#



Vitamin D se sintetizira u ljudskoj koži nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti. Regulira metabolizme kalcija i fosfora; esencijalan je za održavanje zdravlja koštanog sistema. Suplementacija vitaminom D tokom ranog djetinjstva sa ciljem sprječavanja rahitisa je univerzalno prihvaćena. Mnogi tipovi ljudskih stanica nose vitamin D receptore, a što je podstaklo sprovođenje studija o mogućoj vezi između statusa vitamina D i drugih oboljenja. Studije su potvrdile da značajan broj zdrave, europske djece može imati nedostatak vitamina D, posebno oni iz visokorizičnih grupa (tamnije pigmentirana koža, djeca koja žive u područjima sa reduciranim izlaganjem sunčevoj svjetlosti i drugim poremećajima). Ipak, definicija nedostatka vitamina D je nejasna radi razlika u uzorcima i nedostatku konsenzusa oko toga šta je to „adekvatna“ razina 25(OH)D. Sva novorođenčad do godine dana starosti trebaju primati oralnu suplementaciju vitaminom D u koncentraciji 400 IU/dnevno. Kada se planiraju nacionalne politike na temu suplementacije vitaminom D ili obogaćivanja hrane vitaminom D kod populacije djece starije od jedne godine, u obzir je potrebno uzeti izloženost sunčevoj svjetlosti, odnosno varijacije u istoj tokom jedne godine. (2)

Obzirom da je vitamin D i nutritijent koji reguliše metabolizme kalcija i fosfora, esencijalan je za zdravlje kostiju. Klinička istraživanja o vitaminu D su podstaknuta i otkrićem da mnogi tipovi ljudskih stanica imaju vitamin D receptore (VDR), a da VDR mogu igrati ulogu u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije, npr. kod stanica imunog sistema (T stanice, makrofagi, monociti). Mnoštvo funkcija vitamina D, kao i observacijske studije u vezi povezanosti razina vitamina D i oboljenja, razlog su tome da su drugi efekti vitamina D predlagani za upotrebu kod djece, uključujući i prevenciju imunološki-posredovanih oboljenja (astma, diabetes mellitus), upalnih oboljenja (respiratorne infekcije, influenza) i kardiovaskularnih oboljenja. (3)

Kako se ističe u Izjavi Europske pedijatrijske akademije (The European Academy of Paediatrics – EAP) iz 2017. godine, cilj je pomoći pružateljima zdravstvenih usluga u Europi da cijene kliničku relevantnost adekvatnih razina vitamina D i omoguće praktičan pristup suplementaciji vitaminom D.

Trenutno koncentracija 25(OH)D je najbolji indikator statusa vitamina D. Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition – ESPGHAN) preporučuje pragmatično korištenje 25(OH)D serumskih koncentracija ˃ 50 nmol/L (20 ng/mL) kao indikator dovoljne razine vitamina D, a serumske koncentracije ˂ 25 nmol/L (10 ng/mL) kao indikator ozbiljne deficijencije. (3)

Iako ne postoji opravdanje za rutinski skrining uzoraka krvi na vitamin D kod zdrave populacije djece, opravdanje svakako postoji kod rizičnih situacija za ozbiljan nedostatak vitamina D ili koštanog oboljenja: kod djece sa tamnijom pigmentacijom kože, djece sa hroničnim jetrenim/bubrežnim oboljenjima ili djece sa malapsorpcijom, neadekvatnom ishranom, djece sa upalnim oboljenjima crijeva (Inflammatory Bowel Disease - IBD), djece izložene dugotrajnoj parenteralnoj prehrani, institucionalizirane djece i djece koja primaju antikonvulzive.

Suplementacija vitaminom D kod djece prevenira rahitis i osteomalaciju. Kod djece sa nedostatkom vitamina D, suplementacija može rezultirati povećanjem mineralne gustoće kosti.

Deficijencija vitamina D je evidentna u cijeloj europskoj populaciji, a stope prevalence su zabrinjavajuće. (4) Nekolicina studija urađenih u nekim od europskih zemalja potvrđuje nezanemariv broj zdrave, europske djece i adolescenata koji mogu imati deficijenciju vitamina D, a posebno u rizičnim grupama. Ove grupe su dojena novorođenčad koja ne primaju preporučenu suplementaciju, djeca sa tamnom kožom koja žive u sjevernijim područjima i djeca koja nisu dovoljno izlagana sunčevoj svjetlosti.

EAP u svojoj Izjavi zaključuje da je preporučeni unos vitamina D:

* Za populaciju BEZ rizika od deficijencije vitamina D:
	+ 400 IU/dan tokom prve godine života
	+ 600 IU/dan nakon prve godine života (1 – 18 godine) (3, 6)
* Za populaciju SA rizikom od deficijencije vitamina D, potrebne su veće doze koje ovise o oboljenju (holestatska bolest jetre, upalna bolest crijeva, oboljenje koštanog sistema, uzimanje antikonvulziva) i općim rizicima (manjak izlaganja sunčevoj svjetlosti, tamnija koža, itd) (5, 6)

U skladu sa Europskom agencijom za sigurnost hrane (European Food Safety Authority – EFSA), gornja sigurna granica je (3):

* 1.000 IU/dan za djecu do prve godine
* 2.000 IU/dan za djecu od 1 do 10 godina
* 4.000 IU/dan za djecu i adolescente od 11 do 17 godina

Vlade i znanstvena društva redovno ažuriraju preporuke za uzimanje vitamina D. Bez obzira na varijacije kada su u pitanju preporučene doze, konsenzus postoji oko preporuka za suplementaciju djece do prve godine: 400 IU/dan (10 mcg) tokom cijele prve godine života. (2)

Komparativna analiza modernih smjernica pokazuje trendove (7):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nove smjernice** | **0–1 godine** | **1–3 godine** | **4–18 godina** |
| **Autoritet/Zemlja/Godina** | **Preporučeni unos vitamina D (UI/dan)** |
| IOM (2010) | 400 | 600 | 600 |
| Australia–New Zealand (2013) | 400 | 600 | 600 |
| DACH (2012) | 400 | 800 | 800 |
| Nordic countries (2012) | 400 | 400 | 400 |
| WHO–FAO (2003/2012) | 200 | 200 | 200 |
| UK (SACN 2016) | 340–400 | 400 | 400 |
| Netherlands (2012) | 400 | 400 | 400 |
| Belgium (2009) | 400 | 400 | 400 |
| France (Société Française de Nutrition; 2012) | 800–1,000 | 400 | 80,000–100,000 dva puta godišnje |
| Endocrine society (2011) | 400–1,000 | 400–1,000 | 400–1,000 |
| EFSA draft version (2016) | 400 | 600 | 600 |

Varijacije u pristupima su evidentne komparativnom analizom starijih smjernica (7):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Starije smjernice** | **0–1 godine** | **1–3 godine** | **4–18 godina** |
| **Autoritet/Zemlja/Godina** | **Preporučeni unos vitamina D (UI/dan)** |
| Albania | 200 | 200 | 200 |
| Bosnia and Herzegovina (Federation of Bosnia and Herzegovina) | 300 | 400 | 400 |
| Bosnia and Herzegovina (Republic of Srpska) | 200 | 200 | 200 |
| Brazil | 200 | 200 | 200 |
| Bulgaria | 200 | 200 | 200 |
| China | 400 | 400 | 200 |
| Croatia | ND | 400 | 300 |
| Estonia | ND | 300 | 300 |
| European Community (1993) | 280–340 | 400 | 0–400 |
| European Community | ND | 400 | 300 |
| Greece | ND | 400 | 300 |
| Hungary | 400 | 400 | 400 |
| Ireland | 340 | 400 | 300 |
| Italy | ND | 400 | 300 |
| Japan | 180 | 120 | 160 |
| Latvia | 400 | 400 | 400 |
| Lithuania | 400 | 400 | 200 |
| Macedonia | 300 | 400 | 400 |
| Mexico | 200 | 200 | 200 |
| Montenegro | 200 | 200 | 200 |
| Poland | 200 | 200 | 200 |
| Portugal | 200 | 200 | 200 |
| Romania | 400 | 400 | 300 |
| Russian Federation | 400 | 400 | 100 |
| Serbia | ND | 400 | 400 |
| Slovakia | 300 | 400 | 400 |
| Slovenia | 300 | 400 | 400 |
| South Korea | 200 | 400 | 400 |
| Southeast Asia region | 200 | 200 | 200 |
| Spain | 400 | 400 | 200 |
| WHO–FAO | 200 | 200 | 200 |

Povećanju broja istraživanja na temu vitamina D su značajno doprinijele i slijedeće uloge vitamina D (8):

* karakteristični vitamin D receptori (nuklearni i citostolični) i enzimatska mašinerija koja metabolizira vitamin D u različitim tkivima (npr. adipozno tkivo, mišići, pankreas)
* uloga koju ima u vezi sa reguliranjem preko 200 gena
* rizicima povezanim sa suboptimalnom koncentracijom 25(OH)D i prisustvom višestrukih oboljenja

Stoga je u pedijatrijskoj praksi vrlo važno otvoriti diskusiju i o **nekoštanim ulogama vitamina D**, te pretpostaviti sve neophodne mjere za prevenciju deficijencije vitamina D.

Nekoštane kliničke karakteristike deficijencije vitamina D kod djece i adolescenata nisu zanemarive.

***Prijevremeno rođenje i deficijencija vitamina D***: Treći trimestar gestacije je najvažniji period u smislu dobijanja koštane mineralne mase. Samim tim, u ovom periodu postoji rizik od povećanja promjena na kostima kao posljedica deficijencije vitamina D. (9) Jedna od studija nedavno je sprovedena na 100 nedonoščadi rođene u dobi od 23. do 27. sedmica i sa prosječnom težinom od 770 g, a koji su primali različite doze vitamina D. U 28. danu života, deficijencija vitamina D je evidentirana kod 41% nedonoščadi iz placebo grupe, kod 16% nedonoščadi iz grupe koja je primala 200 IU/dan i 0% kod grupe nedonoščadi koja su primala 800 IU/dan. (10) Smjernice Američke pedijatrijske akademije (American Academy of Pediatrics – AAP) preporučuju nadopunu od 200 do 400 IU/dan kod enteralno hranjene nedonoščadi, dok je u Europi, prema ESPGHAN dodatak vitamina D za nedonoščad treba dostići 800–1000 IU/dan. Nedavno su objavljene odvojene smjernice za srednju Europu. Nedonoščad hranjena enteralno trebala bi primati dodatak vitamina D od 400 do 800 IU/dan u prvim danima života; nastaviti do 40. sedmice gestacije. Nakon toga treba slijediti 400 IU/dan.

***Pretilost i deficijencija vitamina D***: Dokazi prikupljeni iz uzorka prepubertetske djece pokazuju obrnutu povezanost između serumskih nivoa 25(OH)D i indikatora adipoznosti (11, 12), a što je konzistentno sa hipotezom o odlaganju vitamina D u adipozno tkivo uslijed liposolubilnih karakteristika (13). Ovi nalazi su konzistentni sa nedavnom studijom koja demonstrira kako prevelika težina kod djece ima efekat na suplementaciju djece vitaminom D, te kako ova djeca postižu niže nivoe 25(OH)D; samim tim, djeca sa prekomjernom težinom mogu trebati veće doze vitamina D nego djeca normalne težine da bi postigli iste 25(OH)D nivoe (14). Uzimajući u obzir efekte prekomjerne debljine na biodostupnost vitamina D, zemlje srednje Europe su izdale preporuke za djecu i omladinu sa prekomjernom težinom: suplementacija dozama od 1.200 do 2.000 IU/dan (30 – 50 mcg/dan) ovisno o ozbiljnosti pretilosti tokom jeseni i zime; ipak, preporučuje se korištenje i tokom cijele godine ukoliko nije dovoljna sinteza kožom tokom ljeta (15).

Dokazi sugerišu da aktivna forma vitamina D (1,25(OH)2D) regulira transkripciju gena kod adipogeneze, upalu, te inzulinsku rezistenciju u adipoznom tkivu pretilih pacijenata (16).

Dodatno, u mišićima i pankreasu 1,25(OH)2D može poboljšati inzulinsku osjetljivost kroz regulaciju protoka kalcija u ovim tkivima, kontrolirajući inzulinsku sekreciju u beta stanicama pankreasa i povećavajući ekspresiju inzulinskih receptora u perifernim tkivima. (17) Posljednji rezultati iz opservacije prepubertetske djece pokazuju blagu obrnutu povezanost između nivoa 25(OH)D u serumu i indikatora inzulinske rezistencije, čak i nakon prilagodbe na adipozitet. Tzv. cut-off point od 75 nmol/L 25(OH)D je najbolji prediktor za ova stanja. (11) Kontrolirana klinička studija sprovedena na pretiloj djeci i adolescentima dobi od 9 do 19 godina je pokazala značajnu redukciju u homeostatskom modelu procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) u aktivnoj grupi u odnosu na placebo grupu nakon primjene 4.000 IU/dan vitamina D šest mjeseci. (18) Dodatno, znanje o aktivnoj formi vitamina D kao hormona sa inzulin-sličnom aktivnošću kod djece istraživano je preko 20 godina, te je zaključeno da suplementacija vitaminom D smanjuje rizik od dijabetesa tip 1. (19-23) Korelacija između dijabetesa tip 1 se može povezati sa sistemskom anti-inflamatornom aktivnošću vitamina D kao imunomodulatora sa djelovanjem na dendritima, diferencijaciju T stanica i interferencom na stvaranje i aktivnost citokina. (24)

***Metabolički sindrom i vitamin D***: Analiza sprovedena od 2001. do 2004. godine kroz National Health and Nutrition Examination Survey (USA) je pokazala da su niski nivoi vitamina D jako povezani sa metaboličkim sindromom nevezano za adipozitet. (25) Druga studija sprovedena na urođeničkoj djeci školske dobi (grupa djece sa visokim rizikom dislipidemije) je pokazala redukciju holesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C) nakon uvođenja suplementacije vitaminom D. (26-28) Iako biološki mehanizam nije u potpunosti razjašnjen dokazi sugerišu da vitamin D djeluje kao faktor kardiovaskulane i bubrežne zaštite kroz supresiju renin-angiotenzin-aldosteron sistema koji inhibira vaskularnu kalcifikaciju i formiranje plaka, a također ima anti-inflamatorno i imunomodulatorno djelovanje. (29-31)

***Sindromi povezani sa intestinalnom malapsorpcijom i nedostatak vitamina D***: Nedostatak vitamina D kod pacijenata sa sindromima intestinalne malapsorpcije, uključujući i cističnu fibrozu (CF), celijakiju (CD), sindrom kratkog crijeva, te inflamatorna oboljenja crijeva su značajno veći nego kod opće populacije. Vitamin D, kod ove populacije, pada kao rezultat više faktora kao što su reducirana apsorpcija liposolubilnih vitamina, povećana eskpresija upalom-posredovanih ekstrarenalnim CYP27B1, sekundarni hiperparatireoidizam, hipokalcemija kod nekih pacijenata; sve navedeno vodi kao većoj konverziji 25(OH)D u 1,25(OH)2D i time do nižih nivoa 25(OH)D. (32)

***Cistična fibroza (CF) i nedostatak vitamina D***: Prevalenca neadekvatnog statusa vitamina D kod pacijenata sa CF može ići i do 95%. (33) 90% populacije oboljelih od CF-a ima izrazitu pankreatičnu insuficijenciju koja uzrokuje malapsorpciju masti, a time i liposolubilnih vitamina. Ipak, nedostatak vitamina D je također evidentiran i kod do 50% pacijenata sa CF koji imaju normalnu pankreatičnu funkciju. (34) Posljednjih godina, posljedice nedostataka vitamina D kod djece sa CF-om, razmatrane su i mimo onih koje se odnose na koštani sistem; nedavne studije su pokazale povezanost između 25(OH)D nivoa i pulmonalne funkcije i kolonizacije bakterijama S. aureus i Pseudomonas sp. (34) Američka fondacija za cističnu fibrozu (United States Cystic Fibrosis Foundation – USCFF) preporuča mjerenje 25(OH)D svaka tri mjeseca i prilagodbu doze kako bi se postigli dovoljni nivoi 25(OH)D (˃ 75 nmol/L). (35)

***Celijakija i nedostatak vitamina D***: Nivoi vitamina D i kalcija su smanjeni kod pacijenata sa netretiranom CD. Ovo se događa iz više razloga: malapsorpcija uzrokovana oštećenjima epitela crijeva, restrikcije unošenja mlijeka uslijed povezane intolerancije na laktozu i/ili reducirane ekspresije kalcij vezajućeg proteina, a što je regulirano vitaminom D. Studije nisu pokazale vezu između polimorfizma receptora vitamina D između zdravih osoba i CD pacijenata. Tanpowpong & Camargo su opisali hipotezu da nedostatak vitamina D vodi ka deregulaciji imunog odgovora, posebno prekid integriteta intestinalne mukoze kod prisustva antigena (gluten) i mikrobnih antigena (virusne gastrointestinalne infekcije), a što promoviše neželjeno mikrobno okruženje među osobama koje su genetički predisponirane za razvoj CD-a. Stoga, nedostatak vitamina D tokom kritičnog perioda života, poput prve godine, može povećati rizik od razvoja CD-a u budućnosti. (36) Cilj je održati 25(OH)D nivoe ˃ 75 nmol/L, a glavni tretman je ishrana bez glutena koja pokazuje poboljšanja u serumskim nivoima vitamina D i kalcija kao i mineralne gustoće kosti kod djece i adolescenata. (37)

***Antikonvulzivi i nedostatak vitamina D***: Prevalenca nedostatak vitamina D kod djece sa epilepsijom koja primaju antikonvulzive je preko 50 %. (38) Fenition, fenobarbital i karbamazepin miješaju se sa metabolizmom vitamina D. Ovi lijekovi djeluju na jetrenom mikrosomalnom nivou induciranjem aktivnosti citokrom P450 hidrolaza enzima, vodeći ka ubrzanom katabolizmu vitamina D i metabolita; ipak, takvi enzimatski induktori su samo jedan od faktora povezanih sa nedostatkom vitamina D. Drugi faktori uključuju polifarmaciju, dužinu trajanja terapije antikonvulzivima (79% nedostataka vitamina D je evidentirano u slučajevima korištenja antikonvulziva preko dvije godine), duže ležanje, te ishrana putem nazogastrične sonde ili gastrostome. (38) Kao rezultat navedenog, preporuka je davanje vitamina D u dozama od 800 do 1.000 IU/dan djeci sa neurološkim oboljenjima. (38)

***Infekcije respiratornog trakta i nedostatak vitamina D***: Tokom prve godine života, rizik od pojave respiratornog sincicijskog virusnog (RSV) bronhiolitisa je veći ukoliko su nivoi vitamina D u krvi pupčanika ˂ 50 nmol/L. (39) Studije sprovedene u Njemačkoj (40), evidentirale su udvostručen rizik za akutne infekcije donjeg dijela respiratornog trakta (ALRTIs) kod novorođenčadi sa nivoima vitamina D u krvi pupčanika ˂ 25 nmol/L. Dodatno, postoji indicija za vezu između ozbiljnosti nedostatka vitamina D i ozbiljnijih tipova RSV bronhiolitisa. Takva redukcija u odgovoru na RSV može biti povezana sa Fok-I-polimorfizmom receptora vitamina D i vitaminom D posredovanim nižim inflamatornim odgovorom disajnih epitelnih stanica. (41) Nadalje, vitamin D je doveden u vezu sa smanjenjem rizika od influence, boljim odgovorom na vakcinaciju jer aktivira T stanice. (42 – 43)

***Astma i nedostatak vitamina D***: nekolicina studija je pokazala vezu između nedostatka vitamina D i ozbiljnosti astme. Sprovodeći studiju (44), Einisman nije našao razliku u nivoima 25(OH)D između zdrave djece i djeca sa astmom. No, unutar grupe djece sa astmom, primjećene su značajne razlike u nivoima 25(OH)D. Nedavna meta-analiza koja se bavila analizom studija o suplementaciji vitamina D dozama od 500 do 1.200 IU/dan kod djece sa astmom je pokazala značajnu redukciju rizika od egzacerbacija. (45)

***Drugi klinički poremećaji povezani sa nedostatkom vitamina D***: Interesantnu povezanost između nedostatka vitamina D i menarhe, koja se pojavila 9 mjeseci ranije kod djevojčica sa nedostatkom vitamina D u odnosnu na djevojčice sa normalnim nivoima vitamina D, obuhvatila je jedna studija sprovedena u Bogoti (Kolumbija). (46) Obrnuta povezanost između nivoa 25(OH)D i sistoličkog krvnog tlaka kod adolescenata je također primijećena. (47) Neke nedavne studije pokazuju i povezanost između nekih formi kancera kod odraslih i djece. (48)

***Tabela preporuka suplementacije vitaminom D kod različitih oboljenja u pedijatrijskoj populaciji***

|  |  |
| --- | --- |
| Oboljenje | Preporuke |
| Pretilost | Primjeniti 1.200 do 2.000 IU/dan.15 |
| Inzulinska rezistencija | Primjeniti 4.000 IU/dan tokom 6 mjeseci kod pretile djece i adolescenata sa nedostatkom vitamina D.18 |
| Metabolički sindrom | Studije i dalje pokušavaju razjasniti potrebne doze vitamina D kao i trajanje terapije. |
| Dijabetes tip 1 | Primjeniti 2.000 IU/dan.49 |
| Cistična fibroza | * *djeca ˂ od 1 godine*: 400 – 800 IU/dan; ako je 25(OH)D ˂ 75 nmol/L, povećati dozu na 800 - 2.000 IU/dan
* *djeca od 1 do 10 godina*: 800 – 1.000 IU/dan, do 4.000 IU/dan ako je 25(OH)D ˂ 75 nmol/L
* *djeca starija od 10 godina*: 800 – 2.000 IU/dan, do 10.000 IU/dan ako je 25(OH)D ˂ 75 nmol/L35
 |
| Celijakija | Bezglutenska ishrana. Primjeniti 400 – 600 IU/dan i pridržavati se potreba kalcija.37 |
| Infekcije respiratornog trakta | Studije i dalje pokušavaju razjasniti potrebne doze vitamina D, kao i trajanje terapije. |
| Astma | Nema jakih dokaza za suplementaciju dozama od 500 do 1.200 IU/dan.50 |
| Neurološka oboljenja | Primjeniti 800 – 1.000 IU/dan.38 |

Klinička praksa i preporuke su jasne da je suplementacija vitaminom D iznimno važna u pedijatrijskoj populaciji – od prijevremeno rođenih beba do adolescenata i to ne samo kao zaštita od nedostatka vitamina D, nego i podrška kod nekoštanih oboljenja. Dakle, zadovoljavajući rezultati u prevenciji nedostatka vitamina D, liječenju nedostatka vitamina D uslijed nekoštanih oboljenja i liječenju rahitisa mogu se očekivati kod pedijatrijske populacije obuhvaćene profilaktičkim mjerama, kao i kod djece i adolescenata iz rizičnih grupa i oboljelih od nekoštanih oboljenja koja kao posljedicu imaju nedostatak vitamina D.

Oleovit D3 sadrži 14.400 IU/mL, odnosno 400 IU/kap što uveliko olakšava doziranje, te time poboljšava adherencu/komplijancu, posebno kod primjena u indikacionim područjima koja zahtjevaju primjenu većih doza.

#

Naziv lijeka: **Oleovit D3**

ATC: A11CC05

INN: **kolekalciferol**

Farmaceutski oblik: **oralne kapi, otopina**

Doza po jedinici mjere: **14.400 IJ/1 mL**

Sastav: **14.400 IJ (360 mcg) kolekalciferola**

Pakovanje: **12.5 mL oralnih kapi, otopina u staklenoj bočici, u kutiji**

Režim izdavanja: **Rp – Lijek se izdaje na ljekarski recept**

# Popis literature

1. Posljednji odobreni Sažetak karakteristika lijeka Oleovit D3
2. Grossman, Zachi, et al. "Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP)." European journal of pediatrics 176.6 (2017): 829-831.
3. Braegger, Christian, et al. "Vitamin D in the healthy European paediatric population." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 56.6 (2013): 692-701.
4. Cashman, Kevin D., et al. "Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?." The American journal of clinical nutrition 103.4 (2016): 1033-1044.
5. Holick, Michael F., et al. "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 96.7 (2011): 1911-1930.
6. Saggese, Giuseppe, et al. "Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement." European journal of pediatrics 174.5 (2015): 565-576.
7. Bouillon, Roger. "Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D." Nature Reviews Endocrinology 13.8 (2017): 466.
8. Cediel, Gustavo, Johanna Pacheco Acosta, and Carlos Castillo Durán. "Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice." (2018).
9. Monangi, Nagendra, et al. "Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay." Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 99.2 (2014): F166-F168.
10. Fort, Prem, et al. "A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial." The Journal of pediatrics 174 (2016): 132-138.
11. Cediel, Gustavo, et al. "Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children." International journal of obesity 40.1 (2016): 147.
12. Cediel, Gustavo, et al. "Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance." Pediatrics 138.1 (2016): e20160076.
13. Wortsman, Jacobo, et al. "Decreased bioavailability of vitamin D in obesity." The American journal of clinical nutrition 72.3 (2000): 690-693.
14. Brinkmann, Karin, et al. "Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación." Revista chilena de pediatría 86.3 (2015): 182-188.
15. Płudowski, Paweł, et al. "Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency." Endokrynologia Polska 64.4 (2013): 319-327.
16. Ding, Cherlyn, John PH Wilding, and Chen Bing. "1, 25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes." PloS one 8.4 (2013): e61707.
17. Maestro, B., et al. "Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25‐dihydroxyvitamin D3." Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease 20.3 (2002): 227-232.
18. Belenchia, Anthony M., et al. "Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial." The American journal of clinical nutrition 97.4 (2013): 774-781.
19. EURODIAB Substudy 2 Study Group. "Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus." Diabetologia 42.1 (1999): 51-54.
20. Hyppönen, Elina, et al. "Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study." The Lancet 358.9292 (2001): 1500-1503.
21. Mathieu, Chantal, and Klaus Badenhoop. "Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art." Trends in Endocrinology & Metabolism 16.6 (2005): 261-266.
22. Mohr, S. B., et al. "The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide." Diabetologia 51.8 (2008): 1391-1398.
23. Liu, Changwei, et al. "Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis." Nutricion hospitalaria 32.4 (2015): 1591-1594.
24. Ginanjar, Eka, Siti Setiati, and Bambang Setiyohadi. "Vitamin D and autoimmune disease." Acta Medica Indonesiana 39.3 (2007): 133-141.
25. Reis, Jared P., et al. "Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population." Pediatrics 124.3 (2009): e371-e379.
26. Hirschler, Valeria, et al. "Improvement of Apolipoprotein B in Argentine Indigenous School Children after Vitamin D Supplementation." Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents) 13.2 (2015): 137-145.
27. Hirschler, Valeria, et al. "Status of dyslipidemia in vitamin D supplemented argentinean indigenous children versus a non-supplemented mixed population group." Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents) 13.2 (2015): 129-136.
28. Hirschler, Valeria, et al. "Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous argentine school children." Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents) 12.1 (2014): 42-49.
29. Pyrżak, B., et al. "Metabolic and immunological consequences of vitamin d deficiency in obese children." Body Metabolism and Exercise. Springer, Cham, 2014. 13-19.
30. Dror, Yosef, et al. "Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 98.5 (2013): 2160-2167.
31. Al-Shoumer, Kamal AS, and Thamer M. Al-Essa. "Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus?." World journal of diabetes 6.8 (2015): 1057.
32. Margulies, Samantha L., et al. "Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes–think in and outside the gut." Journal of digestive diseases 16.11 (2015): 617-633.
33. Norton, Laura, et al. "Prevalence of inadequate vitamin d status and associated factors in children with cystic fibrosis." Nutrition in Clinical Practice 30.1 (2015): 111-116.
34. Simoneau, Tregony, et al. "Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization." Annals of the American Thoracic Society 11.2 (2014): 205-210.
35. Tangpricha, Vin, et al. "An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 97.4 (2012): 1082-1093.
36. Tanpowpong, Pornthep, and Carlos A. Camargo. "Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease." Public health nutrition 17.4 (2014): 823-826.
37. Capriles, Vanessa D., Ligia A. Martini, and José Alfredo G. Arêas. "Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet." Nutrition reviews 67.10 (2009): 599-606.
38. LE ROY, C. A. T. A. L. I. N. A., et al. "Nutrición del Niño con Enfermedades Neurológicas Prevalentes: An Update." Revista chilena de pediatría 81.2 (2010): 103-113.
39. Belderbos, Mirjam E., et al. "Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis." Pediatrics 127.6 (2011): e1513-e1520.
40. Łuczyńska, Anna, et al. "Cord blood 25 (OH) D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort." European journal of epidemiology 29.8 (2014): 585-594.
41. Esposito, Susanna, and Mara Lelii. "Vitamin D and respiratory tract infections in childhood." BMC infectious diseases 15.1 (2015): 487.
42. Urashima, Mitsuyoshi, et al. "Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren." The American journal of clinical nutrition 91.5 (2010): 1255-1260.
43. Tang, Jean Y., and Ervin H. Epstein Jr. "Vitamin D and skin cancer." Vitamin D. Academic Press, 2011. 1751-1762.
44. Einisman, Helly, et al. "Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case–control study." Pediatric Allergy and Immunology 26.6 (2015): 545-550.
45. Kerley, Conor P., et al. "Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: a pilot study." Pediatric Allergy and Immunology 27.4 (2016): 404-412.
46. Villamor, Eduardo, et al. "Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study." The American journal of clinical nutrition 94.4 (2011): 1020-1025.
47. Kao, Kung‐Ting, et al. "Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity." Journal of paediatrics and child health 51.12 (2015): 1207-1213.
48. Carlberg, Carsten, and Moray J. Campbell. "Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor." Steroids 78.2 (2013): 127-136.
49. Caruso, Roberta, et al. "Appropriate nutrient supplementation in celiac disease." Annals of medicine 45.8 (2013): 522-531.
50. Tachimoto, H., et al. "Improved control of childhood asthma with low‐dose, short‐term vitamin D supplementation: a randomized, double‐blind, placebo‐controlled trial." Allergy 71.7 (2016): 1001-1009.