- Deficit de hormon de creștere
- Anorexie nervoasă
- Distiroidii autoimune
- Poliendocrinopatii autoimune.

Hipo /hipercalcemie, hipofosfatemie, modificări ale valorilor fosfatazei alcaline.

Tratamente cronice:

- Anticonvulsivante
- Glucocorticoizi sistemic
- Tratament antiretroviral
- Antifungice sistemic (ex. ketoconazol).

Diabet zaharat

Afecțiuni autoimune

- Lupus Eritematos Sistemic
- Artrita reumatoidă
- Artrită Idiopatică Juvenilă
- Dermatomiozită

Scleroză multiplă

Astm bronșic necontrolat

Afecțiuni inflamatorii cronice

Afecțiuni neurologice

- Paralizie cerebrală
- Imobilizare cronică
- Tulburare de spectru autist
- Scleroză multiplă
- Crize paroxistice de etiologie necunoscută

Miopatia și distrofiile musculare.

Radioterapie / chimioterapie

Pacienți cu diete de cruțare de lungă durată pentru gestionarea alergiilor la laptele de vacă, intoleranța la lactoză / hipolactazie, nutriție totală parenterală, tulburări de alimentație.

Boli cu patogenie imună și/sau inflamatorie

Anexa 2. Aportul recomandat de calciu și vitamina D la copilul sănătos (17,42)

Vârsta	Calciu (mg/zi)	Vitamina D (UI/zi)*
0-12 luni	300-400	400
1-3 ani	500	600
4-6 ani	600	600
7-9 ani	700	600
9-18 ani	1300	600

*aport alimentar și suplimente alimentare

Anexa 3. Surse alimentare de vitamina D (43-45)

Aliment	Porție standard	Vitamina D (U.I.)
PROTEINE		
Păstrăv curcubeu, apă dulce	85 g	645
Somon (diverse)	85 g	383-570
Ton proaspăt, conservat	85 g	231
Hering	85 g	182
Sardine, conservate	85 g	164
Ulei de ficat de cod	1 lingură	1360
Icre negre (caviar) (Vit. A, E, B6, B12. Minerale Fe, Mg, Se)	1 lingură (16g)	484
Ficat de vită (Vit. A, D, E, K, B12, acid folic. Minerale Cu, Fe)	100 g	19
Ou	1 buc.	44
LACTATE și SOIA FORTIFICATĂ		
Băutură din soia (lapte de soia), neîndulcită	1 ceașcă	119
Lapte, cu conținut scăzut de grăsimi (1%)	1 ceașcă	117
Iaurt, simplu, fără grăsimi	225g	116
Iaurt, simplu, cu conținut scăzut de grăsimi	225g	116
Lapte, fără grăsimi (degresat)	1 ceașcă	115
Chefir, simplu, cu conținut scăzut de grăsimi	1 ceașcă	100
Brânză, cu conținut scăzut de grăsimi sau fără grăsimi, fortificată	40g	85
LEGUME și FRUCTE		
Ciuperci (diverse)	1 ceașcă	114-1110
Suc de portocale, 100%, fortificat	1 ceașcă	100
CEREALE		
Cereale fortificate pentru micul dejun (făină de ovăz instant, cereale uscate tradiționale)	30g	342
ALTE SURSE		
Băutură de migdale (lapte de migdale), neîndulcită	1 ceașcă	107
Băutură de orez (lapte de orez), neîndulcită	1 ceașcă	101

Anexa 4. Noțiuni de gastrotehnie

- Vitamina D este un nutrient foarte stabil în alimente și nu va fi deteriorat semnificativ de majoritatea tehnicilor de gătit la temperatură scăzută. Evitați timpii lungi de gătire/coacere! (44,45)
- Alimentele enumerate – pentru a-și păstra calitățile nutriționale - se prepară cu adaos minim de zaharuri, grăsimi saturate sau sodiu (alimentele gătite în ulei își vor pierde o parte din conținutul de vitamina D; ex: ouăle prăjite își pierd aproximativ 20% din vitamina D, cele poșate doar 10%). (45)
- Ambalarea și păstrarea alimentelor în condiții improprie poate duce la pierderea de substanțe nutritive și componente bioactive. (46)

Anexa 5. Necesarul de calciu la copil în funcție de vârstă (47)

Vârsta	Necesarul de calciu
< 12 luni	300-400 mg/zi
1 -3 ani	500 mg/zi
4 - 6 ani	600 mg/zi
7 - 9 ani	700 mg/zi
9 - 18 ani	1300 mg/zi

Anexa 6. Surse alimentare de calciu (42,48,49)

Sursele naturale alimentare de calciu includ produsele lactate (lapte, brânză, iaurt), nuci, anumite legume (spanac, broccoli, kale, semințe de soia). (17)

Surse lactate de calciu (24,38,47)		
Aliment	Porție	Calciu/porție (mg)
Lapte matern*	100 ml	20-30
Formulă de lapte*	100 ml	50-70
Iaurt natural	200 g	415
Brânză elvețiană (șvaițer sau Emmentaler), brânză de capră, brânză Cheddar, mozzarella	50 g	396-506
Iaurt cu fructe	200 g	313-384
Lapte degresat	200 ml	299
Lapte 1,5% grăsime	200 ml	293
Lapte cu conținut redus de lactoză (diferite concentrații de grăsime)	200 ml	285-302
Lapte bătut	200 ml	284
Lapte integral	200 ml	276
Budincă instant preparată cu lapte	100 g	153
Brânză de vaci (cottage) 1% grăsime	200 g	138
Înghețată cu vanilie	100 g	84
Smântână	2 linguri	31
Cremă de brânză	o lingură	14

* Calciul se absoarbe mai eficient din laptele matern (în proporție de aproximativ 58%) decât din formulele de lapte (38%).

Un aport de minimum 400 ml de lapte pe zi asigură necesarul de calciu al copilului.

Surse non-lactate de calciu		
Aliment	Porție	Calciu/porție (mg)
Sardine în ulei	80 g	325
Lapte din soia fortificat cu calciu	200 ml	299
Suc de portocale fortificat cu calciu	170 ml	261
Tofu ferm (preparat cu sulfat de calciu)*	120 g	253

Somon	85 g	181
Tofu moale (preparat cu sulfat de calciu)*	120 g	138
Cereale instant fortificate cu calciu	200 g	100-1000
Nap gătit	100 g	99
Varză kale crudă	200 g	100
Varză kale gătită	200 g	94
Varză chinezească crudă	200 g	74
**	1 cană	105 mg
Fasolea boabe albă, gătită (Fe, Mg, Zn, Folat, K)	180 g	126
Fasole (alte soiuri), Linte	100 g	19
Hummus	100 g	38
Pâine	o felie	30
Broccoli crud	100 g	21
Pătrunjel (vit. A, C, K)	100 g	138
Smochine uscate	100 g	162
Semințe mac	1 lingură	126
Semințe susan (Cu, Fe, Mg)	1 lingură	87
Semințe chia (Ac. grași Omega 3, Fibre, Na, K, Mg, Fe, P)	1 lingură	58
Migdale (Mg, Mn, vit. E)	20 g	54

* Conținutul de calciu este valabil doar pentru tofu preparat cu o sare de calciu. Tofu procesat cu o altfel de sare nu conține cantități semnificative de calciu. *National Institutes of Health (1)*

**Rubarba

- conține cantități mari de fibre prebiotice și vitamina K
- fiind bogată în oxalați, doar 25% din cantitatea de calciu este absorbită de corp, organismul primind 87 mg de calciu din 240 grame de rubarbă gătită.

Anexa 7. Surse alimentare de fosfor (50–53)

Aliment	Porție	Fosfor / porție (mg)
Conserve de sardine în ulei	70,85 g	363
Conserve de somon	70,85 g	247
Conserve de ton în suc propriu	70,85 g	104
Carne de porc	70,85 g	221
Carne de vită	70,85 g	180
Carne de pui	70,85 g	163
Ouă	2 buc.	157
Brânză tare	42,51 g	302
Brânză de vaci	1 cană	358
Lapte	1 cană	272
Iaurt	$\frac{3}{4}$ cană	247
Tofu	$\frac{3}{4}$ cană	204
Linte (fiartă)	$\frac{3}{4}$ cană	264
Semințe dovleac	$\frac{1}{4}$ cană	676
Semințe floarea soarelui (crude)	$\frac{1}{4}$ cană	343

Aliment (100g)	Fosfor (mg)
Migdale	450
Nuci	439
Alune	355
Cătină	198
Castane	90-190
Smochine uscate	105
Pătrunjel rădăcină, mazăre, conopidă, păstârnac, fasole verde, varză, cicoare, spanan-ghel, urzici, cereale, usturoi, țelină, morcov, ceapă, păpădie, polen, zmeură	44
Caise	36
Coacăze negre	34
Coacăze roșii	32
Smochine proaspete	32
Banane	29
Cireșe	26-31
Fragi	27
Măceșe, vișine	25
Mure	24
Prune, corcodușe, portocale, căpșuni	23
Afine	13

Anexa 8. Necesarul de fosfor în funcție de vârstă (51–53)

Vârsta	DZR de fosfor
Până în 6 luni	100 mg
Între 7 și 12 luni	275 mg
Între 1 și 3 ani	460 mg
Între 4 și 8 ani	500 mg
Între 9 și 18 ani	1250 mg
Adulți	700 mg
Gravide și femei care alăptează sub 18 ani	1250 mg
Gravide și femei care alăptează peste 18 ani	700 mg

Anexa 9. Manifestările clinice, biochimice și radiologice ale rahitismului

Manifestările clinice depind de stadiul și de durata carenței de vitamina D (21) și se împart în semne specifice sistemului osos și semne specifice altor sisteme și organe.

Specifice sistemului osos		Semne specifice altor sisteme și organe
- Leziuni simetrice, nedureroase, cu excepția modificărilor cutiei craniene care pot fi asimetrice.		
Modificări ale cutiei craniene	<ul style="list-style-type: none"> - Craniotabes parieto-occipital după vârsta de 3 luni – craniu de consistență moale la presiune. - Bose frontale / parietale proeminente – pot modifica aspectul cutiei craniene. - Fontanela anterioară largă după vârsta de 8 luni / deschisă după vârsta de 18 luni – este un semn nespecific, însă caracteristic (fontanela anterioară se închide în mod normal între 12 și 18 luni). - Plagiocefalie (în funcție de modul de decubit) / macrocranie 	<ul style="list-style-type: none"> • Întârzierea apariției dentiției, distrofii dentare, dinți slab dezvoltați, fragili. • Hipotonie musculară • Hiperlaxitate ligamentară • Creșterea hiperexcitabilității neuro-musculare • Manifestări ale hipocalcemiei (stridor/laringospasm, crize de tetanie, convulsii tonico-clonice generalizate) • Insuficiență cardiacă • Cardiomiopatie • Anemie, pancitopenie • Hipertensiune intracraniană benignă • Hepatosplenomegalie • Transpirații abundente • Întârziere de creștere și înălțime mică pentru vârstă. (40,54–56)
Modificări ale cutiei toracice	<ul style="list-style-type: none"> - Mățăanii costale (la nivelul joncțiunii condrocostale) - după vârsta de 1 an - Șanț submamar Harrison (pe linia de inserție a diafragmului) - Torace lărgit la baze - Stern înfundat / proeminent (în carenă) 	
Modificări ale membrelor	<ul style="list-style-type: none"> - Brățări metafizare (prin lărgirea extremităților distale ale radiusului / tibiei) - rezultă din acumularea țesutului cartilagininos necalcificat la nivelul cartilajului de creștere - Genu valgum / genu varum - Fracturi spontane, nedureroase („în lemn verde”) 	
Modificări ale coloanei vertebrale și bazinului	<ul style="list-style-type: none"> - Cifoză dorsală/lombară – după vârsta de 2 ani – consecință a hipotoniei musculare - Scolioză - În ortostatism - hiperlordoză - Coxa vara/coxa valga. (40,54–56) 	

Modificări biochimice

Utile pentru evaluarea metabolismului vitaminei D și implicit a diagnosticului rahitismului carențial sunt determinările de:

- nivel seric al vitaminei D - 25(OH)D
- calciu seric și urinar
- fosfor seric și urinar
- fosfataza alcalină
- nivelul seric al hormonului paratiroidian (PTH)

Există trei parametri biochimici ai căror valori sunt modificate în fazele evolutive ale rahitismului carențial

Faza	Calcemie	Fosfatemie	Fosfataza alcalină serică
Faza I	↓	N	N/ ușor ↑
Faza II	N	↓	↑
Faza III	↓	↓	↑

după SCRIVER

Calcemia

Modificările nivelului seric al calciului depind în mare parte de stadiul bolii.

Hipocalcemia poate fi prezentă în stadiile inițiale ale rahitismului, anterior dezvoltării atât a semnelor clinice, cât și a celor radiologice. În evoluție, spre stadiile finale, nivelul seric al calciului poate crește secundar hiperparatiroidismului reacțional. (23,31)

O bună anamneză alimentară poate evalua corect nutriția copiilor și îi poate identifica pe cei cu aport deficitar de calciu, aflați la risc crescut pentru dezvoltarea rahitismului carențial. (57) La nivel populațional, aportul de calciu poate fi estimat prin diverse mijloace, inclusiv prin sondaje alimentare pe 24 de ore, chestionare de frecvență în utilizare sau cântărire a alimentelor. (17)

Nivelul vitaminei D

Concentrația serică de 25(OH)D este cel mai bun indicator al statutului vitaminei D. Aceasta reflectă rezerva de vitamina D, ce include atât pe cea produsă pe cale cutanată, cât și pe cea obținută din alimente și suplimente. (58)

Hiperparatiroidismul

Nivelul seric/plasmatic al PTH-ului reprezintă un parametru indispensabil și esențial în diagnosticul rahitismului carențial.

Modificările biochimice decelate se datorează încercării organismului de a menține calcemia în limite normale prin intervenția PTH, ceea ce determină hiperparatiroidism reactiv. Copiii cu rahitism carențial au în majoritate un nivel crescut al PTH-ului. În cazul copiilor cu rahitism carențial calcipenic, nivelul PTH-ului este mai puțin crescut, comparativ cu cei cu rahitism datorat deficitului de vitamina D. (59)

Variații ale nivelului PTH se întâlnesc în funcție de faza evolutivă a bolii. Secreția de PTH în sânge prezintă ritm circadian - recoltarea pentru determinarea PTH se face dimineața, când nivelul său este minim. Recoltarea și măsurarea concentrației PTH se fac cu respectarea unor reguli care să prevină degradarea moleculei.

Fosfatemia

La copiii cu rahitism carențial se identifică frecvent hipofosfatemie, sugerând faptul că defectele în dezvoltarea platourilor de creștere sunt datorate nivelului scăzut al fosfatului. (60) De asemenea, ca și în cazul celorlalte modificări biochimice întâlnite în rahitismul carențial, nivelul seric al fosfatului suferă variații în funcție de stadiul evolutiv.

Fosfataza alcalină serică

Un nivel seric crescut al fosfatazei alcaline reprezintă unul dintre biomarkerii cel mai adesea asociat cu rahitismul carențial. Deși aceasta este sintetizată și în alte țesuturi, nu numai la nivel osos, în cazul copiilor nivelul fosfatazei alcaline serice are proveniență majoritar osoasă.

La toți copiii cu rahitism s-au evidențiat niveluri crescute ale fosfatazei alcaline serice și asocieri semnificative cu severitatea afecțiunii. (17)

Semne radiologice

Modificările radiologice evidențiate în RC sunt determinate de tulburările osificării encondrale ale cartilajelor de creștere.

Modificările radiologice apar tardiv, cu mult după apariția modificărilor biochimice, astfel efectuarea exa-

menelor radiologice nu reprezintă o metodă indicată pentru efectuarea screeningului în profilaxia rahitismului carențial.

La sugari și copiii mici, articulațiile radiocarpice sunt cele mai afectate, în timp ce la copiii mai mari, modificările rahitice sunt mai vizibile în zona de deasupra și sub articulația genunchiului. (61)

Anexa 10. Diagnosticul radiologic de rahitism – scor Thacher (RSS) (6)

GRAD RAHITISM RADIUS ȘI ULNĂ	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucența marginii metafizei, fără neregularități sau deformări
1	Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată dar deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare
2	Deformare concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius - total maxim = 4 puncte	
GRAD RAHITISM FEMUR ȘI TIBIE	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucență parțială, margine netă a metafizei
2	Hiperlucență parțială, marginea netă a metafizei dispare
3	Hipertransparentă completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de jumătate din suprafața platoului	
Scor genunchi = grad femur x factor de multiplicare + grad tibie x factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	

Scor Thacher (RSS) – apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil – 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Anexa 11. Mesaje educaționale pentru părinți

Informați părinții despre rahitism și importanța prevenției acestei boli prin administrarea vitaminei D.

Menționați faptul că rahitismul este o boală care afectează dezvoltarea oaselor copilului, provocând dureri osoase, oase fragile și deformate, deficit de creștere, oboasă. În afară de modificările osoase, deficitul de vitamina D conduce la grave probleme de sănătate imediate sau în perioada de adult. Această vitamină joacă un rol important în evoluția infecțiilor virale, apariția diabetului tip I, tip II și gestațional, a obezității, a alergiilor și în dezvoltarea neuromotorie.

Informați familia privind necesitatea suplimentării cu vitamina D și a protocolului de administrare.

Sfătuiți părinții asupra stilului de viață, necesitatea expunerii la soare (cu protecție adecvată) și a faptului că reducerea expunerii la soare crește riscul de deficit al vitaminei D și de rahitism carential.

În funcție de situație, informați părinții despre factorii de mediu precum altitudinea, sezonul, timpul zilei, prezența norilor și poluarea care afectează disponibilitatea razelor ultraviolete (UVB). Discutați despre timpul petrecut în aer liber, acoperirea pielii, efectul produselor de protecție solară în răspunsul individual la expunerea la UVB și formarea 25(OH)D la nivelul pielii. (1)

În jurul vârstei de 6 luni, oferiți părinților informații asupra momentului începerii diversificării, alimentele recomandate pentru diversificare, felul în care vor fi introduse alimentele noi, insistând asupra necesității continuării suplimentării cu vitamina D.

În cazul copiilor și adolescenților obezi, consiliați întreaga familie privind stilul de viață sănătos, alimentația și mișcarea în aer liber.

Informați părintele privind importanța calciului alături de vitamina D în mineralizarea osoasă, subliniind faptul că 400 ml de lapte pe zi acoperă necesarul de calciu. (34)

Informați părintele privind necesitatea investigațiilor în anumite situații de risc.

Informați părinții asupra rezultatelor investigațiilor biologice, a înscrierii în limite normale a valorilor parametrilor măsurați și asigurați familia că nivelul de vitamina D este normal atunci când copiii au valori ale

vitaminei D > 50 nmol/L (20 ng/ml). Dacă valorile sunt mai mici situația este discutată în continuare și se va face un plan de acțiune.

Dacă nou-născutul pe care îl evaluați a fost născut prematur, explicați familiei că prematuritatea este un factor de risc pentru deficitul de vitamina D, oferind sfaturi atât privind stilul de viață și importanța expunerii la soare, cât și asupra dozei necesare de vitamina D.

Informați părintele în situația coexistenței unor boli cronice, asupra necesității colaborării interdisciplinare și multidisciplinare.

Antrenați părinții în stabilirea planului de profilaxie și de monitorizare a rezultatelor.

Anexa 12. Întrebări de control pentru evaluarea profilaxiei rahitismului

Sugar

- Ați evaluat modul de naștere
- Ați evaluat modul de alimentație /24 ore: alăptat, formulă de lapte adaptată vârstei, lapte vacă
- Ați evaluat expunerea la soare: cât? când? cum?
- Ați analizat antecedentele personale patologice (vezi factorii de risc)
- Ați depistat factori de risc pentru deficitul de vitamina D
- Ați recomandat dozarea vitaminei D dacă există factori de risc
- Ați examinat clinic copilul în vederea depistării semnelor clinice de rahitism
- Ați solicitat examen radiologic în prezența unor manifestări clinice osoase orientative pentru rahitism
- Ați inițiat sau continuat profilaxia cu 400 UI/zi vitamina D profilactic, dacă sugarul este sănătos
- Ați mărit doza de vitamina D la 1000 UI/zi pentru prematur **în prima lună de viață, indiferent de tipul de lapte utilizat**
- Ați recomandat doze crescute de vitamina D, până la 1000 de unități/zi la copilul cu valori serice ale 25(OH)D < 20 ng/ml.
- Ați monitorizat profilaxia cu vitamina D la fiecare vizită de evaluare, protocol de administrare?

Copilul peste 12 luni

- Ați analizat prin ancheta alimentară și anamneză dacă aportul de vitamina D din alimentație și/sau prin suplimentare asigură doza minimă necesară de 600 UI/zi (15ug). (1)
- Ați evaluat prin ancheta dietetică aportul de calciu
- Ați întrebat familia privind obiceiurile alimentare, de petrecere a timpului în aer liber, expunerea la soare (în concordanță cu obiceiurile și orientarea religioasă a acestora)
- Ați analizat istoricul copilului și dacă are de deficit de vitamina D simptomatic
- Ați identificat factori de risc pentru deficitul de vitamina D
- Ați analizat prezența unor boli cronice: obezitate, boli intestinale, celiachie, HIV, TBC
- Ați stabilit un plan de profilaxie pentru deficitul de vitamina D împreună cu medicul specialist în cazul copilului cu boli cronice
- Ați recomandat dozarea de vitamina 25(OH)D serică în situația identificării unor factori de risc
- Ați stabilit un plan de suplimentare cu vitamina D adaptat riscului de deficit de vitamina D
- Ați implicat întreaga familie, inclusiv copilul, în identificarea factorilor de risc pentru deficitul de vitamina D
- Ați implicat familia în stabilirea planului profilactic
- Ați monitorizat profilaxia cu vitamina D la fiecare vizită de evaluare

Anexa 13. Recomandări asociate calității dovezilor

Grad recomandare	Nivelul dovezii	Tipul studiului	Calitatea dovezii (putere)
A	1	1.a sinteza sistematică 1.b studiu clinic randomizat 1.c studiu tip toți sau niciunul	întă
B	2	2. a sinteza sistematică a unor studii de cohortă 2.b studii de cohortă individuală 2.c studii ecologice	moderată
B	3	3.a sinteza sistematică a unor studii caz martor 3.b caz martor individual	moderată
C	4	Serii de cazuri Studii caz martor de calitate slabă Studii de cohortă	Putere slabă
D	5	Opinia expertului Cercetare preclinică Studii neconcludente	Putere slabă

Tabel adaptat după:

Cristian Băicuș, Larisa Pinte, Laura Elena Stoichițoiu, Paul Bălănescu, Adaptat după Medicina bazată pe dovezi-cum înțelegem studiile, Ed. Medicală 2022, pag. 42-43

Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., Thornton, H., Goddard, O., Hodgkinson, M., The Oxford 2011 Table of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Listă de tabele

Tabel 1. Doza de vitamina D la nou-născutul la termen cu factori de risc și nivelul 25(OH)D

Tabel 2. Doza de vitamina D la prematur asociată nivelului 25(OH)D (prematur sub 32 săptămâni, cu greutatea la naștere sub 1000g și cu alimentație parenterală totală sub 2 săptămâni)

Lista de anexe

Anexa 1. Factorii de risc pentru deficitul de vitamina D pe grupe de vârstă

Anexa 2. Aportul recomandat de calciu și vitamina D la copilul sănătos

Anexa 3. Surse alimentare de vitamina D

Anexa 4. Noțiuni de gastrotehnice

Anexa 5. Necesarul de calciu la copil în funcție de vârstă

Anexa 6. Surse alimentare de calciu

Anexa 7. Surse alimentare de fosfor

Anexa 8. Necesarul de fosfor în funcție de vârstă

Anexa 9. Manifestările clinice, biochimice și radiologice ale rahitismului

Anexa 10. Diagnosticul radiologic de rahitism – scor Thacher

Anexa 11. Mesaje educaționale pentru părinți

Anexa 12. Întrebări de control pentru evaluarea profilaxiei rahitismului

Anexa 13. Recomandări asociate calității dovezilor

BIBLIOGRAFIE

1. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker B, Thacher T, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutrition rickets. *Pediatrics* (Santiago). 2016;56(1):60–3.
2. Mughal MZ. Rickets. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(4):291–9.
3. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency : an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. 2008;(table 1):581–4.
4. Callaghan AL, Moy RJD, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. 2006;606–8.
5. Ministerul Sănătății. ORDIN nr. 1.240 din 9 august 2019. *Monit Of nr 773 din 24 Sept 2019 Data*. 2019;(1):1–14.
6. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23–54.
7. Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K. Role of Clothes in Sun Protection. 160.
8. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency : Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. 2021;
9. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF. Kinetic and Thermodynamic Studies of the Conversion of Previtamin Ds to Vitamin D₃ in Human Skin * I “. *J Biol Chem*. 1993;268(20):14888–92.
10. Progress M, Holick MF. Vitamin D Deficiency. 2007;266–81.
11. Chatterjee D, Gupta V, Sharma V, Sinha B, Samanta S. A reliable and cost effective approach for radiographic monitoring in nutritional rickets. *Br J Radiol*. 2014;87(1036):1–6.
12. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R, Al BET. Calcium Accretion in Girls and Boys During Puberty : A Longitudinal Analysis. 2000;15(11):2245–50.
13. Heaney RP, Dowell MS, Rafferty K, Bierman J. Bioavailability of the calcium in fortified soy imitation milk, with some observations on method 1 – 3. 2018;(March):1166–9.
14. Health H, Weaver CM, Heaney RP, Temple NJ, Wilson T, Jacobs DR, et al. Calcium in human health. Weaver CM, Heaney RP, editors. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2006.
15. Wigertz K, Palacios C, Jackman LA, Martin BR, McCabe LD, McCabe GP. Racial differences in calcium retention in response to dietary salt in adolescent girls 1–3. 2018;(June).
16. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet 1–3. 2018;70(March):1–6.
17. World Health Organization (WHO). Nutritional rickets, a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. 2019.
18. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. 2019;25:1–23.
19. Kumar P, Goyal JP. Effect of Vitamin D Supplementation in the Prevention of Recurrent Pneumonia in Under-Five Children – Correspondence 2. *Indian J Pediatr*. 2020;87(10):878.
20. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2019;23(2):1–44.

21. Özkan B. Nutritional rickets. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(4):137–43.
22. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects vitamin D analogs. 2022;365–408.
23. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
24. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age : consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. 2018;1–40.
25. Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch A, Molgaard C, Shamir R, Turck D, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. 2013;56(6):692–701.
26. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1132–41.
27. Ognean ML, editor. Alimentația enterală a nou-născutului prematur. Asociația de Neonatologie din România; 2011.
28. Leanne M. Ward MD, Isabelle Gaboury MSc, Moyez Ladhani MD SZMP. Vitamin D–deficiency rickets among children in Canada Leanne. 2007;177(5):8.
29. Munns CF, Geddes J, Cherian S. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children : an Australian. 2012;18(July 2007):466–8.
30. Wagner CL, Greer FR, Nutrition C, Care P. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and.
31. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):781–4.
32. Ognean ML, editor. Alimentația nou-născutului la termen sănătos. Asociația de Neonatologie din România; 2009.
33. Webb AR, Engelsen O. Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a Healthy Vitamin D Status. 2006;25(29):30–3.
34. Ioan R, Matei D, Moldovanu F, Nanu M. Protocoale pentru Profilaxia Anemiei și Rahitismului la Copil. 2010th ed. București: Ministerul Sănătății, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu”; 2010.
35. Strand MA, Perry J, Jin M, Tracer DP, Fischer PR, Zhang P, et al. Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. 2007;202–9.
36. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res*. 2013;74(5):552–6.
37. Department for Health and Ageing G of SA. South Australian Paediatric Clinical Practice Guidelines Vitamin D Deficiency in Children.
38. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701.
39. Rutstein R, Downes A, Zemel B, Schall J, Stallings V. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection q. *Clin Nutr [Internet]*. 2011;30(5):624–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.02.005>
40. Brian Wharton NB, Rickets. Rickets. *Bone Miner Man*. 2005;362:39–44.
41. Olukotun O, Seal N. A Systematic Review of Dietary Assessment Tools for Children Age 11 Years

- and Younger. *Infant, Child, Adolesc Nutr.* 2015;7(3):139–47.
42. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del, Dietary R, Intakes R, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* National Academies Press; 2011.
 43. *Food Sources of Vitamin D, Dietary Guidelines for Americans* [Internet]. Available from: <https://www.dietaryguidelines.gov/resources/2020-2025-dietary-guidelines-online-materials/food-sources-select-nutrients/food-sources>
 44. National Institute of Health. *Vitamin D Health Professional Fact Sheet* [Internet]. Nih. 2016. p. 1–14. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h1%0Ahttps://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
 45. <https://www.lifehack.org/496827/10-foods-highest-in-vitamin-d-that-you-should-include-in-your-diet>
 46. Modificări fizico-chimice suferite de nutrienții din alimente în timpul depozitării și procesării termice. Camelia Chircă, Oana Cristina Croitoru, Magdalena Mititelu. First published: 23 noiembrie 2020. Editorial Group: MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26416/Farm.197.6.2020.4531 <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/farmacist-ro/modificari-fizico-chimice-suferite-de-nutrientii-din-alimente-in-timpul-depozitarii-si-procesarii-termice-id-4031-cmsid-62>
 47. World Health Organization (WHO). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition* [Internet]. 2005. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
 48. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. *Kids and Their Bones: A Guide for Parents.* 2018;NIH Public. Available from: http://www.niams.nih.gov/health_info/bone/bone_health/juvenile/default.asp
 49. Office of Dietary Supplements (ODS). *Calcium — Health Professional Fact Sheet.* National Institute of Health. 2019. p. 1–11.
 50. *Phosphorus: What It's For, Where It's Found, and Diet Benefits* [Internet]. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins-and-supplements/what-is-phosphorus#1>
 51. Myhre, J. and Sifris D. *Phosphorus: Benefits, Side Effects, Dosage, and Interactions* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.verywellhealth.com/phosphorus-health-benefits-4589810>
 52. <https://www.verywellhealth.com/phosphorus-health-benefits-4589810>
 53. Madell R, Debra DS. *Phosphorus in Your Diet* [Internet]. Healthline. 2015. Available from: <https://www.healthline.com/health/phosphorus-in-diet>
 54. Dimitri P, Bishop N. *Rickets.* *Paediatr Child Health (Oxford).* 2007;17(7):279–87.
 55. Thandrayen K, Pettifor JM. *Maternal vitamin D status: Implications for the development of infantile nutritional rickets.* *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010;39(2):303–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.006>
 56. Dan Moraru, Evelina Moraru, Laura Bozomitu BAS. *Rahitismul carențial la copil – o continuă provocare.* *Rev. Română Pediatr.* 2008;LVII(3):202–13.
 57. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR. *Global dietary calcium intake among adults : a systematic review.* 2017;
 58. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. *Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium.* *PLoS One.* 2017;12(2):1–15.
 59. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM. *Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children.* *J Pediatr.* 2000;137(3):367–73.
 60. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. *Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-*

mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(27):9637–42.

61. Lakkappa L, Abraham RN, Savio CD. Subclinical rickets among children visiting a tertiary care hospital. Int J Contemp Pediatr. 2018;5(4):1555.
62. Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC, Clinic M, et al. Radiographic Scoring Method for the Assessment of the Severity of Nutritional Rickets. J Trop Pediatr [Internet]. 2000;46(June). Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/bf87/0c0e401c9aac7ee23ffa0a3eb68ee990cd71.pdf>
63. Cristian Băicuș, Larisa Pinte, Laura Elena Stoichițoiu, Paul Bălănescu, Adaptat după Medicina bazată pe dovezi-cum înțelegem studiile, Ed. Medicală 2022 pag. 42-43
64. Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., Thornton, H., Goddard, O., Hodgkinson, M., The Oxford 2011 Table of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

