Endokrynologia Pediatryczna Pediatric Endocrinology

Stan metabolizmu kostnego u niemowląt z rozmiękaniem potylicy w zależności od stężenia 25(OH)D we krwi

Bone metabolism in infants with craniotabes in relation to 25(OH)D serum concentration

Wanda Furmaga-Jabłońska, Elżbieta Wójcik-Skierucha, Katarzyna Czyż

Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Wanda Furmaga-Jabłońska, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. 081 71 85 371

Słowa kluczowe: witamina D, 25(OH)D, markery kostne, niemowlęta

Key words: vitamin D, 25(OH)D, bone marker, infants

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego, obserwowane w okresie niemowlęcym, prowadzą nie tylko do jawnych objawów klinicznych, ale wywołując trwale zmiany w tkance kostnej, mogą w przyszłości predysponować do rozwoju osteoporozy. **Celem pracy** była ocena wpływu zasobów ustrojowych witaminy D na metabolizm i mineralizację układu kostnego u niemowląt z rozmiękaniem potylicy. **Materiał i metody.** Badanie przeprowadzono u 55 niemowląt w wieku 2-6 mies. Oznaczono stężenie wapnia, fosforu, parathormonu, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D w surowicy krwi oraz wskaźnik wapniowo-kreatyninowy w moczu. Badanych pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od stężenia 25(OH)D w surowicy: grupa I – 25(OH)D <30ng/ml, grupa II – 25(OH)D 31-80ng/ml, grupa III – 25(OH)D >80ng/ml. Stężenie markerów mineralizacji i obrotu kostnego, takich jak: osteoprotegryna, sRANKL, C-końcowy telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (CrossLaps) i C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (CICP) w surowicy, oznaczono metodą immunoenzymatyczną. Wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu STATISTICA 6.0, przyjmując wartości istotne statystycznie dla $p < 0,05$. **Wyniki.** Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu markerów obrotu kostnego pomiędzy badanymi grupami niemowląt, chociaż stężenia osteoprotegryny, sRANKL, CrossLaps i CICP były wyższe u niemowląt z grupy II. Wykazano natomiast statystycznie istotne różnice w stężeniu wapnia, 1,25(OH)₂D i parathormonu oraz w wartościach wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w badanych grupach. **Wnioski.** Izolowane objawy kliniczne ze strony układu kostnego w okresie niemowlęcym nie są miarodajnym wykładnikiem stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D i stanu metabolizmu kostnego. Rozmiękanie potylicy może być izolowanym objawem obserwowanym u dzieci z różnymi stężeniami 25(OH)D we krwi. Endokrynol. Ped. 12/2013;4(45):37-44.

Introduction. Infancy is a critical period of the development of the skeletal system. Any disturbances of calcium-phosphorus homeostasis and bone metabolism observed in this period contribute not only to clinical symptoms but also may lead to permanent changes in the bone tissue that predispose to the development of osteoporosis in adulthood. **The aim of this study** was to assess the impact of vitamin D status on markers of

bone metabolism and mineralization in infants with clinical signs of bone disorders. **Materials and methods.** The study was performed among 55 patients with clinical symptoms of rickets. In all children the level of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D in serum and urine calcium/creatinine ratio were measured. Due to the concentration of 25(OH)D patients were divided into 3 groups: group I - 25(OH)D < 30ng/ml, group II - 25(OH)D 31 – 80ng/ml, group III - 25 (OH) D > 80ng/ml. Markers of bone metabolism and mineralization, such as osteoprotegerin, sRANKL, C-terminal telopeptide of the alpha chain of type I collagen (CrossLaps) and C-terminal propeptide of procollagen type I (CICP) were measured using enzyme immunoassay. Statistical analyses were performed with STATISTICA 6.0 PL. *P* values <0.05 were considered significant. **Results.** There were no statistically significant differences in the concentrations of markers of bone turnover between the examined groups of infants, although levels of osteoprotegerin, sRANKL, CrossLaps and CICP were higher in infants in group II. Statistically significant differences in the concentration of calcium, 1,25(OH)₂D, parathyroid hormone and urine calcium/creatinine ratio between the examined were confirmed. **Conclusions.** The presence of clinical signs of rickets are not reliable markers vitamin D status. The diagnosis of rickets in infants requiring treatment with high doses of vitamin D should be confirmed by assessing 25(OH)D and calcium-phosphate metabolism. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;4(45):37-44.

Wstęp

Okres niemowlęcy charakteryzuje się szybkim tempem rozwoju fizycznego i dynamicznym rozwojem układu kostnego. Utrzymanie prawidłowego stężenia wapnia, fosforu, witaminy D w tym okresie życia jest niezbędne dla pełnej realizacji programu genetycznego organizmu w celu osiągnięcia optymalnej mineralizacji układu kostnego i uzyskania szczytowej masy kostnej [1]. Wszelkie zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego obserwowane w okresie wzmożonego obrotu kostnego skutkują nie tylko określonymi objawami klinicznymi, ale wywołują trwałe zmiany w strukturze tkanki kostnej, predysponując do rozwoju osteoporozy w wieku późniejszym [2].

Jakość tkanki kostnej zależy od prawidłowych proporcji między procesami kościotworzenia i resorpcji oraz mineralizacji. W okresie rozwoju układu kostnego, który trwa do czasu osiągnięcia szczytowej masy kostnej, procesy kościotworzenia przeważają nad resorpcją. Skutkuje to wzrostem kości na długość i grubość oraz zwiększeniem masy kości (tzw. modelling). Po osiągnięciu szczytowej masy kostnej w wieku 25–35 lat zaczyna się okres inwolucji z przewagą procesów resorpcji. Natomiast trwająca przez całe życie przebudowa kości (tzw. remodelling) polega na resorpcji starej kości przez osteoklasty i tworzeniu w jej miejsce nowej kości, dzięki czemu możliwe jest zachowanie w sposób ciągły prawidłowej funkcji kości [3, 4]. Dynamika procesów metabolizmu kostnego zależy od etapu ontogenezy. Największa intensywność obrotu kostnego występuje w okresie przyspieszonego rozwoju. Należy podkreślić, że wielkość osiągniętej masy kostnej ma decydujące znaczenie dla odporności mechanicznej kości i wiąże się z ryzykiem osteoporozy [3, 5].

Oceny obrotu kostnego można dokonać za pomocą oznaczenia stężenia markerów metabolizmu kostnego we krwi lub w moczu. Za markery kościotworzenia uważa się m.in. N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP) i C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (CICP) – oba związane z syntezą kolagenu typu I. Z kolei markerami resorpcji kostnej są C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CrossLaps) oznaczany w surowicy krwi oraz N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (NTX) w moczu [5,6]. W ocenie gospodarki wapniowo-fosforanowej oprócz składników mineralnych istotną rolę odgrywają 25(OH)D, parathormon, kalcytonina jak również cytokiny biorące udział w metabolizmie kostnym, tj. osteoprotegeryna (OPG) i ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B (z ang. Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand – sRANKL) [7].

Jednym z ważniejszych czynników odpowiedzialnych za prawidłowy rozwój i mineralizację kości jest witamina D. Syntetyzowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu lub dostarczana z pokarmem jako cholekalcyferol jest następnie przekształcana (na drodze hydroksylacji grup węglowych) w wątrobie i w nerkach do aktywnego metabolitu witaminy D 1,25(OH)₂D, który po połączeniu ze swoistym receptorem steroidowym (VDR, *vitamin D receptor*) modyfikuje transkrypcję genów i w ten sposób reguluje zachodzące w organizmie procesy metaboliczne. Receptory swoiste dla witaminy D są obecne w wielu tkankach, m.in. jelicie, nerkach czy przytarczycach. Znana od dawna klasyczna rola witaminy D polega na bezpośrednim udziale w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej organizmu. Z drugiej strony 1,25(OH)₂D drogą autokrynną, parakrynną i intrakrynną oddziałuje bezpośrednio na komórki tkanki kostnej. Do ekspresji

25hydroksywitamina-1 α -hydroksylazy (CYP27B1) i VDR dochodzi zarówno na osteoblastach, jak i chondrocytach. Poprzez zmianę ekspresji VDR na komórkach osteoblastów 1,25(OH) $_2$ D reguluje procesy ich różnicowania i dojrzewania. Zwiększona ilość VDR na dojrzałych osteoblastach zwiększa ich aktywność, stymuluje syntezę kolagenu I, fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny. Z kolei obecność receptorów witaminy D na chondrocytach skutkuje wzrostem ekspresji RANKL i VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) oraz pobudzeniem osteoklastogenezy. Najnowsze badania sugerują również, że szlak 1,25(OH) $_2$ D w chondrocytach reguluje jednocześnie transkrypcję nieznanego do tej pory czynnika, który prowadząc do wzrostu FGR23 (ang. *fibroblast growth factor 23* – czynnik wzrostu fibroblastów) w chondrocytach wpływa na gospodarkę fosforanową [8, 9].

W praktyce klinicznej zasoby ustrojowe witaminy D są oceniane na podstawie oznaczania stężenia 25(OH)D. „Złotym standardem” w oznaczaniu 25(OH)D w surowicy są pomiary bezpośrednie, tj. metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz spektrometrii masowej sprzężonej z chromatografią cieczową. Oznaczanie metodami pośrednimi, w tym radioimmunologicznymi, które stosowano w niniejszym opracowaniu, obarczone jest możliwym błędem wynikającym z faktu, że w całej puli osoczowej 25(OH)D pewien procent mogą stanowić diastereoizomery, nieaktywne biologicznie. W przeciwieństwie do 1,25(OH) $_2$ D, aktywnej biologicznie formy witaminy D, 25(OH)D ma dłuższy okres półtrwania (2-3 tyg. vs 4-6 godz.).

Biorąc pod uwagę kluczową rolę witaminy D w procesie rozwoju kości, celem naszej pracy była ocena metabolizmu kostnego oraz homeostazy wapniowo-fosforanowej w zależności od stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D.

Materiał i metody

Do badania włączono 55 niemowląt, w wieku 2–6 mies., u których w badaniu klinicznym stwierdzono rozmiękanie potylicy. Badane dzieci były hospitalizowane w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt UM w Lublinie z powodu ostrego zakażenia układu oddechowego lub zakażenia układu moczowego. U żadnego z niemowląt nie zdiagnozowano wad wrodzonych, zaburzeń endokrynologicznych, chorób metabolicznych i innych przewlekłych problemów zdrowotnych. Wśród badanych były

dzieci karmione naturalnie i sztucznie. Wszystkie otrzymywały witaminę D w dawkach profilaktycznych. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie.

W trakcie hospitalizacji dzieci miały wykonywane badania dodatkowe. W pracy wykorzystano oznaczenia stężenia wapnia, fosforu, parathormonu, 1,25(OH) $_2$ D i 25(OH)D w surowicy krwi oraz wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w moczu. Od każdego dziecka pobrano również próbkę krwi, którą po odwirowaniu zamrożono i zabezpieczono do czasu oznaczenia wybranych markerów obrotu kostnego. Po zebraniu całości materiału dokonano pomiarów stężenia osteoprotegryny (OPG), sRANKL, C-końcowego teopeptydu kolagenu typu I (Cross Laps) i C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (CICP) z wykorzystaniem dostępnych na rynku zestawów ELISA. Otrzymane wyniki przeanalizowano w obrębie całej badanej populacji (n=55) jak również w obrębie trzech grup, które wyodrębniono biorąc pod uwagę stężenie 25(OH)D jako najbardziej optymalny wskaźnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D: • grupa I – n=12 – niemowlęta ze stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi poniżej 30ng/ml • grupa II – n=29 – niemowlęta ze stężeniem 25(OH)D 31–80ng/ml • grupa III – n=14 – niemowlęta, u których stężenie 25(OH)D przekraczało 80ng/ml.

Kryteria podziału grup ustalono uwzględniając obowiązujące w czasie przeprowadzania badania normy optymalnego stężenia witaminy D w organizmie (na podstawie aktualnych wówczas doniesień naukowych przyjęto za optymalny dla zapewnienia prawidłowych przemian metabolicznych poziom witaminy D powyżej 30ng/ml, natomiast wartości 25(OH)D 80–100ng/ml uznawane wówczas były za toksyczne) [10–12].

Dane poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu komputerowego Statistica 6.0 PL. Normalność rozkładu cech mierzalnych ocenianych w badaniu sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Istotność różnic między grupami wyliczono za pomocą testu ANOVA i potwierdzono testem *post-hoc* Tukeya. Do oceny związków zależności pomiędzy analizowanymi parametrami użyto testów korelacji Pearsona i Spearmana. $P < 0,05$ przyjęto za istotny statystycznie.

Wyniki

U żadnego z badanych dzieci stężenie 25(OH)D nie wskazywało na niedobór witaminy D. W gru-

pie niemowląt z najniższymi wartościami 25(OH)D ($n=12$) średnie stężenie 25(OH)D wynosiło 20,87 ng/ml. Większość badanych niemowląt ($n=29$) osiągnęła stężenie 25(OH)D w granicach pomiędzy 31–80 ng/ml, ze średnią wartością 51,86 ng/ml. U 14 niemowląt stężenie 25(OH)D było wysokie, tj. >80 ng/ml. Średnie stężenia oznaczanych markerów obrotu kostnego i mineralizacji u badanych niemowląt przedstawia tabela I.

Stwierdzono istotne statycznie różnice w stężeniu wapnia, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i PTH w surowicy krwi i w wartości wskaźnika wapniowo-kreatyninowego w moczu pomiędzy badanymi grupami niemowląt. W grupie I średnie stężenie wapnia w surowicy

i wartość wskaźnika wapniowo-fosforanowego były najniższe, podczas gdy stężenie PTH i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ najwyższe w tej grupie niemowląt. W przypadku badanych markerów obrotu kostnego (OPG, sRANKL, CrossLaps, CICP) stwierdzone różnice w stężeniach w zależności od 25(OH)D nie były istotne statystycznie, aczkolwiek wyraźnie wyższe wartości odnotowano w grupie dzieci z prawidłowym stężeniem witaminy D. Potwierdzono istotne statystycznie korelacje pomiędzy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a sRANKL i wskaźnikiem wapniowo-fosforanowym jak również pomiędzy 25(OH)D a stężeniem CrossLaps i CICP (tabela II).

Tabela I. Stężenia markerów obrotu kostnego i mineralizacji u badanych niemowląt (wartość średnia $\pm$ SD)

Table I. The level of markers of bone metabolism and mineralization in examined infants (median value $\pm$ SD)

	Grupa I ($n=12$)	Grupa II ($n=29$)	Grupa III ($n=14$)	P
25(OH)D ng/ml	20,87 $\pm$ 5,29	51,86 $\pm$ 15,52	100,01 $\pm$ 22,19	0,0001
$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pg/ml	162,40 $\pm$ 40,73	104,36 $\pm$ 37,71	84,41 $\pm$ 28,48	0,0070
Ca mmol/l	2,35 $\pm$ 0,17	2,55 $\pm$ 0,15	2,58 $\pm$ 0,20	0,0037
P mmol/l	1,57 $\pm$ 0,48	1,51 $\pm$ 0,09	1,87 $\pm$ 0,27	0,067
OPG pmol/l	3,77 $\pm$ 1,28	4,52 $\pm$ 2,44	3,09 $\pm$ 1,23	0,2950
sRANKL pmol/l	0,20 $\pm$ 0,15	0,29 $\pm$ 0,19	0,18 $\pm$ 0,16	0,4524
CrossLaps ng/ml	1,32 $\pm$ 0,42	1,37 $\pm$ 0,40	1,27 $\pm$ 0,41	0,8569
CICP ng/ml	1276,83 $\pm$ 511,40	1729,42 $\pm$ 684,80	1592,19 $\pm$ 641,08	0,3848
PTH pg/ml	52,75 $\pm$ 23,01	25,34 $\pm$ 20,55	17,20 $\pm$ 4,21	0,0000
Ca/kr (m) mmol/l	0,53 $\pm$ 0,36	1,51 $\pm$ 1,03	1,58 $\pm$ 0,89	0,0439

Tabela II. Związki zależności pomiędzy wskaźnikami metabolizmu kostnego a parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej u badanych dzieci $p<0.05$

Table II. Correlation between markers of bone metabolism and calcium-phosphorus homeostasis' parameters in examined children $p<0.05$

	OPG	sRANKL	CrossLaps	CICP
25(OH)D	0,9668	0,7347	0,0484	0,0169
$1,25(\text{OH})_2\text{D}$	0,4087	0,0375	0,5746	0,0599
Ca	0,1779	0,0714	0,9812	0,2067
P	0,5731	0,8355	0,9098	0,3651
Ca/krea	0,1088	0,1347	0,8498	0,9851
PTH	0,4136	0,1887	0,3111	0,1218

Dyskusja

Przeprowadzone badanie było próbą oceny metabolizmu kostnego kośćca i homeostazy wapniowo-fosforanowej w zależności od stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D u niemowląt z rozmiękaniem potylicy.

Praktyka kliniczna wskazuje, że izolowane objawy kostne u niemowląt, tj. rozmiękanie kości czaszki, duże wymiary i miękkie brzegi ciemniaczka przedniego czy spłaszczenie potylicy nierzadko są nadal interpretowane jako objawy patognomiczne krzywicy z niedoboru witaminy D. Wśród badanych niemowląt u żadnego nie stwierdzono jawnego niedoboru witaminy D równoznacznego z rozpoznaniem krzywicy niedoborowej. Nawet w grupie niemowląt z najniższymi zasobami ustrojowymi witaminy D średnie stężenie 25(OH)D wynosiło $20,87 \pm 5,29$ ng/ml, co według najnowszych zaleceń, w tym Amerykańskiej Akademii Pediatrii, jest poziomem akceptowalnym, wystarczającym [13]. Warto tutaj nadmienić, że ustalenie zakresu norm dla witaminy D w organizmie jest nadal sprawą dyskusyjną. Nie tak dawne badania przeprowadzone wśród dorosłych jak i nieliczne u dzieci sugerowały, że korzystne efekty kostne i pozakostne witaminy D są obserwowane przy stężeniach 25(OH)D powyżej 32 ng/ml [10–12]. Bezsprzecznie stężenie 25(OH)D w organizmie poniżej 10–11 ng/ml jest uznawane jako hipowitaminoza D. Z drugiej strony poziom witaminy D powyżej 80–100 ng/ml wskazuje na hiperwitaminozę D i może dawać objawy hiperkalcemii i hiperkalciurii [14].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Amerykańskiej Akademii Pediatrii i Polskich Ekspertów w okresie niemowlęcym zalecana jest podaż witaminy D3 w dawce 400 IU/dobę od pierwszej doby życia. Wyniki naszego badania również podkreślają olbrzymie znaczenie profilaktyki krzywicy u niemowląt. U żadnego z niemowląt nie stwierdzono niedoboru witaminy D. Warto tu również przytoczyć wyniki badania przeprowadzonego przez Czech-Kowalską i wsp. wśród donoszonych noworodków, które wykazało, że ciężkie niedobory witaminy D mogą dotyczyć nawet 63% zdrowych, donoszonych noworodków bez jawnych objawów klinicznych [15].

Powszechnie wiadomo, że niedobór witaminy D w okresie rozwojowym prowadzi do rozwoju krzywicy w kościach rosnących, podczas gdy po zakończeniu wzrostu kości jest on równoznaczny z osteomalacją. Kliniczne objawy krzywicy dotyczą kości

długich i przede wszystkim manifestują się jako guzowate poszerzenia części dystalnych kości długich i połączeń chrzęstno-kostnych widoczne jako bransolety krzywiczne, różaniec krzywicy, szpotałość kolan, deformacje klatki piersiowej. Badanie czaszki może również ujawniać objawy słabej mineralizacji, takie jak rozmiękanie kości potylicy (tzw. craniotabes), poszerzone szwy czaszkowe i ciemniaczka, spłaszczenie boczne czaszki [16]. W naszym badaniu podstawowym kryterium włączenia dziecka do badania była obecność objawów kostnych sugerujących krzywicę, w tym rozmiękanie potylicy (craniotabes). W latach trzydziestych XX w. stwierdzenie wyżej wymienionych objawów u niemowlęcia traktowane było jednoznacznie jako objaw krzywicy [17]. W kolejnych latach coraz częściej traktowano rozmiękanie potylicy u niemowląt jako zjawisko fizjologiczne niewymagające leczenia, obserwowane u nie więcej niż 30% noworodków i zwykle ograniczone do 2–3 mies. życia [18]. Począwszy od lat osiemdziesiątych XX wieku objawy te traktowane są jednak jako wynik zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej występujących w przebiegu wielu chorób. Rozmiękanie potylicy najczęściej jest skutkiem niedoboru witaminy D we wczesnych okresach życia i – na co wskazują najnowsze badania – również w okresie wewnątrzmacicznym. W badaniu przeprowadzonym w latach 2006–2007, obejmującym 1120 noworodków, Yori-fuji i wsp. (2008) wykazali obecność rozmiękania potylicy po urodzeniu u 22% noworodków, które wewnątrzmacicznie narażone były na niedobór witaminy D. Co więcej, u 37,3% tych noworodków stężenie 25(OH)D był poniżej 10 ng/ml, co przemawiało za ciężką hipowitaminozą D [19]. Z kolei w badaniu noworodków przeprowadzonym w Polsce przez Czech-Kowalską J. i wsp., mimo że skrajnie niskie stężenie witaminy D stwierdzono u 63% noworodków, nie opisywano rozmiękania potylicy, co tłumaczono prawidłowym stężeniem wapnia u płodu, osiąganym dzięki stałemu transportowi tego pierwiastka przez łożysko [15]. W naszym badaniu rozmiękanie potylicy obserwowane było u niemowląt, pomimo że oznaczone stężenie 25(OH)D było u wszystkich dzieci prawidłowe. Fakt ten dowodzi raz jeszcze, że nieprawidłowe objawy w układzie kostnym u niemowląt nie powinny być pochopnie kwalifikowane jako objawy krzywicy i wymagają szczegółowej diagnostyki gospodarki wapniowo-fosforanowej i stężenia 25(OH)D, a w przypadku potwierdzenia zaburzeń włączenia leczniczych dawek witaminy D.

Głównym celem naszej pracy było zbadanie wpływu stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D na procesy metaboliczne i mineralizacyjne zachodzące w rozwijających się kościach. Wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stężeniu markerów kostnych pomiędzy grupami niemowląt, chociaż wyraźnie obserwowano wyższe stężenia osteoprotegryny, sRANKL, CrossLaps i CACP w grupie niemowląt z stężeniem 25(OH)D pomiędzy 30–80 ng/ml.

Innym ciekawym zagadnieniem ujawnionym w naszej pracy jest zależność między stężeniem PTH i 25(OH)D w organizmie. Dane z literatury wskazują, że stężenie PTH może być swoistym, czynnościowym wykładnikiem dostępności wewnątrzustrojowych zasobów witaminy D i jest podwyższone w przypadku niedoboru witaminy D [20–23]. W naszym badaniu wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu PTH w obrębie badanych grup niemowląt. Co więcej, średnie stężenie PTH w grupie I z najniższym stężeniem witaminy D było blisko dwukrotnie wyższe niż w grupie II. Na podstawie uzyskanych wyników można by polemizować, czy sugerowane minimalne stężenie witaminy D 20 ng/ml pozostaje do końca stężeniem wystarczającym dla osiągnięcia pełnych korzyści płynących z jej działania (choć mamy świadomość, że nasze badanie dotyczyło mało licznej populacji).

W podsumowaniu wyników należy stwierdzić, że objawy ze strony układu kostnego u niemowląt odzwierciedlane przez markery obrotu kostnego są również związane z procesami metabolicznymi

i mineralizacyjnymi zachodzącymi w rozwijającym się koście, a nie jedynie ze stanem zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Należy zwrócić również uwagę na powszechnie występujący problem często błędnego rozpoznawania krzywicy u niemowląt z rozmiękaniem potylicy czy dużymi rozmiarami ciemiaczka. Zatem przed podjęciem decyzji o leczeniu dużymi dawkami witaminy D rekomendujemy w każdym przypadku wykonanie szczegółowej diagnostyki gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Wnioski

1. U żadnego z badanych niemowląt pomimo stwierdzanych zmian kostnych nie stwierdzono jawnego niedoboru witaminy D równoznacznego z rozpoznaniem krzywicy niedoborowej.

2. Przyczyny występowania objawów z układu kostnego u niemowląt mają charakter złożony, gdyż mogą być objawem nasilonych przemian metabolicznych zachodzących w koście w wyniku procesu wzrastania, a nie zależeć jedynie od stanu zaopatrzenia organizmu w witaminę D.

3. Stwierdzenie statystycznie istotnych związków zależności między witaminą D a markerami kościotworzenia i resorpcji wydaje się potwierdzać fakt modyfikowania metabolizmu kostnego przez aktywną formę 1,25 (OH)₂D.

4. Decyzja o leczeniu niemowlęcia z objawami krzywicy wysokimi dawkami witaminy D wymaga potwierdzenia hipowitaminozy D badaniami laboratoryjnymi.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Lorenc R.S., Kaczmarekiewicz E.: Znaczenie wapnia i witaminy D w optymalizacji masy kostnej oraz zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u dzieci. *Pediatria Współczesna*, 2001;3, 105–109.
- [2] Specker B.: Nutrition Influences Bone Development from Infancy through Toddler Years. *J. Nutr.*, 2004;134, 691S–695S.
- [3] Pyrżak B., Witkowska E., Rymkiewicz-Kluczyńska B.: Wpływ hormonu wzrostu na strukturę i metabolizm kości u dzieci; konsekwencje niedoboru hormonu wzrostu i efekty leczenia substytucyjnego. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2004;3, 51–55.
- [4] Ralston S.H.: Structure and metabolism of bone. *Medicine*, 2005: 33,58–60.
- [5] Saganowska R., Lalik B.: Osteoporoza u dzieci i młodzieży. *Przegląd Pediatryczny*, 2006: 36, 143–150.
- [6] Gajewska J., Ambrożkiewicz J., Raskowska-Kłita T.: Wybrane markery obrotu kostnego w surowicy krwi dzieci w zależności od wieku i płci. *Wiad. Lek.*, 2006;58, 476–480.
- [7] Allgrove J.: Metabolic Bone Disease. *Pediatrics and Child Health*, 2007;17, 253–259.
- [8] Karalus J., Chlebna-Sokół D.: Optymalne stężenie witaminy D jako ważny czynnik rozwoju i utrzymania prawidłowej masy kostnej u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2008;7, 75–82.
- [9] Golec J., Chlebna-Sokół D.: Stan zaopatrzenia w witaminę D dzieci z niską masą kostną. *Endokrynologia Pediatryczna*, 2011;10, 27–35.
- [10] El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Choucair M. et al.: Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*, 2001;107, e53.
- [11] Talwar S.A., Swedler J., Yeh J. et al.: Vitamin D nutrition and bone mass in adolescent black girls. *J. Natl. Med. Assoc.*, 2007;99, 650–657.
- [12] Cheng S., Tylavsky F., Kröger H. et al.: Association of low 25-hydroxyvitamin D concentration with elevated parathyroid hormone concentration and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003;78, 485–492.

- [13] Wagner CL., Greer F.R.: The Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 2008;122, 1142–145.
- [14] Bagnoli F., Casucci M., Rossetti A. et al.: Vitamin D as a drug. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011;24, 7–11.
- [15] Czech-Kowalska J., Pludowski P., Dobrzańska A. et al.: Impact of vitamin D supplementation on markers of bone mineral metabolism in term infants. *Bone*, 2012;51,781–786.
- [16] Whyte M., Thakker R.: Rickets and osteomalacia. *Medicine*, 2005;33,70–74.
- [17] Tallerman K.H.: Craniotabes in Fourth Months Old Twins. *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, 1934;27,1324–1325.
- [18] Fox G.N., Maier M.K.: Neonatal Craniotabes. *Am. Fam. Physician*, 1984;30, 149–151.
- [19] Yorifuji J., Yorifuji T., Tachibana K. et al.: Craniotabes in Normal Newborns: The Earliest Sign of Subclinical Vitamin D Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93, 1784–1788.
- [20] Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P. et al.: Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2010;39, 243–253.
- [21] Lieben L., Carmeliet G., Masuyama R.: Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011;25, 561–572.
- [22] Harkness L., Cromer B.: Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy, adolescent females. *Osteoporosis International*, 2005;16, 109–113.
- [23] Prentice A., Goldberg G., Schoenmakers I.: Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008;88, 500S–506S.