

# Vitamin D deficiency in primary care

Deficitul de vitamină D în asistența medicală primară

**Mihaela Adela Iancu<sup>1,2</sup>, Cristian Gabriel Bejan<sup>1,2</sup>, Alexandra Ana Maria Stănescu<sup>1</sup>,  
Cristian Constantin Ștefani<sup>1,2</sup>, Dumitru Matei<sup>1,3</sup>, Camelia Cristina Diaconu<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Cabinet medical individual medicină de familie, București, România

<sup>3</sup>Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”,  
București, România

<sup>4</sup>Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București, România

## ABSTRACT

Vitamin D is required to maintain normal blood levels of calcium and phosphate, which are in turn needed for the normal mineralization of bone, also play a role in muscle function, nerve conduction, the immune system and general cellular function in all cells of the body. Populations at risk for vitamin D deficiency are infants, adolescents, elderly, pregnant and lactating women. The actions of the vitamin D hormone 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) are mediated by the vitamin D receptor (VDR), a ligand-activated transcription factor that functions to control gene expression. Epidemiological data underline a strong correlation between vitamin D deficiency and higher risk for chronic inflammatory illnesses or autoimmune diseases. Evidence is not sufficiently to draw conclusions regarding the benefits of vitamin D supplementation for the prevention of cancer. Literature increasingly supports the inverse relationship of vitamin D level and diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular disease mortality.

**Keywords:** vitamin D, deficiency, autoimmune diseases, cardiovascular disease

## REZUMAT

Vitamina D, necesară pentru menținerea normală a homeostaziei calciului și fosforului, are un rol esențial nu doar în mineralizarea normală a oaselor, ci și în contracția musculară, conducerea impulsului nervos, asigurarea funcției sistemului imunitar, precum și în funcționarea normală a celorlalte celule ale organismului. Grupele de populații cu risc de deficit de vitamină D sunt reprezentate de sugari, adolescenți, vârstnici, femei însărcinate și femei care alăptează. Acțiunile vitaminei D, prin 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, sunt mediate de către receptorul vitaminei D (VDR), un factor de transcripție activat de ligand, care funcționează pentru a controla exprimarea genei. Datele epidemiologice subliniază o corelație puternică între deficitul de vitamină D și riscul crescut de boli inflamatorii cronice sau boli autoimune. Dovezile nu sunt suficiente pentru a trage concluzii cu privire la beneficiile suplimentelor de vitamină D pentru prevenirea cancerului. Studiile arată existența unei relații inverse între nivelul seric de vitamină D și apariția diabetului zaharat, a sindromului metabolic sau a creșterii mortalității prin boli cardiovasculare.

**Cuvinte cheie:** vitamina D, deficit, boli autoimune, boli cardiovasculare

Vitamina D, necesară pentru menținerea normală a homeostaziei calciului și fosforului, are un rol esențial nu doar în mineralizarea normală a oaselor, ci și în contracția musculară, conducerea impulsului nervos, asigurarea funcției sistemului imunitar,

precum și în funcționarea normală a celorlalte celule ale organismului.

Între descrierea simptomelor și semnelor din rahitism și descoperirea cauzei care produce această boală au trecut câteva secole. Sir Edward Mellan-

*Corresponding author:*

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu

E-mail: adelaiancu@yahoo.com

*Article History:*

Received: 17 February 2018

Accepted: 26 February 2018

by, medic și cercetător britanic, este primul care a descoperit că rahitismul se poate vindeca cu ulei din ficat de cod și a presupus că vitamina A, identificată deja, este responsabilă de vindecarea rahitismului. Cercetările au fost continuate de Elmer McCollum, medic american, de origine scoțiană, care a observat că distrugerea vitaminei A, prin barbotarea oxigenului prin uleiul extras din ficatul de cod, determină lipsa vindecării afecțiunilor oftalmice, dar își păstrează capacitatea de a vindeca rahitismul. În acest fel, Elmer McCollum a concluzionat că vindecarea rahitismului se datorează unei vitamine noi, pe care a numit-o vitamina D (1).

Deficitul de vitamină D reprezintă o problemă de sănătate din ce în ce mai frecvent întâlnită în practica medicală, având implicații fie în declanșarea unor boli, fie în menținerea și agravarea acestora. Deficitul de vitamină se apreciază pe baza determinării nivelului seric de 25-(OH)-vitamina D, metabolit rezultat prin acțiunea 25-hidroxilazei hepatice. Deși nu există un consens asupra valorilor normale de 25-OH vitamina D, se definește deficitul de vitamină D printr-un nivel seric < 20 ng/ml (50 nmol/l). Valorile < 10 ng/ml indică un deficit sever. Valorile cuprinse între 20 și 29 ng/ml reprezintă un indicator de insuficiență relativă a vitaminei D, în timp ce un nivel > 30 ng/ml este considerat un nivel normal. Apariția frecventă a deficitului de vitamină D este cauzată atât de deficitul alimentar în vitamina D, cât și de limitarea expunerii la soare sau expunerea însoțită de folosirea în exces a produselor de protecție la acțiunea razelor ultraviolete, deficit de absorbție a vitaminei D, deficit de hidroxilază hepatică sau renală, necesară în procesul de activarea a vitaminei D (vezi Tabelul 1).

**TABELUL 1. Cauzele deficitului de vitamină D**

	Cauza deficitului de vitamină D
1	Aport alimentar deficitar
2	Expunerea insuficientă la soare
3	Folosirea excesivă a protecției solare
4	Deficit de absorbție (afectare hepatică, pancreatică, boală Crohn, boală celiacă, fibroză chistică)
5	Afecțiuni hepatice ce determină reducerea activității 25-hidroxilazei
6	Afecțiuni renale ce determină reducerea activității 1 $\alpha$ -hidroxilazei
7	Creșterea catabolismului vitaminei D (hiperparatiroidism, medicamente)
8	Pierderi crescute de vitamină D (sindrom nefrotic, dializă peritoneală)

Deficitul de vitamină D apare la anumite categorii de persoane, considerate a fi la risc, și anume: sugarii, adolescenții, femeile gravide, femeile care

alăptează și cei peste 50 de ani (vezi Tabelul 2). De asemenea, pentru aprecierea riscului de apariție a deficitului de vitamină D, se iau în considerare zona geografică în care locuiesc (riscul crește cu creșterea latitudinii și scăderea gradului de însorire), persoanele cu tegument hiperpigmentat, pacienții obezi sau cu boli cronice severe, cei care sunt în tratament cronic cu anumite medicamente (3) (vezi Tabelul 3), precum și nou-născuții ce provin din mame cu deficit de vitamină D.

**TABELUL 2. Categoriile aflate la risc pentru deficit de vitamină D**

	Categoria de risc
1	Sugari
2	Adolescenți
3	Femei gravide
4	Femei care alăptează
5	> 50 ani, Risc crescut > 65 ani

**TABELUL 3. Medicamente care interferă cu vitamina D**

Medicamente care scad nivelul vitaminei D	Medicamente care cresc nivelul vitaminei D
An epileptice (fenobarbital, fenitoină, acid valproic)	Steroizi
Orlistat	Diuretice azidice
Antituberculozice (rifampicină)	
Coricoizi (dexametazonă)	
Citostatice (Ciclofosfamidă, Taxol, Tamoxifen)	
Sechestrantii de acizi biliari – rezinele (colestiramina, colestipol)	

Studiile recente asociază deficitul de vitamină D cu procesele metabolice și imunologice, cu rol în special de promovare a stării fiziologice a celulelor. Vitamina D a fost definită drept modulator imunitar natural, acționând după activarea receptorilor de vitamină D (VDR) prin reglarea metabolismului calciului, creșterea celulară, proliferarea și apoptoza și alte funcții imunologice.

Receptorul pentru vitamina D (VDR) este o proteină implicată în homeostazia calciului și, de asemenea, în turnover-ul osos, fiind localizat intracelular, la nivelul nucleului. VDR se leagă în mod specific de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) și mediază efectele acesteia. Funcția VDR-ului constă în transcrierea a mii de gene, inclusiv cele pentru peptidele antimicrobiene – antibioticele organismului de spectru larg produse natural. Ele au o importanță crucială atât pentru prevenirea, cât și pentru eliminarea infecției (4).

Datele epidemiologice subliniază o corelație puternică între deficitul vitaminei D și riscul crescut pentru bolile inflamatorii cronice de diverse etiolo-

gii, inclusiv bolile autoimune. Studiile epidemiologice și genetice au indicat un rol potențial al vitaminei D în patogeneza anumitor boli autoimune sistemice: lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă, scleroză multiplă, diabet zaharat, ciroză biliară primară. Aceste studii demonstrează corelația între deficitul de vitamină D și prevalența acestor bolilor. Polimorfismele receptorului VDR observate în aceste boli autoimune susțin în continuare legătura patologică. Suplimentar, s-a observat corelația dintre nivelul seric de vitamină D și manifestările clinice și/sau activitatea bolilor (5).

Studiile epidemiologice arată că un nivel seric adecvat de vitamină D reduce riscul de modificări cancerigene la nivelul mucoaselor, riscul de cancer de sân și de prostată. Acțiunea 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> și prezența VDR intracelular la nivelul celulelor cancerigene influențează procesele de proliferare, diferențiere, apoptoză și reducerea angiogenezei (6).

Datele sunt contradictorii privind prevenția apariției diferitelor cancere (sân, colon, prostată) prin administrarea suplimentară de vitamină D. Sunt necesare studii suplimentare pentru a dovedi în mod cert rolul benefic al suplimentării cu vitamină D în prevenirea afecțiunilor oncologice (7).

Deficitul de vitamină D se asociază atât cu riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 1, cât și cu riscul de a dezvolta diabet gestațional (8). Vitamina D reduce incidența inflamației de la nivelul insulelor pancreatice Langerhans și previne dezvoltarea diabetului de tip I la animalele de laborator, doar dacă vitamina D se administrează șoricelilor înainte de debutul inflamației.

Deficitul sever de vitamină D crește riscul de apariție al diabetului zaharat de tip II, al sindromului metabolic, dar și riscul de mortalitate cardiovasculară. Mecanismele de acțiune ale vitaminei D includ efectele sale antiinflamatorii, secreția crescută de insulină prin stimularea celulelor β pancreatice și scăderea nivelului de hormoni paratiroidieni (10).

Studierea unei cohorte din studiul Framingham s-a făcut prin măsurarea nivelului de 25-hidroxivi-

tamină D la participanții fără boală cardiovasculară cunoscută inițial și apoi la 5 ani. S-au urmărit evenimentele cardiovasculare (infarct miocardic, angină, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă). S-a măsurat un risc de evenimente cardiovasculare mai mare cu 62% la pacienții cu hipertensiune arterială al căror nivel de 25-hidroxivitamină D a fost mai mic de 15 ng/ml, în comparație cu cei al căror nivel a fost peste 15 ng/ml (11).

Prin acțiunea 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> asupra VDR se reduce expresia genei care codifică renina, determinând astfel reducerea tensiunii arteriale. Multe studii clinice și epidemiologice au arătat posibilele roluri ale vitaminei D în controlul tensiunii arteriale. Cu toate acestea, rezultatele metaanalizelor nu susțin utilizarea vitaminei D sau a analogilor săi ca tratament individual al pacientului pentru hipertensiune arterială sau ca intervenție la nivel de populație pentru scăderea tensiunii arteriale (12).

Studiile prospective de cohortă indică o creștere neliniară pentru evenimentele cardiovasculare la niveluri de circulație a 25-hidroxivitaminei D sub 50 nmol/l (13).

## CONCLUZII

Datorită prezenței intranucleare a VDR la nivelul tuturor celulelor și implicarea acestuia în transcrierea a mii de gene, simptomele și semnele deficitului de vitamină D sunt multiple, prin interacțiunea cu funcția mai multor sisteme și organe. Studiile clinice și epidemiologice nu arată un consens în ceea ce privește prevenirea apariției bolilor prin administrare de vitamină D, dar se mențin în asocierea multiplă dintre existența deficitului de vitamină D și apariția bolilor autoimune, cardiovasculare sau diferite afecțiuni oncologice. Având în vedere aceste lucruri, se impun identificarea grupelor populaționale cu risc de deficit de vitamină D și administrarea profilactică a vitaminei D la aceste grupe populaționale.

*Conflict of interest:* none declared  
*Financial support:* none declared

## BIBLIOGRAFIE

1. DeLuca H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKeyReports*, (2014)3,479
2. WHO Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition-WHO library, ISBN 92 4 154612 3
3. Grober U., Kister K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*, 2012 Apr 1; 4(2): 158–166.
4. Pike W., Meyer M. The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun; 39(2): 255-269
5. Agmon-Levin N., Theodor E., Segal R.M. et al. Vitamin D in systemic and organ-specific Autoimmune diseases. *Allergy&Immunology*, October 2013, Volume 45, 2, pp 256–266

6. **Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al.** Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International Journal of Cancer*. 2011;128(6):1414-1424.
7. **Chung M., Lee J., Terasawa T. et al.** Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(12):827-838.
8. **Benetti E., Mastrocola R., Chiazza F. et al.** Effects of vitamin d on insulin resistance and myosteatosi in diet-induced obese mice. *PLoS One*, 2018 Jan 17;13(1)
9. **Mohamadpour S., Sayehmiri K., Mousavi S.F. et al.** Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Feb 1;9:7.
10. **Thomas G.N., Hartaigh B., Bosch J.A. et al.** Vitamin D levels predict all cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome (LURIC Study). *Diabetes Care*, 2012 35:1158
11. **Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–511.
12. **Jeong H.Y., Park K.M., Lee M.J. et al.** Vitamin D and hypertension. *Electrolyte Blood Press*, 2017 Sep; 15(1): 1–11
13. **Zittermann A.** Vitamin d status, supplementation and cardiovascular disease. *Anticancer Res*, 2018 Feb;38(2):1179-1186