

SILVIA FOCA, NINEL REVENCO

## EVALUAREA STATUTULUI METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU MALADII REUMATICE PRIN APRECIEREA 25-OH VITAMINEI D TOTALE ÎN SER

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departament Pediatrie*

### SUMMARY

#### EVALUATION OF BONE METABOLISM STATUS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES THROUGH THE ASSESSMENT OF THE TOTAL SERUM 25-OH VITAMIN D

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, chronic rheumatic diseases in children

**Introduction.** As a consequence of the chronic inflammatory process, children with rheumatic conditions can present with both - variable degree of joint pain and limitation of the range of motion, the last one, sometimes being followed by ankylosis.

**Aim:** Assessment of serum level of 25-OH vitamin D in children with rheumatic conditions and glucocorticosteroid treatment (GCS).

**Material and methods:** Twenty four (24) children with confirmed rheumatic conditions treated with systemic glucocorticosteroids were included in the study. All the patients received GCS, with an average duration of 28,02±27,74 months. The assessment of 25-OH vitamin D was done through immunoenzymatic assay.

**Results:** The average value of total serum 25-OH vitamin D in children included in the study was 14,57±5,66 ng/ml. Suboptimal level was detected in 51,72% of children (range 20-50 ng/ml). Importantly, in children with juvenile idiopathic arthritis average level of vitamin D was 135±63,87ng/ml. Patients with connective tissue diseases had an average level of total serum vitamin D of 12,44 ±5,25 ng/ml.

**Conclusions:** These findings could serve as a base for recommendations aiming the prevention of vitamin D deficiency in patients with chronic rheumatic conditions.

### РЕЗЮМЕ

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЛАНСА МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОСРЕДСТВОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО СЫВОРОТОЧНОГО ВИТАМИНА Д

**Ключевые слова:** идиопатический ювенильный артрит, витамин Д, хронические ревматологические заболевания, дети.

**Введение:** Как следствие хронического воспалительного процесса, дети с ревматологическими заболеваниями могут иметь жалобы, как на суставную боль разной интенсивности, так и на ограничения движения в суставе. Последнее, может вести к анкилозу.

**Цель:** оценить сывороточный уровень общего витамина Д у детей с ревматологическими заболеваниями, которые получают лечение глюкокортикостероидами (ГКС).

**Материал и методы:** Обследованы двадцать четыре (24) ребенка с подтвержденными ревматологическими заболеваниями, которые получают лечение системными глюкокортикостероидами. Все пациенты получали

ГКС, со средней продолжительностью 28,02±27,74 месяцев. Оценка витамина Д была выполнена иммуноферментным методом.

**Результаты:** Средний показатель общего витамина Д у детей включенных в исследование был 14,57±5,66 нг/мл. Недостаточный уровень был выявлен у 51,72% детей (интервал 20-50 нг/мл). Дети с ювенильным артритом имели средний уровень витамина Д 135±63,87 нг/мл. Пациенты с заболеваниями соединительной ткани имели уровень витамина Д 12,44 ±5,25 нг/мл.

**Вывод:** Эти данные могут послужить основой для рекомендаций по предотвращению дефицита витамина Д у пациентов с хроническими ревматологическими заболеваниями.

**Introducere.** La descoperirea sa, acum un secol, vitaminei D i-a fost atribuit rolul de vitamină, fapt care a perturbat și a subestimat importanța biologică a acesteia [1]. 1,25 (OH) 2D, acum cunoscut sub numele de hormonul D, este un hormon steroid pleiotropic similar altor hormoni steroidieni, cu efecte biologice multiple: rol major în reglarea homeostaziei calciului și a turnoverului osos, având proprietăți antiproliferative, prodiferențiere, antibacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatoare la nivel celular și tisular [2, 3].

Se recomandă diferențierea colecalciferolului (numit în mod obișnuit vitamina D, un compus precursor nutritiv) de 1,25 (OH) vitamina D. Se consideră că 1,25 (OH) vitamina D este forma hormonală sintetizată după un proces biochimic complex cu propriul control endocrin, paracrin și autocrin [4,5]. Definiția de „hormon” presupune o substanță chimică produsă într-o parte a corpului care stimulează activitatea funcțională într-o altă parte a corpului [6], ori ceea ce numim vitamina D nu îndeplinește criteriile de definire a vitaminelor, ci mai degrabă cele pentru un hormon. Efectele anti-proliferative, pro-diferențiere, anti-bacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatoare ale 1,25 (OH)-vitamina D sunt descrise în literatura de specialitate confirmate în cercetările clinice efectuate. Descoperirea că agoniștii receptorilor vitaminei D au proprietăți imunomodulatoare și anti-tumorale au determinat cercetătorii să investigheze posibilitatea ca acești agoniști să fie folosiți ca agenți terapeutici pentru diverse maladii oncologice și autoimune [7,8].

Rezultatele unor studii clinice randomizate au susținut importanța și necesitatea suplimentării cu vitamina D la copiii cu diverse maladii reumatice [10,11,12]. O meta-analiză realizată de Nisar și colaboratorii săi [10] pune în evidență dovezi cu privire la importanța vitaminei D în Artrita juvenilă idiopatică, rezumând datele din 19 lucrări care au susținut în mare măsură beneficii pozitive. Robinson et al [11] în studiul referitor la prevenirea aterosclerozei în lupusul eritematos sistemic la copii a constatat că deficiența de vitamina D este comună în lupusul pediatric și în mod independent asociat cu titrul înalt al proteinei C reactive și un risc crescut de boli cardiovasculare. În cele din urmă, Holick a revizuit recomandările recente și ghidurile clinice [12] și a sugerat că suplimentarea cu vitamina D cu până la 2000 UI pare a fi în siguranță și bine tolerată la copiii cu boli cronice.

O perioadă îndelungată de timp s-a considerat că reglarea homeostaziei calciului și efectul major asupra turnoverului osos au fost singurele roluri cruciale ale 1,25 (OH) vitamina D, fapt pentru care a fost considerat o vitamină critică cu rol major asupra metabolismului osos. Este cunoscut faptul că toate celulele derivate din monocite-macrofage, inclusiv cele prezente în țesuturi și diverse epitelii sunt capabile să exprime 1α-hidroxilază pentru a sintetiza local calcitriolul, dacă există o disponibilitate a 25 (OH) D ca substrat [13]. Hormonul D sintetizat poate acționa asupra celulelor și a țesuturilor în mod autocrin sau paracrin, servind ca legătură între stimuli extracelulari și răspunsul genomic al celulelor [14].

S-a dovedit că hormonul 1α 25 (OH) 2D are rol potențial de reglator genetic și epigenetic. Aceasta ar putea fi o explicație pentru posibilul rol patogenetic al nivelului scăzut de vitamina D în maladiile mediate imun [15, 16]. Folosind același model de semnalizare, 1,25 (OH) 2D, local produs în țesuturi, își exercită efectele asupra mai multor celule imune, inclusiv macrofage, celule dendritice, celule T și B. 1,25 (OH) 2D induce, de asemenea, proliferarea monocitelor și producerea interleukinei-1 (IL-1) și a catelicidinei (o peptidă antimicrobiană) de către macrofage, contribuind astfel la răspunsul imun înăscut [17, 18]. Totodată, 1,25 (OH) 2D scade maturizarea celulelor dendritice, scade producerea IL-12 și induce producția de IL-10. În celulele T, 1,25 (OH) 2D scade producția de IL-2, IL-17 și interferon-γ (IFNγ) și atenuează activitatea citotoxică și proliferarea celulelor T CD4 + și CD8 + [19]. În cele din urmă, 1,25 (OH) 2D blochează proliferarea celulelor B, diferențierea celulelor plasmocitare și a producției de imunoglobuline [20].

1,25 (OH) 2D exercită efectele cruciale ale multor proteine și celule imunoregulatorie [21]. Unele dintre ele sunt recunoscute ca fiind posibili factori imunitari cauzali cu rol în dezvoltarea maladiilor reumatice la copii. Datorită capacității dovedite a vitaminei D de a induce răspuns imun tolerogen, îmbunătățirea funcției celulelor B și T și a răspunsului imun înăscut, o deficiență sau insuficiență a titrului vitaminei D poate fi o cauză sau un factor de risc al bolilor reumatice la copii [22]. Deoarece acest hormon afectează în mod direct sistemul imun și metabolismul osos, importanța lui și rolurile sale potențiale nu ar trebui neglijate de către specialiști multidisciplinari.

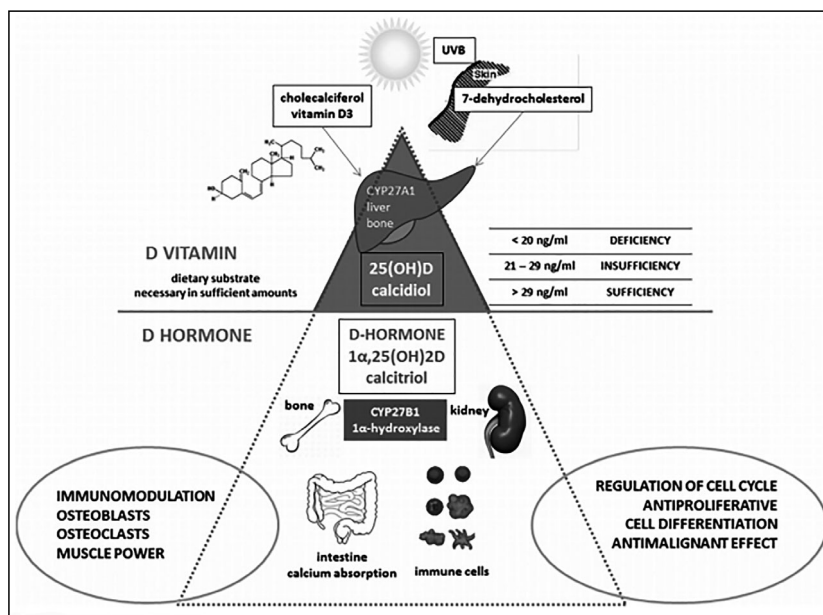


Fig. 1. Estimarea nivelului vitaminei D

În mod normal, copiii și adolescenții trebuie să atingă peak-ul de masă osoasă până la vârsta de 18 ani, pentru a trece pragul de maturitate cu o masă osoasă optimă, reducând astfel riscul de a dezvolta osteoporoza la vârsta timpurie a adultului [23]. Natura inflamatorie a maladiilor reumatice poate reduce capacitatea de atingere a masei osoase optime la copii cu boli reumatice cu debut în copilărie, datorită inflamației, durerii, diminuarea activității fizice și a altor factori, iar necesitatea utilizării glucocorticoizilor în tratamentul bolilor reumatice pediatrice prezintă un factor de risc suplimentar pentru pierderea masei osoase în perioada copilăriei și adolescenței [24,25]. Studiile clinice au demonstrat că copiii cu artrită juvenilă idiopatică, cu lupus eritematos sistemic, cu dermatomiozită și alte maladii reumatice au un risc înalt pentru fracturi [26]. Glucocorticoizii pot avea un efect regulator privind metabolismul vitaminei D care, în prezența nivelului scăzut de vitamina D, afectează negativ turnoverul osos [27, 28].

Interesul și cunoștințele față de rolul vitaminei D în artrita juvenilă idiopatică a crescut în ultimul deceniu, iar deficiența sau insuficiența ei a fost considerată ca determinant important al bolii [28]. Un studiu efectuat de Pelajo și alții [29], de apreciere a titrului vitaminei D în ser la copii cu AJI, a determinat deficiența de vitamina D ( $\leq 19$  ng/ml) în 13% cazuri și insuficiența (20–29 ng/ml) a vitaminei D la 42% dintre pacienții cu AJI, inclusiv la cei care au fost suplimentați. Aceiași autori nu au găsit nicio asocieră a nivelului 25 (OH) D cu gradul de activitate a bolii (prin determinarea JADAS-27), cu excepția unui subgrup de AJI nou-debutant care a avut o corelație negativă nesemnificativă. Date adiționale referitoare la titrul 25 (OH) D în ser și influența asupra activității bolii au fost furnizate de o publicare recentă a lui Stagi S și colaboratorii [30]. Aceștia au confirmat reducerea semnificativă a nivelului seric al 25 (OH) D la pacienții cu AJI. În studiul lor, pacienții cu boală activă

și/sau recidive frecvente au prezentat un titru redus semnificativ al 25 (OH) D, comparativ cu pacienții fără boală activă sau rafale rare. Alte două studii [31, 32] au demonstrat faptul că procentul de absorbție a calciului este suboptimal la copiii cu AJI, iar suplimentarea cu vitamina D (2000 UI) a dus la creșterea titrului seric al 25 (OH) D și normalizarea nivelului de calciu seric chiar și fără suplimentarea calciului.

Pierderi urinare ale 25 (OH) D și ale proteinei de legătură a vitaminei D (vitamin D binding protein) ar putea fi un motiv pentru statutul scăzut al vitaminei D la pacienții cu lupus pediatric [33]. Robinson și echipa sa au raportat un deficient al vitaminei D la copiii cu lupus eritematos sistemic, o relație invers proporțională între nivelul 25 (OH) D și proteinurie, și o asocieră cu glomerulonefrită proliferativă la copiii cu lupus eritematos sistemic [34]. În plus, s-a determinat că copiii cu lupus eritematos sistemic cu titrul seric al 25 (OH) D  $\geq 20$  ng/ml au prezentat progresarea grosimii medii a intimei carotidei după tratament cu atorvastatină timp de 3 ani, ceea ce sugerează că deficitul vitaminei D poate contribui la creșterea inflamației și a riscului cardiovascular [35].

**Material și metodă.** A fost efectuat un studiu prospectiv de cercetare a statutului metabolismului osos prin prisma aprecierii nivelului seric al 1,25 (OH) vitamina D totală la copii cu maladii reumatice cronice, care au primit tratament cu GCS, cu evaluarea dinamică a valorilor 1,25 (OH) vitamina D la momentul T0, T1 (3 luni) pe fondal de administrare per os a vitaminei D+K2. Studiul s-a desfășurat pe parcursul anului 2019, în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Reumatologie. Cercetării au fost supuși 30 de copii cu maladii cronice reumatice, divizați în 4 loturi de cercetare: lot I - copii cu artrită juvenilă

idiopatică (AJI) forma sistemică, lot II - copii cu AJI forma poliarticulară, lot III - copii cu AJI forma oligoarticulară, lot IV - copii cu alte maladii reumatice (lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, vasculită sistemică).

Criteriile de includere în studiu au fost: copii cu maladii reumatice cronice supuși tratamentului cu glucocorticoستيروizi (GCS), acordul de participare în cercetare. Criterii de excludere au fost: copii cu maladii reumatice cronice care nu au primit tratament cu GCS, refuzul pacientului de participare binevolă în cercetare. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat utilizând Microsoft Excel 2016 și SPSS 20. Rezultatele sunt exprimate ca valori medii ± deviație standard pentru variabilele parametrice, iar pentru cele categoricale în procente. Pentru analiza corelației s-a aplicat testul Pearson. Valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistic semnificative.

1,25 (OH) vitamina D totală a fost apreciată în serul sanguin, test cantitativ, probele fiind colectate matinal, pe nemâncate, fiind analizate prin metoda imunoenzimati-

că, folosind echipamentul Abbott Architect c8000. Valorile de referință stabilite pentru 1,25 (OH) vitamina D totală au cuprins intervalele:  $<10$  ng/ml - deficit sever, 10-19 ng/ml - deficit moderat, 20-50 - nivel optimal.

Tuturor copiilor din lotul de studiu le-a fost administrată vitamina D3+K2 în doza de 1500 UI zilnic, într-o singură priză, timp de 3 luni de zile.

**Rezultate și discuții.** În studiu au fost incluși 30 de copii cu maladii cronice reumatice, care au primit tratament cu GCS. Din ei, 22 (73,33%) de copii au fost cu AJI, 4 (13,33%) copii cu lupus eritematos sistemic (LES), 2 (6,66%) copii cu vasculită sistemică, 1 (3,33%) copil cu dermatomiozită juvenilă și 1 (3,33%) copil cu boala mixtă a țesutului conjunctiv (fig. 2).

La repartizarea cazurilor pe grupe de sexe am remarcat o prevalență a sexului feminin 56,66% (17 fete), comparativ cu cel masculin - 43,33% (13 băieți), statistic nesemnificativ ( $p > 0,05$ ) (fig. 3).

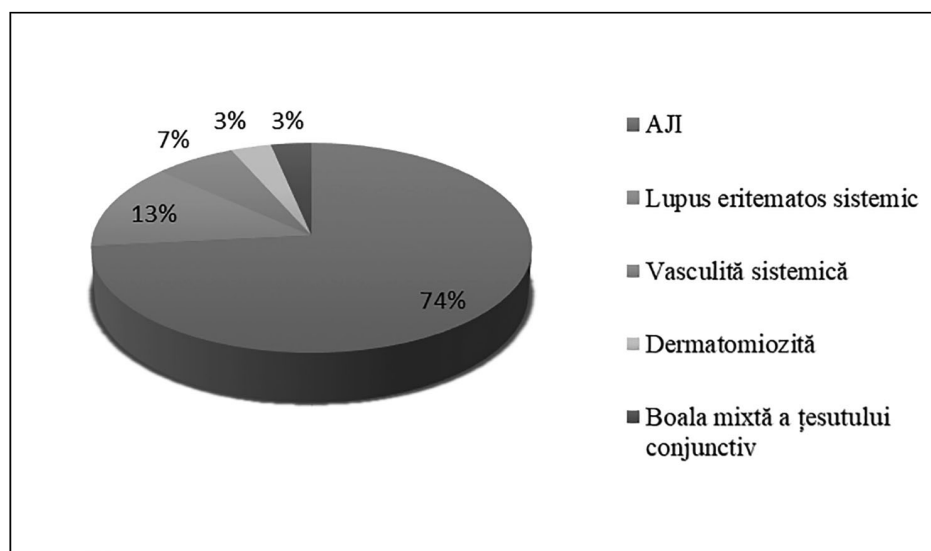


Fig. 2. Distribuția copiilor conform maladii reumatice

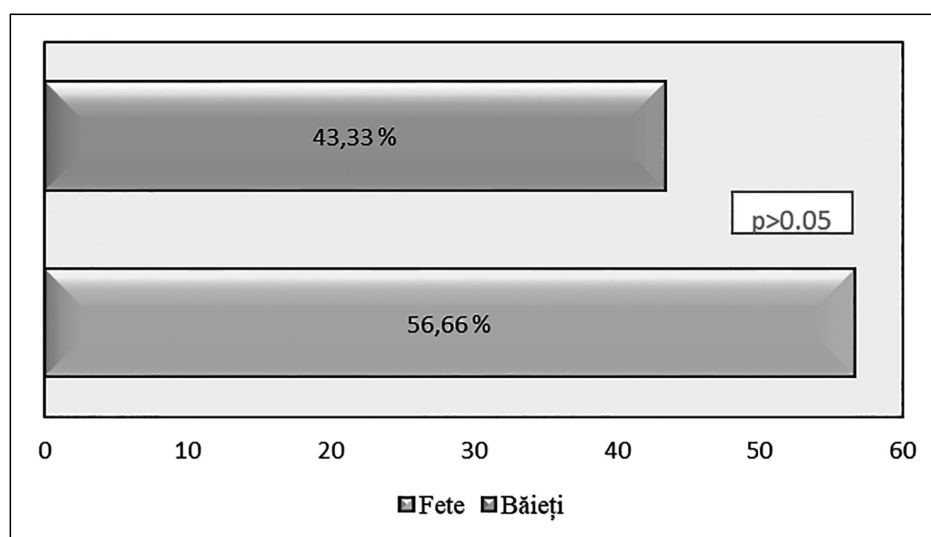


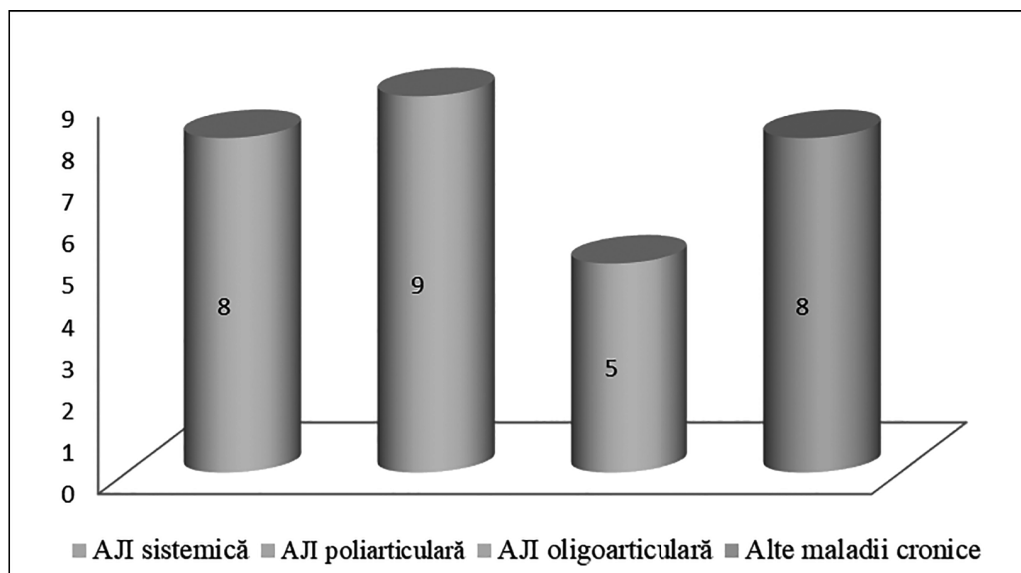
Fig. 3. Distribuția copiilor pe sexe

Vârsta medie pe lotul general de studiu a constituit 144,83±61,08 luni, variind între 26 și 219 luni. La fete vârsta medie a fost 142,38±66,06 luni, iar la băieți a fost 148,03±56,36 luni. Din punctul de vedere al maladiei cronice, am distribuit copiii în 4 loturi de studiu: lot I - copii cu AJI forma sistemică (n = 8), lot II - AJI forma poliarticulară (n = 9), lot III - AJI forma oligoarticulară (n = 5), lot IV - alte maladii reumatice (n = 8), fig. 4.

Analiza vârstei medii pe loturile de studiu nu a notat diferențe statistice, (p > 0,05). Astfel, vârsta medie a copiilor din loturile de studiu au cuprins intervale

**Tabelul 2. Durata tratamentului GCS la copiii cu maladii reumatice în dependență de tipul maladiei**

Parametri	AJI sistemică, n = 8	AJI poliarticulară, n = 9	AJI oligoarticulară, n = 5	Alte maladii cronice, n = 5
Durata medie, luni	33,13±21,72	40,83±36,54	9,20±16,68	20,25±21,64
Maximum (luni)	58,0	90,0	39,0	58,0
Minimum (luni)	3,0	1,5	1,0	3,0



**Fig. 4. Distribuția loturilor de cercetare**

variaționale de la 89,81 luni până la 170,51 luni. Copiii cu forma sistemică a AJI au avut vârsta medie 132,51±61,34 luni, cei cu AJI poliarticulară – 163,52±61,34 luni, copiii cu AJI oligoarticular – 89,81±61,14 luni și copiii cu alte maladii reumatice cronice – 170,51±46,78 luni (tab. 1).

**Tabelul 1. Distribuția parametrilor vârstei la copiii cu maladii reumatice**

Parametri	AJI sistemică (n=8)	AJI poliarticulară (n=9)	AJI oligoarticulară (n=5)	Alte maladii cronice (n=8)
Vârsta medie (luni)	132,51±57,37	163,52±61,34	89,81±27,34	170,51±46,78
Maximum (luni)	214	219	186	205
Minimum (luni)	68	58	26	62

În vederea descrierii mai ample a pacienților cu maladii reumatice, am analizat durata tratamentului GCS, criteriu major de includere a pacienților la această etapă de studiu. În dependență de sex, fetițele au prezentat o durată mai mare de administrare a tratamentului GCS 34,03±30,46 de luni, comparativ cu băieții – 20,15±22,46 de luni, valori ce au variat între 6,23 și 90 de luni.

Rezultatele din tabelul de mai sus au redat panoramic în cifre durata medie a tratamentului cu GCS, din care putem constata faptul că timpul cel mai mare de administrare a GCS îl prezintă copiii cu forma poliarticulară a AJI – 40,83±36,54 de luni, urmată de forma sistemică a AJI – 33,13±21,72 luni, urmate de copii cu alte maladii reumatice cronice – 20,25±21,64 de luni. Cu durata cea mai scurtă au fost copiii cu AJI oligoarticulară – 9,20±16,68 de luni, date fără sensibilitate statistică (p > 0,05).

Cu scopul de a preciza importanța aprecierii 1,25 (OH)-vitaminei D totale în procesul dereglării mineralizării osoase (DMO) la copii cu maladii reumatice cronice și în special la copiii supuși tratamentului cronic cu GCS, am stabilit analiza valorilor obținute ale 25 (OH)-vitaminei D totale în dependență de pragurile standart stabilite. Astfel, sinteza valorilor obținute ale 25 (OH) – vitaminei D totale (T0, T1) în cadrul studiului nu au prezentat sensibilitate statistică, dar au prezentat valoare paraclinică dinamică la intervalul T1. Prin presupunere, dacă intervalul dintre T0 și T1 ar fi fost 6 luni și mai mult, rezultatele ar fi putut, probabil, avea valoare statistică semnificativă. Datele redată în figură reprezintă scorul mediu în grupul de fete 14,53±5,87 ng/ml și băieți – 14,62±5,61 ng/ml, cu intervale variaționale 1,03-28,50. În dependență de ma-

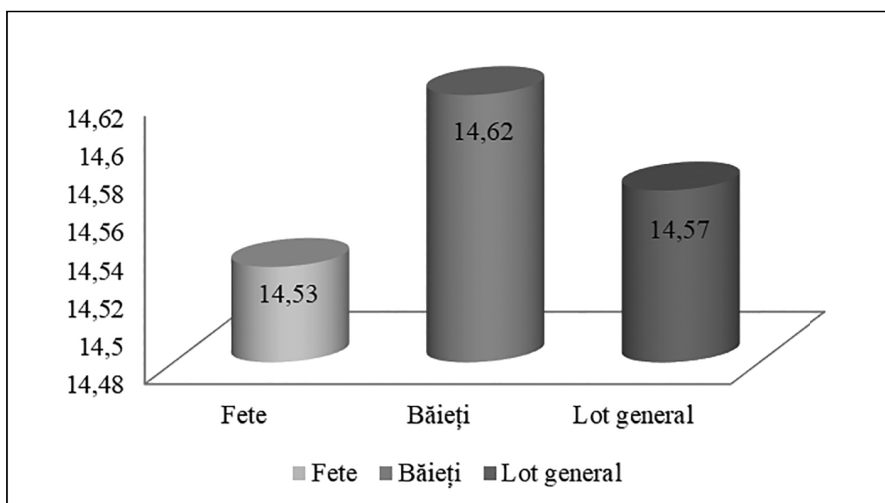


Fig. 5. Valori medii ale 25 (OH)- vitaminei D totale în dependență de sexe

lădia cronică reumatică, valorile medii ale 25 (OH)-vitaminei D totale au variat între 12,44 și 17,45 ng/ml, valori ce denotă o deficiență a vitaminei D. Copiii care au prezentat alte maladii reumatice cronice au prezentat valori mai scăzute ale titrului 25 (OH) – vitaminei D totale –  $12,44 \pm 5,25$  ng/ml, comparativ cu copiii cu forma poliarticulară a AJI –  $13,47 \pm 4,51$  ng/ml, copii cu AJI forma oligoarticulară –  $15,34 \pm 6,31$  ng/ml și un titru mai înalt prezentând copiii cu AJI forma sistemică –  $17,45 \pm 6,52$  ng/ml ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 3. 1,25 (OH) – vitaminei D totală la copii în dependență de maladia reumatică

25(OH)-vitamina D totală, ng/ml	AJI forma sistemică, n = 8	AJI forma poliarticulară, n = 9	AJI forma oligoarticulară, n = 5	Alte maladii cronice, n = 8
Media	$17,45 \pm 6,52$	$13,47 \pm 4,51$	$15,34 \pm 6,31$	$12,44 \pm 5,25$
Maximum	28,50	18,50	24,70	22,10
Minimum	9,0	7,0	10,0	8,40

Am analizat repartitia copiilor în dependență de rezultatele titrului 1,25 (OH)- vitaminei D totale conform intervalelor de referință comparând loturile de studiu. Rezultatele obținute denotă că 4 (50%) copii care au prezentat alte maladii cronice reumatice au etalat valori ale vitaminei D totale sugestive pentru deficit sever, urmat de 2 (25%) copii cu forma poliarticulară a AJI și 1 (12,5% copil) cu forma sistemică a AJI. 55% din copiii lotului general de studiu ( $n = 30$ ) au prezentat valori ale vitaminei D totale sugestive deficitului moderat: 6 (75%) copii cu AJI forma poliarticulară, 4 (80%) copii cu AJI forma oligoarticulară, 3 (37,5%) copii cu forma sistemică a AJI și 3 (37,5%) copii cu alte maladii cronice,  $p > 0,05$  (tab. ). Nivel optimal al vitaminei D totale au prezentat doar 20,7% din copiii lotului general de studiu ( $n = 30$ ), dintre care 4 (50%) din copiii cu AJI forma sistemică, 1 (20%) copil cu AJI forma oligoarticulară și 1 (12,5%) copil cu alte maladii reumatice.

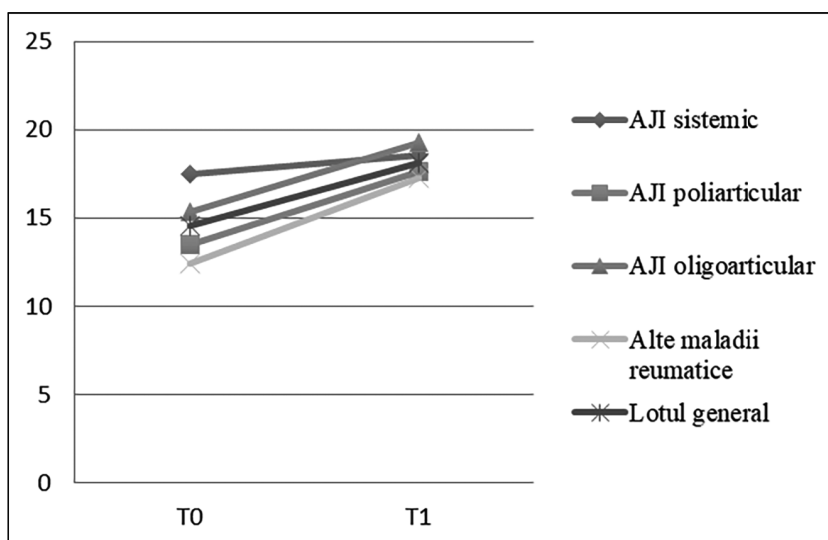


Fig. 6. Dinamica titrului 1,25 (OH) vitaminei D totale la interval T0-T1

**Tabelul 4. Repartiția copiilor din loturile de studiu în dependență de intervalul de referință al 1,25 (OH)-vitaminei D totale la T0**

Loturile de studiu, nr. copii, %	Deficit sever <10 ng/ml	Deficit moderat 10-19 ng/ml	Nivel optimal 20-50 ng/ml
AJI sistemică	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)
AJI poliarticulară	2 (25%)	6 (75%)	0 (0%)
AJI oligoarticulară	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
Alte maladii reumatice	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)
Lotul general	7 (24,1%)	16 (55,2%)	6 (20,7%)

La etapa următoare a studiului, 12 din cei 25 de copii care au prezentat deficit sever sau moderat al vitaminei D totale au fost supuși tratamentului cu vitamina D3+K2. În cele ce urmează, am fost interesați să urmărim dinamica titrului 1,25 (OH)-vitaminei D totale după administrarea orală a vitaminei D3+K2 în doza de 1500 UI la acești copii, timp de 3 luni (T1) în toate loturile de studiu, tratamentul cu GCS nefiind suspendat. Pe fundal de monitorizare s-a atestat creșterea valorilor 1,25 (OH)-vitaminei D totale în toate loturile de studiu, atingând nivelul suboptimal.

Astfel, dinamică pozitivă vădită au prezentat copiii cu AJI forma oligoarticulară, valorile vitaminei D totale cărora au sporit de la 15,34 la 19,25 ng/ml, copiii cu AJI forma poliarticulară, unde valorile au crescut de la 13,47 la 17,60 ng/ml și copiii cu alte maladii reumatice care au prezentat valori progresive de la 12,44 la 17,25 ng/ml (fig. 6).

Distribuția copiilor la T1 de aprecierea a 1,25 (OH)-vitaminei D totale în dependență de intervalul de referință a relevat faptul că 75% din copii care au fost testați s-au încadrat în intervalul de deficit moderat al vitaminei D, iar 25 % din copiii au obținut nivele optime după administrarea orală a vitaminei D3+K2,  $p > 0,05$  (tab. 5).

**Tabelul 5. Repartiția copiilor din loturile de studiu în dependență de intervalul de referință al 1,25 (OH) -vitaminei D totale la T1**

Loturile de studiu, nr. copii, %	Deficit sever <10 ng/ml	Deficit moderat 10-19 ng/ml	Nivel optimal 20-50 ng/ml
AJI sistemică	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
AJI poliarticulară	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
AJI oligoarticulară	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Alte maladii reumatice	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Lotul general	0 (0%)	9 (75%)	3 (25%)

**Concluzii.** Analiza multilaterală a materialului obținut a determinat valori scăzute a 1,25 (OH) vitaminei D la copii cu maladii cronice reumatice supuși tratamentului cronic cu glucocorticosteroizi. Valorile serice ale 1,25 (OH) vitaminei D totale au prezentat sensibilitate la suplimentarea orală cu vitamina D3+K2.

Din cauza bolii inflamatorii cronice și a efectelor medicamentoase (glucocorticosteroizi), copiii cu boli reumatice au nevoie de suplimentare cu vitamina D3+K2 per os în doza de 1500 UI pentru a obține efectul imunomodulator și beneficiul epigenetic, minimalizând fragilitatea osoasă și atenuând procesul de hiperactivare imună.

## BIBLIOGRAFIE

- All Nobel Prizes in Physiology or Medicine - Nobelprize.org [http:// www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/].
- Casimir Funk. The etiology of the deficiency diseases. Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. J State Med. 1912; 20:341-68.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2011;11:84-7.
- Hammes SR. The further redefining of steroid-mediated signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):21680-2170.
- Haussler MR et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the „Fountain of Youth” to mediate healthful aging. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121:88-97.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity new etiological and therapeutical considerations. Ann Rheum Dis. 2007;66:1137-42.
- De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80:1689S-96.
- Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. Ann N Y Acad Sci. 2014;1317:47-56.
- Arkema EV, Hart JE, Bertrand KA, Laden F, Grodstein F, Rosner BA, Karlson EW, Costenbader KH. Exposure to Ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study. Ann Rheum Dis. 2013;72:506-11.
- Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Östörhave AJK. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin Rheumatol. 2013;32(6):729-34.
- Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Schanberg LE, McComsey GA, APPLE Investigators. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. Lupus Sci Med. 2014;1(1):e000011. doi:10.1136/lupus-2014-000011.
- Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. J Parent Enter Nutr. 2012;36 Suppl 1:9S-19.

13. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471–8
14. Mora R, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685–98.
15. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Seriola B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:39–46.
16. Sundar KS, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases; role of epigenetics. *Frontiers in Pharmacology.* 2011;2(50):1–10.
17. Prue HH, Shelley G, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nature Rev.* 2011;11:584–96.
18. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:80–90.
19. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Vojinovic and Cimaz *Pediatric Rheumatology (2015)* 13:18 Page 7 of 9 Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
20. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology.* 2011;134(2):123–39. doi:10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
21. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:327–51.
22. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–21.
23. Cimaz R, Stagi S. Managing pediatric osteoporosis. *Int J Clin Rheumatol.* 2013;8(5):1–4.
24. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319–28.
25. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–99.
26. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77–98
27. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, Scuccimarrì R, Miettunen PM, Roth J, Atkinson SA, Couch R, Cummings EA, Dent PB, Ellsworth J, Hay J, Houghton K, Jurencak R, Larché M, LeBlanc C, Oen K, Saint-Cyr C, Stein R, Stephure D, Taback S, Lentle B, Matzinger M, Shenouda N, Moher D, Rauch F, Siminoski K, Ward LM; Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(1):122–31.
28. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):411–25.
29. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3923–9.
30. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1884–92.
31. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3255–63.
32. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, Henderson CJ, Huang B, Kramer S, Ranz J, Heubi J, Glass D. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo controlled intervention trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3932–40.
33. Khamiseh G, Vaziri ND, Oveisi F, Ahmadnia MR, Ahmadnia L. Vitamin D absorption, plasma concentration and urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1991;196:210–3.
34. Robinson AB, Rabinovich CE. Hypovitaminosis D is prevalent despite vitamin D supplementation in pediatric systemic lupus erythematosus. Abstract in: 72nd Annual Meeting of the American College of Rheumatology; 2008; San Francisco, CA.
35. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Schanberg LE, McComsey GA, APPLE Investigators. Vitamin D status is a determinant of atorvastatin effect on carotid intima medial thickening progression rate in children with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) substudy. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000037.