

Stan zaopatrzenia w witaminę D noworodków urodzonych przedwcześnie oraz urodzonych o czasie

The Supply of Vitamin D in Pre-Term and Full-Term Neonates

Alicja Prochowska, Danuta Chlebna-Sokół

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Alicja Prochowska, Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

Słowa kluczowe: wcześniaki, witamina D, noworodki donoszone

Key words: pre-term infants, vitamin D, full-term infants

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny ze środków przyznanych przez MNISW nr N N407 454 837.

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Odpowiednie zaopatrzenie w witaminę D jest szczególnie istotne dla prawidłowego rozwoju kości i zachodzących w nich przemian metabolicznych. **Celem pracy** była ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D wcześniaków i noworodków donoszonych w pierwszych tygodniach życia. **Pacjenci i metody.** Badaniem objęto grupę 60 wcześniaków i 44 noworodków donoszonych, hospitalizowanych w Oddziale Patologii Noworodka Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości od maja 2008 do listopada 2009 r. U każdego dziecka wykonano oznaczenie wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy krwi metodą radioimmunoenzymatyczną. Ponadto określone zostały niektóre wybrane wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforowej: wapń, fosfor, magnez, fosfataza zasadowa, parathormon. **Wyniki.** Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziliśmy w grupie wcześniaków znamienne wyższe średnie stężenie wątrobowego metabolitu witaminy D w porównaniu do noworodków donoszonych. Dzieci przedwcześnie urodzone prezentowały statystycznie istotnie niższe średnie stężenie wapnia w surowicy w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie. Natomiast charakteryzowały się one zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej oraz wyższym stężeniem magnezu, parathormonu w surowicy aniżeli noworodki donoszone ($p < 0.05$). **Wnioski.** 1. Wyższe wartości stężeń wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy krwi dzieci urodzonych przedwcześnie świadczą o właściwie prowadzonym u nich zaopatrzeniu, zgodnie z zaleceniami suplementacji, w tę witaminę. 2. Zachowanie się niektórych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforowej wskazuje na konieczność dalszej obserwacji rozwoju wcześniaków jako grupy ryzyka zaburzeń metabolizmu kostnego. Endokrynol. Ped. 11/2012;2(39):45-50.

Introduction. The proper maintenance in vitamin D is very important for the development of bones and for its metabolic processes. **The aim of this study** was to estimate the maintenance in vitamin D in pre-term and full-term infants during first two weeks of life. **Patients and methods.** The study comprised a group of 60 pre-term children and 44

full-term infants, who were admitted to Department of Propedeutics and Bones Metabolism Diseases from may 2008 to November 2009. In every child concentration of vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, parathormone and alkaline phosphatase were examined. **Results.** We observed significantly higher concentration of liver metabolite of vitamin D in pre-term than in full-term neonates. What is more pre-term babies presented statistically significant lower medium calcium concentration in comparison to full-term babies. On the other hand the study revealed in examined group increased activity of fosphatase alkaline and higher concentration of magnesium and parathormone in serum ($p < 0,05$). **Conclusions.** 1. Higher values of liver metabolite of vitamin D in blood serum in pre-term infants prove proper vitamin D supplementation in this group. 2. The changes in the bone metabolism indices in pre-term children indicate the necessity of the future observations. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;2(39):45-50.

Wstęp

W okresie prenatalnym za utrzymanie homeostazy wapniowej odpowiedzialne są hormony matki i płodu, w tym najważniejsze: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -kalcitriol oraz parathormon. Witamina D podlega szeregowi przemian biochemicznych, zanim przekształci się w najbardziej aktywną metabolicznie formę czyli kalcitriol. Natomiast w wątrobie w wyniku reakcji hydroksylacji syntetyzowany jest 25 OHD-kalcydiol, który najlepiej odzwierciedla stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D; kolejnym miejscem hydroksylacji są nerki, gdzie tworzony jest $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Jak podają autorzy prac z tego zakresu, procesy hydroksylacji zarówno wątrobowej, jak i nerkowej zachodzą sprawnie u wcześniaka urodzonego po 28 tygodniu ciąży [1, 2]. Należy podkreślić, iż tylko 1% witaminy D występuje w postaci wolnej, pozostała jej część związana jest z białkiem osocza [2]. Dla płodu głównym źródłem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ są jego nerki i łożysko. Natomiast transport przezłożyskowy kalcitriolu ma niewielkie znaczenie, co jednak nie umniejsza potrzeby zaopatrzenia w witaminę D ciężarnej [1–4]. Objawy niedoboru witaminy D dotyczące układu kostnego charakteryzują się ogniskami „miękkiej czaszki” (badanie palpacyjne), spłaszczeniem potylicy, pogrubieniem przynasad i połączeń kostno-chrząstecznych, a także zahamowaniem tempa wzrostu [5, 6].

Ważne znaczenie w regulacji gospodarki wapniowo-fosforowej u płodu odgrywa parathormon, którego głównym zadaniem jest utrzymanie prawidłowej kalcemii we krwi. Parathormon produkowany jest przez przytarczyce płodu, jak również w niewielkim zakresie przez grasicę i białko spokrewnione z parathormonem (PTHrP- parathyroid hormone-related peptide). PTHrP stymuluje różnicowanie się chondrocytów oraz pobudza syntezę macierzy organicznej kości, a ponadto reguluje jej mineralizację. W badaniach doświadczalnych na myszach, u których doszło do zahamowania syntezy PTHrP, zaob-

serwowano letalną dysplazję charakteryzującą się niedojrzałą mineralizacją wszystkich kości powstałych na podłożu chrzęstnym. Brak PTHrP również negatywnie wpływał na transfer wapnia przez łożysko [1, 7, 8].

Pacjenci i metody

Badaniami objęto 104 noworodki hospitalizowane od maja 2008 do listopada 2009 w Oddziale Patologii Noworodka Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Nr RNN/115/08/KE oraz piśmenną zgodę rodziców dzieci objętych planowanymi badaniami.

Grupę badaną stanowiło 60 dzieci urodzonych przedwcześnie (wcześniaków-wcz.) między 23 a 37 tygodniem ciąży (średnio $31,73 \pm 3,92$), u których ocena metabolizmu kostnego odbyła się w 40 tygodniu życia płodowego czyli w punkcie zero wieku skorygowanego (fizjologicznego). Dla oceny różnic w zakresie stężenia wątrobowego metabolitu witaminy D, parathormonu, wapnia, fosforu oraz aktywności fosfatazy zasadowej zastosowano podział wcześniaków na dwie grupy uwzględniające wiek płodowy: dzieci urodzone do ukończenia 32 tygodnia ciąży (≤ 32 tyg. c.) oraz powyżej 32 tygodnia ciąży (> 32 tyg. c.). Natomiast grupa porównawcza (g. p.) to 44 eutroficzne noworodki urodzone o czasie (donoszone) między 38 a 41 tygodniem ciąży (średnio $39,18 \pm 1,04$), które badano w pierwszych dwóch tygodniach życia.

Stężenie 25OHD określono za pomocą metody radioimmunoenzymatycznej z odczynnikami firmy Lencomm, a stężenie parathormonu metodą chemiluminescencji z odczynnikami DPC firmy Siemens. Natomiast oznaczenie stężenia wapnia, fosforu i aktywności fosfatazy zasadowej wykonano za pomocą standardowych metod.

Opracowanie statystyczne wykonane było programem statystycznym SPSS wersja 18. Dla danych mierzalnych były policzone statystyki opisowe, takie jak: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, błąd standardowy, minimum i maksimum, a testem Shapiro-Wilka oceniono, czy zmienne te mają rozkład normalny.

Do porównania wartości średnich zmiennych ciągłych, mierzalnych o rozkładzie normalnym w dwóch grupach stosowany był test t-Studenta dla grup niezależnych. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Jeżeli zmienne nie miały rozkładu normalnego, to do porównania ich w dwóch grupach wykorzystany był test nieparametryczny U Manna-Whitneya.

Wyniki

Dzieci przedwcześnie urodzone prezentowały statystycznie istotne niższe średnie stężenie wapnia w surowicy w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie (grupa porównawcza). Natomiast charakteryzowały się one zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej, wyższym, aniżeli donoszone, stężeniem magnezu, parathormonu oraz metabolitu wątrobowego witaminy D w surowicy (tab. I).

Grupa bardziej dojrzałych wcześniaków, urodzonych powyżej 32 tygodnia ciąży, wykazała się niższym stanem zaopatrzenia w witaminę D aniżeli dzieci urodzone poniżej 32 tygodnia ciąży (ryc. 1).

Analizowano również sposób podaży witaminy D w obydwu grupach pacjentów. Tabela II przedstawia liczbę dzieci suplementowanych tą witaminą oraz dawkowanie w momencie kwalifikacji do niniejszego badania. Badanie ankietowe wykazało, iż tylko 16 dzieci z grupy porównawczej rozpoczęło suplementację witaminą D, najczęściej w dawce 400–500 j.m. Spośród wszystkich noworodków donoszonych aż 8 nie osiągnęło stężenia witaminy D równego 20 ng/ml, co wynika prawdopodobnie z faktu, że u żadnego z nich przed tym badaniem nie rozpoczęto profilaktyki niedoboru witaminy D, przy czym trzy matki spośród ośmiu nie stosowały zestawów witaminowych odpowiednich dla kobiet w ciąży. Natomiast w grupie wcześniaków profilaktyka była prowadzona głównie w warunkach hospitalizacji, niemniej jednak u 8 z nich nie była wdrożona suplementacja witaminą D, przy czym tylko u jednego z tych dzieci stwierdzono stężenie 25OHD < 20 ng/ml. Analizując stężenie 25OHD w całej badanej grupie wcześniaków wykazano, że

Tabela I. Różnice pomiędzy średnimi wartościami wskaźników gospodarki wapniowo-fosforowej w grupach dzieci urodzonych przedwcześnie (wcz.) i donoszonych (g. p.)

Table I. The differences between medium values of calcium-phosphorus balance indices in groups of premature and full-term infants

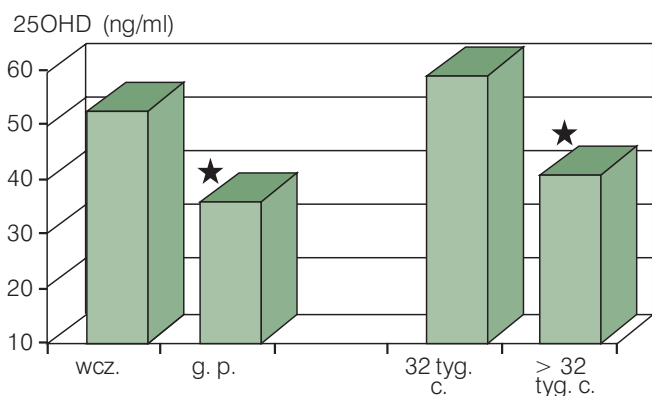
Wskaźnik	Dzieci	n	Średnia	SD	Błąd standardowy	Minimum	Maksimum	Test t-Studenta	
								t	p
Ca sur. (mg/dl)	wcz. g. p.	60 44	10,27 10,57	0,55 0,53	0,07 0,08	9,23 9,33	11,69 11,95	-2,725	0,008
Mg sur. (mg/dl)	wcz. g. p.	60 44	2,22 2,00	0,26 0,22	0,03 0,03	1,55 1,33	3,06 2,43	4,440	0,001
P sur. (mg/dl)	wcz. g. p.	60 44	6,66 6,83	0,93 0,72	0,12 0,11	4,20 5,12	8,40 8,93	-0,981	0,329
FZ sur. (U/l)	wcz. g. p.	60 44	398,71 234,12	197,43 82,87	26,38 12,94	140 116	1029 473	5,019	0,001
25OHD sur. (ng/ml)	wcz. g. p.	58 44	50,89 34,43	26,48 16,68	3,60 2,57	13,8 10,6	124,2 74,6	3,521	0,001
PTH sur. (pg/ml)	wcz. g. p.	58 44	47,59 33,86	42,18 19,90	5,85 3,07	4,33 7,35	244,00 96,00	1,980	0,050

Tabela II. Częstość stosowania różnych dawek witaminy D w badanych grupach dzieci w momencie zakwalifikowania do niniejszego badania

Table II. Number of patients Rusing different doses of vitamin D In examined groups of children on the entry to the study

Dzieci urodzone przedwcześnie (n=60)					Noworodki donoszone (n=44)			
Dawki witaminy D (IU)					Dawki witaminy D (IU)			
	NO	≤ 500	500–1000	>1000	NO	≤ 500	500–1000	> 1000
N	8	16	32	4	28	15	1	–
%	13,3	26,7	53,3	6,7	63,6	34,1	2,3	–

NO – dzieci, które nie otrzymały suplementacji witaminą D przed zakwalifikowaniem do naszego badania



wcz. – wcześniaki
g. p. – grupa porównawcza
tyg. c. – tydzień ciąży

Ryc. 1. Ocena różnic pomiędzy średnimi wartościami stężenia wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy krwi dzieci urodzonych przedwcześnie i noworodków donoszonych ($p < 0,001$); po prawej stronie ryciny z uwzględnieniem podziału w zależności od tygodnia ciąży ($p < 0,013$)

Fig. 1. Evaluation of mean vitamin D liver metabolite concentrations in serum in pre-term and full-term children ($p < 0,0001$); on the right the week of gestational age included ($p < 0,013$)

u 6/58 znajdowało się ono poniżej dolnej granicy normy (< 20 ng/ml); były to dzieci, u których podaż witaminy D włączono tuż przed rozpoczęciem badań (średnio 7 dni). Należy zaznaczyć, że matki dzieci urodzonych przedwcześnie zgłaszały regularne przyjmowanie suplementu diety przeznaczonego specjalnie dla kobiet w ciąży.

Dyskusja

Wśród wskaźników gospodarki wapniowo-fosforowej niezwykle ważną rolę w regulacji tej homeostazy odgrywa witamina D. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano różnice w średnim stężeniu 25OHD, które okazało się istot-

nie wyższe u wcześniaków w porównaniu do noworodków donoszonych. Takich spostrzeżeń nie odnotowali zagraniczni badacze [9], co być może wiąże się z odmiennymi zasadami dotyczącymi profilaktyki niedoboru witaminy D zwłaszcza u dzieci urodzonych przedwcześnie w innych krajach.

Aktualne zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D zostały opracowane przez grupę ekspertów i opublikowane w kilku czasopismach medycznych na przełomie 2009 i 2010 roku [10, 11, 12]. Rozbieżności między obecnymi a poprzednimi zaleceniami dotyczą przede wszystkim czasu rozpoczęcia podaży witaminy. Obecnie zaleca się 400–800 j.m. cholekalcyferolu na dobę u wcześniaków oraz 400 j.m. u noworodków donoszonych od pierwszych dni życia, bez względu na to czy matki były suplementowane witaminą D w czasie ciąży, czy też nie. Stężenie wątrobowego metabolitu witaminy D (25OHD) jest powszechnie uznane za odzwierciedlenie stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Aktualnie stężenie 25 OHD równe 20 ng/ml ustalono jako dolną granicę normy dla noworodków donoszonych i wcześniaków. Natomiast w piśmiennictwie pojawiły się sugestie, aby dla populacji dziecięcej podwyższyć tę dolną granicę normy dla stężenia 25OHD z 20 do 30 ng/ml. Gdyby w niniejszej pracy uwzględnić taką sugestie, czyli przyjąć za dolną granicę normy 25OHD- 30 ng/ml, to poniżej tej wartości znalazłoby się w sumie 19 noworodków donoszonych i 13 wcześniaków. Jak wynika z powyższych rozważań, suplementacja witaminą D u wcześniaków jest znacznie lepiej realizowana, gdyż otrzymują one najczęściej regularnie wyższe dawki witaminy D. Czech-Kowalska w pracy opublikowanej w 2004 r. przedstawiła stan zaopatrzenia w witaminę D u 3-tygodniowych donoszonych noworodków. Przyjęła, za producentem odczynnika, zakres normy dla 25OHD od 11 do 54 ng/ml i wykazała, że aż 37,5% noworodków pre-

zentowało hipowitaminozę D, co należy uznać za stan bardzo niepokojący [13]. Wyniki naszych badań dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D w obydwu grupach dzieci wskazują na konieczność podaży witaminy D od pierwszych dni życia dzieci urodzonych o czasie, albowiem w prowadzonych przez nas badaniach noworodki donoszone okazały się wyraźnie gorzej zaopatrzone w witaminę D aniżeli wcześniaki.

Głównym zadaniem parathormonu jest regulowanie gospodarki wapniowo-fosforowej i wpływ na działanie witaminy D. W niniejszej pracy odnotowano znamienne wyższe stężenie tego hormonu w surowicy u dzieci urodzonych przedwcześnie, w tym głównie u mniej dojrzałych wcześniaków (≤ 32 tyg. c.). Lothe i wsp. postulują, aby uznać podwyższone stężenie parathormonu za objaw poprzedzający obraz kliniczny i radiologiczny choroby metabolicznej kości wcześniaków, co w przypadku badanych przez nas dzieci wymaga dalszej wnikliwej obserwacji. [14].

Fosfataza zasadowa oznaczana w niniejszej pracy jako całkowity enzym (3 frakcje) jest uznawa-

na dość powszechnie za marker kościotworzenia, a główne działanie fosfatazy zasadowej polega na transporcie fosforanów do macierzy organicznej. Wzrost jej aktywności następuje w momencie niedoboru fosforanów lub też w przypadku wzmożonego procesu mineralizacji kości [15]. Być może w grupie badanych przez nas „starszych” wcześniaków przyspieszone ogólne wzrastanie sprzyja niższemu u nich zasobom wapnia i fosforu, co mogłoby stymulować aktywność FZ, czego nie obserwuje się w grupie porównawczej.

Wnioski

1. Wyższe wartości stężeń wątrobowego metabolitu witaminy D w surowicy krwi dzieci urodzonych przedwcześnie świadczą o właściwie prowadzonej u nich, zgodnie z zaleceniami, suplementacji tą witaminą.

2. Zachowanie się niektórych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforowej wskazuje na konieczność dalszej obserwacji rozwoju wcześniaków jako grupy ryzyka zaburzeń metabolizmu kostnego.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Czech-Kowalska J., Dobrzańska A.: Mechanizmy regulujące wzrost i mineralizację układu szkieletowego. *Pediatr. Pol.*, 2005;80, 1113-1111.
- [2] Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A. et al.: Perinatal metabolism of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000;71, 1317S-1324S.
- [3] Abrams S.A.: In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007;85, 604S-607S.
- [4] Rigo J., De Curtis M., Pieltain C. et al.: Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin. Perinatol.*, 2000;27, 147-170.
- [5] Czech-Kowalska J., Dobrzańska A.: Osteopenia wcześniaków-choroba metaboliczna kości wcześniaków. *Prz. Pediatr.*, 2006;36, 223-227.
- [6] Sharp M.: Bone disease of prematurity. *Early. Hum. Dev.*, 2007;83, 653-658.
- [7] Kostenuik P.J.: Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2005; 5, 618-625.
- [8] Karaplis A.C., Luz A., Glowacki J. et al.: Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes. Dev.*, 1994;8, 277-289.
- [9] Altuncu E., Akman I., Yurdakul Z. et al.: Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in pre-term infants. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2007;20, 401-405.
- [10] Charzewska J., Chlebna-Sokół D., Chybicka A. et al.: Zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D w Polsce (2009). *Med. Wieku. Rozwoj.*, 2010;14, 218-223.
- [11] Charzewska J., Chlebna-Sokół D., Chybicka A.: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Pol. Merkur. Lek.*, 2010;28, 130-133.
- [12] Charzewska J., Chlebna-Sokół D., Chybicka A.: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Pediatr. Dypl.*, 2010;14, 97-100.
- [13] Czech-Kowalska J., Dobrzańska A., Janowska J. et al.: Zasoby ustrojowe witaminy D a homeostaza wapniowo-fosforowa u noworodków donoszonych w 3 tygodniu życia. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2004;8, 115-124.
- [14] Lothe A., Sinn J., Stone M.: Metabolic bone disease of prematurity and secondary hyperparathyroidism. *J. Paediatr. Child. Health.*, 2011;47, 550-553.
- [15] Faerk J., Peitersen B., Petersen S., et al.: Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2002;87, F133-F136.