

Hladiny vitamínu D a ostatních parametrů kalciofosfátového metabolismu v prvních dnech života u zdravých donošených novorozenců

J. DORT, M. BAYER¹, E. DORTOVÁ, V. HADRAVOVÁ

Neonatologické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni
¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Dort J., Bayer M., Dortová E., Hadravová V.: **Hladiny vitamínu D a ostatních parametrů kalciofosfátového metabolismu v prvních dnech života u zdravých donošených novorozenců**

Úvod: Informace o saturaci novorozenců vitamínem D jsou v odborné literatuře sporé. Hladiny vitamínu D u zdravých donošených novorozenců nebyly dosud v ČR vyšetřovány. Míra zásobení organismu novorozence vitamínem D závisí především na saturaci matky během gravidity, jež vzhledem k výživovým zvyklostem a ke klimatickým podmínkám v ČR může být snižena.

Cíl práce: Získání srovnávacích hodnot pro vyšetřování kostního metabolismu u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností.

Soubor a metodika: Prospektivní studie, provedená v jarním období od dubna do června 2006, na souboru 28 zdravých donošených novorozenců kavkazské etnické skupiny s normální porodní hmotností (v rozmezí 3 000–4 000 g). Ve věku 3–7 dnů u nich byl po předchozím písemném souhlasu rodičů proveden odběr krve a moči na vyšetření plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25/OH/D), kalcia (Ca), fosforu (P), osteokalcinu (OC), intaktního parathormonu (PTH), stanovení aktivity alkalické fosfatázy (ALP) a koncentrace Ca a P ve vzorku moči.

Výsledky: Základní parametry kalciofosfátového metabolismu u sledovaných novorozenců nevybočily z normálních hodnot. Hladiny 25/OH/D byly však nižší než běžné referenční rozmezí uváděné v této věkové skupině. S koncentrací 25/OH/D jednotlivých dětí významně korelovala hladina OC, současně byla zachycena negativní (ale statistické významnosti nedosahující) korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH.

Závěr: Donošení novorozenci se v České republice v jarních měsících zřejmě rodí s nedostatečnou zásobou vitamínu D. Významná závislost mezi koncentrací 25/OH/D a OC, ukazatelem kostní formace, a zachycený trend vyšších hodnot koncentrace PTH při nižších hladinách 25/OH/D podporují předpoklad, že tato situace může nepříznivě ovlivnit další vývoj kostní hmoty.

Klíčová slova: vitamín D, novorozenci, vývoj skeletu

SUMMARY

Dort J., Bayer M., Dortová E., Hadravová V.: **Vitamin D and other parameters of calcium and phosphate metabolism in healthy term newborns after birth**

Background: The literature concerning vitamin D saturation in newborns is sparse. The levels of vitamin D in healthy term newborns in the Czech Republic have not been examined yet. Vitamin D saturation in newborns depends mainly on maternal saturation during pregnancy that may be decreased due to nutritional habits and climatic conditions in the Central Europe.

Objective: To get comparative values for bone metabolism assessment in newborns with very low birth weight.

Design: A prospective study carried out in the spring period (from April to June 2006) in a cohort of 28 healthy term Caucasian newborns with normal birth weight (limits 3 000–4 000g). Blood and urine samples were drawn at the age of 3–7 days for examination of 25-hydroxyvitamin D (25/OH/D), calcium (Ca), phosphate (P), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), intact parathormone (PTH) in serum and calcium and phosphate in urine. Parental informed written consent was obtained.

Results: Though other parameters of calcium and phosphate metabolism were in normal ranges. However, levels of 25/OH/D were considerably lower than reference values for this age group as stated in the literature. A significant correlation was found between 25/OH/D and OC levels and a negative (but not significant) correlation of 25/OH/D and PTH.

Conclusion: Term newborns in the Czech Republic are born with an insufficient supply of vitamin D in the spring period obviously. The significant correlation of 25/OH/D level with bone formation marker (OC) and the tendency to higher PTH concentrations in newborns with lower 25/OH/D levels support the premise of an adverse effect of low vitamin D supply on long-term bone development.

Keywords: vitamin D, newborn, skeletal development

Osteologický bulletin 2007;12 (2):70–73

Adresa: MUDr. Jiří Dort, PhD., Neonatologické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, tel.: 377 402 287, e-mail: dortj@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 10. 4. 2007

Přijato k tisku: 31. 5. 2007

Úvod

Informace v odborné literatuře o saturaci novorozenců vitamínem D jsou nedostatečné. V České republice podobná studie dosud provedena nebyla, takže o sérových koncentracích 25/OH/D u zdravých donošených novorozenců v tomto regionu nemáme údaje.

Mléčné výrobky nejsou v ČR fortifikovány vitamínem D, jejich konzumace je obecně nižší a také geografické podmínky jsou z hlediska množství slunečního svitu nepříznivé, a proto je možné se domnívat, že těhotné ženy, a tedy i jejich děti mohou mít deficit vitamínu D.

Cíl práce

Cílem této studie bylo stanovit hodnoty vitamínu D i dalších parametrů fosfokalciového metabolismu u donošených novorozenců, narozených v jarních měsících. Kromě toho však byly také získány výchozí hodnoty použitelné k porovnání parametrů kostního metabolismu u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností narozených v odpovídajícím ročním období.

Soubor a metodika

Prospektivní studie se zúčastnilo 28 donošených zdravých novorozenců kavkazské etnické skupiny s normální porodní hmotností (3 000–4 000 g), narozených v jarním období (duben–červen 2006). Základní charakteristika souboru je uvedena v *tabulce 1*. Kromě novorozeneckého ikteru bez nebo s biochemicky potvrzenou hyperbilirubinemií, léčenou pouze fototerapií, nemělo žádné z dětí jiný klinicky významný nálezk.

Ve věku 3–7 dnů byl u nich po předchozím písemném souhlasu rodičů proveden odběr krve (současně s klinicky indikovaným odběrem) na vyšetření sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25/OH/D, chemiluminiscenční imunoanalytická metoda na přístroji Liaison, souprava Liaison 25 OH vitamín D, DiaSorin Inc., USA), kalcia, fosforu, osteokalcinu (imunoradiometrická metoda, měřeno na přístroji Stratec SR 300, souprava Osteo-Riact, Schering – Cis Bio International, Francie), intaktního parathormonu (iPTH, chemiluminiscenční imunoanalytická metoda, měřeno na přístroji UniCel DxI 800, souprava Intact PTH, Immunotech, Beckmann Coulter Company, USA), stanovení aktivity alkalické fosfatázy (ALP) a získán vzorek moči na stanovení koncentrace Ca a P.

Hodnoty U-Ca/Cr a U-P/Cr u dětí, a zejména u nejmenších dětí, mají poměrně velké rozpětí hodnot [1]. Na základě dlouholetých zkušeností vlastních a z jiných pracovišť se nezdá, že by použití uvedených indexů u zdravých novorozenců bylo přínosné. Těžko se hledá vztah k natriurii a někteří autoři je nedoporučují užívat vůbec [2,3]. 24 hodinový sběr je považován za nepoměrně přesnější, avšak je u novorozenců obtížný, a proto nespolehlivý.

Matky byly převážně zdravé ženy. Jejich průměrný věk a další charakteristiky jsou v *tabulce 2*. Rozložení souboru není zcela normální, proto byly ke zhodnocení použity pořadové testy a korelace určeny pomocí Spearmanova pořadového korelačního koeficientu. Za hranici statistické významnosti bylo stanoveno $p = 0,05$.

Výsledky

Základní parametry fosfokalciového metabolismu u vyšetřených novorozenců nevybočovaly z normálních rozmezí pro daný věk. Oproti referenčnímu rozmezí, uváděnému v literatuře [4,5] jsme našli nižší hodnoty plazmatické koncentrace 25/OH/D. Viz *tabulka 3*. Korelace hladin 25/OH/D s ostatními měřenými parametry je uvedena v *tabulce 4*. Statisticky významný je pozitivní vztah mezi plazmatickou koncentrací 25/OH/D a osteokalcinu. Současně byla zachycena negativní (ale statistické významnosti nedosahující) korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH.

Diskuze

Abnormality kostního metabolismu plodu a novorozence byly popsány v dřívějších studiích u matek s nedostatečnými zásobami vitamínu D [6,7,8]. Dítě matky s významnou malnutricí se již může narodit s příznaky křivice a utrpět fraktury kostí v novorozeneckém věku [9]. Další studie ukázaly, že kostní hmota novorozence může být v korelaci se zásobou vitamínu D u matky. Bylo prokázáno, že význačná redukce obsahu kostního minerálu u novorozenců v zimních měsících koreluje se stavem vitamínu D u matek [10]. Při podávání vitamínu D v dávce 1 000 IU denně těhotným ve 3. trimestru klesl počet dětí klasifikovaných jako růstově retardované o 50 %. Skupina byla sledována až do 1 roku, kdy děti, jejichž matky dostávaly vitamín D ve 3. trimestru, byly v průměru o 0,4 kg těžší a o 1,6 cm delší [11]. V zemích, kde mléčné výrobky nejsou obohacovány vitamínem D a kde expozice slunečnímu záření je nízká, doporučil National Research Council, Food and Nutritional Board již v roce 1981 podávat vitamín D během celé gravidity v dávce 400 IU/den nebo v posledních třech měsících těhotenství 1 000 IU/den.

Tabulka 1
Gestační věk, porodní hmotnost a postnatální věk
v době odběru

položka	N	medián	kvartilové rozpětí
GV (dny)	28	277	271–284
PH (g)	28	3 400	3 200–3 700
postnatální věk (hod)	28	81,5	69,0–117,0

Tabulka 2
Základní charakteristiky souboru matek

počet matek	28	100 %
věk (průměr a sd)	30,3 ± 4,5	
chronické komplikace	5	18 %
z toho astma bronchiale	2	
gest. DM	3	
užívání multivitaminů	10	36 %

V České republice dosud není známo, jaké hladiny vitamínu D jsou běžné u zdravých доноšených novorozenců. Naše výsledky ukazují, že tyto děti, narozené v jarních měsících, mají sérové koncentrace 25/OH/D nižší než jsou doporučené normální hladiny pro starší děti a dospělé. Definice nízké hladiny vitamínu D nebyla dosud stanovena jednoznačně, avšak ve většině zdrojů je hladina 25/OH/D nad 50 nmol/l považována za dostatečnou. Podle posledních zpráv (Bouillon R; Holick MF – kongres ECTS v dubnu 2007) se považují hodnoty pod 25 nmol/l za těžký deficit, 25–50 nmol/l za mírný deficit a žádoucí jsou hladiny nad 50 nmol/l. V citaci [2] jsou uvedeny hodnoty u dospělých žen i rostoucích nedonošených novorozenců na plné enterální výživě.

Protože zásobení plodu vitamínem D je přímo závislé na saturaci mateřského organismu, svědčí pravděpodobně naše nálezy i pro deficit vitamínu D u gravidních žen. Toto je překvapující zjištění, neboť těhotné ženy často užívají multivitaminové preparáty s obsahem vitamínu D. Podrobnější

sledování jednotlivých mateřských faktorů (tj. výživové zvyklosti a dávka vitamínu D ve formě vitamínových preparátů) jsme neprováděli, neboť studie byla cílena na stanovení hladin u novorozenců, nikoli na zjišťování faktorů možného mateřského deficitu, o němž jsme předem nevěděli. Striktní korelace hladiny 25/OH/D u novorozence s mateřskými hladinami byla zjištěna již dříve [12]. Běžný příjem vitamínu D nefortifikovanou potravou je nízký. Lze důvodně předpokládat, že v České republice bude zejména v zimních měsících při snížené expozici slunečnímu záření u těhotných žen příjem vitamínu D nedostačující. Přitom metabolismus kalcia a fosfátu u plodu a novorozence je důležitým východiskem pro další postnatální růst a vývoj skeletu [12], s možným pozdním vlivem dokonce až na riziko rozvoje osteoporózy v pozdním věku.

Je prokázáno, že cílená suplementace těhotných žen vitamínem D vede ke zvýšení zásoby kalcia a vitamínu D plodu a ke zvýšení porodní hmotnosti dítěte [13]. V podobné situaci se nacházejí také kojící ženy a jejich děti (které nedostávaly přidavek vitamínu D), u nichž teprve denní dávka 4 000 IU vitamínu D (3 600 IU D2 + 400 IU D3) vedla ke zlepšení zásobení jak mateřského organismu tak kojeného dítěte vitamínem D [14].

U naší skupiny zdravých доноšených novorozenců jsme zjistili hladiny 25/OH/D nižší než se uvádí v literatuře. Dále jsme našli statisticky významnou korelaci mezi plazmatickou koncentrací 25/OH/D a osteokalcinu, jednoho z ukazatelů kostní formace. Současně byla zachycena negativní korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH, která však statistické významnosti nedosáhla. To znamená, že nedostatečná intrauterinní zásoba vitamínu D může mít omezující vliv na tvorbu kostní hmoty u plodu. Právě zvyšující se hladina iPTH je tím ukazatelem, který signalizuje, že hladina 25/OH/D je nižší než fyziologická, tj. méně než 50 nmol/l.

Závěr

1. Donošení novorozenci se v České republice v jarních měsících zřejmě rodí s nedostatečnou zásobou vitamínu D.
2. Významná závislost mezi koncentrací 25/OH/D a ukazatelem kostní formace a zachycený trend vyšších hodnot koncentrace PTH při nižších hladinách 25/OH/D podporují předpoklad, že tato situace může v případě nedostatečné postnatální suplementace vitamínem D nepříznivě ovlivnit další vývoj kostní hmoty.
3. Nejen děti a dospívající, ale také gravidní ženy by měly v zimním období pravidelně dostávat vitamín D.

Poděkování

Autoři děkují pracovníkům na Ústavu klinické biochemie a Oddělení imunodiagnostiky Fakultní nemocnice v Plzni, kde byla provedena uvedená vyšetření a RNDr. F. Šefrnovi za statistické výpočty.

Literatura

1. Janda J, Feber J, Šikut M, Čarková S, Smíšková R. Stanovení indexu kalcium/kreatinin v moči u zdravých novorozenců, kojenců a dětí. Čs. Pediatr 1992;47(6):353–6.
2. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr. 1993 Sep;123(3):393–7.

Tabulka 3

Parametry kalciofosfátového metabolismu zjištěné v souboru

položka	N	medián	kvartilové rozpětí
U-Ca (mmol/l)	27	0,29	0,19–0,58
U-P (mmol/l)	26	2,60	0,30–7,20
S-Ca (mmol/l)	27	2,51	2,41–2,65
S-P (mmol/l)	27	2,42	2,24–2,67
ALP μ kat/l	28	3,30	2,92–3,93
PTHi (pg/ml)	23	52,0	27,0–66,0
25(OH)D vit nmol/l	28	17,8	14,5–32,5
OSTEOKALCIN μ g/ml	27	55,4	44,6–63,3

Tabulka 4

Korelace hladiny 25(OH)D s ostatními parametry

položka	N	Spearman	p
PH	28	–0,0402	83,5
věk	28	–0,2300	23,3
U-Ca	27	0,0446	82,2
U-P	26	0,1898	34,4
S-Ca	27	0,0663	73,6
S-P	27	–0,1539	43,3
ALP	28	0,0490	79,9
PTHi	23	–0,2751	19,8
GV	28	–0,3047	11,4
OSTEOKALCIN	27	0,4727	1,6 +

+ hladina významnosti 5 %

3. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol.* 1997 Apr;11(2):186–8.
4. Pittard WB, Geddes Kitty M, Hulsey TC, Hollis BW. How much vitamin D for Neonates? *Am J Dis Child* 1991;145:1147–1149.
5. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1317S–1324S.
6. Specker B. Vitamin D during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1740S–1747S.
7. Schroth RJ, Lavelle CL, Moffatt ME. Review of vitamin D deficiency during pregnancy: who is affected? *Int J Circumpolar Health* 2005;64(2):112–120.
8. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003;333(1):1–11.
9. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006;185(5):268–272.
10. Namgung R, Tsang RC, Lee C, Han DG, Ho ML, Sierra R. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr* 1998;132:421–424.
11. Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IR. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:987–991.
12. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367:36–43.
13. Chan GM, McElligott K, McNaught T, Gill G: Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:565–571.
14. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1752S–1758S.