

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY**

MARUȘCA LARISA MIHAELA



DOCTORAL THESIS

**VITAMIN D DEFICIENCY AS A POSSIBLE AGGRAVATING
FACTOR ASSOCIATED WITH INFECTIONS IN VULNERABLE
PEDIATRIC PATIENTS**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. HORHAT FLORIN

**Timișoara
2025**

Childhood respiratory infections remain one of the most common health challenges in pediatric populations, particularly among those under six years old. This overarching problem has spurred ongoing research into modifiable risk factors that might help mitigate infection risks. Vitamin D has come to the forefront in such discussions due to its recognized role in immune function, with investigations increasingly examining whether correcting vitamin D deficiency could prevent or lessen the severity of respiratory tract infections (RTIs).

The thesis titled “Vitamin D Deficiency as a Possible Aggravating Factor Associated with Infections in Vulnerable Pediatric Patients” centers on this exact query. Its central premise is that suboptimal vitamin D levels in children may heighten the likelihood of contracting RTIs or exacerbate the clinical course of these infections. In pursuit of robust evidence, the first study undertaken in the dissertation was a systematic review examining multiple research articles on vitamin D supplementation in children under six.

This systematic review synthesized findings from eight studies conducted between 2012 and 2021, encompassing 2,189 children aged zero to five years. Five were randomized controlled trials, two were case-control studies, and one was a prospective cohort study. While interest in vitamin D’s preventive role against RTIs was steadily rising, the pooled evidence did not provide a clear, universal consensus: some studies recorded positive outcomes regarding reduced infection frequency or severity, while others did not detect statistically significant benefits.

Despite the lack of consistency across all studies, the systematic review did highlight instances in which vitamin D made a tangible difference. For instance, children receiving vitamin D supplementation of 800 IU/day during the cold season demonstrated fewer episodes of respiratory symptoms and quicker recovery times. In one study, vitamin D intakes below a certain threshold (80 IU/kg/day) were strongly linked to pneumonia risk, pointing to the possibility of dose-dependency and underlining the importance of targeted supplementation strategies in specific subgroups.

The review also emphasized that studies varied widely in design, dosage, duration of supplementation, and outcome metrics, complicating efforts to form clear practice guidelines. Some used 80 IU/kg/day, while others tested fixed daily doses such as 400 or 800 IU. Moreover, baseline vitamin D status differed significantly across populations, making it difficult to pinpoint the precise magnitude of benefit. Still, the evidence consistently pointed to vitamin D’s safety profile, highlighting low rates of adverse effects.

Building upon these insights, the second study in the thesis shifted to a cross-sectional approach focusing on preschool-age children in Timisoara, Romania. Conducted from May

2022 to December 2023, it enrolled 215 children divided into a “recurrent infections” group (141 children) and a control group (74 children) who had only one RTI in the past year. Researchers measured serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and correlated them with the incidence and frequency of respiratory infections.

This study revealed a striking difference in vitamin D status between the two groups. Children with recurrent infections had significantly lower mean 25(OH)D levels—24.5 ng/mL—compared to 29.7 ng/mL in the control group. This gap hinted at a plausible relationship in which poorer vitamin D status was intertwined with the recurrence of respiratory infections. Although cross-sectional designs limit definitive causal inferences, the correlation was robust enough to suggest that suboptimal vitamin D may well aggravate infection risks.

One of the standout findings in this second study was the protective effect conferred by weekly vitamin D supplementation exceeding 600 IU. Children receiving such supplementation experienced almost half the likelihood of recurrent RTIs relative to those who did not meet that threshold. Interestingly, the data did not show significant roles for sun exposure or daily sunscreen use in shaping infection risk. This outcome underscored the potential necessity for supplemental vitamin D, as environmental factors alone did not appear sufficient to optimize levels.

Taken together, these results aligned with some aspects of the systematic review but offered a more targeted perspective for preschoolers. The under-six age group has long been recognized as particularly susceptible to frequent infections due to immune system immaturity, and the data implied that vitamin D might be a low-cost, relatively safe measure to bolster immunity and reduce infection frequency in this group. The protective trend was clinically meaningful, suggesting an avenue for pediatric guidelines to emphasize consistent supplementation.

The third study expanded the scope to include children and adolescents aged one to eighteen years, employing a similar cross-sectional methodology in the same geographic region. Over a two-year period (2022–2024), 194 participants were categorized based on vitamin D supplementation levels (<400 IU, 400–800 IU, >800 IU per week) and measured 25(OH)D concentrations (<20 ng/mL, 20–30 ng/mL, >30 ng/mL). This allowed for a more nuanced examination of vitamin D’s potential immunomodulatory effects across a broader pediatric age range.

Results from this third study reinforced the thesis’s central tenet: participants receiving >800 IU/week exhibited a significantly lower incidence of RTIs (16.7%) compared to those below 400 IU/week (60.0%). A similar gradient emerged when grouping children by serum 25(OH)D levels. Those above 30 ng/mL had fewer RTIs (16.7%) than those below 20 ng/mL (61.4%), suggesting that both supplementation dose and actual vitamin D status are critical

markers of infection vulnerability.

Notably, age-stratified analysis revealed that younger children—the under-six demographic—experienced the most pronounced protective effect, mirroring the findings from the second study. Whether due to less mature immunity or lesser natural vitamin D reserves, this pattern indicated that interventions might be especially valuable in early childhood to forestall repeated respiratory infections.

In line with the systematic review's emphasis on dose variability, the third study confirmed that not all supplementation protocols yield the same outcome. While modest doses (400–800 IU/week) appeared beneficial compared to no supplementation, the greatest preventive effect arose at intake levels above 800 IU/week. Equally important were actual serum 25(OH)D values, which provided a more precise indicator of each child's status and risk.

Collectively, these three studies covered a spectrum of evidence—from the systematic review's wide lens on children under six, to cross-sectional analyses of preschoolers, and finally an inclusive approach up to eighteen years of age. Despite differences in methodology and specific outcomes, all converged on a central message: vitamin D deficiency is likely an aggravating factor for pediatric respiratory infections, especially in the most vulnerable subgroups.

The thesis thereby contributes to a nuanced dialogue about vitamin D's role in pediatric healthcare. Although the first study highlighted inconsistencies and inconclusive results among published trials, the subsequent two cross-sectional investigations provided more direct, localized evidence of a meaningful association. One key takeaway is the need for standardized protocols regarding dose, duration, and the importance of evaluating baseline vitamin D levels prior to supplementation.

Another point raised by the thesis is the feasibility and cost-effectiveness of vitamin D supplementation. With minimal side effects reported and a relatively low cost, this nutrient has substantial public health appeal. Specifically, children at higher latitudes, or those with limited sun exposure, may stand to benefit disproportionately from a structured supplementation strategy tailored to age and baseline status.

Yet, important limitations persist. The thesis underscores the variability in trial designs, including wide-ranging supplementation regimens, distinct infection endpoints, and heterogeneous participant characteristics. Moreover, while cross-sectional studies strongly suggest associations, they do not establish causation definitively. Future randomized trials with consistent protocols are needed to determine the precise dose-response relationships and validate these findings across diverse populations.

Clinically, however, the results offer a pragmatic rationale for pediatricians to adopt more proactive measures in assessing and addressing vitamin D deficiency. Screening

children prone to recurrent RTIs for low 25(OH)D levels could enable timely intervention. Among preschoolers and younger children especially, ensuring weekly supplementation of at least 600–800 IU seems advisable based on the studies reported.

Beyond reducing infection frequency, the thesis also raises the possibility of vitamin D supplementation attenuating symptom severity and promoting faster recovery times. Although the first study's systematic review revealed inconsistent incidence data, those trials that did record positive outcomes noted shorter illness durations and lower symptom intensity. If corroborated by further research, such benefits could ease the burden not only on healthcare systems but also on families.

In conclusion, this thesis offers a robust synthesis of how vitamin D deficiency may exacerbate respiratory infection risks in vulnerable pediatric populations. Anchored by a comprehensive systematic review and two well-defined cross-sectional studies, it provides meaningful insights into dosage thresholds and highlights early childhood as a pivotal target for supplementation. While further research is needed to refine guidelines, the collective evidence indicates a valuable role for vitamin D in pediatric infection prevention strategies, supporting the notion that maintaining adequate vitamin D status is a crucial component of holistic child healthcare.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MICROBIOLOGIE**

MARUȘCA LARISA MIHAELA



TEZĂ DE DOCTORAT

**DEFICITUL VITAMINEI D, POSIBIL FACTOR AGRAVANT
ASOCIAT INFECTIILOR IN RANDUL PACIENTILOR
PEDIATRICI VULNERABILI**

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. HABIL. HORHAT FLORIN

**Timișoara
2025**

Infecțiile respiratorii la copii rămân unele dintre cele mai frecvente provocări în domeniul sănătății pediatrice, în special în rândul copiilor sub șase ani. Această problemă larg răspândită a condus la cercetări continue privind factorii de risc ce pot fi modificați pentru a reduce riscul de infecție. Vitamina D a devenit un subiect central în aceste discuții, datorită rolului său recunoscut în funcția imunitară. Studiile se concentrează tot mai mult pe posibilitatea ca remedierea carenței de vitamină D să prevină sau să diminueze severitatea infecțiilor de tract respirator (ITR).

Teza se concentrează exact pe această întrebare. Premisa sa centrală este că nivelurile suboptime de vitamină D la copii pot spori probabilitatea de a contracta ITR sau pot agrava evoluția clinică a acestor infecții. În căutarea unor dovezi solide, primul studiu realizat în cadrul acestei teze a fost o analiză sistematică a mai multor articole științifice care investigau suplimentarea cu vitamină D la copiii sub șase ani.

Această analiză sistematică a sintetizat concluziile a opt studii desfășurate între 2012 și 2021, care au cuprins 2.189 de copii cu vârste de la zero la cinci ani. Dintre acestea, cinci au fost studii clinice randomizate, două au fost studii de tip caz-control, iar unul a fost un studiu prospectiv de cohortă. Deși interesul pentru rolul preventiv al vitaminei D împotriva ITR a crescut constant, rezultatele cumulative nu au condus la un consens clar și universal: unele studii au semnalat efecte pozitive privind reducerea frecvenței sau severității infecțiilor, în timp ce altele nu au evidențiat beneficii semnificative din punct de vedere statistic.

În pofida lipsei de consistență în toate studiile, analiza sistematică a evidențiat situații în care vitamina D a avut un impact tangibil. De exemplu, copiii care au primit suplimente de vitamină D de 800 UI/zi în timpul sezonului rece au prezentat mai puține episoade de simptome respiratorii și o recuperare mai rapidă. Într-unul dintre studii, consumul de vitamină D sub un anumit prag (80 UI/kg/zi) a fost puternic asociat cu un risc crescut de pneumonie, aspect care sugerează posibilitatea unui efect dependent de doză și subliniază importanța unor strategii de suplimentare direcționate către anumite subgrupuri.

Analiza a evidențiat, de asemenea, că studiile au variat semnificativ în ceea ce privește designul, doza, durata suplimentării și criteriile de măsurare a rezultatelor, ceea ce îngreunează formularea unor recomandări practice clare. Unele cercetări au utilizat 80 UI/kg/zi, în timp ce altele au testat doze fixe zilnice, cum ar fi 400 sau 800 UI. În plus, statusul inițial de vitamină D a fost diferit între populații, îngreunând estimarea exactă a beneficiilor. Cu toate acestea, dovezile au subliniat în mod constant profilul de siguranță al vitaminei D, cu rate scăzute de reacții adverse.

Pornind de la aceste observații, al doilea studiu din teză a adoptat o abordare transversală, axându-se pe copiii de vârstă preșcolară din Timișoara, România. Derulat între

mai 2022 și decembrie 2023, studiul a înrolat 215 copii, împărțiți în grupul „infecții recurente” (141 de copii) și un grup de control (74 de copii) care au avut doar o singură ITR în ultimul an. Cercetătorii au măsurat nivelurile serice de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] și le-au corelat cu incidența și frecvența infecțiilor respiratorii.

Acest studiu a evidențiat o diferență notabilă în statusul vitaminei D între cele două grupuri. Copiii cu infecții recurente au prezentat niveluri medii semnificativ mai scăzute de 25(OH)D — 24,5 ng/mL — comparativ cu 29,7 ng/mL în grupul de control. Acest rezultat indică o relație plauzibilă în care un nivel mai scăzut de vitamină D se asociază cu recurența infecțiilor respiratorii. Deși studiile transversale nu pot stabili legături cauzale ferme, această corelație robustă sugerează că deficitul de vitamină D poate agrava riscul de infecție.

Unul dintre aspectele deosebite evidențiate de acest al doilea studiu a fost efectul protector al suplimentării săptămânale cu vitamină D în doze ce depășesc 600 UI. Copiii care au primit asemenea suplimentare au avut un risc aproape la jumătate de a prezenta ITR recurente, comparativ cu cei care nu atingeau acest prag. În mod interesant, datele nu au arătat corelații semnificative între expunerea la soare sau utilizarea zilnică a cremei de protecție solară și riscul de infecții. Acest rezultat subliniază necesitatea suplimentării cu vitamină D, întrucât factorii de mediu, de unii singuri, nu par suficienți pentru optimizarea nivelurilor acestei vitamine.

Privite în ansamblu, rezultatele sunt în consonanță cu unele concluzii ale analizei sistematice, însă aduc o perspectivă mai focalizată asupra preșcolarilor. Grupul sub șase ani este recunoscut de mult timp drept deosebit de vulnerabil la infecții frecvente, din cauza imaturității sistemului imunitar. Datele sugerează că vitamina D ar putea fi o măsură sigură și accesibilă pentru a consolida imunitatea și a reduce frecvența infecțiilor la această grupă de vârstă. Tendința de protecție s-a dovedit semnificativă din punct de vedere clinic, sugerând că ghidurile pediatrice ar trebui să pună accent pe suplimentarea constantă.

Al treilea studiu a extins aria de investigare incluzând copii și adolescenți cu vârste între unu și optsprezece ani, adoptând o metodologie transversală similară în aceeași regiune geografică. Pe parcursul a doi ani (2022–2024), au fost înrolați 194 de participanți, clasificați în funcție de nivelul suplimentării cu vitamină D (<400 UI, 400–800 UI, >800 UI pe săptămână) și de concentrațiile de 25(OH)D (<20 ng/mL, 20–30 ng/mL, >30 ng/mL). Această clasificare a permis o examinare mai detaliată a efectelor imunomodulatoare ale vitaminei D pe un interval pediatrice mai larg.

Rezultatele celui de-al treilea studiu au consolidat ideea centrală a tezei: participanții care au primit >800 UI/săptămână au avut o incidență semnificativ mai mică a ITR (16,7%), comparativ cu cei care primeau <400 UI/săptămână (60,0%). Un gradient asemănător a apărut și când copiii au fost grupați după nivelurile serice de 25(OH)D. Cei cu valori de peste 30

ng/mL au prezentat mai puține ITR (16,7%) față de cei cu valori sub 20 ng/mL (61,4%), sugerând că atât doza de supliment, cât și nivelul efectiv de vitamină D reprezintă factori critici în vulnerabilitatea la infecții.

Analiza stratificată pe vârste a arătat că efectul protector al vitaminei D a fost cel mai pronunțat la copiii sub șase ani, în concordanță cu datele celui de-al doilea studiu. Fie din cauza imunității mai puțin dezvoltate, fie din pricina rezervelor naturale mai scăzute de vitamină D, acest tipar indică faptul că intervențiile la o vârstă timpurie pot fi deosebit de valoroase pentru prevenirea infecțiilor respiratorii repetate.

În linie cu accentul pus de analiza sistematică pe variabilitatea dozei, al treilea studiu a confirmat că nu toate protocoalele de suplimentare produc aceleași rezultate. Deși dozele moderate (400–800 UI/săptămână) s-au dovedit benefice față de lipsa suplimentării, cel mai puternic efect preventiv a apărut când se depășea pragul de 800 UI/săptămână. La fel de importante au fost și valorile serice reale de 25(OH)D, care au oferit un indicator mai fidel al statusului fiecărui copil și al riscului asociat.

Privite în ansamblu, cele trei studii acoperă un spectru larg de dovezi — de la perspectiva extinsă a analizei sistematice asupra copiilor sub șase ani, la studiile transversale focalizate pe preșcolari, și până la includerea unui segment de vârstă de până la optsprezece ani. În ciuda diferențelor de metodologie și rezultate punctuale, toate converg spre mesajul central: deficitul de vitamină D pare un factor agravant pentru infecțiile respiratorii pediatrice, mai ales în subgrupele cele mai vulnerabile.

Astfel, teza aduce o contribuție semnificativă la discuțiile legate de rolul vitaminei D în îngrijirea pediatrică. Deși primul studiu a evidențiat rezultate inconstante și neconcludente în literatura publicată, următoarele două investigații transversale au furnizat dovezi mai clare, pe un eșantion local, privind această asociere. Concluzia principală este nevoia unor protocoale standardizate pentru doză, durată și atenția asupra nivelului inițial de vitamină D înaintea suplimentării.

Un alt aspect subliniat de teză este fezabilitatea și eficiența din punct de vedere al costurilor în ceea ce privește suplimentarea cu vitamină D. Cu reacții adverse minime și un cost relativ scăzut, acest nutrient prezintă un interes deosebit pentru sănătatea publică. Mai ales copiii din zonele geografice nordice sau cu expunere limitată la soare ar putea beneficia, în mod special, de o strategie de suplimentare bine structurată, adaptată vârstei și statusului inițial.

Cu toate acestea, persistă limite importante. Teza subliniază variabilitatea din proiectarea studiilor, care implică scheme de suplimentare diferite, tipuri diverse de infecții analizate și caracteristici eterogene ale participanților. În plus, deși studiile transversale indică asocieri puternice, ele nu pot stabili cauzalitatea. În acest sens, sunt necesare studii

randomizate viitoare, cu protocoale omogene, pentru a defini cu precizie relațiile doză-efect și pentru a valida aceste concluzii în diverse populații.

Din punct de vedere clinic, însă, rezultatele oferă un raționament pragmatic, conform căruia pediatrii ar trebui să abordeze mai proactiv evaluarea și corectarea carenței de vitamină D. Testarea copiilor predispuși la ITR recurente pentru niveluri reduse de 25(OH)D ar putea permite intervenții la momentul oportun. Mai ales în cazul preșcolarilor și al copiilor mai mici, suplimentarea săptămânală cu cel puțin 600–800 UI pare justificată pe baza studiilor analizate.

Dincolo de reducerea frecvenței infecțiilor, teza ridică și posibilitatea ca vitamina D să atenueze severitatea simptomelor și să accelereze refacerea. Deși analiza sistematică din primul studiu a prezentat date neuniforme despre incidență, acele trialuri care au observat efecte pozitive au menționat și durate mai scurte de boală sau o intensitate mai mică a simptomelor. Dacă aceste constatări vor fi confirmate de cercetări ulterioare, avantajele potențiale ar putea diminua nu doar costurile asupra sistemului de sănătate, ci și povara asupra familiilor.

În concluzie, această teză oferă o sinteză solidă despre felul în care deficitul de vitamină D poate agrava riscul de infecții respiratorii la pacienții pediatri vulnerabili. Combinând o analiză sistematică cu două studii transversale bine structurate, lucrarea evidențiază dozele optime și subliniază importanța suplimentării încă din copilăria timpurie. Deși sunt necesare noi cercetări pentru perfecționarea ghidurilor, concluziile arată că vitamina D poate juca un rol valoros în strategiile de prevenire a infecțiilor pediatrice, susținând ideea că menținerea unui nivel adecvat de vitamină D constituie o componentă esențială a îngrijirii holistice a copiilor.