

Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska, Małgorzata Mizerska-Wasiak, Helena Ziółkowska, Dominika Adamczuk, Agnieszka Kisiel, Zofia Wawer, Anna Kamińska, Maria Roszkowska-Blaim

ZASOBY WITAMINY D U DZIECI Z CHOROBYMI NEREK

VITAMIN D STATUS IN CHILDREN WITH RENAL DISEASES

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Cel: Ocena zasobów witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami nerek, na podstawie oceny stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi, z uwzględnieniem rodzaju choroby nerek, stosowanej suplementacji witaminą D oraz pory roku.

Materiał i metody: Retrospektywnie oceniono 127 dzieci w wieku od 0,6 do 17,7 mediana 9,5 lat: 24 ze stanem zagrożenia kamicą układu moczowego (SZKUM), 29 z kamicą układu moczowego (KUM), 15 z kłębuszkowymi zapaleniami nerek (KZN), 59 z idiopatycznym zespołem nerczycowym (IZN). Analizowano stężenia w surowicy krwi: 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, wapnia (Ca) i fosforu (P). Oceniano zależność pomiędzy stężeniem 25OHD₃ a rodzajem choroby nerek, suplementacją witaminą D₃, porą roku, płcią, wiekiem pacjentów oraz, u dzieci z glomerulopatiami dawką glikokortykosteroidów.

Wyniki: Stężenie 25OHD₃ w surowicy krwi w całej badanej grupie wynosiło od 4,3 do 72,6 ng/ml (mediana 21,1 ng/ml). Deficyt i niedobór witaminy D stwierdzono łącznie u 55 (43,3%) badanych dzieci z chorobami nerek. Deficyt lub niedobór witaminy D stwierdzono u 49,1% dzieci ze SZKUM i KUM oraz u 39,2% z KZN i IZN: u 36% otrzymujących witaminę D oraz u 54% nie otrzymujących witaminy D (NS). Zimą poziom 25OHD₃ w surowicy krwi był znacząco wyższy u dzieci suplementowanych witaminą D niż u niesuplementowanych [mediana 21,5 ng/ml vs 16,5 ng/ml (p<0,05)].

Nie stwierdzono znaczących różnic stężeń w surowicy krwi 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca, P i Ca x P w zależności od płci i rodzaju choroby nerek. Stwierdzono znaczącą ujemną korelację 25OHD₃ z wiekiem pacjentów (r=-0,26 p<0,01), dodatnią ze stężeniem Ca (r=0,31, p<0,05) i Ca x P (r=0,28, p<0,05) w grupie dzieci otrzymujących witaminę D₃.

Wnioski: Wyniki badań własnych wskazują na konieczność opracowania nowej strategii suplementacji witaminą D u dzieci z chorobami nerek a także prowadzenia dalszych badań nad skutecznością wprowadzonych zaleceń.

Słowa kluczowe: witamina D, dzieci, kamica układu moczowego, zespół nerczycowy

Abstract

Aim: Assessment of vitamin D status in children with selected renal diseases based on serum 25OHD₃ level taking into consideration type of kidney disease, vitamin D supplementation and season of the year.

Material and methods: Retrospective analysis of 127 children aged from 0.6 to 17.7 years, median 9.5 [24 with risk status of urolithiasis (RSU), 29 with urolithiasis, 15 with glomerulonephritis, 59 with idiopathic nephrotic syndrome (INS)] was performed. Serum concentrations of 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, calcium, and phosphorus were measured. The correlation of 25OHD₃ with the type of kidney disease, supplementation of vitamin D, seasons, gender, age, and the dose of glucocorticosteroids (in children with glomerulopathies) were analyzed.

Results: In all children serum concentration of 25OHD₃ from 4.3 to 72.6 ng/mL (median 21.1 ng/mL). The deficiency or insufficiency of vitamin D were observed in 55 (43.3%) analyzed children with kidney diseases. The deficiency or insufficiency of vitamin D were observed in 49.1% children with RSU and urolithiasis, and in 39.2% with glomerulonephritis and INS: in 36% children supplemented with vitamin D and 54% not supplemented (NS). In winter, 25OHD₃ serum concentration was significantly higher in children supplemented with vitamin D compared to not supplemented [median 21.5 ng/mL vs 16.5 ng/mL (p<0.05)]. There were no significant differences in serum concentrations of 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, calcium,

phosphorus and calcium x phosphorus product depending on type of kidney disease and gender. The significant negative correlation was found between 25OHD₃ and patients' age ($r=-0.26$ $p<0.01$) and between calcium ($r=0.31$, $p<0.05$) and calcium x phosphorus in children supplemented with vitamin D ($r=0.28$, $p<0.05$).

Conclusions: *Our results suggest the necessity to develop new strategies in vitamin D supplementation in children with kidney diseases. Further studies should also be performed to evaluate their efficiency.*

Key words: vitamin D, children, urolithiasis, glomerulonephritis, idiopathic nephrotic syndrome

DEV. PERIOD MED., 2013, XVII, 4, 306-312

WSTĘP

Witamina D₃ – cholekalcyferol – jest pochodną cholesterolu. W 80-90% powstaje w wyniku biosyntezy zachodzącej w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego UV-B o długości fali 290-315 nm. Dobowa dawka pochodząca z naświetlania skóry przez około 15 minut (tzw. dawka rumieniowa) dostarcza organizmowi 10 000 IU witaminy D₃. Zawartość witaminy D₃ w produktach spożywczych powszechnych w polskiej diecie jest niska. Najbogatszym naturalnym źródłem witaminy D jest olej rybi, zawierający 16-27 µg witaminy D/100 gramów (1 µg=40 IU). Wobec niskiego spożycia ryb morskich w Polsce pokrycie zapotrzebowania na witaminę D nie jest możliwe bez dodatkowej suplementacji. W niektórych krajach, pokarmy takie jak: mleko, masło, majonez, oleje roślinne, chleb, są wzbogacane w witaminę D (1).

Witamina D uzyskuje swą biologiczną aktywność po hydroksylacji do postaci 25OHD₃ w wątrobie, a następnie do 1,25(OH)₂D₃ w komórkach cewki proksymalnej nerki. Synteza 1,25(OH)₂D₃ jest zależna od dostępności substratu – 25OHD₃, powstającego w wątrobie. Poziom 1,25(OH)₂D₃ jest w ustroju ściśle kontrolowany, jego okres półtrwania w surowicy jest krótki. Witamina D₃ krąży w organizmie głównie w postaci 25OHD₃ (2). Poziom tego metabolitu jest więc oznaczany w zaburzeniach związanych z podejrzeniem niedoboru bądź zatrucia witaminą D₃. Większość autorów za wartość optymalną u dzieci przyjmuje stężenie 25OHD₃ 20-60 ng/ml, natomiast u dorosłych 30-80 ng/ml (3).

Zbyt niski poziom witaminy D dotyczy ponad połowy populacji na świecie dochodząc do 90% na obszarach leżących na północ lub południe od 35 równoleżnika. Większość Towarzystw Naukowych zaleca suplementację witaminy D zdrowej populacji (4, 5, 6). Profilaktyka niedoboru witaminy D u dzieci w Polsce opiera się na zaleceniach Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii i Zespołu Ekspertów ds. Profilaktyki Krzywicy i Osteoporozy z 2009 r. (7). Zgodnie z wytycznymi należna dawka witaminy D₃ u dzieci zdrowych wynosi 400 j w okresie od października do marca, a także w okresach letnich w razie ograniczonej ekspozycji na światło słoneczne. Zalecenia te nie są przestrzegane lub nie są wystarczające, o czym świadczy niedobór witaminy D u polskich dzieci stwierdzony u 84,2% badanych (8).

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się pleiotropowemu działaniu witaminy D, która poprzez wiązanie

z receptorem jądrowym VDR (Vitamin D Receptor), a następnie z samym DNA, reguluje aktywność 5% ludzkiego genomu. Obecność 1alfa hydroksylazy, przekształcającej 25OHD₃ w aktywny metabolit potwierdzono w wielu tkankach: jelicie grubym, mózgu, gruczole piersiowym, wyspach trzustkowych, przytarczycach, skórze a także w komórkach śródbłonna i aktywowanych makrofagach. Produkcja ta jest jednak niewielka.

Niedobór witaminy D może skutkować zaburzeniami mineralizacji kości, krzywicą, osteomalacją, osteoporozą, ale również może przyczynić się do rozwoju nowotworów jelita grubego, raka prostaty, chorób autoimmunologicznych (9,10). Nie do końca jest jasny związek niskich zasobów witaminy D w ustroju i ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu I i zespołu metabolicznego (9, 11, 12).

Dzieci z chorobami nerek są szczególnie narażone na rozwój objawów niedoboru witaminy D, co wynika nie tylko ze zbyt małej podaży witaminy, stwierdzanej w populacji dziecięcej, ale również ze specyfiki chorób nerek: utraty czynnego miąższu nerek, stosowanego leczenia glikokortykosteroidami obniżającymi aktywność 1alfa hydroksylazy, czy też utraty z moczem białek wiążących aktywne metabolity witaminy D.

Celem pracy była ocena zasobów witaminy D u dzieci z wybranymi chorobami nerek, na podstawie oceny stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi, z uwzględnieniem

- rodzaju choroby nerek,
- stosowania suplementacji witaminą D,
- pory roku.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Badaniami retrospektywnymi, na podstawie analizy dokumentacji medycznej, objęto 127 dzieci (70 dziewczynek, 57 chłopców) w wieku od 0,6 do 17,7 mediana 9,5 lat z chorobami nerek: 24 ze stanem zagrożenia kamicą układu moczowego [SZKUM], 29 z kamicą układu moczowego [KUM], 74 z glomerulopatiami, w tym 15 z kłębuszkowymi zapaleniami nerek [KZN] i 59 z idiopatycznym zespołem nerczycowym [IZN].

Stan zagrożenia kamicą układu moczowego rozpoznawano w przypadku stwierdzenia jednego lub kilku z następujących zaburzeń: hiperkalciurii, hiperurikozurii, hiperoksalurii, hipomagnezurii i hipocitraturii. Kamicę

układu moczowego rozpoznawano na podstawie obecności złogów w nerkach lub drogach moczowych, stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym lub rentgenowskim jamy brzusznej. Kłębuszkowe zapalenia nerek rozpoznawano na podstawie biopsji nerki wykonanej u pacjentów z białkomoczem i/lub krwinkomoczem. Idiopatyczny zespół nerczycowy rozpoznawano na podstawie stwierdzenia: białkomoczu >50 mg/kg/24 h, poziomu albumin w surowicy $<2,5$ g/dl, hiperlipidemii i obrzęków.

Spośród 74 dzieci z IZN i KZN 60 otrzymywało glikokortykosteroidy: 54 prednison (Encorton f-my Polfa), 4 deflazacort (Calcort f-my Sanofi-Aventis) w dawce od 2,5 mg do 60 mg (11 dzieci – dawki codzienne, 63 dzieci – co 48 godzin). Witaminę D (f-my Polfa), w dawce 400-2400 j.m. otrzymywało 63 dzieci. U nikogo nie stosowano leków przeciwpadaczkowych. U wszystkich dzieci funkcja nerek oraz wątroby były prawidłowe.

METODY

U wszystkich dzieci dla oceny zasobów witaminy D w ustroju oznaczano w surowicy krwi pobieranej na czczo stężenie 25OHD_3 . U 106 dzieci oceniono stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ponadto w surowicy krwi oznaczano stężenie wapnia (Ca) i fosforu (P) oraz wyliczono iloczyn Ca x P (mg^2/dl^2). Badania u dzieci z IZN pobierano w okresie remisji choroby. Jako deficyt witaminy D uznano stężenia 25OHD_3 w surowicy krwi <10 ng/ml, jako niedobór stężenie <20 ng/ml (7).

Porównano zasoby witaminy D u dzieci z różnymi chorobami nerek. Oceniono zależność pomiędzy stężeniem 25OHD_3 w surowicy krwi a rodzajem choroby nerek, suplementacją witaminą D, porą roku, płcią, wiekiem pacjentów oraz, u dzieci z glomerulopatiami, dawką stosowanych glikokortykosteroidów. Próbkę krwi pobrane między kwietniem a wrześniem uznano za pobierane w lecie a między październikiem a marcem za pobierane zimą.

Metody laboratoryjne

Oznaczenie 25OHD_3 wykonano metodą chemiluminescencji (firmy Liaison), norma laboratoryjna 20-60 ng/ml, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ metodą RIA (firmy Biosource) norma laboratoryjna 17-70 pg/ml, Ca, P metodą suchej chemii na analizatorze Vitros, normy laboratoryjne odpowiednio 2,13 – 2,63 mmol/l i 1,13 – 1,45 mmol/l.

Analiza statystyczna

Normalność rozkładu analizowano testem Shapiro-Wilka. Wyniki badań dla danych o rozkładzie normalnym: stężenie w surowicy krwi Ca, P, iloczyn Ca x P, przedstawiono w postaci wartości średnich z odchyleniem standardowym. Wyniki o rozkładzie różnym od normalnego: wiek, stężenie w surowicy krwi 25OHD_3 , $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ przedstawiono w postaci mediany i zakresu. Dla porównania stężeń Ca, P oraz iloczynu Ca x P między grupami rozpoznanych chorób nerek, zastosowano test *t*-Studenta dla grup niezależnych, dla porównania stężeń 25OHD_3 i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ test U Manna-Whitney'a. Częstość występowania niedoborów witaminy D w poszczególnych grupach rozpoznanych chorób nerek oraz w podgrupach pacjentów, suplementowanych i niesuplementowanych oraz obserwowanych w zimie i lecie porównano testem chi-kwadrat. Korelacje badanych parametrów przeprowadzono przy pomocy testu korelacji liniowej Pearsona dla danych o rozkładzie normalnym oraz testu Spermmana dla danych nie mających rozkładu normalnego. Za próg istotności statystycznej przyjęto $p<0,05$.

WYNIKI

Liczbę pacjentów z uwzględnieniem rodzaju choroby nerek, stosowania suplementacji witaminą D oraz pory roku, w której wykonywano badanie przedstawiono w tabeli I. Witaminę D otrzymywało 63 (85%) pacjentów z glomerulopatiami w tym 12 z KZN i 51 z IZN.

Tabela I. Liczba pacjentów, u których oznaczano 25OHD_3 , z uwzględnieniem rozpoznanych chorób nerek, suplementacji witaminą D oraz pory roku.

Table I. Distribution of patients including underlying kidney disease, vitamin D supplementation and season.

Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i> Ogółem <i>Total</i> n=127	Suplementowani witaminą D <i>Supplemented with vitamin D</i> n=63		Niesuplementowani witaminą D <i>Not supplemented with vitamin D</i> n=64	
		Lato <i>Summer</i> n=48	Zima <i>Winter</i> n=15	Lato <i>Summer</i> n=38	Zima <i>Winter</i> n=26
SZKUM RSU	24	0	0	16	8
Kamica Urolithiasis	29	0	0	14	15
KZN Glomerulonephritis	15	8	4	2	1
IZN INS	59	40	11	6	2

SZKUM – stan zagrożenia kamicą układu moczowego/RSU – risk status of urolithiasis; KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek; IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy/INS – idiopathic nephrotic syndrome

Tabela II. Stężenia w surowicy krwi 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca, P oraz Ca x P w poszczególnych grupach rozpoznanych chorób nerek.Table II. Serum concentrations of 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca, P and Ca x P product in particular kidney disease.

Rozpoznanie Diagnosis	25OHD ₃ (ng/mL)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Ca x P (mg ² /dL ²)
	Mediana Median (min-max)	Mediana Median (min-max)	Średnia±SD Mean±SD	Średnia±SD Mean±SD	Średnia±SD Mean±SD
Stan zagrożenia kamicą układu moczowego Risk status of urolithiasis	21,0 (7,0-52,4)	66,3 (38,5-138,5)	2,6±0,1	1,7±0,3	55,6±9,5
Kamica układu moczowego Urolithiasis	19,0 (5,3-72,6)	68,9 (36,0-125,0)	2,5±0,1	1,7±0,3	52,2±8,9
Kłębuszkowe zapalenie nerek Glomerulonephritis	21,5 (4,3-52,9)	70,6 (43,4-106,3)	2,5±0,1	1,5±0,3	44,2±9,0
Idiopatyczny zespół nerczycowy Idiopathic nephrotic syndrome	21,9 (7,0-71,2)	73,1 (38,6-137,4)	2,5±0,1	1,7±0,2	50,9±8,0

Tabela III. Stężenie 25OHD₃ w surowicy krwi (mediana i zakres) oraz liczba dzieci z niedoborem i zadowalającym stężeniem 25OHD₃ wśród suplementowanych i niesuplementowanych witaminą D w okresie lata i zimy.Table III. Serum concentration of 25OHD₃ (median and range) and number of children with insufficiency or accepted level of 25OHD₃ in supplemented and not supplemented children in summer and winter.

Badany parametr Analysed parameter		Suplementowani witaminą D Supplemented with vitamin D n=63				Niesuplementowani witaminą D Not supplemented with vitamin D n=64			
		Lato Summer n=48		Zima Winter n=15		Lato Summer n=38		Zima Winter n=26	
25OHD ₃ (ng/ml)	mediana- (zakres) median (range)	23,3 (4,3-71,2)		21,5 ¹ (9,1-71,2)		24,2 (7,0-72,6)		16,5 ^{1,2} (5,0-52,4)	
	poziom level	≥20	<20	≥20	<20	≥20	<20	≥20	<20
n		30	18	10	5	23	15	9 ³	17

¹p<0,05 lato vs zima dla suplementowanych i niesuplementowanych/summer vs winter for supplemented and not supplemented;²p<0,05 suplementowani vs niesuplementowani w zimie/supplemented vs not supplemented in winter;³p<0,05 liczba dzieci suplementowanych vs niesuplementowanych zimą/number of children supplemented vs not supplemented in winter

n – liczba pacjentów, number of patients

Pacjenci ze stanem zagrożenia kamicą i kamicą układu moczowego nie otrzymywali witaminy D.

Stężenie 25OHD₃ w surowicy krwi w całej badanej grupie wynosiło od 4,3 do 72,6 ng/ml (mediana 21,1 ng/ml). Deficyt i niedobór witaminy D stwierdzono łącznie u 55 (43,3%) badanych dzieci z chorobami nerek. U 2 dzieci stężenia 25OHD₃ przekraczały zalecane wartości (71,2 ng/ml i 72,6 ng/ml). U pozostałych 70 chorych stwierdzano stężenia 25OHD₃ mieszczące się w zalecany zakresie.

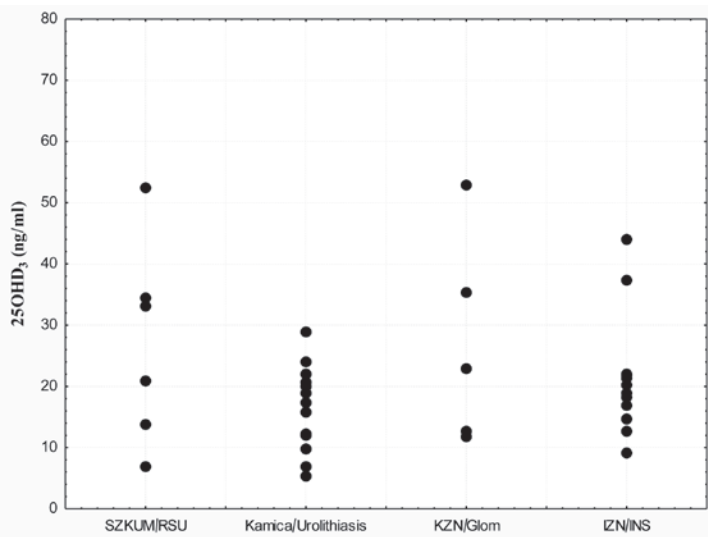
Spośród 53 dzieci ze SZKUM i KUM deficyt lub niedobór witaminy D stwierdzono u 26 (49,1%) dzieci, a spośród 74 dzieci z KZN i IZN u 29 (39,2%). Różnice nie były znamienne statystycznie.

Stężenia 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca i P w surowicy krwi w całej badanej grupie w zależności od rozpoznania choroby nerek przedstawiono w tabeli II. Nie stwierdzono znamienych różnic w stężeniach 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca, P i iloczynie Ca x P u dzieci w poszczególnych grupach rozpoznanych.

Stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi u pacjentów suplementowanych i niesuplementowanych witaminą D przedstawiono w tabeli III. Zimą poziom 25OHD₃ był znamienne wyższy u dzieci suplementowanych witaminą D, natomiast w lecie nie stwierdzono znamienych różnic w poziomach 25OHD₃ niezależnie od suplementacji witaminą D. Liczba dzieci z deficytem lub niedoborem witaminy D była istotnie wyższa w okresie zimowym w grupie pacjentów nieotrzymujących witaminy D. W okresie letnim nie stwierdzono istotnej różnicy między liczbą pacjentów z deficytem lub niedoborem witaminy D₃ w grupie niesuplementowanych i suplementowanych witaminą D₃ (tab. III).

Ryciny 1 i 2 przedstawiają stężenia 25OHD₃, odpowiednio zimą i latem u poszczególnych pacjentów, w zależności od rodzaju choroby nerek.

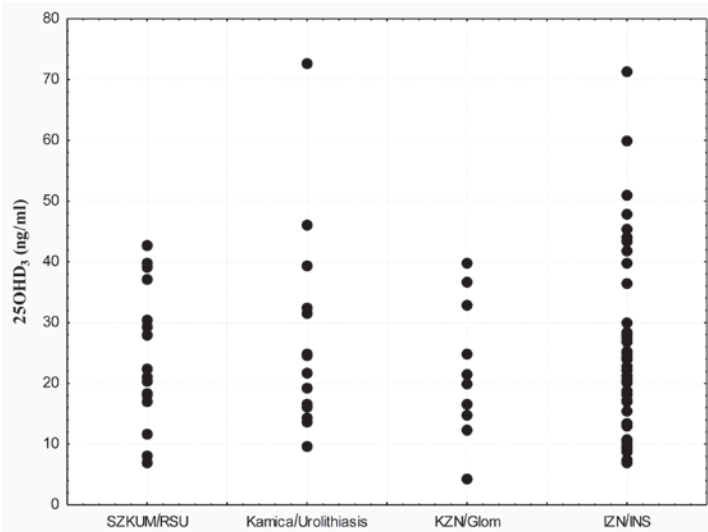
W grupie pacjentów z glomerulopatiami stężenie 25OHD₃ we krwi <20 ng/ml stwierdzono u 23 z 63 (36,5%) dzieci otrzymujących witaminę D oraz u 6 z 11 (54%) niesuplementowanych (NS).



Ryc. 1. Stężenia 25OHD₃ u poszczególnych dzieci z różnymi rozpoznaniami chorób nerek, u których surowice pobierano w okresie zimowym.

Fig. 1. Serum concentrations of 25OHD₃ in each child with particular kidney diseases during winter.

SZKUM – stan zagrożenia kamicy układu moczowego/RSU – risk status of urolithiasis; KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek/Glom – glomerulonephritis, IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy/INS – idiopathic nephrotic syndrome



Ryc. 2. Stężenia 25OHD₃ u poszczególnych dzieci z różnymi rozpoznaniami chorób nerek, u których surowice pobierano w okresie letnim.

Fig. 2. Serum concentrations of 25OHD₃ in each child with particular kidney diseases during summer.

SZKUM – stan zagrożenia kamicy układu moczowego/RSU – risk status of urolithiasis; KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek/Glom – glomerulonephritis, IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy/INS – idiopathic nephrotic syndrome

Niezależnie od suplementacji witaminy D nie wykazano znamienych różnic w stężeniach 25OHD₃ w surowicy krwi między grupą dziewcząt i chłopców.

Stwierdzono znamiennej ujemną korelację stężenia 25OHD₃ z wiekiem pacjentów ($r=-0,26$ $p<0,01$) oraz dodatnią korelację stężenia 25OHD₃ ze stężeniem Ca

w surowicy i iloczynem Ca x P w grupie dzieci otrzymujących witaminę D ($r=0,31$, $p<0,05$ i $r=0,28$, $p<0,05$ odpowiednio). Nie stwierdzono korelacji stężeń 25OHD₃ ze stężeniem 1,25(OH)₂D₃ i P w surowicy krwi.

Spośród 63 suplementowanych pacjentów 57 dzieci otrzymywało glikokortykosteroidy z powodu IZN i KZN. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy dawką glikokortykosteroidów a stężeniami 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, Ca, P oraz iloczynem Ca x P w surowicy krwi.

DYSKUSJA

U dzieci z chorobami nerek deficyt lub niedobór witaminy D stwierdziliśmy u 43,3% podczas gdy w badaniach populacji zdrowych polskich dzieci (8) stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi poniżej 20 ng/ml występowały aż u 80%.

Zjawisko niedoboru witaminy D wśród badanych przez nas chorych dotyczyło wszystkich omawianych grup, zarówno dzieci ze stanem zagrożenia kamicy układu moczowego i kamicy układu moczowego, które tradycyjnie w Polsce podobnie, jak w wielu innych krajach, nie otrzymują witaminy D, jak i dzieci z kłębuszkowymi zapaleniami nerek i idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych glikokortykosteroidami, u których prowadzona jest profilaktyka niedoborów poprzez systematyczne podawanie witaminy D. Zjawisko niedoboru witaminy D najmocniej wyrażone jest w grupie chorych z kamicy układu moczowego w okresie zimowym. U żadnego dziecka stężenie 25OHD₃ nie przekraczało 30 ng/ml, co wg niektórych autorów traktować należy jako hipowitaminozę (13).

Poglądy dotyczące postępowania terapeutycznego w stanach zagrożenia kamicy i kamicy układu moczowego ulegały zmianom przez kolejne lata. W latach 80-tych przeważał pogląd, że u pacjentów z kamicy, szczególnie szczawianowo-wapniową na podłożu idiopatycznej hiperkalciurii, należy wystrzegać się podawania preparatów witaminowych szczególnie tych zawierających witaminę D oraz ograniczyć podaż wapnia w diecie (14). Prowadziło to do rozwoju osteopenii u części chorych. W następnych latach opublikowano prace sugerujące większe nasilenie kamicy układu moczowego u pacjentów z niedoborami witaminy D. Obecnie wiadomo już, że podaż wapnia w tej grupie chorych powinna być zgodna z zapotrzebowaniem dla wieku, natomiast problem suplementacji witaminy D w tej grupie chorych pozostaje nadal przedmiotem badań (15).

Na uwagę zasługuje również fakt stwierdzenia deficytu witaminy D w okresie letnim u dzieci z glomerulopatiami, które otrzymywały witaminę D. Może to sugerować, nie tylko zalecanie niedostatecznej dawki witaminy D, najczęściej wynoszącej 800 j.m., bądź niestosowanie się opiekunów do zaleceń lekarskich, ale również nadmierne chronienie przed słońcem dzieci chorujących na glomerulopatie. Stosowanie kremów z filtrem o faktorze 15 prawie całkowicie hamuje produkcję witaminy D w skórze (16). Wydaje się, więc słuszne podawanie witaminy D dzieciom z glomerulopatiami przez cały rok.

W badanej przez nas grupie chorych niedobór witaminy D stwierdzono u 54% dzieci z glomerulopa-

tiami, które nie otrzymywały witaminy D, ale również u 36% dzieci suplementowanych. Brak znamienności statystycznej obserwowanych różnic wynikał z małej liczebności grupy dzieci nie otrzymujących witaminy D. Niedobory witaminy D u dzieci z IZN obserwowali również inni autorzy (13, 17, 18, 19). *Biyikli* i wsp. stwierdzili niższe poziomy 25OHD₃ (średni poziom 17,2 ng/ml) u dzieci z IZN mieszkających w ciepłym klimacie, które nie otrzymywały suplementacji witaminą D w porównaniu do grupy kontrolnej (17). Podobnie *Weng* i wsp. stwierdzili niedobór witaminy D u 68% dzieci ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym, szczególnie nasilony zimą (13). W populacji polskiej *Zaniew* i wsp. u dzieci z glomerulopatiami stwierdzili niedobór u 75% badanych, bez różnic w poziomach 25OHD₃ między zimą i latem (20).

Wśród naszych pacjentów płeć nie miała wpływu na poziom witaminy D, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów (13). Podobnie jak w badaniu amerykańskim wyższe poziomy witaminy D stwierdzono u dzieci młodszych (21).

Podobnie jak w naszym opracowaniu, większość autorów stwierdziła brak zależności pomiędzy poziomem 25OHD₃ a 1,25(OH)₂D₃ zarówno w rzucie choroby, jak i w okresie remisji zespołu nerczycowego (18, 22). U naszych pacjentów z IZN zasoby witaminy D w organizmie oceniano w czasie remisji choroby, ponieważ w okresie nasilonego białkomoczu w rzucie choroby dochodzi do utraty z moczem białka wiążącego 25OHD₃, co wpływa na jego poziom w surowicy krwi (18).

Dzieci z kłębuszkowymi zapaleniami nerek i z IZN otrzymując często przez wiele lat glikokortykosteroidy, które powodują upośledzenie procesu hydroksylacji na węglu 1 w komórkach cewki proksymalnej. Przy jednoczesnej niedostatecznej podaży substratu w postaci 25OHD₃ dzieci te są szczególnie zagrożone rozwojem osteopenii. *Gulati* i wsp. oraz *Bak M.* i wsp. stwierdzili, że podawanie witaminy D i wapnia zabezpiecza przed utratą masy kostnej dzieci z zespołem nerczycowym (23, 24).

Wg zaleceń amerykańskich dzieci leczone glikokortykosteroidami, stanowią grupę ryzyka niedoborów, powinny więc otrzymywać dawki witaminy D wyższe od populacji zdrowej, wynoszące od 600-1000 j (przy najwyższym, akceptowalnym dawkowaniu, 4000 j), a suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25OHD₃ w surowicy krwi (4).

Strategia opieki zdrowotnej nad dziećmi z grup ryzyka polegać powinna na kontrolowaniu zasobów witaminy D. Przy stwierdzeniu niedoborów Amerykańska Akademia Pediatrii zaleca suplementację pod kontrolą polegającą na oznaczaniu 25OHD₃ co 3 miesiące, aż do normalizacji poziomu. U dzieci z glomerulopatiami leczonymi glikokortykosteroidami konieczne jest także oznaczanie PTH i wykonywanie densytometrycznego badania gęstości kości co 6 miesięcy do czasu uzyskania przez dziecko wartości prawidłowych 25OHD₃ (25). W Polsce brakuje w chwili obecnej szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania wit. D u dzieci z różnymi chorobami nerek.

Jednym z objawów niepożądanych leczenia glikokortykosteroidami jest również otyłość. Należy pamiętać, że

pacjenci z otyłością potrzebują większych dawek witaminy D ze względu na sekwestrujące działanie tłuszczu dla rozpuszczalnej w nim witaminy (26, 27).

W naszym ośrodku poziom 25OHD₃, PTH i badanie densytometryczne kości, u dzieci z glomerulopatiami wykonywane jest przynajmniej 1x/12 miesięcy, okresowo także u dzieci z hiperkalciurią i kamicą szczawianowo-wapniową.

WNIOSKI

Wyniki badań własnych wskazują na konieczność opracowania nowej strategii suplementacji witaminą D u dzieci z chorobami nerek a także prowadzenia dalszych badań nad skutecznością wprowadzonych zaleceń.

PIŚMIENNICTWO

1. *Holick M.F.*: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 266-281.
2. *Lips P.*: Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2006, 92, 4-8.
3. *Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L. et al.*: eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
4. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.*: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1911-1930.
5. *Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M., Hojsak I., Mihatsch W., Molgaard C., Shamir R., Turck D., van Goudoever J.*: Vitamin D in the Healthy Paediatric Population: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2013, PMID 23471181 Epub ahead of print.
6. *Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briand A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Ghisolfi J., Girardet J.P., Goulet O., Hankard R., Rieu D., Simeoni U., Turck D.*: Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.: Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch. Pediatr.*, 2012, 19, 316-328.
7. *Dobrzańska A. i Zespół Ekspertów*: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Pol. Merk. Lek.*, 2010, XXVIII, 164, 130-133.
8. *Chlebna-Sokół D., Golec J., Karalus J.*: Suplementacja witaminy D u dzieci i młodzieży w Polsce. *Standardy Medyczne* 2012, 9, 701-704.
9. *Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D.J., Kienreich K., Soni M.*: Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.*, 2013 Mar 28. pii: S1568-9972(13)00040-2. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
10. *Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P.*: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomised trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, 1586-1591.

11. Hyponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, 358, 1500-1503.
12. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B., Fatourehchi M.M., Alkatib A.A., Almandoz J.P., Liu H., Lane M.A., Mullan R.J., Hazem A., Erwin P.J., Hensrud D.D., Murad M.H., Montori V.M.: Vitamin D supplementation and cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96, 7, 1931-1942.
13. Weng F.L., Shults J., Herskovitz R.M., Zemel B.S., Leonard M.B.: Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr. Nephrol.*, 2005, 20, 56-63.
14. Netelenbos J.C., Jongen M.J., van der Vijgh W.J., Lips P., van Ginkel F.C.: Vitamin D status in urinary calcium stone formation. *Arch. Intern. Med.*, 1985, 145, 681-681.
15. Saro Gutiérrez G., Riancho Moral J.A., Amado Señaris J.A., Pracht Ferrer C., González Macías J.: Response of vitamin D metabolites to calcium restriction in hypercalciuric renal lithiasis. *Med. Clin.*, 1990, 17, 94, 361-363.
16. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J.: Regular use of sunscreen on vitamin D levels. *Arch. Dermatol.* 1995, 131, 1337-1339.
17. Biyikli N.K., Emre S., Sirin A., Bilge I.: Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr. Nephrol.*, 2004, 19, 869-873.
18. Grymonprez A., Proesmans W., Van Dyck M., Jans I., Goos G., Bouillon R.: Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1995, 9, 278-281.
19. Schmidt-Gayk H., Grawunder C., Tschöpe W., Schmitt W., Ritz E., Pietsch V., Andrassay K., Bouillon R.: 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet*, 1977, 2, 105-108.
20. Zaniew M., Jarmoliński T.: Witamin D status and bone density in steroid-treated children with glomerulopathies: effect of cholecalciferol and calcium supplementation. *Advances in Medical Sciences*, 2012, 57, 88-93.
21. Mansbach J.M., Ginde A.A., Camargo Jr., C.A.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009, 124, 1404-1410.
22. Freundlich M., Bourgoignie J.J., Zilleruelo G., Abitbol C., Canterbury J.M., Strauss J.: Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 1986, 108, 383-387.
23. Gulati S., Sharma R.K., Gulati K., Singh U., Srivastava A.: Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, 1598-1603.
24. Bak M., Serdaroglu E., Guciu R.: Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2006, 21, 350-354.
25. Wagner C.L., Greer F.R.: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122, 1142-1152.
26. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, 690-693.
27. Zhou C., Assem M., Tay J.C., Watkins P.B., Blumberg B., Schuetz E.G., Thummel K.E.: Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 1703-1712.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 16.05.2013 r.

Zaakceptowano/Accepted: 12.08.2013 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:
Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel./fax (22) 621-98-63, 601-261-208
e-mail: mtom@nadzieja.com.pl