

Kurs POWER

„Diagnostyka i opieka medyczna nad
pacjentem z wrodzoną wadą metabolizmu
– rola lekarza POZ/pediatry”

Kiedy krzywica jest objawem wrodzonej wady metabolizmu?

Joanna Taybert

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 października 2020 roku.

Krzywica:
– niedoborowa



Fig. 241.

Dreijähriges rhachitisches Kind.
Kennzeichen der Rhachitis: Auf-
treibungen der Hand- und Fuß-
gelenke, dicker Schädel, schwache
Brust, aufgetriebener Bauch.

Krzywica:

- niedoborowa
-
- witamino D-oporna
- pseudoniedoborowa
- hipofosfatemiczna
-
- „*AEDs-rickets*”
-



Krzywica (*Rachitis*)

- Starożytność
 - mało szczegółowe wzmianki o zmianach mogących odpowiadać krzywicy (inny klimat)
- 1582 – niem. lek. Bartholomaus Reussner
 - częste występowanie krzywicy u dzieci w Niderlandach i Szwajcarii (ogólna słabość i zniekształcenia klatki piersiowej i nóg)
- 1645 – ang. lek. Daniel Whistler
 - pierwszy opis kliniczny (nazwa *rickets* – staroang. *wrick* – skręcać, krzywić)
- 1650 – franc. lek. Francis Glisson
 - Gr. *he rhachis* – kręgosłup, gdyż skrzywienia kręgosłupa w postaci zaawansowanej
- 1772 – franc. ortopeda Thomas Levacher de la Feutrie
 - rozprawa o biomechanice zmian krzywiczych
- 1808 – sir Humphrey Davy
 - wyizolowanie (drogą elektrolizy) nieoczyszczonego, metalicznego wapnia z wapna
 - nazwa *calcium*
- 1837 – franc. lek. Jules M. Guerin
 - doświadczenie wykazujące, że przyczyną krzywicy u szczeniąt jest niewłaściwe odżywianie
- 1865 – franc. lek. Armand Trousseau
 - tran jako lek przeciwko krzywicy
 - korzystny wpływ naświetlenia na spowolnienie rozwoju choroby
- 1885 – niem. patolog Gustav Pommer
 - opisał całościowo zmiany patomorfologiczne w krzywicy ze szczególnym uwzględnieniem patologicznego rozrostu tkanki chrzęstnej w przynasadach
- 1890 – ang. pediatra Theobald Adrian Palm
 - znaczenie naświetlania promieniami słonecznymi w rozwoju krzywicy

Krzywica (*Rachitis*)

Wilhelm Konrad Roentgen - niem. fizyk 1845-1923

- 1895
 - Promienie X
- 1896
 - „*Eine neue Art. Von Strahlen*”
 - Pierwsze opublikowane zdjęcie rentgenowskie – zdjęcie ręki żony
- po 1896
 - „promienie Rentgena” – niem. anatom Rudolph Albert von Kolliker

- 1902
 - polska nazwa krzywica (kalka z ang. *rickets* / staroang. *wrick*)
- 1919 – niem. pediatra Kurt Huldschinger
 - aktynoterapia tj leczenie krzywicy promieniowaniem ultrafioletowym
- 1919-1921 – ang. biochemik sir Edward Mellanby i wsp oraz amer. biochemik Elmer Verner McCollum (równolegle)
 - rozdzielili zawarty w mleku czynnik A rozpuszczalny w tłuszczu na wit.A i wit.D
- 1923
 - witamina D jako czynnik przeciwkrzywiczny
- 1920-1925
 - promieniowanie ultrafioletowe przekształca chemicznie nieczynną postać witaminy D2 zawartą w pokarmach lub prowitaminę D zawartą w skórze w postać czynną – kalcyferol

Krzywica (*Rachitis*)

- Początek wieku XX
 - opisy krzywicy odpornej na leczenie witaminą D3
- 1903 – szwajc. biochemik Emil Abderhalden
 - opis przypadku złożonego zaburzenia metabolicznego z odkładaniem cystyny w tkankach
- 1931-1936 – zespół Fanconi-de Toni-Debree
 - udowodnienie wrodzonego podłoża krzywicy
- 1958
 - wykazanie sposobu dziedziczenia w rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej, zależnej od chromosomu X
- Początek wieku XXI
 - Rozszerzanie znaczenia niedoboru witaminy D w etiologii wielu chorób

Krzywica

Brak działania witaminy D

wynikający z m.in.:

niedoboru witaminy D
oporności receptorowej
zaburzeń hydroksylacji
niedoboru substratu (utrata nerkowa)
przewlekłej choroby nerek i/lub wątroby

AED-related bone disease:

- Obniżone stężenie metabolitów witaminy D (wtórnie do indukcji cytochromu P450)
- Zmniejszona resorpcja wapnia
- Zwiększona odpowiedź na PTH
- Nadczynność przytarczyc
- Zwiększone kościotworzenie
- Zwiększona resorpcja kości
- Niedobór witaminy K
- Deficyt kalcytoniny

Krzywica

Brak działania witaminy D

- Zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie
- Nadmierne wydalenie fosforanów z moczem
- Obniżenie stężenia wapnia w surowicy
- Wzrost stężenia PTH
- Wzrost mobilizacji wapnia z kośćca
- Odwapnienie kości
- → Czynna krzywica

Biochemicznie:

- obniżenie stężenia fosforu
- wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej
- obniżenie stężenia wapnia

Klinicznie:

rozmiękanie potylicy
spłaszczenie potylicy
kwadratowy kształt czaszki

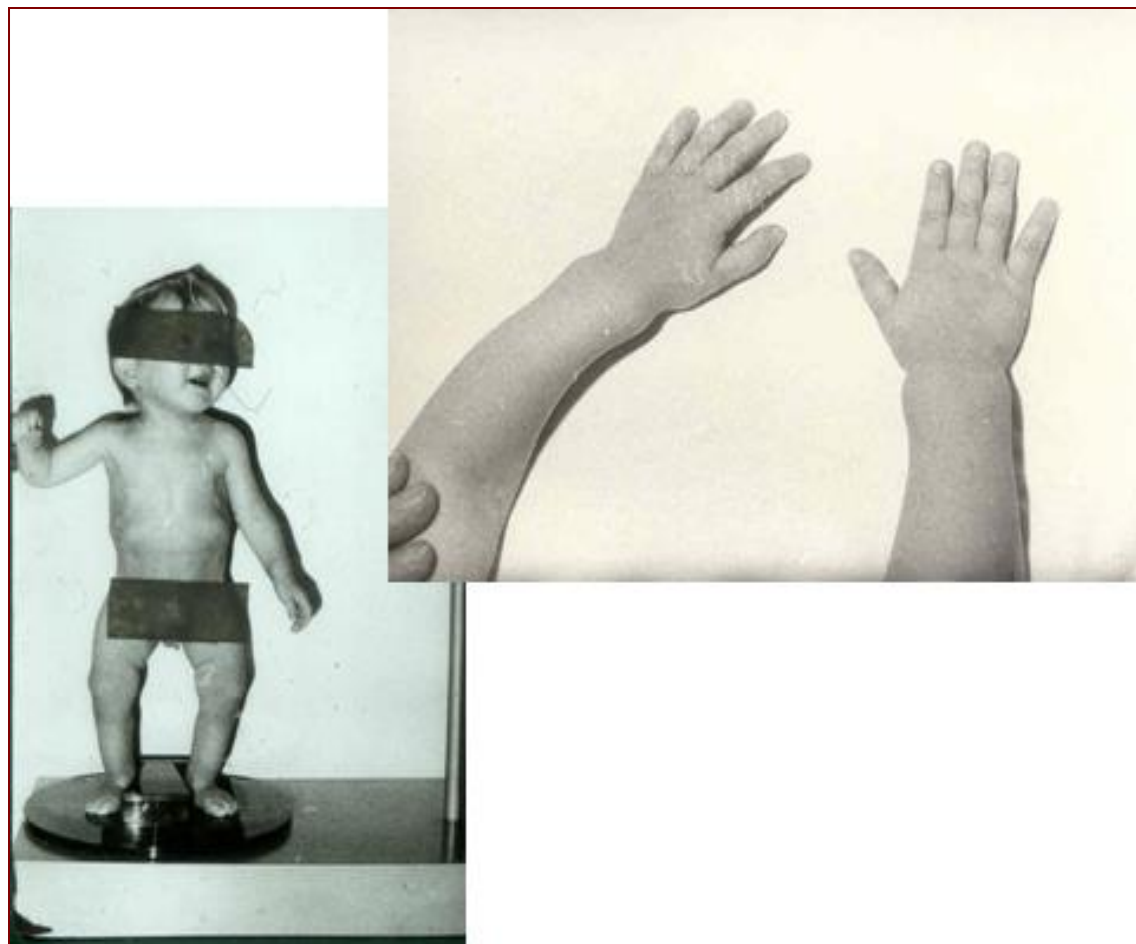
opóźnienie:

- zarastania ciemienia
- wyrzynania zębów

rozlany „żabi” brzuch

deformacje kostne:

- garb krzywiczy
- różaniec krzywiczy
- bransolety krzywicze
- szpotawość kolan
- wiotkość mięśni



Diagnostyka

- Badania podstawowe
 - Wapń całkowity w surowicy
 - Dobowe wydalanie wapnia w moczu
 - Fosforany nieorganiczne w surowicy
 - Wydalanie fosforanów w moczu
 - 25(OH)D w surowicy
- W szczególnych przypadkach:
 - Wapń zjonizowany we krwi pełnej
 - Stężenie albumin w surowicy
 - PTH
 - 1,25(OH)₂D
 - Gazometria
 - Stężenie witaminy A
- RTG nadgarstka, kośćca

Specyfika pacjentów pediatrycznych

- Czynniki oddziałujące na rozwijający się organizm
 - żywienie
 - niedożywienie
 - obniżenie wchłaniania jelitowego
- Choroby w rodzinie, choroba matki
 - Hipokalcemia noworodków matek z cukrzycą, nadczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D
- Zaburzenia wrodzone, genetycznie uwarunkowane
- W większości - konieczność leczenia i monitorowania parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej przez całe życie

Krzywica

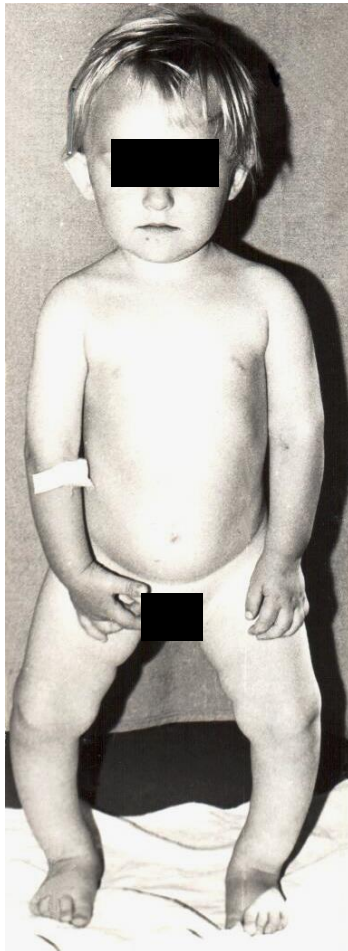
Krzywica niedoborowa	Niedobór witaminy D w pożywieniu Małe nasłonecznienie
Krzywica witamino-D-oporna nabyta	Przewlekłe choroby nerek, wątroby
Krzywica witamino-D-oporna pseudoniedoborowa	Typ I – niedobór alfa1-hydroksylazy (obniżone wytwarzanie kalcytriolu) Typ II – brak wrażliwości na kalcytriol
Krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X	Obniżone wchłanianie zwrotne fosforanów w nerce, zaburzona przemiana witaminy D – brak podwyższenia stężenia kalcytriolu
Krzywica hipofosfatemiczna dziedziczna AR	Bez zaburzenia przemiany witaminy D – podwyższone stężenie kalcytriolu, następowa calciuria

Źródła witaminy D

- Synteza skórna
 - pod wpływem promieniowania UVB 290-310nm
 - ekspozycja na słońce
 - w Polsce „działa” 3 godziny w marcu i wrześniu i 9 godzin w czerwcu i lipcu
 - solaria wielokrotnie inna długość promieniowania
- Żywność
 - Witaminizowane mieszanki i odżywki dla niemowląt i dzieci
 - Witaminizowane tłuszcze jadalne i mleko
 - Tran (zmienna zawartość w zależności od pochodzenia)
 - Ryby (np. węgorz 1024IU, dorsz 280IU w 100g)
 - inne pokarmy – podaż znikoma (np. jajko 100g -112 IU)
- Preparaty lecznicze

Krzywica niedoborowa

Przed leczeniem



Po roku



Krzywica witamino-D zależna

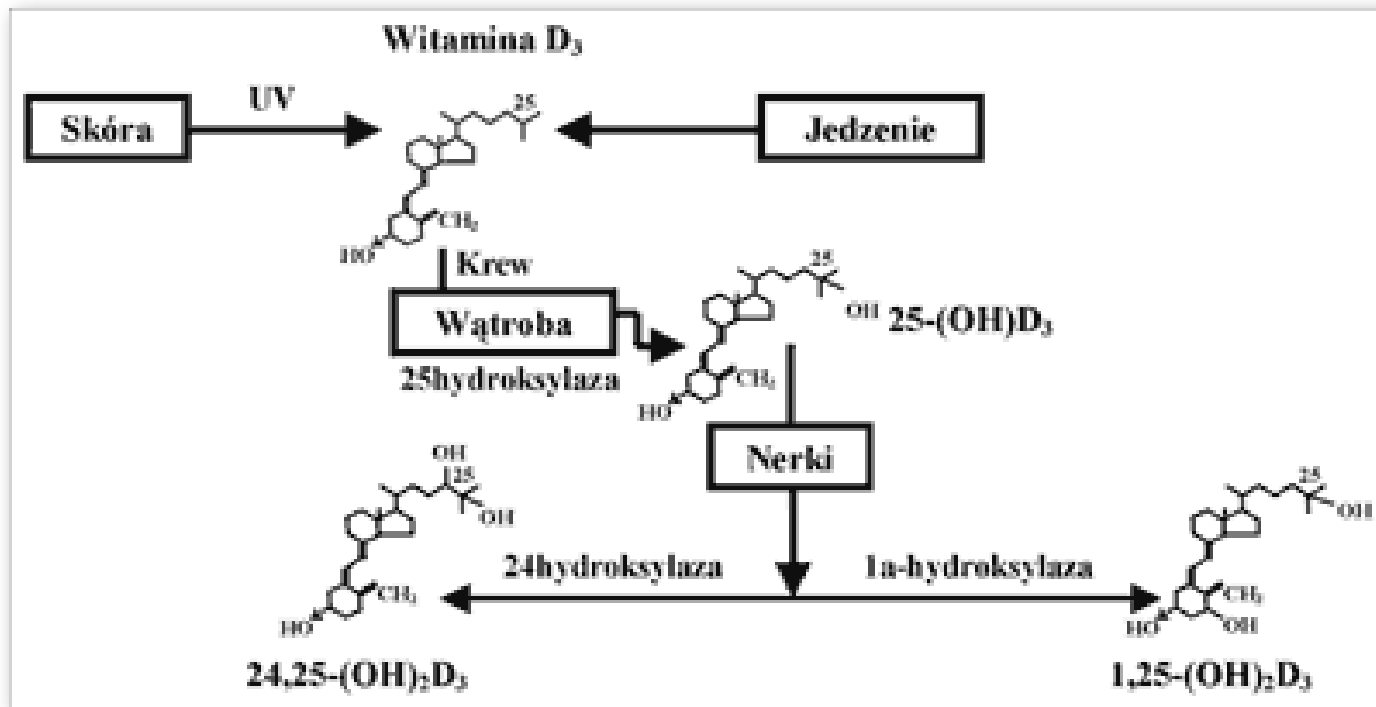




Po 3 tygodniowym leczeniu witaminą D:



Co z tą witaminą D i wapniem?



Kości, inne narządy i tkanki.

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

co |

Ryc. 1. Podsumowanie wytycznych dotyczących suplementacji i leczenia witaminą D. W nawiasach siła rekomendacji (1 – silne zalecenie, 2 – słabe zalecenie) i jakość dowodów naukowych (+++ – wysoka jakość, ++ – umiarkowana jakość, + – niska jakość).

Na podstawie: Rusińska A, Ptudowski P, Walczak M i wsp. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland – Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel. With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. Front Endocrinol 2018;9:246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246

Suplementacja witaminą D w populacji ogólnej i w grupach ryzyka niedoborów witaminy D

Ciąża i laktacja	Noworodki urodzone przedwcześnie, ≤ 32 t.c.	Noworodki urodzone przedwcześnie, między 33-36 t.c.	Noworodki donoszone i niemowlęta	Dzieci (1-10 lat)	Młodzież (11-18 lat)	Dorośli (19-65 lat)	Seniorzy 65-75 lat	Seniorzy > 75 lat
- Kobiety planujące ciążę powinny otrzymywać odpowiednią ilość witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy (1+++); - Po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy, w celu utrzymania optymalnego stężenia w granicach >30.5 ng/ml (1+++); - Jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę, przez okres ciąży i laktacji (1+++).	- Zalecane jest rozpoczęcie suplementacji od dawki 800 IU/dobę od pierwszych dni życia (jeżeli możliwe jest żywienie enteralne), niezależnie od sposobu karmienia (1+++); - Suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą stężenia 25(OH)D w surowicy zarówno w trakcie pobytu w szpitalu (pierwsza kontrola po 4 tyg. suplementacji), jak i w opiece ambulatoryjnej (1+++); - Przy łącznej podaży witaminy D z suplementów oraz diety wynoszącej > 1000 IU/dobę, istnieje ryzyko przedawkowania witaminy D, szczególnie u noworodków z małą urodzeniową < 1000 g (1+++).	400 IU/dobę od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu karmienia (1+++); - Nie ma wskazań do rutynowego oznaczania stężenia 25(OH)D (1+++); - Suplementację pod kontrolą stężenia 25(OH)D należy rozważyć u dzieci z grup ryzyka (żywienie pozajelitowe > 2 tyg., ketonozonol > 2 tyg., leczenie p/drgawkowe, cholestaza, masa urodzeniowa < 1500 g (2+++)).	0-6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1+++); 6-12 miesięcy: 400 – 600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1+++).	- W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1+++); - Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600-1000 IU/dobę w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1+++); - U dzieci z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę w zależności od stopnia otyłości (1+++).	- W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1+++); - Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1+++); - U nastolatków z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę, w zależności od stopnia otyłości (1+++).	- W okresie od maja do września, jeżeli wytyczne dotyczące przebywania na słońcu są spełnione*, suplementacja witaminą D nie jest konieczna, chociaż jest wciąż zalecana i bezpieczna (1+++); - Jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800-2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1+++); - U dorosłych z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę, w zależności od stopnia otyłości (1+++).	- Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 800-2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (1+++); - Seniorzy z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 1600-4000 IU/dobę, w zależności od stopnia otyłości (1+++).	- Z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej oraz potencjalnie obniżoną absorpcję z przewodu pokarmowego i zmieniony metabolizm witaminy D, zalecana jest suplementacja witaminy D przez cały rok w dawce 2000-4000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (2+++); - U starszych seniorów z otyłością wymagana jest suplementacja w dawce 4000-8000 IU/dobę, w zależności od stopnia otyłości (2+++).
Górne dopuszczalne dobowe dawki witaminy D dla zdrowej populacji: - Noworodki i niemowlęta – 1000 IU/dobę - Dzieci 1-10 lat – 2000 IU/dobę - Młodzież 11-18 lat – 4000 IU/dobę - Dorośli i seniorzy – 4000 IU/dobę Górne dopuszczalne dobowe dawki nie powinny być mylone z dawkami rekomendowanymi w dobrze nadzorowanym procesie leczenia niedoboru witaminy D i nie powinny być przekraczane bez nadzoru medycznego (1+++).								

Suplementacja w grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D

Przed rozpoczęciem stosowania suplementacji, jeżeli to możliwe, należy ocenić prawdopodobieństwo obecności stanu nadwrażliwości na witaminę D (hiperkalcemia, hiperkalciuria, nefrokalcynoz, kamica nerkowa, mutacja genu CYP24A1, mutacja genu SLC34A1 lub inne postaci nadwrażliwości na witaminę D w wywiadzie u pacjenta lub u członków jego rodziny). Zalecenie to dotyczy wszystkich grup wiekowych, a także osób z grup ryzyka niedoborów witaminy D (1+++).

W grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D suplementacja powinna być zindywidualizowana oraz nadzorowana i prowadzona ostrożnie, najlepiej pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, szczególnie kalcemii, kalciurii, PTH, 25(OH)D 1,25(OH)2D (1+++).

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

ZALECENIA SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D W POPULACJI OGÓLNEJ

NOWORODKI DONOSZONE I NIEMOWLĘTA

- 0–6 miesięcy: 400 IU/dobę od pierwszych dni życia niezależnie od sposobu karmienia (1⊕⊕⊕);
- 6–12 miesięcy: 400–600 IU/dobę zależnie od dobowej ilości witaminy D przyjętej z pokarmem (1⊕⊕⊕).

DZIECI (1–10 LAT)

- u dzieci zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 600–1000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

MŁODZIEŻ (11–18 LAT)

- u zdrowych nastolatków przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

DOROŚLI (19–65 LAT)

- u osób zdrowych przebywających na słońcu z odkrytymi przedramionami i podudziami przez co najmniej 15 minut w godzinach od 10.00 do 15.00 bez kremów z filtrem w okresie od maja do września suplementacja nie jest konieczna, choć wciąż zalecana i bezpieczna (1⊕⊕⊕);
- jeżeli powyższe warunki nie są spełnione, zalecana jest suplementacja w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, przez cały rok (1⊕⊕⊕).

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D – NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

SENIORZY (>65–75 LAT) ORAZ OSOBY Z CIEMNĄ KARNACJĄ SKÓRY

- z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej suplementacja przez cały rok w dawce 800–2000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (1⊕⊕⊕).

SENIORZY (>75 LAT)

- z uwagi na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej oraz potencjalnie obniżoną absorpcję z przewodu pokarmowego i zmieniony metabolizm witaminy D suplementacja przez cały rok w dawce 2000–4000 IU/dobę, w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie (2⊕⊕).

KOBIETY W CZASIE CIĄŻY I LAKTACJI

- kobiety w okresie prokreacji i planujące ciążę powinny mieć zagwarantowaną odpowiednią podaż witaminy D, taką jak w ogólnej populacji osób dorosłych, jeżeli to możliwe pod kontrolą 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕);
- po potwierdzeniu ciąży suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D w surowicy, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30–50 ng/ml (1⊕⊕⊕);
- jeżeli oznaczenie witaminy 25(OH)D nie jest możliwe, zalecane jest stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę, przez cały okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕).

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D – NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatalogii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

SUPLEMENTACJA W GRUPACH RYZYKA DEFICYTÓW WITAMINY D

- szczególną grupę ryzyka stanowią osoby z otyłością, które wymagają podwójonej dawki witaminy D względem dawki rekomendowanej rówieśnikom o prawidłowej masie ciała (1⊕⊕⊕);
- w grupach ryzyka deficytów witaminy D (tabela 1) suplementacja powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D, tak aby utrzymać stężenie optymalne w granicach >30–50 ng/ml (2⊕⊕);
- jeżeli oznaczenie 25(OH)D nie jest możliwe, dawkowanie powinno być prowadzone według ustaleń takich jak w populacji ogólnej, w maksymalnych zalecanych dawkach dla danej grupy wiekowej (2⊕⊕).

SUPLEMENTACJA W GRUPACH RYZYKA NADWRAŻLIWOŚCI NA WITAMINĘ D

- przed rozpoczęciem suplementacji, jeśli to tylko możliwe, w każdej grupie wiekowej, jak również w grupach ryzyka deficytu witaminy D, należy ocenić prawdopodobieństwo obecności stanu nadwrażliwości na witaminę D (hiperkalcemia, hiperkalciuria, nefrokalcynoza, kamica nerkowa, mutacja genu *CYP24A1*, mutacja genu *SLC34A1* lub inne postaci nadwrażliwości na witaminę D w wywiadzie u pacjenta lub u członków rodziny) (1⊕⊕);
- w grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D suplementacja powinna być prowadzona indywidualnie, pod kontrolą wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym zwłaszcza kalcemii, kalciurii, PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)2D (1⊕⊕).

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

Zespół Ekspertów uważa, że nadal nie ma uzasadnienia do screeningu populacyjnego 25(OH)D, istnieje jednak coraz więcej sytuacji klinicznych, w których wskazane jest oznaczenie stężenia 25(OH)D w surowicy i jego optymalizacja, w celu złagodzenia przebiegu czy zminimalizowania powikłań choroby podstawowej.

Autorzy przychylają się do rekomendacji The Endocrine Society, że podaż witaminy D w grupach ryzyka jej niedoboru, w tym u kobiet w ciąży i planujących prokreację, matek karmiących piersią oraz noworodków urodzonych przedwcześnie (<32 Hbd) powinna być prowadzona pod kontrolą 25(OH)D.

Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo suplementacji witaminy D w okresie ciąży (w mniejszym stopniu w okresie karmienia piersią) oraz wysokie prawdopodobieństwo stosowania w tym okresie suplementów wieloskładnikowych zawierających zwykle witaminę D, Zespół Ekspertów zaleca stosowanie dawki 2000 IU/d dla populacji ogólnej kobiet w ciąży i karmiących piersią, u których nieznane jest aktualne stężenie 25(OH)D.

Tab. 1. Wskazania do oznaczenia 25(OH)D w surowicy – grupy ryzyka niedoboru witaminy D.

Grupy zaburzeń	Przykładowe rozpoznania
Zaburzenia narządów ruchu	Krzywica, osteomalacja, osteoporoza, bóle kostne, deformacje kostne, wady postawy, nawracające złamania niskoenergetyczne, jakowe martwice kości
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej	Zaburzenia kalcemii, kalciurii, fosfatemii, fosfaturii, hipofosfatazja i hiperfosfatazja
Przewlekłe leczenie niektórymi lekami	Przewlekła kortykosteroidoterapia, leczenie ketokonazolem, lekami antyretrowirusowymi i przeciwdrgawkowymi
Zaburzenia trawienia i wchłaniania	Zespoły zaburzeń trawienia i wchłaniania, mukowiscydoza, przewlekłe choroby zapalne jelit
Choroby wątroby	Niewydolność wątroby, cholestaza, stan po przeszczepie wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD)
Choroby nerek	Niewydolność nerek, stan po przeszczepie nerki, kamica nerkowa, nefrokalcynoza
Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego	Nadczynność i niedoczynność przysadki, nadczynność i niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, somatotropinowa niedoczynność przysadki, anoreksja nervosa, autoimmunizacyjne zespoły wielogruzołowe
Zaburzenia rozwoju somatycznego	Niskoroskość, wysokoroskość, otyłość, kacheksja
Opóźnienie rozwojowe	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, upośledzenie umysłowe
Choroby układu nerwowego	Mózgowe porażenie dziecięce, przewlekłe unieruchomienie, stwardnienie rozsiane, autyzm, padaczka, drgawki o nieustalonej etiologii, miopatia, dystrofia mięśniowa
Choroby alergiczne	Astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry
Choroby autoimmunizacyjne	Kolagenozy, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunizacyjne choroby skóry, cukrzyca typu 1, choroba Hashimoto
Zaburzenia odporności	Nawracające infekcje układu oddechowego, nawracające i przewlekłe stany zapalne w innych lokalizacjach
Choroby nowotworowe	Choroby nowotworowe krwi, układu chłonnego i innych narządów, guzy nowotworowe i stan po leczeniu nowotworów
Choroby układu krążenia	Nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca
Choroby metaboliczne	Cukrzyca typu 2, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, zespół metaboliczny

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

 **Tab. 3.** Zawartość witaminy D w niektórych produktach żywnościowych w Polsce [9, 171].

Nazwa produktu	Zawartość witaminy D (40 IU = 1 µg)
węgorz świeży	1200 IU/100 g
łosoś świeży dziki	600–1000 IU/100 g
śledź w oleju	808 IU/100 g
śledź marynowany	480 IU/100 g
łosoś (gotowany/pieczony)	540 IU/100 g
łosoś świeży hodowlany	100–250 IU/100g
ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 j.m./100 g
makrela (gotowana/pieczona)	152 j.m./100 g
dorsz świeży	40 IU/100 g
grzyby shiitake (twardnik japoński/ twardziak jadalny świeży)	100 IU/100 g
zółtko jajka	54 IU/zółtko
ser żółty	7,6–28 IU/100 g
pokarm kobiecy	1,5–8 IU/100 ml
pokarm kobiecy przy stosowaniu suplementacji witaminą D	~20 IU/100 ml
mleko krowie	0,4–1,2 IU/100 ml
mleko modyfikowane początkowe (0–6. mż.)	40–60 IU/100 ml
mleko modyfikowane następne (7–12. mż.)	56–76 IU/100 ml
mleko modyfikowane junior (2–3. rz)	70–80 IU/100 ml

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

ZASADY PODAŻY WAPNIA W CZASIE SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

- w czasie suplementacji i leczenia witaminą D powinna być zapewniona odpowiednia podaż wapnia w diecie (tabela 2) (2⊕⊕);
- w przypadku braku takiej możliwości wskazana jest uzupełniająca suplementacja farmakologiczna solami wapnia, najlepiej w kilku dawkach podzielonych, które należy przyjmować w czasie posiłków (2⊕⊕).

Zespół Ekspertów podkreśla znaczenie odpowiedniej podaży wapnia w diecie w czasie suplementacji i leczenia witaminą D, a w przypadku braku takiej możliwości zaleca uzupełniającą suplementację farmakologiczną solami wapnia, najlepiej w kilku dawkach podzielonych w ciągu doby, z uwagi na lepsze wchłanianie tej samej dawki dobowej i mniejsze ryzyko okresowej hiperkalciurii. Na obecnym

 **Tab. 2.** Źródła wapnia w diecie będące odpowiednikami jednej szklanki mleka (240 mg wapnia).

Podstawowe źródło wapnia	Odpowiedniki
1 średnia szklanka mleka = 240 mg wapnia	1 mały kubek jogurtu (150 g)
	1 szklanka kefiru
	1 szklanka maślanki
	35 dag sera białego
	2 małe trójkątki sera topionego
	2 plasterki sera żółtego
	2 opakowania twarogu ziarnistego
	100 g sardynek
	100 g migdałów
	130 g orzechów laskowych
	150 g fasoli (suche ziarna)
	260 g szpinaku
	350 g kapusty

	Zalecane dawki wapnia elementarnego	
<1. miesiąca życia	300 mg/dzień	–
<3. miesiąca życia	400 mg/dzień	–
1–12. miesiąc życia	500 mg/dzień	–
3–12. miesiąc życia	700 mg/dzień	–
2–19 lat	800 mg/dzień	–
2–12 lat	1300 mg/dzień	–
>19 lat	1000 mg/dzień	–
>12 lat	1300 mg/dzień	–
Ciąża i laktacja		
< 19 lat	1300 mg/dzień	–
> 19 lat	1000 mg/dzień	–

ZASADY SUPLEMENTACJI I LECZENIA WITAMINĄ D

– NOWELIZACJA 2018 r.

doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/

VITAMIN D SUPPLEMENTATION GUIDELINES FOR POLAND – A 2018 UPDATE

ZALECENIA OGÓLNE

1. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w populacji ogólnej powinno być zindywidualizowane w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (pory roku), diety i trybu życia (1⊕⊕).
2. Profilaktyczne dawkowanie witaminy D w grupach ryzyka powinno być prowadzone według ustaleń dotyczących populacji ogólnej, jeśli nie są dostępne wytyczne szczegółowe, zaleca się zastosowanie dawek maksymalnych dla danej grupy wiekowej populacji ogólnej (2⊕⊕).
3. W populacji ogólnej dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia 25(OH)D i wieku, z uwzględnieniem masy ciała (1⊕⊕).
4. W grupach ryzyka dawkowanie witaminy D w przypadku potwierdzonego laboratoryjnie jej niedoboru wymaga stosowania dawek zależnych od stężenia 25(OH)D i wieku, z uwzględnieniem charakterystyki schorzenia, stosowanych leków i masy ciała (1⊕⊕).
5. W populacji ogólnej nie ma istotnych wskazań do oznaczeń 25(OH)D (1⊕⊕).
6. W grupach ryzyka wskazana jest ocena zaopatrzenia w witaminę D na podstawie oznaczeń 25(OH)D (1⊕⊕).

Co podejrzewać jeśli pacjent otrzymuje profilaktyczną dawkę witaminy D a ma objawy krzywicy?

Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna

(FHR)

- Ucieczka nerkowa fosforanów (zaburzone wchłanianie zwrotne)
- Dziedziczenie dominujące sprzężone z chromosomem X – region p21
- Objawy: w 1rż, jak krzywica niedoborowa, zajęcie stawów kolanowych, zaburzenie wzrostu, bez osłabienia mięśniowego
- Diagnostyka:
 - wywiad rodzinny
 - badania molekularne
 - pomocne:
 - Obniżone stężenie fosforanów w surowicy i zwiększone wydalenie fosforanów w moczu
 - Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy
 - Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej
- Leczenie:
 - Podawanie fosforanów w dawkach podzielonych 6-8x/doba
 - Witamina D (alfakalcidol)

DZIECKO A
przed leczeniem



DZIECKO B
przed leczeniem



DZIECKO A

Po leczeniu

wiek rozpoznania: 13 mies. ż.

leczenie: -

okres obserwacji: 20 mies.



Szpotawość "fizjologiczna"

DZIECKO B

Po leczeniu

wiek rozpoznania: 2 lata 9 mies. ż.

leczenie: D_3 , $1OHD_3$, wlewy PO_4

okres obserwacji: 3 lata



Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna

Tubulopatia proksymalna

(zespół Fanconi-de Toni-Debree)

- Utrata nerkowa:
 - białka, fosforu, wapnia, potasu, magnezu, glukozy, aminokwasów, dwuwęglanów
- Rezultat biochemiczny:
 - niedobory jonowe: hipokalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnezemia
 - podwyższona aktywność PTH
 - kwasica metaboliczna (luka anionowa $<15\text{mmol/l}$)
- Obraz kliniczny
 - ciężka krzywica witamino-D-oporna
 - wyniszczenie
 - objawy choroby podstawowej
- Postępowanie:
 - suplementacja jonowa, witaminy D: 25OHD, 1,25(OH)2D3
 - leczenie celowane przyczyny

Konieczna diagnostyka
choroby podstawowej !!

- Wrodzona nietolerancja fruktozy
- Galaktozemia klasyczna
- Tyrozynemia typu I
- Cystynozą
- Zespół Lowe
- Zespół Bickel-Fanconi (GSD typu XI)

Tubulopatia proksymalna

(zespół Fanconi-de Toni-Debree)

- Utrata nerkowa:
 - białka, fosforu, wapnia, potasu, magnezu, glukozy, aminokwasów, dwuwęglanów
- Rezultat biochemiczny:
 - niedobory jonowe: hipokalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnezemia
 - podwyższona aktywność PTH
 - kwasica metaboliczna (luka anionowa $<15\text{mmol/l}$)
- Obraz kliniczny
 - ciężka krzywica witamino-D-oporna
 - wyniszczenie
 - objawy choroby podstawowej
- Postępowanie:
 - suplementacja jonowa, witaminy D: 25OHD, 1,25(OH)2D3
 - leczenie celowane przyczyny

Konieczna diagnostyka
choroby podstawowej !!

- Wrodzona nietolerancja fruktozy
- Galaktozemia klasyczna
- Tyrozynemia typu I
- Cystynoza
- Zespół Lowe
- Zespół Bickel-Fanconi (GSD typu XI)

Tyrozynemia typu I

(deficyt hydrolazy fumaryloacetoctanu)

- Postać ostra (1mż, 1rż):
 - szybko postępujące uszkodzenie wątroby (prowadzące do zgonu):
 - wymioty, krwawienia, posocznica, hipoglikemia, żółtaczka, wodobrzusze
 - tubulopatia
- Postać przewlekła (dzieci starsze):
 - dominuje tubulopatia z ciężką krzywicą witamino-D-oporną
 - przewlekła lub ostra neuropatia obwodowa (przypominająca porfirię)
- Diagnostyka:
 - wykrycie **bursztynyloacetonu** w surowicy lub moczu - badanie GCMS
 - pomocne:
 - zwiększone wydalenie kwasu delta-aminolewulinowego w moczu
 - badanie biochemiczne (wysokie stężenie alfa-fetoproteiny, koagulopatia)
 - badania obrazowe (USG/CT wątroby - struktura niejednorodna, guzkowa)
- Leczenie:
 - Nityzynon (NTBC) + dieta z ograniczeniem fenyloalaniny i tyrozyny
 - transplantacja wątroby
 - leczenie objawowe (tubulopatia, objawy oczne)

Galaktozemia klasyczna

(deficyt urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu - GALT)

- AR, częstość 1:60 000 (1:18 000-1:180 000)
- Postępujące objawy po rozpoczęciu karmienia mlekiem (3-4 dż):
 - wymioty, biegunka, żółtaczka, hepatopatia, posocznica, zgon z objawami niewydolności wątroby i nerek
 - narastająca obustronna zaćma
- Diagnostyka
 - wykrycie braku aktywności GALT w erytrocytach
 - badania molekularne
 - pomocne:
 - podwyższone stężenie: galaktozy w osoczu/SKK, Gal-1-fosforanu w E
 - cechy tubulopatii
 - obecność substancji redukujących w moczu
 - zmniejszony stopień glikozylacji transferyny (tzw. wtórny zespół CDG)
- Szybka poprawa po włączeniu diety (wczesnym)
- Powikłania odległe (nawet mimo przestrzegania diety redukcyjnej)
 - niedobór wzrostu, zaburzony rozwój intelektualny lub rozwój mowy, ataksja, drżenia, dysfunkcja jajników

Fruktozemia

- wrodzona nietolerancja fruktozy

(deficyt aldolazy B fruktozo-1-fosforanu)

- AR, częstość około 1:30 000
- Objawy po rozpoczęciu podawania soków, owoców, sacharozy, miodu:
 - wymioty, apatia, śpiączka, hepatopatia postępująca, hipoglikemia, tubulopatia, zahamowanie rozwoju fizycznego
 - awersja do słodkich pokarmów, owoców, jarzyn (!)
 - brak próchnicy zębów.
- Diagnostyka:
 - wykrycie braku aktywności enzymu w wątrobie
 - analiza mutacji
 - pomocne:
 - cechy tubulopatii
 - obecność substancji redukujących w moczu
 - poprawa po odstawieniu fruktozy
 - zmniejszony stopień glikozylacji transferyny (tzw. wtórny zespół CDG)
 - test doustnego obciążenia fruktozą - odstępuje się od wykonywania
- Ścisła dieta bezfruktozowa

UWAGI

- Krzywica jest chorobą rosnącego kośćca.
- Wielkość ciemienia, opóźnione ząbkowanie, opóźnienie jąder kostnienia głowy kości udowej, rozmiękanie potylicy, nadmierne pocenie się dziecka nie jest powodem do odstawienia witaminy D
- Rozmiękanie potylicy zwłaszcza u wcześniaków wymaga oceny stężenia fosforanów
- Podawanie preparatów wielowitaminowych i tranu u dzieci i niemowląt wymaga kontroli lekarza
 - sumowanie się dawki witaminy D
 - witaminizowane mieszanki i odżywki
 - podaż witaminy A
- Wystarczająca synteza skórna witaminy D w Polsce – od kwietnia do września jeśli ekspozycja na słońce 18% powierzchni ciała przez 15min codziennie w godz. 10-15 (bez filtrów ochronnych)

Krzywica

Osteomalacja

Niedobór witaminy D
- wzrost ryzyka:

Osteoporoza

Choroby autoimmunologiczne

(stwardnienie rozsiane, RZS, SLE)

Krzywica

Zespół metaboliczny

Niedobór witaminy D
- wzrost ryzyka:

Osteoporoza

Nowotwory

(piersi, jelita grubego, prostaty, jajników)

Osteomalacja

Cukrzyca typu I

Choroby sercowo-naczyniowe

(nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa)

Schizofrenia

(Dane z badań populacyjnych)

Osteoporoza wieku starszego
- chorobą wieku (od)dziecięcego...



Dziękuję za uwagę!