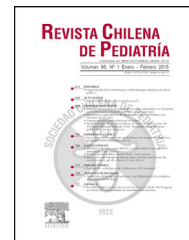




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de la suplementación con vitamina D en monodosis en niños con parálisis cerebral. Estudio preliminar controlado y aleatorizado



Catalina Le Roy^{a,b,*}, Martina Meier^c, Scarlett Witting^{d,e}, Francisco Pérez-Bravo^f, Carlos Solano^g y Carlos Castillo-Durán^a

^a *Pediatra, Nutriólogo, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^b *Pediatra, Nutriólogo, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^c *Alumna 6.º año de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^d *Neuróloga Infantil, Servicio Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago de Chile, Chile*

^e *Neuróloga Infantil, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^f *Bioquímico, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile*

^g *Bioquímico, Laboratorio Inmunología, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago de Chile, Chile*

Recibido el 14 de enero de 2015; aceptado el 8 de julio de 2015

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Suplementación;
Parálisis cerebral;
Niños

Resumen

Introducción: Los niños con parálisis cerebral (PC) tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (VD). Aunque existen bastantes estudios sobre VD en PC, hay limitada información sobre suplementación con VD en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con VD en monodosis en las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxi-vitamina-D (25OHD) en niños con PC.

Pacientes y método: Estudio controlado, prospectivo y aleatorizado. Se estudiaron 30 niños chilenos (19 varones) con PC, mediana de edad de 9,9 años (6,2-13,5). Se registraron las variables clínicas y bioquímicas incluyendo 25OHD (tiempo 0 y 8 semanas). El grupo suplementado (S) recibió 100.000 UI D3 oral (tiempo 0), comparado con el grupo placebo (P).

Resultados: Entre las características clínicas destaca: gastrostomizados (60%), desnutrición (30%), postración (93,3%), uso de antiepilépticos (70%) y uso de antiepilépticos inductores del metabolismo de VD (43,3%). Las mediciones basales de variables bioquímicas fueron normales. La 25OHD fue insuficiente en 4/30 y deficiente en 6/30. No hubo asociación de 25OHD con las variables estudiadas. Completaron el estudio 8 pacientes en el grupo S y 10 en el P. En ambos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: catalinaleroy@yahoo.es (C. Le Roy).

grupos no se observaron diferencias significativas en las variables basales. A las 8 semanas la calcemia, la fosfemia y la fosfatasa alcalina fueron normales en ambos grupos, la 25OHD en el grupo P fue normal en 6/10 e insuficiente + deficiente en 4/10 y normal en 8/8 en el grupo S (test exacto de Fisher, $p=0,07$).

Conclusiones: Una monodosis de 100.000 UI de VD podría normalizar las concentraciones de 25OHD en niños con PC. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Vitamin D;
Supplementation;
Cerebral palsy;
Children

Effect of supplementation with a single dose of vitamin D in children with cerebral palsy. Preliminary randomised controlled study

Abstract

Introduction: Children with cerebral palsy (CP) have an increased risk of vitamin D (VD) deficiency. Although there are many studies on VD and CP, there is limited information about VD supplementation in these patients.

Objective: To evaluate the effect of supplementation with a single dose of VD on the plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin-D (25OHD) in children with CP.

Patients and method: Prospective-randomised-controlled-trial, including 30 Chilean children (19 males) with CP, median age 9.9 years (6.2-13.5). Clinical and biochemical variables including 25OHD, were recorded (time 0 and 8 weeks). Patients were allocated to the supplemented (S) group receiving 100,000 IU oral D3 at baseline, and compared with the placebo (P) group.

Results: Among clinical features are highlighted: gastrostomy (60%), underweight (30%), bedridden (93.3%), antiepileptic drugs (70%), and 43.3% used VD metabolism inducing antiepileptics. Baseline biochemical measurements were normal. The 25OHD was insufficient in 4/30 and deficient in 6/30. 25OHD levels were not associated with the variables studied. Eight patients completed the study in the S group, and 10 in P group. The placebo and supplementation groups had no significant difference in baseline variables. Serum calcium, phosphate, and alkaline phosphatase levels at 8 weeks were normal in both groups, with no statistically significant differences. 25OHD in the P group was normal in 6/10, and insufficient + deficient in 4/10, and the S group was normal in all (8/8) (exact Fisher test $P=.07$).

Conclusions: A single dose of 100,000 IU VD could normalise the concentrations of 25OHD after 8 weeks of supplementation in Children with CP, but more studies are required to confirm these results.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los niños con parálisis cerebral (PC) poseen una menor densidad mineral ósea y un mayor riesgo de presentar fracturas¹⁻⁴. En un centro de Estados Unidos en el que controlan niños con osteopenia y osteoporosis un porcentaje importante de los pacientes a atender tienen el diagnóstico de PC⁵.

La vitamina D (VD) es uno de los factores involucrados para lograr una adecuada salud ósea, la cual posee además otras múltiples propiedades como inmunomodulador que aún están en estudio. Una de ellas es la asociación entre deficiencia de VD y mayor riesgo de presentar infecciones respiratorias virales, pero que en estudios de suplementación de VD los resultados no son concluyentes en demostrar la disminución de este riesgo⁶. Los niños con PC presentan una mayor prevalencia de insuficiencia y/o deficiencia de VD, principalmente por menor exposición solar (menor deambulación) y por el uso de fármacos antiepilépticos (FAE), ambos factores difíciles de revertir^{1,7-9}. Con la alimentación no se logra cumplir con las recomendaciones de

ingesta de VD, incluso con el uso de alimentos fortificados, siendo la suplementación farmacológica una forma de alcanzar un adecuado estado nutricional de VD en estos niños⁹⁻¹³.

Esta suplementación debe ser permanente, siendo para algunos pacientes difícil de cumplir ante los numerosos cuidados que necesitan y los múltiples fármacos que deben recibir. En este sentido, la suplementación con dosis intermitentes y elevadas de VD que pudieran ser seguras y eficientes en lograr suficiencia de VD ha sido poco estudiada.

El objetivo de esta investigación fue estudiar el efecto de una suplementación de VD en dosis única sobre las concentraciones plasmáticas de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en niños con PC.

Pacientes y método

Estudio preliminar controlado y aleatorizado. Los sujetos se reclutaron en el Servicio de Neurología Infantil del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA). Los criterios de inclusión fueron: tener diagnóstico de PC y ser residentes de la región

metropolitana. Los criterios de exclusión fueron: sospecha o diagnóstico de comorbilidades que pudieran interferir en las concentraciones plasmáticas de 25OHD tales como insuficiencia hepática, síndromes malabsortivos, insuficiencia renal crónica etapa \geq III, estar recibiendo suplementación de VD mayor o igual a 1.000 UI/día en los últimos 3 meses y haber estado hospitalizado por más de 15 días en los últimos 3 meses.

El tamaño muestral se calculó asumiendo que ambos grupos tendrían valores semejantes a la inclusión en el estudio, en torno a 15 ng/ml de 25 OHD^{11,12,14,15}. Al cabo de las 8 semanas de suplementación el grupo suplementado aumentaría a valores en torno a 25 ng/ml y el grupo control no suplementado se mantendría en los valores iniciales^{9,13}. De acuerdo a los estudios en niños chilenos de Santiago, la desviación estándar de estas mediciones está en torno a 7,5 ng/ml¹⁶. Con un error alfa de 5%, un poder de 80% y una diferencia entre los promedios de ambos grupos al final del periodo de estudio estimada en 0,9 DE, se requerirían 11 sujetos por grupo. Asumiendo una pérdida 30% de los sujetos estimamos que el tamaño muestral requerido era de 15 sujetos por grupo.

Para el ingreso al protocolo se realizó una invitación al cuidador principal del niño cuando acudía a un control programado con un neurólogo infantil. Se obtuvo la firma en el consentimiento escrito e informado.

Se recopilaron datos de actividad motora gruesa clasificándola según la Escala internacional de actividad motora gruesa (EIAMG)¹⁷: grado I camina sin dificultades; II camina con limitaciones; III camina usando apoyo; IV autovalencia limitada (podría usar silla de ruedas); y grado V, postración, transportado en silla de ruedas. Además se obtuvo la vía de alimentación (oral, sonda nasogástrica, gastrostomía o mixta), uso de FAE, consignando si utiliza FAE inductores del metabolismo de VD (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina).

Se realizó antropometría: medición de peso en balanza directamente o por diferencia de peso con ayuda de un adulto, talla en podómetro o por estimación por medición de longitud de la tibia (LT) por fórmula: $3,26 \times LT \text{ (cm)} + 30,8$, en donde LT corresponde a la longitud entre tuberosidad anterior de la tibia a maléolo interno¹⁸. Con estas medidas se elaboraron los índices T/E e IMC. Para la evaluación nutricional se utilizaron los patrones de referencia para niños y adolescentes con PC, según la actividad motora y el sexo¹⁹. Se realizó diagnóstico de talla baja si $T/E \leq p5$, talla normal T/E entre $p5$ - $p95$, bajo peso si $IMC/E \leq p10$, eutrofia o normal IMC/E $p10$ - $p90$ y exceso de peso $\geq p90$.

Se tomó una muestra de sangre en ayunas para 25OHD, calcemia, fosfemia y fosfatasa alcalina (FA). En el laboratorio central del HCSBA se determinó la calcemia, fosfatemia y FA; las muestras de plasma para 25OHD se analizaron una vez completado el estudio utilizando técnica de radioinmunoanálisis (RIA), en el laboratorio del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Se definió como normal las concentraciones de 25OHD $> 30 \text{ ng/ml}$ ($> 75 \text{ nmol/l}$), insuficiencia 20-30 ng/ml (50-74 nmol/l), deficiencia $< 20 \text{ ng/ml}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$) y elevada $> 100 \text{ ng/ml}$ ($> 250 \text{ nmol/l}$)^{4,10,20}.

La aleatorización se realizó con tabla de números aleatorios por un colaborador independiente al estudio, quien no tuvo acceso a los pacientes ni a la base de datos de

esta investigación, el cual etiquetó en frascos numerados las cápsulas idénticas en su exterior de VD o placebo, siendo imposible identificar su contenido por parte del investigador principal, la enfermera, el sujeto de estudio ni los familiares o cuidadores del paciente. La dosis de VD fue de 100.000 UI VD3, que corresponde a la dosis utilizada previamente en otras investigaciones²¹⁻²⁶.

La asignación de los sujetos a grupo estudio o control se realizó de forma correlativa en la medida que ingresaban en el protocolo por la enfermera, que tomó la muestra supervisada por la investigadora responsable del estudio.

A las 8 semanas se citó para la segunda toma de muestra de sangre.

Los datos se analizaron con el programa STATA 12.0. Se realizó estadística descriptiva. Se analizaron todos los datos con estadística no paramétrica, expresando en mediana con rango intercuartil (RIC) $p25$ - $p75$, se utilizó test Mann Whitney, correlación de Spearman entre variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables categóricas y test exacto de Fisher para evaluar cambios en la proporción de deficientes-insuficientes pre y postsuplementación.

Este trabajo fue aprobado previamente por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Resultados

Se estudiaron 30 niños, 15 en cada grupo, 19 de ellos correspondieron a varones (63,3%), con una mediana de edad de 9,9 años (6,2-13,5). Todos los sujetos presentaron talla normal, 18 niños (60%) tenían gastrostomía, 20 niños presentaron eutrofia, 9 estaban con bajo peso y un niño era obeso. Según la clasificación de la EIAMG un niño tenía grado I (3,3%), uno grado II (3,3%) y 28 niños (93,3%) tenían grado V. En cuanto al uso de FAE, 21 niños (70%) recibían FAE y 13 (43,3%) usaban FAE inductores del metabolismo de la VD.

En 20 niños (67,7%) la toma de muestras se realizó en las estaciones de otoño-invierno, y en 10 niños (32,3%) en primavera-verano.

En el tiempo uno se encontró una mediana (RIC) para calcemia de 9,8 mg/dl (9,5-10), fosfatemia de 4,7 mg/dl (4,1-5,3) y FA de 201 UI/l (153-290). La 25OHD presentó una mediana de 36,4 ng/ml (26,7-50,7), siendo normal (suficiencia de VD) en 20 niños (66,7%), insuficiente en 4 niños (13,3%) y deficiente en 6 niños (20%). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados. Tampoco hubo asociación entre las concentraciones de 25OHD con diagnóstico nutricional, uso de GTT, uso de FAE inductores, estación del año en que se realizó la medición de 25OHD, ni con la calcemia, fosfematemia y FA.

Completaron el estudio 18 niños, 10 en el grupo P y 8 en el grupo S, 2 niños fallecieron previo a la segunda toma de muestras por causas infecciosas (bronconeumonía e infección urinaria alta) y en 10 niños no se concretó la segunda cita del protocolo. Una vez finalizado el estudio se abrió la aleatorización. Al comparar el grupo P y S no se encontraron diferencias significativas en las variables basales estudiadas en el tiempo 1 (tabla 1).

En el segundo tiempo se realizó análisis por protocolo. Las medianas (RIC) de las variables para el grupo P fueron: calcemia de 9,7 mg/dl (9,5-10,2), fosfatemia de 4,7 mg/dl (4-5), las FA de 217 UI/l (120-272). En el grupo S la calcemia fue

Tabla 1 Características basales según los grupos de estudio (análisis por protocolo)

	Placebo	Suplementados	p
Sujetos, n	10	8	-
Sexo masculino, n	3	6	-
Edad, años ^a	12,6 (6,2-16,8)	7,2 (5,5-12,7)	0,1
Diagnóstico nutricional			0,5
Bajo peso, n	3	4	
Eutrofia, n	6	4	
Exceso de peso, n	1	0	
Calcio, mg/dl ^a	9,7 (9,5-10,2)	9,6 (9,3-10)	0,34
Fósforo, mg/dl ^a	4,7 (4-5)	4,6 (4,4-5)	0,7
FA, UI/l ^a	217(120-272)	187,5 (132-254)	0,8
25OHD, ng/ml ^a	35,5 (26,3-46,9)	41,4 (36,2-54,5)	0,2
25OHD			0,2
Suficiencia, n	6	7	
Insuficiencia + deficiencia, n	4	1	

FA: fosfatasa alcalinas; 25OHD: 25 hidrox vitamina D.

^a Mediana (RIC).

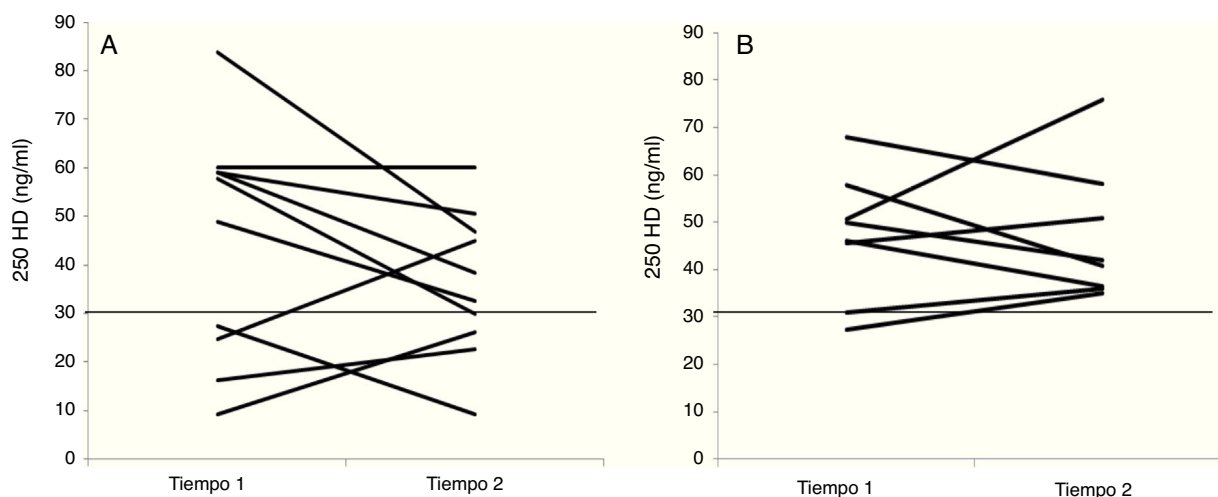


Figura 1 Concentraciones de 25OHD ng/ml en el tiempo 0 (tiempo 1) y 8 semanas (tiempo 2). A corresponde al grupo placebo y B al grupo suplementado con monodosis de vitamina D. La línea horizontal en ambas figuras representa la concentración de 25OHD límite entre suficiencia e insuficiencia + deficiencia.

de 9,6 mg/dl (9,3-10), fosfatemia de 4,7 mg/dl (4,3-5,1), FA de 187,5 UI/l (132-254). La calcemia, fosfatemia y FA fueron normales y sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La mediana de 25OHD en el grupo P (10 niños) fue de 35,5 ng/ml (26,3-46,9), siendo normal o suficiente en 6 niños e insuficiente + deficiente en 4 niños. En el grupo S (8 niños) la 25OHD tuvo una mediana de 41,4 ng/ml (36,2-54,5), siendo normal en los 8 niños del grupo, y no se encontró diferencia significativa entre las proporciones de suficiencia e insuficiencia + deficiencia de VD entre ambos grupos (test exacto de Fisher, $p = 0,07$). En el grupo S ningún niño presentó hipercalcemia o concentraciones de 25OHD mayores a 100 ng/dl, la que es considerada de riesgo (fig. 1).

Discusión

La deficiencia de VD es un problema conocido en niños con PC. Al revisar estudios de otros países se encuentra una gran

variabilidad en la presencia de deficiencia de VD en niños con PC. Por ejemplo, en niños con PC moderada a severa de control ambulatorio de Estados Unidos se encontró un 52,6% de deficiencia de VD, y en niños de Sudáfrica con PC institucionalizados los promedios de 25OHD fueron de 8 ng/ml en aquellos que tenían el antecedente de fracturas óseas y de 9,4 ng/ml en los que no las habían presentado^{1,8}. En otros estudios en que se incluyeron además otras enfermedades con discapacidad motora y/o epilepsia se han encontrado valores promedio de 18 ng/ml que corresponden a deficiencia^{9,13}. En esta muestra estudiada tanto las concentraciones de 25OHD como el porcentaje de deficiencia de VD están en una mejor situación si nos comparamos con algunas de las publicaciones previamente analizadas. No conocemos la situación de Chile sobre el estado nutricional de VD en niños con PC, por otro lado en un estudio en escolares aparentemente sanos de Santiago se encontró un promedio de 25OHD de 28,8 ng/ml¹⁶. Sin embargo, este

estudio no fue diseñado para determinar la prevalencia de deficiencia de VD, siendo necesario realizar otras investigaciones con este objetivo.

No se encontró asociación entre los valores de 25OHD y la época del año en que se tomó la muestra al comparar entre los meses con mayor y menor exposición solar; lo que concuerda en otros estudios de niños con PC moderada-severa, lo que se explica por la limitada movilidad que presentan en forma permanente y por su compromiso motor grueso de postración^{1,7,12}. Existen otros factores asociados a deficiencia e insuficiencia de VD, como son el estado nutricional, uso de FAE, uso de FAE inductores, pero tampoco se encontró una asociación, lo que podría explicarse por el tamaño muestral estudiado.

Al analizar las concentraciones de 25OHD en el grupo placebo se pudo ver que la gran mayoría de los niños que presentaron insuficiencia o deficiencia de VD la mantuvieron en ambos tiempos de medición, no así en el grupo suplementado, en que mejoraron las concentraciones de 25OHD de insuficiencia a suficiencia. A pesar de no encontrar una diferencia significativa, es posible observar una tendencia del efecto beneficioso de este tipo de suplementación. Es importante destacar que en el grupo que fue suplementado con VD ningún niño presentó concentraciones elevadas de 25OHD, incluso considerando a los niños que inicialmente tenían concentraciones normales de 25OHD, lo que otorga seguridad al uso de monodosis si se utiliza como prevención o tratamiento de deficiencia de VD en niños con PC como se ha comprobado en otras investigaciones, tanto en niños sanos como con PC²¹⁻²⁵.

En los niños que poseen PC o discapacidad motora por otra causa está recomendado requerimientos mayores de VD que en la población general, siendo estos entre 800 a 1000 UI/día²⁷. El aporte de VD en la dieta por los alimentos como forma natural, e incluso de aquellos fortificados, es insuficiente. En niños con PC se ha encontrado deficiencia de VD y de otros micronutrientes, incluso en aquellos niños que están suplementados¹¹. Por lo tanto, la suplementación farmacológica adquiere gran importancia. La suplementación de VD ha demostrado mejorar las concentraciones de 25OHD y la densidad mineral ósea en estos niños^{9,28,29}. Estas suplementaciones han sido en distintas dosis diarias de 400 a 2.000 UI de VD por períodos entre 3 a 12 meses generando cambios significativos desde estados de deficiencia a insuficiencia, con mejoría de la densidad mineral ósea, disminución de fosfatasas alcalinas y sin presentar hipercalcemia^{9,13}. Cabe destacar que en los estudios mencionados no se alcanzaron concentraciones de suficiencia de VD (> 30 ng/ml).

En relación con la suplementación con monodosis de VD existen estudios en recién nacidos y lactantes menores de un año sanos con dosis seguras de usar del valor de 200.000 UI semestrales o 100.000 UI trimestralmente²⁶, y en escolares sanos que viven en zonas de menor exposición solar (55° latitud sur) con dosis de 100.000-150.000 UI anual en el inicio de invierno^{21,22}. En otros estudios el uso de VD en monodosis ha demostrado ser seguro al realizar seguimiento además de calcemia, calciuria y nefrolitiasis^{23,24}.

Las recomendaciones internacionales indican estudiar el estado nutricional de VD con 25OHD, pero solamente para población en riesgo de presentarla, siendo los niños con PC uno de estos grupos. El objetivo actual en niños con

PC es mantener concentraciones de 25OHD en rangos de suficiencia, para lo cual debe asegurarse una suplementación adecuada de VD según las características de cada niño, con evaluaciones periódicas de 25OHD y aporte suficiente de calcio^{4,27,30}.

Este trabajo presenta limitaciones, siendo una de las más importantes el tamaño muestral que completó el estudio, por lo cual es necesario evaluar con un mayor número de pacientes la efectividad del uso de monodosis en deficiencia de VD en niños que poseen PC.

En conclusión, en niños con PC la suplementación con una monodosis de 100.000 UI de VD podría ser capaz de mantener un estado de suficiencia de VD. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Agradecimientos

Agradecimientos a los pacientes y sus familiares o cuidadores, a la Sra. Celia Morales y a la enf. Angélica López del Servicio de Neurología Infantil del HCSBA, al Dr. Jonathan Velásquez y al personal de enfermería de Pequeño Cottoleño, Santiago de Chile.

Referencias

1. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*. 2002;110:e5. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e5>
2. Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:773-8.
3. Coppola G, Fortunato D, Mainolfi C, et al. Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:2172-7.
4. Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, et al. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:106-16.
5. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia and osteoporosis referred to a pediatric metabolism bone clinic. *Pediatrics*. 2008;121:e1585-90.
6. Bryson KJ, Nash AA, Norval M. Does vitamin D protect against respiratory viral infections? *Epidemiol Infect*. 2014;142:1789-801.
7. Baer MT, Kolzowski BW, Blyler EM, Trahms CM, Taylor ML, Hogan MP. Vitamin D, calcium and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1042-51.
8. Bischof F, Basu D, Pettifor JM. Pathological long-bone fractures in residents with cerebral palsy in a long-term care facility in South Africa. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:119-22.

9. Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rachi AC, Fuleihan Gel H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: Impact on bone. *Neurology*. 2006;67:2005–14.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
11. Hillesund E, Skranes J, Trygg K, Bøhmer T. Micronutrient status in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 2007;96:1195–8.
12. Kilpinen-Loisa P, Pihko H, Vesander U, Paganus A, Ritanen U, Mäkitie O. Insufficient energy and nutrient intake in children with motor disability. *Acta Paediatr*. 2009;98:1329–33.
13. Kilpinen-Loisa P. High dose vitamin D supplementation in children with cerebral palsy or neuromuscular disorder. *Neuropediatrics*. 2007;38:167–72.
14. Taylor Baer M, Kozłowski B, Blyler E, Trahms C, Taylor M, PĦogan M. Vitamin D, calcium and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1042–51.
15. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1369–77.
16. García D, Angel B, Carrasco E, Albala C, Santos JL, Pérez-Bravo F. VDR polymorphisms influence the immune response in type 1 diabetic children from Santiago, Chile. *Diabetes Res Clinical Pract*. 2007;77:134–40.
17. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214–23.
18. Stevenson R. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:658–62.
19. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity and mortality in children with cerebral palsy: New clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128:e299–307.
20. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:523–37.
21. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 UI of vitamin D. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:807–10.
22. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 UI of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:651–4.
23. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:895–9.
24. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1378–87.
25. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O’Hearn K, McIntyre L, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:e153–66.
26. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabédian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: Comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15,5 or 2,5 mg) on 25-hydroxvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr*. 1994;60:393–6.
27. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–30.
28. Jerovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:403–5.
29. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int*. 2008;50:269–75.
30. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398–417.