

Ocena stężenia witaminy D₃ w korelacji ze stosowaną suplementacją i spożyciem produktów nabiałowych u dzieci leczonych ludzkim hormonem wzrostu z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki

The assessment of vitamin D₃ concentration in correlation with the used vitamin D supplementation and consumption of dairy products in children with GHD

¹Dorota Wójcik, ²Aleksandra Krzewska, ¹Leszek Szalewski, ³Szymon Krzewski, ³Magdalena Szalewska, ⁴Elżbieta Pietryka-Michałowska, ¹Janusz Borowicz, ⁵Elżbieta Pels, ²Iwona Beń-Skowronek

¹Zakład Protetyki Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną III Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie ³Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Protetyki Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie ⁴Zakład Informatyki i Statystyki Medycznej z Pracownią Zdalnego Nauczania, Uniwersytet Medyczny w Lublinie ⁵Katedra i Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹Department of Dental Prosthetics, Medical University of Lublin ²Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine – Metabolic Laboratory, Medical University of Lublin ³Student Research Group at the Dept. of Prosthodontics, Medical University of Lublin ⁴Department of Mathematics and Medical Biostatistics, Medical University of Lublin ⁵Chair and Department of Paedodontics, Medical University of Lublin

Słowa kluczowe

witamina D₃, somatotropinowa niedoczynność przysadki, hormon wzrostu, nawyki żywieniowe

Key words

vitamin D, growth hormone deficiency, growth hormone, dietary habits

Streszczenie

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy spożyciem nabiału, czasem suplementacji witaminą D a jej stężeniem w organizmie badanych dzieci. Występują znaczące różnice odnośnie do zaleceń optymalnego stężenia witaminy D₃ i jej suplementacji. Należy rozważyć, czy część zalecanych dawek nie wydaje się dla wielu osób niewystarczająca, a obecnie coraz częściej w literaturze pojawiają się głosy o konieczności indywidualizacji dawek witaminy D. **Materiał i metody.** W badaniu uczestniczyło 121 osób w wieku od 6 do 18 lat, połowa z nich nie przekroczyła 14 lat (Me=14,0), a średni wiek badanej populacji był na poziomie 13,73±2,40 lat. Badane dzieci były pacjentami leczonymi w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną III Katedry Pediatrii Uniwersytetu

Abstract

The objective of the study consisted in evaluation of relationship between consumption of dairy products and times of vitamin D supplementation and vitamin D levels in the study group of pediatric patients. Significant discrepancies may be encountered with regard to the recommendations for optimum vitamin D₃ levels and supplementation. It should be examined whether some of the recommended doses could possibly be insufficient for many patients; in addition, an increasing number of suggestions for vitamin D dose personalization has been appearing recently in the literature. **Material and methods.** The study was conducted in a group of 121 subjects aged 6 to 18 years; with half of the study group being younger than 14 (Me=14.0) years and the mean age in the study group amounting to 13.73±2.40 years. The

Medycznego w Lublinie. **Wyniki.** Stężenie witaminy D₃ w poszczególnych kategoriach stężeń różni się istotnie statystycznie. Istotnie statystycznie częściej w środowisku miejskim obserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których stężenie witaminy D₃ zawiera się w przedziale od 21 do 30, natomiast w środowisku wiejskim istotnie statystycznie częściej stężenie utrzymuje się powyżej 30. Czas suplementacji witaminy D₃ nie wpływał w sposób istotny statystycznie na kategorie stężeń witaminy D₃ zarówno w środowisku miejskim, jak i wiejskim. Badania własne wykazały, że spożywanie nabiału i mleka, które w naszej szerokości geograficznej są głównym źródłem witaminy D z pożywienia, pozostaje bez wpływu na stężenie witaminy D badanych dzieci.

Endokrynol. Ped. 2018.17.1.62.39-46.
© Copyright by PTEiDD 2018

study group consisted of pediatric patients treated at the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine-Metabolic Laboratory of the 3rd Chair of Pediatrics of the Medical University in Lublin. **Results.** Statistically significant differences were observed in vitamin D₃ levels in individual level categories. A statistically significantly higher percentage of patients with vitamin D₃ levels within the range of 21 to 30 was observed in urban residents while levels of above 30 were observed more frequently in a statistically significant manner in rural residents. The times of vitamin D₃ supplementation had no statistically significant impact on vitamin D₃ level categories in both urban and rural residents. Our study showed that the consumption of milk and dairy products which are the main nutritional sources of vitamin D at our latitude had an effect on the vitamin D levels in the study population of pediatric patients.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.1.62.39-46.
© Copyright by PTEiDD 2018

Wstęp

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) jest chorobą związaną z niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (somatotropiny). Głównym objawem SNP jest opóźnienie wzrastania, które ujawnia się w różnym okresie rozwoju dzieci. Hormon wzrostu (GH) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) to najważniejsze czynniki, które stymulują wzrost dziecka. SNP występuje w populacji z częstością 1:4000 do 1:10000 osób. Przyczyny wrodzonej SNP mogą być różne – od genetycznie uwarunkowanych defektów syntezy i wydzielania GH po zmiany organiczne w mózgowiu [1–3].

Leczenie niedoboru hormonu wzrostu u dzieci polega na podawaniu ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH) w dawce 0,5–0,7 j/kg m.c./tydzień w postaci codziennych iniekcji podskórnych za pomocą wstrzykiwaczy [4].

Witamina D to grupa związków chemicznych o budowie steroidowej, będących prekursorami wielu istotnych substancji aktywnych o właściwościach hormonalnych. Mają one kluczowe znaczenie dla stężenia wapnia, fosforu oraz metabolizmu kostnego. Na stężenie witaminy D w organizmie wpływają: pora roku, starzenie się, szerokość geograficzna, aktywność fizyczna, palenie papierosów oraz dieta [5]. Szacuje się, że w 80% za stężenie witaminy D w organizmie odpowiada produkcja

witaminy D w skórze po ekspozycji na promieniowanie słoneczne, natomiast jedynie w około 15% witamina D spożyta razem z pokarmem. W ostatnim dziesięcioleciu wzrosło zainteresowanie witaminą D ze względu na związek jej stężenia w organizmie z nowotworami, chorobami układu krwionośnego, zaburzeniami metabolizmu glukozy, chorobami neurodegeneracyjnymi czy zwiększonym ryzykiem śmierci [5]. Niedobór witaminy D jest powszechnym czynnikiem ryzyka dla wieloczynnikowych chorób, takich jak: nadciśnienie, stwardnienie rozsiane, choroby autoimmunologiczne, nowotwory jelita grubego i piersi, choroby układu sercowo-naczyniowego i osteoporoza [6].

Występują znaczące różnice odnośnie do zaleceń optymalnego stężenia witaminy D i jej suplementacji, co jest przyczyną zagorzałych dyskusji na ten temat [6–8].

Obecnie w Stanach Zjednoczonych obowiązują zalecenia opublikowane w roku 2011 przez raport IOM (IOM, The Institute of Medicine) [9] oraz zalecenia z Clinical Practice Guideline US Endocrine Society [10] dla wszystkich grup wiekowych populacji Europy Środkowej. Wytyczne dla Europy Środkowej suplementacji witaminą D opracował Zespół Ekspertów w trakcie konferencji „Witamina D – minimum, maksimum, optimum” w roku 2012 [11].

Organizm człowieka cechuje się dużą zdolnością do wytwarzania witaminy D. Oszacowano, że do-

rosły człowiek po ekspozycji na minimalną dawkę rumieniową [minimal erythemal dose (MED) jest to najniższa dawka promieniowania ultrafioletowego (próg rumieniowy), wywołująca nasilony rumień po upływie 24 godzin od jego zastosowania] wytwarza witaminę D w ilości, która jest równoznaczna z przyjęciem około 20,000 IU witaminy D. Ekspozycja na 0,5 MED promieniowania UVB była skuteczniejsza w zwiększaniu stężenia witaminy D we krwi niż suplementacja dawką 1000 IU na dzień.

Celem badania jest ocena zależności pomiędzy spożywaniem nabiału, czasem suplementacji witaminą D a jej stężeniem w organizmie badanych dzieci. Występują znaczące różnice co do zaleceń optymalnego stężenia witaminy D i jej suplementacji. Należy rozważyć, czy część zalecanych dawek nie wydaje się dla wielu osób niewystarczająca, a obecnie coraz częściej w literaturze pojawiają się głosy o konieczności indywidualizacji dawek witaminy D [12].

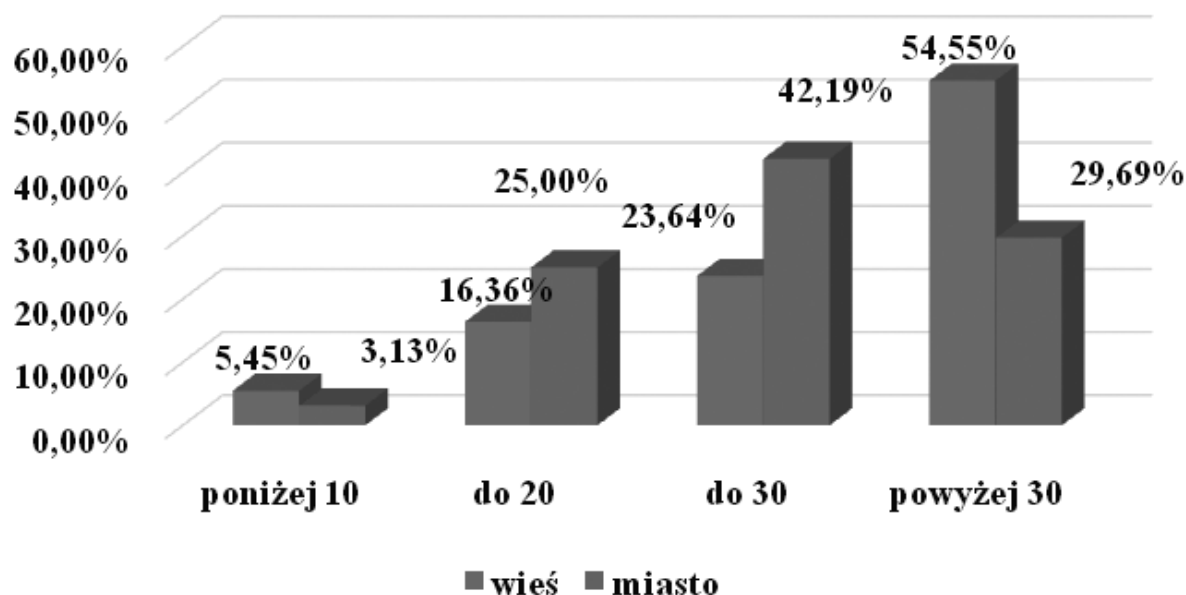
Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 121 osób w wieku od 6 do 18 lat, połowa z nich nie przekroczyła 14 lat (Me=14,0) lat, natomiast średni wiek badanej populacji był na poziomie $13,73 \pm 2,40$ lat. Badane dzieci były pacjentami leczonymi w Klinice En-

dokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Analizując miejsce zamieszkania, stwierdzono, że 53,72% (n=65) stanowili pacjenci pochodzący z miasta, a na wsi zamieszkiwało 46,28% (n=56) badanych (ryc. 3). Średni wiek pacjentów pochodzących z miast nie różnił się istotnie statystycznie od przeciętnego wieku osób pochodzących ze wsi (test t-Studenta $t=-1,51$; $df=125$; $p=0,13$).

Po poinformowaniu pacjentów oraz ich opiekunów prawnych o przebiegu, celu oraz zakresie badania od rodziców/opiekunów prawnych oraz od pacjentów, którzy ukończyli 16 r.ż., uzyskano świadomą, pisemną zgodę na udział pacjenta w badaniu.

Zakwalifikowano pacjentów, którzy spełnili warunki włączenia do badania. Kryterium, które musiało być spełnione przez wszystkie osoby badane, była zdiagnozowana somatotropinowa niedoczynność przysadki. Rozpoznanie stawiano po wykonaniu testu wydzielania hormonu wzrostu we śnie oraz dwu testów stymulacyjnych: po insulinie (0,1IU/kg m.c.) i po klonidynie (0,15 mg/m²). Pacjenci z SNP, po wykluczeniu procesu rozrostowego w badaniu tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR), zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu zostali zakwalifikowani do lecze-



Ryc. 1. Występowanie poszczególnych kategorii stężeń witaminy D (od ciężkiego niedoboru do normy) wśród badanych dzieci z uwzględnieniem miejsca zamieszkania

nia ludzkim, rekombinowanym hormonem wzrostu. Wszystkie dzieci były leczone rhGH w dawce 0,5–1,0 IU na kilogram masy ciała na tydzień. Dawka leku była ustalana tak, aby uzyskać istotny wzrost tempa wzrastania i ostateczną wysokość dziecka w granicach prawidłowych. Co trzy miesiące pacjenci byli monitorowani zgodnie z programem i mieli oznaczane TSH, fT4, IGF1, poziom 25 OHD3, elektrolity. Niedobory hormonów tarczycy były leczone l-tyroksyną. W czasie całego badania uzyskano poziomy IGF1 w granicach prawidłowych, co świadczy o wystarczającej suplementacji rhGH, dzieci były w eutyreozy i nie miały innych zaburzeń biochemicznych.

Do badania zostały zakwalifikowane dzieci leczone rhGH w ramach Programu leczenia niskorosłych dzieci ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu. Po zebraniu wywiadu przeprowadzono badanie przedmiotowe i każdy badany był proszony o odpowiedź na pytania ankietowe. Ankieta zawierała pytania związane z nawykami higieniczno-żywnościowymi pacjentów. Każdy badany miał możliwość zadawania dodatkowych pytań.

W drugim etapie przeprowadzono badanie laboratoryjne określające stężenie witaminy D w surowicy krwi pacjentów. Materiał do badań stanowiła surowica uzyskana z krwi żyłnej pobranej od każdego pacjenta na czczo z żyły odłokciowej w jedną probówko-strzykawkę do badań biochemicznych systemu Sarstedt (biały korek), zawierającą aktywator wykrzepiania o pojemności 2,7 ml. Stężenie witaminy D₃ [25(OH)D] zostało oznaczone testem „Vitamin D Total” za pomocą aparatu cobas e 601. „Vitamin D Total” (ELECSYS Roche Diagnostics) jest testem kompetencyjnym, który wykorzystuje zjawisko elektrochemiluminescencji.

Wyniki badania poddano analizie statystycznej. Zmienne niezależne to stężenie witaminy D₃ w surowicy krwi badanych oraz nawyki higieniczno-żywnościowe. Sprawdzone także zależność zmiennych niezależnych od płci, wieku i terenu zamieszkania dzieci oraz zależność zmiennych zależnych od kryteriów podziału przyjętych w badaniu. Dane analizowano za pomocą testu t-Studenta, testu Manna-Whitneya, współczynnika korelacji rang Spearmana, testu Kruskala-Wallisa oraz współczynnika korelacji liniowej Pearsona, jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA. Przyjęto 5% błąd wnioskowania i związany z nim poziom istotności $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 10.0 (StatSoft, Polska).

Wyniki

Z uwagi na brak zależności pomiędzy zmiennymi niezależnymi (odpowiedzi na pytania) a płcią i wiekiem badanych kryterium to ominięto w analizach.

Średnie stężenie witaminy D₃ u dzieci z terenów wiejskich wyniosło $28,78 \pm 11,15$ ng/ml, natomiast u dzieci z terenów miejskich średnia stężenia witaminy D₃ wyniosła $26,73 \pm 9,72$ ng/ml, zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Średnie stężenie witaminy D₃ nie różniło się istotnie statystycznie w zależności od miejsca zamieszkania (test t-Studenta $t=1,51$; $df=117$; $p=0,13$).

Zarówno w środowisku miejskim (test dla współczynnika korelacji Pearsona $t=-0,29$; $p=0,77$; $r=-0,04$), jak i wiejskim (test dla współczynnika korelacji Pearsona $t=-1,78$; $p=0,08$; $r=-0,24$) nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu wieku na stężenie witaminy D₃.

Okres suplementacji witaminy D₃ w obu analizowanych grupach również nie wpływał w sposób istotny statystycznie na stężenie witaminy D₃ (dla miasta $t=-0,19$; $p=0,85$; $r=-0,02$; dla wsi $t=0,87$; $p=0,39$; $r=0,12$).

Stężenie witaminy D₃ w poszczególnych kategoriach stężeń różniło się istotnie statystycznie (test Chi² Pearsona=8,90; $df=3$; $p=0,031$). Istotnie statystycznie częściej w środowisku miejskim obserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których stężenie witaminy D₃ zawierało się w przedziale od 21 do 30, natomiast w środowisku wiejskim istotnie statystycznie częściej stężenie utrzymywało się powyżej 30.

Czas suplementacji witaminy D₃ nie wpływał w sposób istotny statystycznie na kategorie stężeń witaminy D₃ zarówno w środowisku miejskim (jednoczynnikowa analiza wariancji ANOVA $F=0,71$; $p=0,55$), jak i wiejskim (jednoczynnikowa analiza wariancji ANOVA $F=0,32$; $p=0,81$).

Badania własne wykazały, że spożywanie nabiału i mleka, które w naszej szerokości geograficznej są głównym źródłem witaminy D z pożywienia, pozostaje bez wpływu na stężenie witaminy D badanych dzieci.

Dyskusja

Hipowitaminoza witaminy D jest powszechna w krajach rozwijających się, a częstość jej występowania waha się od 30 do 90%, w zależności od

Tabela I. Podział grupy badanej z uwzględnieniem terenu zamieszkania, płci, wieku i rozpoznania

Teren zamieszkania		Płeć		Średni wiek badanych		Rozpoznanie
Wieś	Miasto	Chłopcy	Dziewczęta	Wieś	Miasto	Somatotropinowa niedoczynność przysadki
56	65	92	29	13,45±2,54	13,97±2,26	121
Ogółem 121		Ogółem 121		13,73±2,40		121

szerokości geograficznej. Ciresi i wsp. wykazali, że niedobór witaminy D występuje częściej u dzieci w trakcie miesięcy zimowych, co pozostaje w zgodzie z doniesieniami innych autorów [13–16]. Badania naukowe wskazują na związek niedoboru witaminy D: ze starszym wiekiem, płcią żeńską, szerokością geograficzną, ciemnym kolorem skóry, mniejszą ekspozycją na promieniowanie słoneczne oraz z nawykami dietetycznymi [17]. Vierucci i wsp. badali czynniki związane z występowaniem hipowitaminozy witaminy D u włoskich dzieci. Ich badania wykazały, że ekspozycja na promieniowanie słoneczne jest ważnym czynnikiem wpływającym na stężenie witaminy D w krwiobiegu, w przeciwieństwie do witaminy D pochodzącej z żywności, która była bez znaczenia dla stężenia witaminy D [18]. Średnie stężenie witaminy D we krwi badanych dzieci ze wsi oraz z miasta wynosiło odpowiednio: $28,78 \pm 11,15$ oraz $26,73 \pm 9,72$. Ponadto badania własne wykazały, że stężenie witaminy D₃ w poszczególnych kategoriach stężeń różni się istotnie statystycznie – częściej w środowisku miejskim zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których stężenie witaminy D₃ zawiera się w przedziale od 21 do 30 ng/ml, natomiast w środowisku wiejskim częściej stężenie jest powyżej 30 ng/ml. Dokładnie stężenie witaminy D₃ między 20 a 30 ng/ml wykazuje 22,64% dzieci ze wsi oraz 42,19% dzieci z miasta, zaś stężenie powyżej 30 ng/ml, które można uznać za optymalne, wykazuje 54,55% dzieci ze wsi oraz 29,69% dzieci z miasta.

Podane stężenia są niższe niż obecnie zalecane przez wytyczne panelu ekspertów dla Europy Środkowej. Stężenie między 20 a 30 ng/ml jest uznawane za suboptymalne i jest wskazaniem do zwiększenia dawki suplementowanej witaminy D [11].

Istnieją doniesienia, które wskazują na występowanie związku pomiędzy osią hormonalną GH/IGF-1 oraz witaminą D, a zależność ta występuje na płaszczyźnie działania endokrynnego

i autokrynnego/parakrynnego. Wyniki badań Savanelli i wsp. wskazują na częstsze występowanie niedoborów witaminy D u pacjentów z SNP niż u osób zdrowych [20].

Warto porównać badania dotyczące dzieci z SNP do badań zdrowych dzieci w populacji polskiej. Karwat i wsp. objęli swoim badaniem 108 uczniów szkół podstawowych, gimnazjów oraz liceów z województwa lubelskiego w wieku 1–18 lat (średnia $12,52 \pm 3,52$). Autorzy oceniali stężenie witaminy D oraz parametry rozwojowe dzieci ze zmianami próchnicowymi zębów. Ciekawa jest informacja, że wśród zdrowych dzieci w wieku szkolnym znalazło się 17 osób niskorosłych, co stanowiło 15,9% w grupie badanej. W populacji polskiej dzieci i młodzieży odsetek osób niskorosłych nie przekracza 3% (jako niskorosłe rozumie się osoby poniżej 3 centyla na siatkach centylowych), jest to różnica istotna statystycznie. Równnie interesujące są wyniki stężenia 25OHD₃. Tylko u 9 (8,3%) badanych stężenia 25OHD₃ mieściły się w normie fizjologicznej. U 98 (90,7%) osób wartości stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi wskazywały na hipowitaminozę D, w tym u 10 (9,3%) osób były to niedobory głębokie (głęboki deficyt – wartości poniżej 10 ng/ml), średnio w grupie badanej stężenia 25OHD₃ wynosiły $18,6 \pm 7,25$ ng/ml [21].

Braczkowski i wsp. zbadali dzieci w wieku 10–12 lat w Katowicach, w grupie badanej było 60 osób. 42,8% badanych dzieci miało stężenie witaminy D pomiędzy 10 a 20 ng/ml, u 16,7% osób stwierdzono ciężki niedobór witaminy D, u 35,7% wykazano niewielki niedobór witaminy D. Ważne jest, że tylko 4,8% badanych miało stężenie witaminy D w granicach, które można uznać za zalecane [22]. Zbliżone niedobory na Dolnym Śląsku w podobnej wiekowej grupie wykazała Chlebna-Sokół w swoich badaniach wieloosrodkowych. Badania przeprowadzone przez Chlebna-Sokół w roku 2013 wykazały, że wśród populacji dzieci w wieku 9–12 lat największy odsetek pacjentów z niedoborem witaminy D w okresie zimowym zamieszkuje Szczecin – na poziomie 95% oraz Białystok – 90%. W Katowicach i Lublinie niż-

szcze stężenie wykryto u 89% i 88% dzieci, natomiast w Łodzi i Poznaniu odpowiednio na poziomie 77% i 74% badanych. Wyniki te uległy znacznej poprawie po okresie letnim. Największe niedobory w tym czasie zostały zaobserwowane w Poznaniu i Szczecinie – w 52,9% i 42,1%. W Łodzi u 41,5% dzieci stwierdzono obniżone stężenie 25-hydroksywitami-ny D, natomiast najmniejsze niedobory mieli pacjen- ci z Lublina, Białegostoku i Katowic – w 28%, 26,3% i 26,3% [23].

Karczmarewicz i wsp., analizując dotychczas przeprowadzone badania różnych grup wieko- wych w populacji polskiej, podają, że liczebność dzieci 5–11-letnich dotkniętych niedoborem wita- miny D waha się między 69 a 80%, a dla dzieci 12–19-letnich 38–85% [24]. Na podstawie przyto- czonych badań epidemiologicznych populacji pol- skiej i wyników własnych można przypuszczać, że dzieci dotknięte SNP są narażone na niedobór witaminy D, podobnie jak dzieci zdrowe.

Współczesna wiedza medyczna wskazuje na to, że niedobór witaminy D nie jest problemem wy- łącznie żywieniowym, ale ze względu na jej działa- nie plejotropowe problemem endokrynologicznym. Stosowną suplementację witaminy D można trak- tować jako profilaktykę licznych problemów zdro- wotnych. Nasze badania sugerują, że mimo suple- mentacji witaminy D w dawkach standardowych, rekomendowanych obecnie dla danego wieku, większość badanych pacjentów wciąż cechuje się

niedoborem witaminy D, stąd należy do suplemen- tacji witaminy D podchodzić bardziej indywidu- alnie. Badania własne wykazały, że 70,31% dzieci z miast oraz 45,45% dzieci ze wsi cierpiących na SNP ma niedobór witaminy D, a czas suplementacji witaminy nie ma istotnego statystycznie znaczenia dla średniego stężenia witaminy D w organizmie. Wskazane byłoby kontrolowanie przyjmowania suplementów przez dzieci, a także uwzględnienie większej ilości czynników, co pozwoliłoby na ocenę zależności pomiędzy stężeniem witaminy D₃ w or- ganizmie a miejscem zamieszkania. Do niedoboru witaminy D w organizmie badanych dzieci mogły się przyczynić różnice w stylu życia, jak przeby- wanie na dworze i ekspozycja słoneczna, co wy- maga dalszych badań.

Wnioski

Należy rozważyć zmianę schematów suple- mentacji witaminy D₃ u dzieci z SNP.

Ze względu na brak związku pomiędzy spoży- cciem nabiału a stężeniem witaminy D w organi- zmie należy rozważyć suplementowanie witaminą D produktów nabiałowych.

Określenie przyczyny częstego występowania niedoboru witaminy D wśród dzieci z SNP wyma- ga dalszych badań.

Piśmiennictwo / References

1. Oświęcimska J., Rocznik W., Mikołajczak A., Szymłak A.: Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych. *Adv. Hyg. Exp. Med. Hig. Med. Dośw.*, 2016, 70.
2. Smyczyńska J., Stawerska R., Lewiński A., Hilczer M.: Częstość i czynniki prognostyczne trwałego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów z rozpoznaną w dzieciństwie izolowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki. *Endokrynol. Pol.*, 2014;65, 334-341. doi:10.5603/EP.2014.0046.
3. Dattani M., Preece M.: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *The Lancet*, 2004;363, 1977-1987.
4. Kjellberg H., Beiring M., Wikland K.A.: Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur. J. Oral. Sci.*, 2000;108, 359-367.
5. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P.: Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014;2, 76-89.
6. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P.A.: Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*, 2014;348, g2035-g2035. doi:10.1136/bmj.g2035.
7. Pramyothin P., Holick M.F.: Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol*, 2012;28, 139-150. doi:10.1097/MOG.0b013e32835004dc.
8. Veugelers P., Pham T.-M., Ekwaru J.: Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*, 2015;7, 10189-10208. doi:10.3390/nu7125527.
9. Ross A.C.: Institute of Medicine (US), editors. *Dietary reference intakes: calcium, vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
10. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M. et al.: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
11. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D. et al.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.*, 2013;64, 319-327. doi:10.5603/EP.2013.0012.
12. Kollątaj W., Kollątaj B., Klatka M., Wrzolek K., Krzewska A.: Witamina D – rekomendacje czy też konieczność

- indywidualizacji dawek? *Endokryinol. Ped.*, 2015;14.1.50, 11-21.
13. Balcells M.E., Garcia P., Tiznado C., Villarroel L., Scioscia N. et al.: Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLOS ONE*, 2017;12, e0175400. doi:10.1371/journal.pone.0175400.
 14. On behalf of the Food4Me Study, Manios Y., Moschonis G., Lambrinou C.P., Mavrogianni C., Tsirigoti L. et al.: Associations of vitamin D status with dietary intakes and physical activity levels among adults from seven European countries: the Food4Me study. *Eur. J. Nutr.*, 2017; doi:10.1007/s00394-017-1415-1.
 15. Krzywanski J., Mikulski T., Krysztofiak H., Mlynczak M. et al.: Seasonal Vitamin D Status in Polish Elite Athletes in Relation to Sun Exposure and Oral Supplementation. *PLOS ONE* 2016;11:e0164395. doi:10.1371/journal.pone.0164395.
 16. Bromage S., Rich-Edwards J., Tselmen D., Baylin A., Houghton L. et al.: Seasonal Epidemiology of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations among Healthy Adults Living in Rural and Urban Areas in Mongolia. *Nutrients*, 2016;8,592, 1-14. doi:10.3390/nu8100592.
 17. Grant W.B.: A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermatoendocrinol*, 2011;3, 193-198.
 18. Vierucci F., Del Pistoia M., Fanos M., Gori M., Carlone G. et al.: Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur. J. Pediatr.*, 2013;172, 1607-1617. doi:10.1007/s00431-013-2119-z.
 19. Cirese A., Ciccio F., Giordano C.: High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J. Endocrinol. Invest.*, 2014;37, 631-638. doi:10.1007/s40618-014-0084-7.
 20. Savanelli M.C., Scarano E., Muscogiuri G., Barrea L., Vuolo L. et al.: Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine*, 2016;52, 111-119. doi:10.1007/s12020-015-0779-3.
 21. Karwat I.D., Kollątaj W., Kollątaj B., Piątkowska A., Pieciewicz-Szczęśna H.: Kliniczne i laboratoryjne wykładniki niedoboru witaminy D u dzieci i młodzieży ze zmianami próchnicowymi zębów. *Kardiologia*, 2013;17,19, 122-129.
 22. Sum K., Miejski S., Kierownik C., Piekarska U., Stryjewski P.J., Kuczaj A. et al.: Stężenie witaminy D we krwi uczniów klas IV–VI szkół podstawowych w Katowicach. [cited 2017 Apr 23]; Available from: http://www.wple.net/plek/numery_2015/numer-2-2015/60-63.pdf
 23. Chlebna-Sokół D., Michalus I., Rusińska A., Łupińska A., Fijałkowski B. et al.: Ocena stężenia witaminy D w surowicy u dzieci hospitalizowanych z powodu objawów klinicznych sugerujących zaburzenia w układzie kostnym. *Endokryinol. Ped.*, 2016;15,4,57, 23-32.
 24. Karczmarewicz E., Czekuc-Kryskiewicz E., Płudowski P.: Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: Impact on cost-effective management in medicine. *Dermatoendocrinol.*, 2013;5, 299-304. doi:10.4161/derm.25279.