

Optymalne stężenie witaminy D3 koreluje z lepszym efektem terapeutycznym w czasie leczenia hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP)

The optimal vitamin D3 concentration correlates with a better efficacy of growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency (GHD)

¹Monika Seifert, ¹Joanna Chrzanowska, ¹Anna Noczyńska, ²Urszula Zaleska-Dorobisz, ¹Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ²Katedra Radiologii, Zakład Radiologii Ogólnej i Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University, ²Department of General and Pediatric Radiology, Wrocław Medical University

Słowa kluczowe

witamina D3, somatotropinowa niedoczynność przysadki, skuteczność leczenia hormonem wzrostu

Key words

vitamin D3, growth hormone deficiency, growth hormone treatment efficacy

Streszczenie

Witamina D to grupa związków rozpuszczalnych w tłuszczach, z których najpowszechniejszą formą jest cholecalciferol czyli 25(OH)witamina D3. Ze względu na potencjalne pleiotropowe działanie witaminy D3 w ostatnich latach przywiązuje się szczególną wagę do prawidłowej suplementacji tej witaminy. Nie można zapominać jednak, że przede wszystkim odgrywa ona istotną rolę w prawidłowym rozwoju kości i zachodzących w nich przemianach metabolicznych. **Celem pracy** była ocena wpływu stężenia witaminy D3 na efektywność leczenia preparatem rhGH z powodu SNP w pierwszym roku terapii. **Materiał i metody.** Do badania zakwalifikowano 70 dzieci w wieku od 3,9 do 10,9 lat ($x = 7,55 \pm 1,91$ lat) z SNP. Przed leczeniem, po 6 i 12 miesiącach oceniano parametry antropometryczne, obliczano tempo wzrastania, oznaczano m.in. stężenia witaminy D3, IGF-1, IGFBP-3. **Wyniki.** Po rocznym leczeniu rhGH stwierdzono istotną ($p < 0,0001$) poprawę tempa wzrastania, zwłaszcza w pierwszych 6 miesiącach terapii, co przełożyło się na poprawę ($p < 0,0001$) wysokości ciała pacjentów. Średnie stężenie 25(OH) witaminy D3 przed leczeniem wynosiło $29,39 \pm 11,11$ ng/ml

Abstract

Vitamin D is a group of fat-soluble compounds, the most common form of this group is cholecalciferol so-called 25(OH) vitamin D3. Studies conducted in the recent years have been concentrated on the potential pleiotropic effects of vitamin D3 and its adequate supplementation. It has to be underlined however that vitamin D plays a significant role in the development of bones and the proper running of the metabolic processes within them. **The aim of this study** was to evaluate the concentration of vitamin D3 in the first year of rhGH therapy in case of children with GHD. **Material and methods.** The study involved 70 children aged 3.9 to 10.9 years ($x = 7.55 \pm 1.91$ years) with the GHD. The anthropometric parameters, current height velocity were measured at each visit (before treatment, at 6 and 12 months). Blood samples were taken to indicate the concentration of: vitamin D3, IGF-1, IGFBP-3. **Results.** A significant ($p < 0.0001$) improvement in the height velocity was observed after a year's treatment with rhGH, especially within the first 6 months of therapy was, which resulted in improvement ($p < 0.0001$) of patients' height. The average concentration of 25 (OH) vitamin

i nie zmieniło się istotnie ($p=0,0782$) w czasie obserwacji, jednak mniejsza liczba pacjentów wykazywała hipowitaminozę D3. Zaznaczył się trend, że stężenie 25(OH) witaminy D3 przed rozpoczęciem leczenia rhGH korelowało z tempem wzrastania przed leczeniem ($r=0,219$, $p=0,0682$). Dla pozostałych wizyt nie znaleziono podobnych istotnych zależności. Wysokość ciała dzieci, u których w 12 miesiącu leczenia rhGH stężenie 25(OH) witaminy D3 nie przekraczało 30 ng/ml, była istotnie mniejsza (HtSDS $-1,95 \pm 0,43$ vs. $-2,21 \pm 0,58$, $p=0,0357$), mimo iż w momencie rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu HtSDS było porównywalne ($-2,80 \pm 0,54$ vs. $-2,95 \pm 0,64$, $p=0,5433$). **Wnioski.** Niewystarczające stężenie witaminy D3 nie wpływa korzystnie na efekt terapii. Najlepszą odpowiedź na leczenie preparatem rhGH odnotowano na początku terapii rhGH, czyli podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Endokrynol. Ped. 2017.16.1.58.9-18.
© Copyright by PTEIDD 2017

Witamina D jest określeniem grupy związków chemicznych, rozpuszczalnych w tłuszczach, a jej prekursorzy mogą być pochodzenia egzo- oraz endogennego. Prowitamina D, czyli 7-dehydrocholesterol, obecna jest w komórkach naskórka i jedynie w niewielkiej części może być dostarczana organizmowi z produktów spożywczych, takich jak mleko, masło, ryby czy też grzyby [1–3]. Pod wpływem promieniowania UVB w zakresie fali o długości 290–315nm przemienia się w najbardziej powszechną formą witaminy D – cholekalcyferol (witamina D3). Powstanie witaminy D3 w skórze zależy od wielu czynników, m.in. od stopnia nasłonecznienia, szerokości geograficznej, pory dnia czy roku, ilości powierzchni ciała ekspozowanej na promieniowanie słoneczne, stosowania kremów z filtrami ochronnymi, karnacji skóry, ale także od ilości tkanki tłuszczowej [4, 5]. Skórna synteza witaminy D3 odbywa się głównie w godzinach południowych, kiedy stosunek promieniowania UVB do UVA jest największy. W Polsce synteza skóra jest efektywna tylko w słoneczne dni od końca kwietnia do początku września między godz. 10.00 a 15.00 [6–8]. W trakcie przedłużającej się ekspozycji na promieniowanie UVB znaczna część prowitaminy D jak i cholekalcyferolu zostaje przekształcona w nieaktywne metabolity: lumisterol, tachysterol oraz suprasterol, dzięki czemu osoby długo przebywające na słońcu nie wykazują objawów zatrucia witaminą D3 [9].

D3 before treatment was 29.39 ± 11.11 ng / ml and did not change significantly ($p = 0.0782$) during follow up, however smaller number of patients showed hypovitaminosis D3. A trend was marked that the concentration of 25 (OH) vitamin D3 prior to initiation of rhGH treatment correlated with height velocity ($r = 0.219$, $p = 0.0682$). For other visits similar significant relationships was not found. Height at 12 months of treatment with rhGH was significantly lower if concentration of 25 (OH) vitamin D3 was below 30 ng / ml (HtSDS -1.95 ± 0.43 vs. -2.21 ± 0.58 , $p = 0.0357$), although at the start of growth hormone therapy height was comparable HtSDS (-2.80 ± 0.54 vs. -2.95 ± 0.64 , $p = 0.5433$). **Conclusions.** Insufficient level of vitamin D3 negatively influence the treatment efficacy. The best response to the rhGH treatment was observed during the first six months of the therapy.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.1.58.9-18.
© Copyright by PTEIDD 2017

Witamina D została odkryta w 1919 r. jako potencjalny czynnik przeciwrzywczy, zapewniający prawidłowy stan metaboliczny kości i pozwalający utrzymać homeostazę wapniowo-fosforanową [10]. Obecnie uważa się jednak, że bierze ona udział również w procesach immunologicznych i antykancerogennych, a jej niedobór może być związany m.in. ze zwiększeniem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz wzrostem zachorowalności z powodu chorób autoimmunologicznych i nowotworowych. Potwierdzeniem plejotropowego działania witaminy D3 było odkrycie obecności jej receptorów (VDR, vitamin D receptor) nie tylko w klasycznych komórkach docelowych, czyli nabłonku jelit, kanalikach nerkowych oraz kościach, ale także w tkankach i narządach niezwiązanych z gospodarką wapniowo-fosforanową, m.in. w trzustce, nadnerczach, tarczycy, mózgu czy gruczole krokowym [11–14].

Głównym objawem somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP) jest opóźnienie wzrastania, które może ujawniać się w różnym okresie rozwoju dziecka. Hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) wraz z IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu, *insulin-like growth factor-1*) są głównymi czynnikami stymulującymi wzrost dziecka. Anaboliczne działanie hormonu wzrostu na tkanki docelowe odbywa się poprzez wpływ na produkcję insulinopodobnych czynników wzrostu, a szczególnie IGF-1, który pobudza wzrost tkanki chrzęst-

nej, wzmacnia syntezę kolagenu i proteoglikanów oraz utrzymuje homeostazę wapnia, magnezu i potasu. Leczeniem z wyboru w SNP jest terapia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH). Terapia ta poprawia nie tylko tempo wzrastania, ale także powoduje spadek tkanki tłuszczowej na korzyść beztłuszczowej i poprawia gęstość kości [15–17].

Zgodnie z obserwacjami klinicznymi podczas leczenia rhGH może dojść do zwiększonego zapotrzebowania na witaminę D3 [18]. Wiadomo, że GH powoduje wzrost w krwi stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{wit.D3}$ poprzez stymulację aktywności 1α -hydroksylazy odpowiedzialnej za wytwarzanie tego metabolitu w nerkach [19]. Zgodnie z innymi doniesieniami sama witamina D3 bezpośrednio wpływa na stężenie IGF-1. Wykazano, że u myszy pozbawionych VDR stężenie IGF-1 było o 30% niższe niż w grupie kontrolnej. W grupach dzieci leczonych witaminą D3 z powodu krzywicy stwierdzono istotny wzrost stężenia IGF-1. Ponadto przekrojowe analizy przeprowadzone w grupach środowiskowych potwierdziły korelację pomiędzy stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D3}$ a IGF-1 [20–22].

Cel

Celem pracy była ocena wpływu witaminy D3 na tempo wzrastania i stężenie IGF-1 u pacjentów z SNP w pierwszym roku leczenia rhGH.

Materiały i metody

Badaną grupę stanowiło 70 pacjentów (29 dziewcząt i 41 chłopców) z SNP, leczonych preparatem rekombinowanego hormonu wzrostu w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w latach 2013–2016. Somatotropinową niedoczynność przysadki rozpoznawano zgodnie z obowiązującymi kryteriami w oparciu o stężenie hormonu wzrostu w dwóch testach stymulacyjnych [23]. Badanie obejmowało dzieci w okresie przedpokwitaniowym (1 stopień wg Tanner), w wieku od 3,9 do 10,9 lat ($x = 7,55 \pm 1,91$ lat). Chłopcy i dziewczęta nie różnili się pod względem wieku. Kryteria wykluczenia obejmowały obecność dodatkowych schorzeń mogących mieć wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforową oraz organiczną przyczynę SNP. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pacjenci zostali poddani ocenie obejmującej badanie fizykalne i badania laboratoryjne 3-krotnie: w dniu rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu oraz po 6 i 12 miesiącach terapii. Na każdej wizycie dokonywano pomiaru wysokości ciała (wys., za pomocą stadiometru typu Harpenden z dokładnością do 0,1 cm) i masy ciała (m.c., za pomocą wagi lekarskiej z dokładnością do 0,05kg), obliczano wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) i tempo wzrastania (*height velocity*, HV). Pomiaru auksologiczne odnoszono do siatek centylowych dzieci warszawskich (wskaźnik odchylenia standardowego masy ciała – *weight SDS*, WtSDS), wskaźnika odchylenia standardowego wysokości (*height SDS*, HtSDS) oraz BMI (BMI-SDS) [24] i tabeli tempa wzrastania opracowanych przez Pradera i wsp. (*height velocity SDS*, HVSDS) [25, 26]. Na każdej wizycie oznaczano stężenia: $25(\text{OH})$ witaminy D3, $1,25(\text{OH})_2\text{D3}$, IGF-1 oraz jego białka wiążącego (IGFBP-3). Coroczna analiza wieku kostnego została oparta na metodzie Greulich-Pyle (GP).

Stosowana dawka rhGH u wszystkich dzieci wynosiła 0,023 mg/kg/dzień, natomiast dawka witaminy D3 była dobierana zgodnie z wytycznymi [27] w odniesieniu do stężenia witaminy we krwi pacjenta.

Zgodność rozkładu analizowanej próby z rozkładem normalnym sprawdzono testem Lillieforsa i testem W Shapiro-Wilka. Do oceny różnic stosowano test t Studenta, jeśli rozkład porównywanych prób nie różnił się istotnie od rozkładu normalnego. W przypadku, gdy rozkład różnic zmiennych odbiegał od rozkładu normalnego, dla prób zależnych stosowano test Wilcozona, a dla prób niepowiązanych test U Manna-Whitneya. W celu obliczenia zależności cech stosowano współczynnik korelacji prostoliniowej Pearsona (przy spełnionych założeniach testu parametrycznego) oraz współczynnik korelacji rang Spearmana (dla testów nieparametrycznych). Do porównania częstości występowania cech w poszczególnych grupach wykorzystano dokładny test Chi² i test Fishera. Przyjęto, że wynik testu jest istotny statystycznie przy wartości $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono za pomocą programu Statistica (StatSoft, Inc. (2014): STATISTICA (*data analysis software system*), version 12. www.statsoft.com).

Wyniki

Po rocznym leczeniu rhGH stwierdzono istotną ($p < 0,0001$) poprawę tempa wzrastania, zwłaszcza

w pierwszych 6 miesiącach terapii, co przełożyło się na poprawę ($p < 0,0001$) wysokości ciała pacjentów. Wskaźniki antropometryczne badanych dzieci przed leczeniem oraz w trakcie leczenia rhGH przedstawiono w tabeli I. Zmianę tempa wzrastania w czasie obserwacji ilustruje rycina 1 i tabela II.

Średnie stężenie 25(OH) D3 przed leczeniem wynosiło $29,39 \pm 11,11$ ng/ml i nie zmieniło się

istotnie ($p = 0,0782$) w czasie badania (odpowiednio $28,73 \pm 10,07$ ng/ml i $30,93 \pm 9,96$ ng/ml po 6 i 12 miesiącach). Należy jednak dodać, że przed rozpoczęciem leczenia u 44 pacjentów (62,8%) stężenie witaminy D3 było mniejsze od zalecanego, w tym u piętnaściorga dzieci (21,4%) nie przekraczało stężenia 20 ng/ml. Po roku leczenia u 64 (91,4%) pacjentów stężenie witaminy D3 było optymalne (> 30 ng/ml) lub suboptymalne (20-30

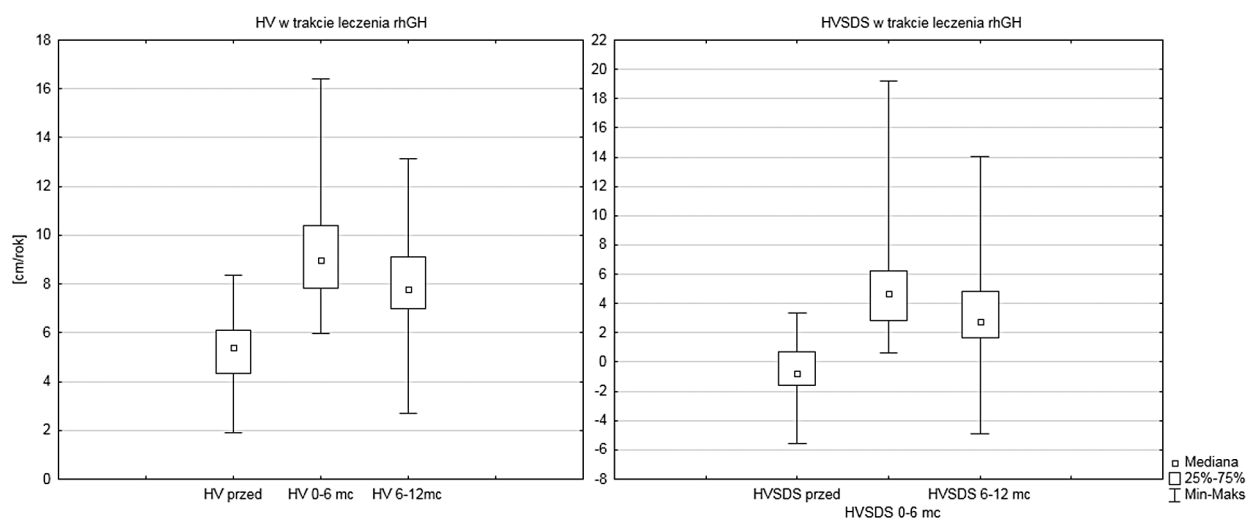
Tabela I. Wskaźniki antropometryczne badanych dzieci (N=70) w czasie kolejnych wizyt

Table I. Anthropometrics of examined children (N=70) throughout the study

Zmienna	Średnia \pm SD	Mediana; QR	Min-Max	P (względem poprzedniego oznaczenia)
Przed leczeniem				
Wiek [lata]	7,55 \pm 1,93	7,46; 3,12	3,88-10,95	
m.c. (Wt) [kg]	19,78 \pm 4,80	18,67; 5,10	13,10-36,80	
WtSDS	-1,91 \pm 1,20	-2,13; 1,21	-4,0-3,34	
Wys. ciała (Ht) [m]	1,121 \pm 0,096	1,115; 0,158	0,944-1,310	-
HtSDS	-2,89 \pm 0,60	-2,86; 0,80	-5,15-(-1,81)	
BMI [kg/m ²]	15,59 \pm 2,21	15,05; 1,96	11,25-25,67	
BMI-SDS	-0,22 \pm 1,59	-0,54; 1,62	-3,6-6,7	
6 miesięcy				
Wiek [lata]	8,08 \pm 1,94	7,94; 3,26	4,34-11,44	$p < 0,0001$
m.c. (Wt) [kg]	21,80 \pm 5,30	20,35; 6,00	14,15-39,35	$p < 0,0001$
WtSDS	-1,59 \pm 1,13	-1,85; 1,12	-3,98-3,06	$p = 0,6301$
Wys. ciała (Ht) [m]	1,169 \pm 0,096	1,169; 0,157	1,002-1,348	$p < 0,0001$
HtSDS	-2,41 \pm 0,61	-2,31; 0,65	-4,22-(-0,51)	$p < 0,0001$
BMI [kg/m ²]	15,799 \pm 2,33	15,21; 1,80	11,93-25,31	$p = 0,5500$
BMI-SDS	-0,20 \pm 1,73	-0,61; 1,64	-3,01-8,60	$p = 0,3355$
12 miesięcy				
Wiek [lata]	8,61 \pm 1,93	8,45; 3,27	5,09-11,96	$p < 0,0001$
m.c. (Wt) [kg]	23,37 \pm 5,47	22,87; 6,25	15,00-41,80	$p < 0,0001$
WtSDS	-1,50 \pm 1,01	-1,59; 1,27	-3,59-2,36	$p = 0,6301$
Wys. ciała (Ht) [m]	1,211 \pm 0,0974	1,211; 0,155	1,036-1,408	$p < 0,0001$
HtSDS	-2,12 \pm 0,61	-2,01; 0,64	-4,65-(-1,22)	$p < 0,0001$
BMI [kg/m ²]	15,75 \pm 2,12	15,31; 1,97	11,75-23,55	$p = 0,5501$
BMI-SDS	-0,31 \pm 1,61	-0,67; 1,67	-3,13-7,23	$p = 0,3355$

Tabela II. Tempo wzrastania w czasie leczenia rhGH
Table II. Height velocity during rhGH therapy

		Przed leczeniem	Po 6 miesiącach	6-12 miesiąc	1 rok leczenia	P
HV [cm/rok]	x±SD	5,21±1,33	9,24±1,93	8,05±1,84	8,76±1,56	<0,0001
	Me; QR	5,38; 1,75	8,96; 2,56	7,80; 1,93	8,71; 1,76	
HVSDS	x±SD	-0,68±1,72	5,04±2,98	3,49±2,83	4,34±2,60	<0,0001
	Me; QR	-0,78; 2,27	4,67; 3,36	2,74; 3,10	3,90; 2,59	



Ryc. 1. Tempo wzrastania w czasie leczenia rhGH
Fig. 1. Height velocity during rhGH therapy

ng/ml) ($p=0,0151$). U wszystkich badanych zalecano suplementację lub rekomendowano dawkę terapeutyczną zgodnie ze standardami.

Średnie stężenie $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ przed leczeniem wynosiło $71,16 \pm 21,31 \text{ pg/ml}$, w kolejnych oznaczeniach było istotnie ($p=0,00002$) większe: $83,10 \pm 20,08 \text{ pg/ml}$ w 6 miesiącu leczenia i $83,51 \pm 24,04 \text{ pg/ml}$ w 12 miesiącu leczenia.

Wartości stężeń IGF-1 i IGFBP-3 przedstawiono w tabeli III. Odnotowano istotny wzrost stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3 w czasie leczenia rhGH.

W badanej grupie odnotowano korelację stężenia $25(\text{OH}) \text{D}_3$ i IGFBP-3 przed rozpoczęciem leczenia rhGH ($r=0,29$, $p=0,0134$). W grupie pacjentów z niedoborem witaminy D_3 (stężenie $25(\text{OH})$ witaminy $\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml}$) stężenie IGFBP-3 było istotnie mniejsze niż u pozostałych dzieci: $2,41 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$ vs. $3,52 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$, $p=0,0014$. Także stężenie IGFBP-3 normalizowane do wieku i wieku kostnego wykazywało podobną korelację, odpowiednio: $-1,22 \pm 1,06$ vs. $-0,47 \pm 0,81$, $p=0,0189$ i $-0,77 \pm 1,08$

vs. $-0,13 \pm 0,87$, $p=0,0329$). Nie odnotowano w kolejnych oznaczeniach podobnych zależności dla $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ oraz dla $25(\text{OH})$ witaminy D_3 .

Stężenia $25(\text{OH}) \text{D}_3$ jak i $1,25(\text{OH})_2$ witaminy D_3 nie korelowały ze stężeniami IGF-1 (wyrażonymi zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i po normalizacji do wieku/wieku kostnego i płci).

Zaznaczył się trend korelacji tempa wzrastania ze stężeniem $25(\text{OH})$ witaminy D_3 przed rozpoczęciem leczenia rhGH ($r=0,219$, $p=0,0682$). U pacjentów z niedoborem witaminy D_3 zarówno HV, jak i HVSDS były mniejsze (odpowiednio: $4,50 \pm 1,74 \text{ cm/rok}$ vs. $5,41 \pm 1,15 \text{ cm/rok}$, $p=0,0759$ oraz $-1,53 \pm 2,05$ vs. $-0,45 \pm 1,56$, $p=0,0871$). Dla pozostałych wizyt nie znaleziono podobnych istotnych zależności, wykazano jednak, że niewystarczające stężenie witaminy D_3 negatywnie wpływało na efekty terapii rhGH. Wysokość ciała dzieci, u których w 12 miesiącu leczenia rhGH stężenie $25(\text{OH})$ witaminy D_3 nie przekraczało 30 ng/ml była istotnie mniejsza ($\text{HtSDS} -1,95 \pm 0,43$

Tabela III. Stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w czasie leczenia rhGH
Table III. IGF-1 and IGFBP-3 concentration during rhGH treatment

		Przed leczeniem	Po 6 miesiącach	Po 12 miesiącach	P
IGF-1 [ng/ml]	x±SD	104,98±49,13	199,25±108,90	231,11±103,85	<0,0001
	Me; QR	94,80; 48,18	174,50; 117,00	217,00; 143,00	
IGF-1 –SDS (w odniesieniu do wieku)	x±SD	-1,53±0,59	-0,45±1,11	-0,23±1,13	<0,0001
	Me; QR	-1,64; 0,64	-0,56; 1,30	-0,39; 1,55	
IGF-1 –SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	x±SD	-6,08±27,94	-	-0,21±1,07	<0,0001
	Me; QR	-1,31; 0,80	-	0,20; 1,40	
IGFBP-3 [µg/ml]	x±SD	3,28±1,18	4,55±2,31	4,67±1,03	<0,0001
	Me; QR	3,43; 1,49	4,24; 1,44	4,61; 1,67	
IGFBP-3 –SDS (w odniesieniu do wieku)	x±SD	-0,63±0,92	-0,09±0,82	0,10±0,81	<0,0001
	Me; QR	-0,71; 1,23	-0,09; 1,11	0,05; 1,13	
IGFBP-3 –SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	x±SD	-0,27±0,95	-	0,56±0,97	<0,0001
	Me; QR	-0,23; 1,21	-	0,63; 1,30	

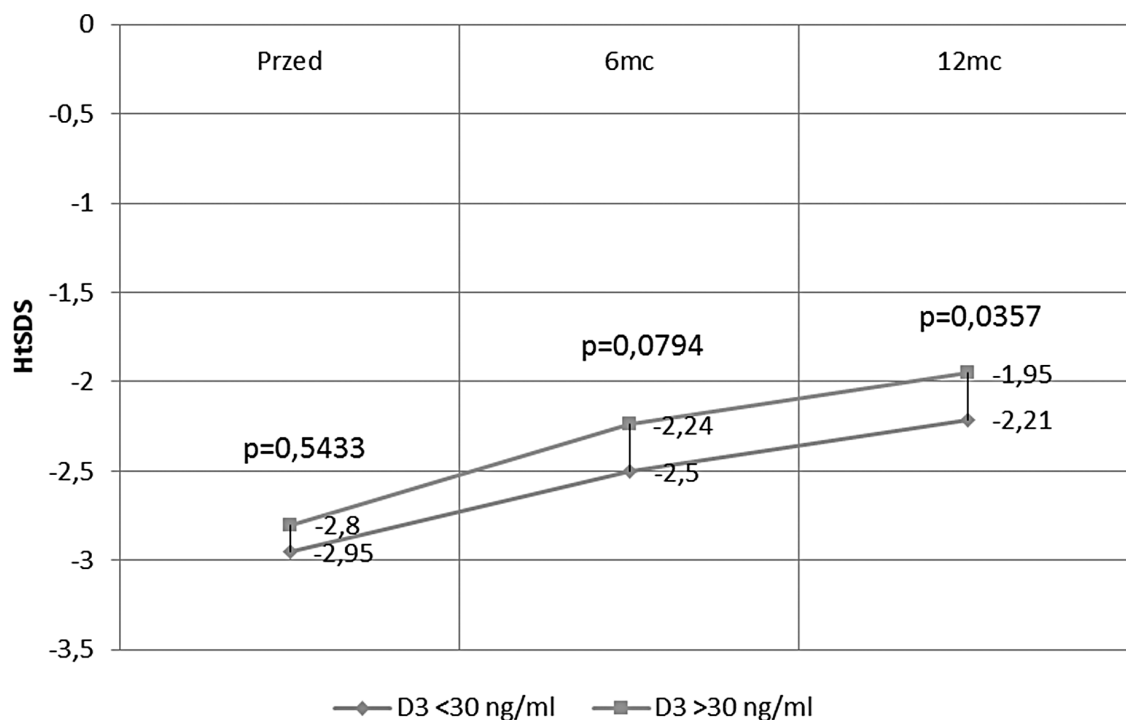
vs. $-2,21 \pm 0,58$, $p=0,0357$), mimo iż w momencie rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu HtSDS było porównywalne ($-2,80 \pm 0,54$ vs. $-2,95 \pm 0,64$, $p=0,5433$) (ryc. 2).

Zależności pomiędzy stężeniami IGF-1 I IGFBP-3 a przebiegiem wzrastania w czasie obserwacji przedstawiono w tabeli IV. Zwraca uwagę istotny wpływ stężenia IGF-1 i IGFBP-3 na wysokość ciała i tempo wzrastania.

Dyskusja

Problem niedoboru wzrostu dotyka około 3% populacji i należy do najczęstszych powodów konsultacji endokrynologicznej wśród dzieci i młodzieży. Jedną z przyczyn niedoboru wzrostu jest niedostateczne wydzielanie GH (hormonu wzrostu) przez przysadkę mózgową, co definiuje się jako somatotropinową niedoczynność przysadki. Leczeniem z wyboru jest terapia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH), która poprzez poprawę tempa wzrastania, zwiększenie stężenia IGF-1, ma na celu uzyskanie wzrostu końcowego w granicach normy. Z literatury, na podstawie opublikowanych analiz grup pacjentów z SNP leczonych hormonem wzrostu, wynika, że

szybkość wzrastania jest największa w pierwszym roku leczenia. Jest to okres nadrabiania niedoboru wysokości (ang. *catch-up growth*) i może mieć decydujący wpływ na ostateczny efekt leczenia [28]. W analizowanej przez nas grupie pacjentów po rocznym leczeniu rhGH stwierdzono istotną ($p<0,0001$) poprawę tempa wzrastania, zwłaszcza w pierwszych 6 miesiącach terapii, co przełożyło się na poprawę ($p<0,0001$) wysokości ciała pacjentów. Kędzia i wsp. w swojej pracy również wykazali znaczną poprawę tempa wzrastania w początkowym okresie stosowania preparatu rhGH. Tempo wzrastania w 6 miesiącu i 12 miesiącu terapii było odpowiednio 3-krotnie i 2-krotnie wyższe niż przed leczeniem. Wraz z czasem trwania terapii odnotowano wyraźne zwolnienie wzrastania [29]. Obecne obserwacje są zgodne z wynikami wcześniejszych badań własnych – analizą 411 historii chorób dzieci, leczonych w latach 1995–2013 z powodu SNP. Analizowane dzieci były w różnym wieku i w różnym okresie dojrzewania. Ocena obejmowała pierwsze 2 lata leczenia rhGH [30]. Autorzy wykazali, że zarówno u dzieci przed okresem pokwitania, jak i dzieci starszych istotnie szybsze tempo wzrastania odnotowano w pierwszym roku leczenia. Zasadniczym celem terapii rhGH jest uzyskanie niewyróżniającego się wzro-



Ryc. 2. Wpływ stężenia witaminy D3 w czasie leczenia rhGH na wysokość ciała
Fig. 2. The impact of vitamin D concentration during rhGH therapy on height

stu ostatecznego poprzez poprawę szybkości wzrastania, zwiększenie stężenia IGF-1. Fizjologicznie GH jest głównym stymulatorem sekrecji IGF-1, za którego pośrednictwem działa na komórki docelowe, takie jak osteoblasty, chondrocyty czy komórki gruczołów wewnątrzwydzielniczych. GH pobudza także ekspresję białka wiążącego IGF. Liczne publikacje, w tym praca Schonau i wsp. oraz badania Hilczera z zespołem, potwierdzały istotne zwiększenie stężenia IGF-1 podczas trwania terapii rhGH [31, 32]. W naszej pracy również wykazano zwiększenie stężeń IGF-1 i IGFBP-3, ponadto odnotowano istotną pozytywną korelację pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a przebiegiem wzrastania. Należy podkreślić, że do badania zakwalifikowane zostały jedynie dzieci przed okresem dojrzewania, co miało na celu wyeliminowanie nakładania się skoku wzrostowego na efekt terapii rhGH.

W analizowanej przez nas grupie dzieci wykazano, że niewystarczające stężenie witaminy D3 (optymalne stężenie 25(OH) witaminy D3 powyżej 30 ng/ml) wpływało negatywnie na efekty terapii, bowiem wysokość ciała dzieci, u których w 12 miesiącu leczenia rhGH stężenie 25(OH) witaminy D3 nie przekraczało 30 ng/ml, była istotnie mniejsza ($p=0,0357$), mimo iż w momencie rozpo-

częcia leczenia GH - HtSDS było porównywalne ($p=0,5433$). Zaznaczył się trend wskazujący, że stężenie 25(OH) witaminy D3 przed rozpoczęciem leczenia rhGH korelowało z tempem wzrastania przed leczeniem ($r=0,219$, $p=0,0682$). U pacjentów, u których stężenie witaminy D3 było poniżej 30 ng/ml, zarówno HV, jak i HVSDS były mniejsze.

U zdrowych osób wielokrotnie wykazywano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem witaminy D3 a czynnikami wzrostowymi. U dzieci i dorosłych leczonych cholekalcyferolem z powodu hipowitaminozy D3 po zakończeniu terapii odnotowano znaczne zwiększenie stężenia w surowicy zarówno IGF-1, jak i IGFBP-3 [33–35]. Dane uzyskane z literatury wskazują, że powiązania GH, somatomedyny i witaminy D3 u dzieci z SNP są niejednoznaczne. Wysłunięto hipotezę, że witamina D3 może sprzyjać wątrobowej produkcji IGF-1 i IGFBP-1 poprzez bezpośrednie indukowanie transkrypcji odpowiednich genów i/lub zwiększenia stymulacji GH. Nieparenchymalne komórki wątroby (komórki Kupffera, komórki gwiazdziste, komórki śródbłonna zatok) miałyby być punktem docelowym dla witaminy D3. Mają one silniejsze powinowactwo do VDR w porównaniu do hepatocytów, dlatego mogą przyczynić się do zwiększenia

Tabela IV. Korelacje pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a tempem wzrastania i wysokością ciała u dzieci leczonych rhGH z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki

Table IV. Correlations between IGF-1 and IGFBP-3 concentrations and height velocity as well as height in children treated with rhGH due to growth hormone deficiency

Przed leczeniem			
	HtSDS	HV	HVSDS
IGF-1	R=0,5234 p<0,0001	R=0,0820 p=0,4997	R=0,2736 p=0,0219
IGF-1 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,3484 p=0,0039	R=0,0994 p=0,4236	R=0,1223 p=0,3241
IGF-1 SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	R=0,3584 p=0,0029	R=-0,0207 p=0,8678	R=0,0865 p=0,4866
IGFBP-3	R=0,3087 p=0,0093	R=0,0304 p=0,8024	R=0,1816 p=0,1325
IGFBP-3 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,1582 p=0,1907	R=-0,0314 p=0,7961	R=-0,0052 p=0,9656
IGFBP-3 SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	R=0,0557 p=0,6471	R=-0,0146 p=0,9041	R=0,0087 p=0,9431
6 miesiąc			
	HtSDS	HV	HVSDS
IGF-1	R=0,3269 p=0,0057	R=-0,1303 p=0,2820	R=0,0097 p=0,9366
IGF-1 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,2512 p=0,0359	R=0,1479 p=0,2217	R=0,0734 p=0,5459
IGFBP-3	R=0,1731 p=0,1579	R=-0,1441 p=0,2411	R=-0,0136 p=0,9123
IGFBP-3 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,0542 p=0,6583	R=-0,0459 p=0,7080	R=-0,0863 p=0,4810
12 miesiąc*			
	HtSDS	HV	HVSDS
IGF-1	R=0,1661 p=0,1726	R=0,1377 p=0,2628	R=0,1052 p=0,3933
IGF-1 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,1755 p=0,1523	R=0,1977 p=0,1061	R=0,1053 p=0,3928
IGF-1 SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	R=0,2194 p=0,0766	R=0,1685 p=0,1763	R=0,1286 p=0,3035
IGFBP-3	R=0,1833 p=0,1314	R=-0,084155 p=0,495046	R=-0,1449 p=0,2383
IGFBP-3 SDS (w odniesieniu do wieku)	R=0,1515 p=0,2175	R=-0,0516 p=0,6761	R=-0,2405 p=0,0482
IGFBP-3 SDS (w odniesieniu do wieku kostnego)	R=0,1100 p=0,3757	R=-0,0939 p=0,4495	R=-0,2335 p=0,0572

* Obliczenia wykonano w odniesieniu do tempa wzrastania w okresie 6–12 mies.

puli krążącego w surowicy IGF-1 i IGFBP-3 [36, 37]. Z drugiej strony hormon wzrostu i IGF-1, wpływając na aktywność 1α -hydroksylazy, stymulują produkcję 1,25-dihydroksywitamiны D3 w nerkach, co zwiększa dostępność wapnia i fosforanu w organizmie oraz powoduje hamowanie wydzielania PTH i w konsekwencji prowadzi do dodatniego bilansu kostnego [19].

W naszej pracy nie udało się wykazać korelacji stężeń 25(OH) witamiны D3 jak i 1,25(OH)₂ witamiны D3 ze stężeniami IGF-1 (wyrażonymi zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i po normalizacji do wieku/ wieku kostnego i płci). Podobną niezgodność odnotowali badacze włoscy. Ich prospektywne badanie objęło grupę 80 dzieci w okresie przedpokwitaniowym (58 chłopców i 22 dziewczynki; średni wiek 10,3 ± 3 lata) w pierwszym roku leczenia rhGH z powodu SNP. Badacze nie stwierdzili korelacji pomiędzy stężeniem witamiны D3 i stężeniem IGF-1 zarówno na początku leczenia, jak i po 12 miesiącach terapii rhGH. Autorzy po roku terapii GH wykazali istotne zwiększenie stężenia witamiны D3, pomimo braku jej suplementacji. Wyniki te tłumaczą bezpośrednim wpływem GH na stężenie witamiны D3. Ponieważ

stężenie IGF-1 było w czasie leczenia utrzymywane w granicach normy, zespół włoski wyklucza pośredni mechanizm wpływu GH na stężenie witamiны D3. Potwierdzeniem jest fakt, że przed wdrożeniem leczenia rhGH mniejsze stężenia witamiны D3 stwierdzano u dzieci z niższymi stężeniami hormonu wzrostu (wyrażone AUC stężenia GH w testach stymulacyjnych), a nie z niższymi stężeniami IGF1 [38].

Zarówno w naszym badaniu, jak i w badaniu włoskim [38] zmiana stężenia IGF-1 oraz witamiны D3 nie wpłynęła na zmianę stężenia parathormonu oraz wapnia i fosforu.

Wnioski

1. Optymalne stężenie witamiны D3 w czasie leczenia rhGH poprawia skuteczność podjętej terapii. Ocena stężenia witamiны D3 powinna być standardem zarówno w czasie diagnostyki, jak i kontroli leczenia rhGH. 2. Najlepszą odpowiedź na terapię preparatem rhGH odnotowano w pierwszych 6 miesiący leczenia.

Piśmiennictwo / References

1. Zdrojewicz Z., Chruszczewska E., Miner M.: Wpływ witamiны D na organizm człowieka. *Med. Rodz.*, 2015;2(18), 61-66.
2. Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M.: Nowe nieznanne funkcje witamiны D. *Med. Rodz.*, 2008;2, 34-37 (in Polish).
3. Żukowska-Szzechowska E., Kiszka B.: Niedobór witamiны D – rozpoznawanie i postępowanie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2011;2(2), 151-157.
4. Frankiewicz T.: Suplementacja witaminą D – czy tylko osteoprotekcja? *Przegląd Menopauzalny*, 2011;4, 328-333.
5. Tuchendler D., Bolanowski M.: Sezonowość zmian stężeń witamiны D w organizmie człowieka. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2010;6, 1, 36-414.
6. Śledzińska K., Góra-Gębką M., Kamińska B., Liberek A.: Plejotropowe działanie witamiны D ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w chorobach układu pokarmowego u dzieci. *Med. Wieku Rozw.*, 2010;14 (1), 59-67.
7. Pludowski P., Karczmarewicz E., Czech-Kowalska J. et al.: Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Standardy Med. Pediatria*, 2009;6, 23-41.
8. Grant W.B., Holick M.F.: Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Altern. Med. Rev.*, 2005;2, 94-111.
9. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr. Rev.*, 2008;66, S182-94.
10. Napiórkowska L., Franek E.: Rola oznaczania witamiны D w praktyce klinicznej. *Chor. Serca Naczyn.*, 2009;6(4), 203-210 (in Polish).
11. Haussler M.R., Jurutka P.W., Hsieh J.C. et al.: New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*, 1995;17, 33S-38S.
12. Grygiel-Górnica B., Puszczewicz M.: Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)*, 2014;68, 359-368.
13. DeLuca H.F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004;80, 1689S-1696S.
14. DeLuca H.F., Cantorna M.: Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 2001;15, 2579-2585.
15. Krukowska-Adamczyk B., Kalina M., Kalina-Faska B., Małecka-Tendera E.: Efekty terapii rekombinowanych ludzkim hormonem wzrostu dzieci z przejściowym częściowym niedoborem wzrostu – doniesienia wstępne. *Endokrynologia Pediatria*, 2013;1, 29-36.
16. Richmond E.J., Rogol A.D.: Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*, 2008;11, 115-120.
17. Lemair P.: Extensions of Logical Analysis of Data for growth hormone deficiency diagnoses. *Ann. Oper. Res.*, 2011;186, 199-211.
18. Gómez J.M., Maravall F.J., Gómez N., Navarro M.A., Casamitjana R. et al.: Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected

- population. *Horm. Metab. Res.*, 2004 Jan;36(1), 48-53.
19. Pyrzak B., Witkowska E., Rymkiewicz-Kluczyńska B.: Wpływ hormonu wzrostu na strukturę i metabolizm kości u dzieci;konsekwencje niedoboru hormonu wzrostu i efekty leczenia substytucyjnego. *Endokrynol. Ped.*, 2004;1, 51-56.
20. Bereket A., Cesur Y., Özkan B., Adal E., Turan S. et al.: Circulating insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) is not regulated by parathyroid hormone and vitamin D in vivo: evidence from children with rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2010;2, 17-20.
21. Soliman A.T., Al Khalaf F., Alhemaiddi N., Al Ali M. et al.: Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism*, 2008;57, 95-102.
22. Ameri P., Giusti A., Boschetti M. et al.: Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013;21, 169(6), 767-72.
23. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/ogolnopolski_program_niedoborwzrostu.doc
24. Palczewska I., Niedźwiedzka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2001;5 (1-2, supl).
25. Smyczyńska J., Lewiński A., Hilczer M.: Wskaźniki auksologiczne przydatne w diagnostyce dzieci z niedoborem wzrostu i w monitorowaniu skuteczności ich leczenia. *Endokrynol. Ped.*, 2013;2(43), 51-56.
26. Prader A., Largo R.H., Molinari L., Issler C.: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv. Paediatr. Acta. Suppl.*, 1989 Jun;52, 1-125.
27. Płudowski P., Kaczmarewicz E. et al.: Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej; Rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D. *Endokrynol. Pol.*, 2013;64(4), 319-327.
28. Witkowska-Sędek E., Kucharska A.M., Pyrzak B., Majcher A.: Ocena odpowiedzi wzrostowej w pierwszym roku leczenia hormonem wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) w zależności od wybranych parametrów auksologicznych i biochemicznych. *Endokrynol. Ped.*, 8/2009;3(28), 31-38.
29. Kędzia A., Korman E., Obara-Moszyńska M., Rabska-Pietrzak B.: Efekt leczenia hormonem wzrostu pacjentów z niedoczynnością somatotropową w wieku dojrzewania. *Endokrynol. Pol.*, 2005;2(56), 246-251.
30. Zubkiewicz-Kucharska A., Lasota W., Tumilewicz U. et al.: Wpływ wybranych czynników na skuteczność leczenia rhGH u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Endokrynol. Ped.*, 13/2014;4(49), 19-26.
31. Schonau E., Westermann F., Rauch F. et al.: A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001;144, 13-20.
32. Hilczer M.: Ocena czynników prognostycznych skuteczności leczenia hormonem wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Clin. Exp. Med. Lett.*, 2006;47, 7-44.
33. Bereket A., Cesur Y., Ozkan B. et al.: Circulating insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) is not regulated by parathyroid hormone and vitamin D in vivo: evidence from children with rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2010;2, 17-20.
34. Bogazzi F., Rossi G., Lombardi M. et al.: Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011;34, e200-e203.
35. Soliman A.T., Al Khalaf F., Alhemaiddi N. et al.: Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulinlike growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism*, 2008;57, 95-102.
36. Ameri P., Giusti A., Boschetti M., Murialdo G., Minuto F. et al.: Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clinical Endocrinology*, 2013;79, 457-463 doi: 10.1111/cen.12268.
37. Gascon-Barre M., Demers C., Mirshahi A. et al.: The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology*, 2003;37, 1034-1042.
38. Ciresi A., Ciccio F., Giordano C.: High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after. *J. Endocrinol. Invest.*, 2014;37, 631-638 DOI 10.1007/s40618-014-0084-7 12 months of replacement treatment.