

An interpretation of Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets in 2016

Jian-lie Zhou

" Vitamin D Today" website, Shanghai, China

Received: Oct 12, 2016

Accepted: Oct 18, 2016

Published: Dec 27, 2016

DOI: 10.14725/gjcr.v3n2a1602

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcr.v3n2a1602>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Nutritional rickets-related experts from the 11 international scientific organizations 17 countries have made a global consensus on evidence-based medicine by assessing the medical evidence of specific problems of nutritional rickets. "Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets " was published in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism in 2016, and put forward the new concepts and new principles of prevention and treatment of nutritional rickets. This is no longer use of "vitamin D deficiency rickets" and the "nutritional rickets", a new definition was proposed"; It also stressed the use of calcium and vitamin D supplementation to prevent and treat nutritional rickets, and recommend cost-effective calcium carbonate preparations.

Key words

Nutritional rickets; Prevention and treatment; Consensus; Calcium; Vitamin D

“2016 年营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”的解读

周建烈

《今日维生素 D》网站，上海，中国

通讯作者：周建烈，E-mail:jlzhou201@hotmail.com

【摘要】来自全球 17 个国家的 11 个国际科学组织的营养性佝偻病相关的专家，在评估营养性佝偻病特定问题的医学证据，达成循证医学的全球共识。于 2016 年在美国《临床内分泌和代谢杂志》发表了“营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”，提出了预防和治疗营养性佝偻病的新概念和新原则，不再使用“维生素 D 缺乏性佝偻病”，而采用“营养性佝偻病”，并且提出了新的定义；强调同时补充钙和维生素 D 预防和治疗营养性佝偻病，推荐性价比较高的碳酸钙制剂。

【关键词】营养性佝偻病；预防和治疗；专家共识；钙；维生素 D

美国内分泌学会组织全球 11 个国际科学组织来自 17 个国家（包括中国）的 33 位儿科内分泌学、儿科学、营养学、流行病学、公众健康学和健康经济学方面的专家，分为五个工作小组评估营养性佝偻病的特定问题的医学证据，达成循证医学的全球共识。在 2016 年美国《临床内分泌和代谢杂志》发表了“营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”^[1]。由于这项“营养性佝偻病的全球共识”提出一些新概念和新的预防和治疗原则，我们全文翻译后摘录相关部分，和同道们共享。

1 佝偻病的定义

2007年9月《中华儿科杂志》编辑委员会联合中华医学会儿科学分会儿童保健学组、全国佝偻病防治科研协作组召开了“维生素D缺乏性佝偻病防治建议专家讨论会”，从2008年发表的“讨论会纪要”^[2]可以看到，中华医学会儿科学分会一直将“营养性佝偻病（Nutritional Rickets, NR）”定义为“维生素D缺乏性佝偻病”；2012年中华中医药学会儿科分会发表的“维生素D缺乏性佝偻病中医诊疗指南”^[3]的“营养性佝偻病”定义为“由于儿童体内维生素D不足，致使钙磷代谢失常的一种慢性营养性疾病”。

但是，2016年的“营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”^[1]不再使用“维生素D缺乏性佝偻病”，而采用“营养性佝偻病”，并且提出了新的定义：“营养性佝偻病是儿童维生素D缺乏和/或低钙引起的软骨细胞分化不良，以及生长板和类骨质矿化不良的疾病”。营养性佝偻病不包含遗传性维生素D代谢异常性佝偻病（包含1- α -羟化酶缺陷和维生素D受体缺乏，或者先天性或获得性低血磷性佝偻病）。

2016年的“全球共识”^[1]提供的医学证据：（1）骨骼矿化需要铁、钙和磷等主要矿物质的充足供应，而维生素D可增加这些矿物质经肠道的吸收。由于维生素D缺乏或膳食钙摄入量不足而导致血清钙浓度下降，则PTH会刺激破骨细胞的骨吸收，将贮备在骨骼里的矿物质释放到血流中，从而保持正常血钙水平^[4]。如果PTH水平升高引起血清磷酸盐水平降低，则会发生骨骼疾病（佝偻病和软骨病），这就是肾脏保存磷酸盐机能被破坏的结果^[5]。（2）营养性佝偻病是儿童生长板软骨细胞凋亡和基质矿化缺陷性疾病。软骨病是骨形成过程中基质矿化异常，尽管这些病理表现常见于佝偻病患者，但也常用它来描述骨骼生长完成之后的骨质矿化缺陷。脂肪吸收不良、肝脏疾病、肾功能不全和需要全静脉营养的疾病患儿也可能发生营养性佝偻病。

2 营养性佝偻病和软骨病的预防^[1]

2.1 补充维生素D 2016年的“全球共识”建议：根据血清总25-羟基维生素D（25-OHD）水平，将维生素D营养状态分为：充足， >50 nmol/L；不足， $30-50$ nmol/L和缺乏， <30 nmol/L。并且将维生素D中毒定义为高钙血症和血清25OHD >250 nmol/L，以及伴有高钙尿症和PTH抑制。推荐补充剂量：0-12个月的婴儿：400 IU/d（ $10\mu\text{g}$ ）；12个月以后的婴儿、儿童和成人：至少/天（ $15\mu\text{g}$ ）。

2.2 补充钙 推荐补充剂量：0~6个月的婴儿：200 mg/d；6~12个月的婴儿：260 mg/d；12周岁以上的儿童钙营养状态分为：充足，饮食中钙摄入量 >500 mg/d；不足， $300-500$ mg/d；缺乏， <300 mg/d。12周岁以上的儿童：需要达到钙营养充足状态。

2.3 2016年的“全球共识”提供的医学证据 我们的维生素D营养状态分类标准与美国IOM一致^[6]。研究表明，维生素D缺乏（血清25OHD水平 <30 nmol/L）时，营养性佝偻病的发生率增加^[7-12]。保持血清25OHD水平大于50 nmol/L对健康有潜在意义。应该注意的是，目前也有25OHD浓度 >30 nmol/L^[8, 13-15]的儿童罹患NR和25OHD浓度极低时未患NR的报道，但后者很可能在后期发病，即所谓的慢性缺陷。绝大多数维生素D缺乏的患儿均无任何症状，这充分表明在维持血清钙浓度和骨骼完整时，血清25OHD水平与饮食钙摄入量存在相互影响^[5]。饮食中钙摄入量 <300 mg/d会增加佝偻病风险，而且与血清中25OHD水平无关。经影像学确诊佝偻病的患儿，骨折风险会增加，但是单纯维生素D缺乏的患者骨折风险不会增加。

3 营养性佝偻病和软骨病的治疗^[1]

3.1 补充维生素D 2016年的“全球共识”推荐：维生素D补充剂量：2000 IU/d（ $50\mu\text{g}/\text{d}$ ），至少治疗3个月。

3.2 补充钙 推荐补充剂量：无论年龄或体重，均应以饮食摄入或膳食补充剂的形式，口服元素钙500 mg/d，与维生素D同时服用。

3.3 2016 年的“全球共识”提供的医学证据 大多数研究表明治疗维生素 D 缺乏症的常用剂量十分安全，而高钙血症和/或高钙尿症仅见于少量患者，通常发生在维生素 D 300000~600000 IU 范围内^[16]。一项对 17 例营养性佝偻病患儿进行的小规模研究显示，剂量为 1700~4000 IU 的维生素 D₂ 能在 1 周内迅速升高 25OHD 浓度，血钙、磷和 ALP 水平在第 10 周时恢复正常^[17]。另一项对 19 例 2-36 个月营养性佝偻病儿童开展的研究表明，每天口服维生素 D₃ 5000~10000 IU 和元素钙 500~1000 mg，能够在 3 周内使 PTH、血钙和血磷恢复正常，但 ALP 水平仍保持升高^[18]。

很多研究推荐和证实：钙剂和维生素 D 非常适合同时补充^[19,20]。一项对 123 例因缺钙导致营养性佝偻病的尼日利亚患儿研究表明，与单独服用维生素 D 的患儿相比，联合服用维生素 D 和钙剂、或单独服用钙剂的患儿的研究终点 ALP 水平<350 U/L 和影像学佝偻病征象接近痊愈的比例更多，分别为 58% 和 61%，而单独服用维生素 D 的患儿仅仅为 19%^[13]。同样，67 例因缺钙和缺乏维生素 D 导致营养性佝偻病的印度患儿，治疗 12 周时痊愈比例：联合补充钙和维生素 D 为 50%，而单独补充维生素 D 为 15.7%，单独补充钙剂为 11.7%^[15]。

一些研究表明，营养性佝偻病的儿童和青少年膳食通常含有钙和维生素 D 的量不大，因此联合补充钙和维生素 D 治疗是十分合理的^[13-15, 21]。

4 钙和维生素 D 补充剂的选择

2016 年的“全球共识”^[1]强调：应该认识到营养性佝偻病、软骨病、维生素 D 缺乏和缺钙是全球婴儿、儿童和青少年面临的可预防的公众健康问题；监控推荐的维生素 D 和钙摄入量，利用钙和维生素 D 补充剂，特别是性价比较高的碳酸钙制剂，预防和治疗营养性佝偻病。

从我国目前可以得到的钙和维生素 D 补充剂来看，朗迪钙(北京康远制药有限公司生产)是符合 2016 年“营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”的钙和维生素 D 推荐的摄入量，可以实现同时补充钙和维生素 D，能较好达到营养性佝偻病的防治要求。朗迪钙有两个剂型：朗迪钙片剂和朗迪钙颗粒剂。朗迪钙为碳酸钙和维生素 D₃ 的复方制剂，含有元素钙 500 mg 和维生素 D₃ 200 IU，朗迪钙颗粒剂还有一个儿童专属规格，每袋含有元素钙 250 mg 和维生素 D₃ 100 IU；朗迪钙采用小于 5 μ m 超细微粉末的碳酸钙制成，相比较而言，朗迪钙咀嚼后立即融化，可直接含服，婴幼儿可用少量水冲服颗粒剂等灵活多种服用方式；采用淡水果香型口感更好，其肠道吸收度高和生物利用度好，不但适用于儿童，而且也适用于成人和老年人。朗迪钙组方中特别加入少量甘露醇，可以预防补钙引起的便秘发生。在防治营养性佝偻病方面，朗迪钙是很好的选择。

5 结论

营养性佝偻病和软骨病是全球婴儿、儿童和青少年面临的可预防的公众健康问题。营养性佝偻病的后果十分严重，可能死于心肌病、难产、肌病、癫痫、肺炎、终身畸形和残疾，以及患者生长迟缓和疼痛等。我们解读 2016 年“营养性佝偻病预防和管理建议的全球共识”提出的一些新概念和新的预防和治疗原则，应用到我国防治营养性佝偻病的临床实践中去，以期能够更进一步为所有婴儿、妊娠女性和高危人群补充钙和维生素 D，根除营养性佝偻病和软骨病作出贡献。

【参考文献】

- [1] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2) : 394-415.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
- [2] 《中华儿科杂志》编辑委员会，中华医学会儿科学分会儿童保健学组，全国佝偻病防治科研协作组. 维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议专家讨论会纪要. *中华儿科杂志*, 2008, 46(3):192-194.

- [3] 丁樱, 任献青, 韩改霞, 等. 维生素D缺乏性佝偻病中医诊疗指南. 中医儿科杂志, 2012, 8(1):1-3.
- [4] Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*, 2011; 86(1):50-60.
<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0567>
- [5] Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27(4):392-401.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0079-1>
- [6] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1):53-58.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
- [7] Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*. 2007; 177(2):161-166.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.061377>
- [8] Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust*. 2012; 196(7):466-468.
<http://dx.doi.org/10.5694/mja11.10662>
- [9] Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr*. 2005; 147(1):109-111.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.001>
- [10] Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992; 120(5):733-739.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80236-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80236-7)
- [11] Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, et al. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int*. 2000; 42(3):280-284.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01230.x>
- [12] Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, et al. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int*. 2005; 47(6): 649-652.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02141.x>
- [13] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med*. 1999; 341(8):563-568.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199908193410803>
- [14] Balasubramanian K, Rajeswari J, Gulab, et al. Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs. adolescents in northern India. *J Trop Pediatr*. 2003; 49(4):201-206.
<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/49.4.201>
- [15] Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10):3461-3466.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3120>
- [16] Cesur Y, Caksen H, Gündem A, et al. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16(8): 1105-1109.
<http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2003.16.8.1105>
- [17] Markestad T, Halvorsen S, Halvorsen KS, et al. Plasma concentrations of vitamin metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand*. 1984; 73:225-231.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1984.tb09933.x>
- [18] Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr*. 1995; 126:736-741.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70401-9)
- [19] Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(6):351-353.
<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/48.6.351>
- [20] Oginni LM, Sharp CA, Badru OS, et al. Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child*. 2003; 88(9):812-817.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.9.812>
- [21] Thacher T, Glew RH, Isichei C, et al. Rickets in Nigerian children: response to calcium supplementation. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(4): 202-207.
<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/45.4.202>