Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej Krzywice witamino D-zależne i witamino D-niezależne

DR N. MED. KATARZYNA KĄDZIELA
DR HAB. N. MED. BEATA PYRŻAK

KLINIKA PEDIATRII I ENDOKRYNOLOGII

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WAPŃ

Fizjologiczne znaczenie wapnia

Prawie 99 % występuje w kościach w postaci związanej jako apatyty, pozostała część zaś jest obecna w postaci zjonizowanej w płynie śródkomórkowym oraz pozakomórkowym. Funkcje:

- ✓ budulcowa;
- ✓ udział w regulacji hormonalnej - aktywacja i sekrecja hormonów oraz neurotransmiterów;
- ✓ motoryczna - regulacja skurczu mięśni ;
- ✓ udział w przewodzeniu neuronalnym za pośrednictwem kanałów jonowych oraz enzymów zależnych od stężenia jonów wapnia;
- ✓ udział w zachowaniu homeostazy - regulacja procesów zapalnych, utrzymanie odpowiedniej przepuszczalności błon komórkowych, prawidłowego procesu krzepnięcia krwi

STĘŻENIE WAPNIA W SUROWICY KRWI

wiek	mmol/l	mg/dl
niemowlęta	2.2-2.8	8.8-11.3
1-5 r.ż.	2.4-2.7	9.4-10.8
6-12 r.ż.	2.4-2.6	9.4-10.3
kobiety od 20 r.ż.	2.2-2.5	8.8-10.0
mężczyźni od 20 r.ż.	2.3-2.6	9.1-10.2

Zależność od albumin

Wzór 1: wapń całkowity skorygowany [g/dl] = wapń całkowity aktualny [g/dl] + (4,0 — stężenie albumin [g/dl]) *0,8

wzór 2: wapń całkowity skorygowany [mmol/l] = wapń całkowity aktualny [mmol/l] + (40 — stężenie albumin [g/l]) *0,02

REGULACJA - GŁÓWNE CZYNNIKI

Stężenie wapnia zależy od: **podaży, wchłaniania w przewodzie pokarmowym, wydalania z moczem, oraz uruchamiania wapnia z tkanki kostnej.**

1. **aktywne metabolity witaminy D**, głównie 1,25$(OH)_2D_3$ wpływa na wchłanianie wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego oraz resorpcję zwrotną w nerkach

2. **parathormon (PTH)** :

- ✓ wzrost reabsorpcji wapnia w końcowych odcinkach kanalików nerkowych
- ✓ zwiększona mobilizacja wapnia z kości
- ✓ wzrost 1-alfa- hydroksylazy w nerkach – przejście 25-OH D do 1,25 –OH2 D

3. **aktywność systemu receptora wapniowego(CaSR** lub CaR- *extracellular calcium-sensing receptor*,) Receptory wapniowe na wielu komórkach, szczególnie komórkach przytarczyc oraz komórkach C tarczycy, aktywowane przez wapń pozakomórkowy - regulacja sekrecji PTH i kalcytoniny,

4. **kalcytonina (CT) -** komórki C tarczycy - ujemne sprzężenie zwrotne z wapniem

HIPOKALCEMIA

Podziały:

- ✓ **Hipokalcemia z niskim poziomem PTH lub z wysokim poziomem PTH**
- ✓ **Hipokalcemia w wyniku niedoboru witaminy D**
- ✓ **Ostra lub przewlekła hipokalcemia**
- ✓ **Hipokalcemia noworodków**

HIPOKALCEMIA

Objawy:

- ✓ **Ostre:** nadpobudliwość nerwowo-mięsniowa, parestezje, bolesne skurcze mięśni, napady drgawkowe, napady astmatyczne, napady kolki jelitowej; w EKG wydłużenie ST-T lub odwrócenie T
- ✓ **Przewlekłe:** zaburzenia funkcji poznawczych, dezorientacja, zaburzenia świadomości, przewlekłe zmęczenie i osłabienie, zaburzenia nastroju, depresja, stany lękowe; zmiany troficzne skóry, włosów, paznokci, zaćma podtorebkowa. Zmniejszenie progu drgawkowego. Zwapnienia jąder podstawy mózgu lub zwapnienia wewnątrzczaszkowe. Przed 5 rokiem życia – niedorozwój szkliwa, uszkodzenie zębiny, brak zawiązków zębów; zwiększone ryzyko próchnicy

Diagnostyka hipokalcemii

HIPOKALCEMIA Z NISKIM POZIOMEM PTH
ZESPOŁY GENETYCZNE

- ✓ Zespół DiGeorge –zespół mikrodelecji 22q11.2 : aplazja lub hypoplazja przytarczyc (zaburzenia rozwoju 3-4 kieszonki skrzelowej), aplazja lub hypoplazja grasicy, wady serca, upośledzenie rozwoju, charakterystyczny wygląd twarzy, rozszczep podniebienia, zaburzenia immunologiczne
- ✓ X-linked ; związana z X recesywna postać niedoczynności przytarczyc , Xp27.1 i 2p25.3, upośledzenie rozwoju przytarczyc

HIPOKALCEMIA Z NISKIM POZIOMEM PTH

- APS – autoimmuninacyjny typ 1- poliendokrynopatia – kandydiaza- ektodermalna dystrofia APECED w wyniku mutacji genu AIRE. W tym zespole zaburzenia rozwoju grasicy, węzłów chłonnych, trzustki, kory nadnerczy i płodowej wątroby. Występuje niedoczynność przytarczyc, pierwotna niedoczynność nadnerczy i przewlekła kandydiaza.
- skutek parathyreidektomii
- Hemosyderoza np. w wyniku przewlekłych transfuzji krwi
- Choroba Wilsona – gromadzenie miedzi
- sepsa gram-(-), toxic shoc syndrome TSS, w chorobie HIV

HIPOKALCEMIA Z WYSOKIM PTH

- Krzywice witamino D zależne i witamino D niezależne
- Oporność obwodowa na PTH – pseudohypoparathyroidism: hypokalcemia, hyperfosfatemia, podwyższony PTH.

---Typ 1 na skutek mutacji GNAS1 kodującego podjednostkę alfa białka G sprzężonej z receptorem PTH, w wyniku czego dochodzi do braku odpowiedzi na PTH w tkankach obwodowych

---Typ 1a - autosomalnie dominujący (wrodzona osteodystrofia Albrighta AHO - Albright Hereditary Osteodysthrophy); okrągła twarz, niski wzrost skrócona czwarta kość śródręcza i śródstopia, otyłość, podskórne ogniska kalcyfikacji, upośledzenie umysłowe, w wyniku oporności w cewkach nerkowych na PTH – hyperfosfatemia i hipokalcemia co w następstwie powoduje wtórny hyperparathyroidysm i osteitis fibrosa w kościach)

OSTEODYSTROFIA ALBRIGHT'A

PSEUDOHYPOPARATHYROIDYSM CD.

- Pseudo-pseudohypoparathyroidism związany z odmatczyną utratą funkcji GNAS1; fenotyp AHO ale z prawidłowym poziomem wapnia i bez oporności nerkowej na PTH,
- Typ 1b - autosomalnie dominująca (defekt metylacyjny lub mutacja elementu regulatorowego GNAS1) , pacjenci maja hipokalcemię ale nie mają cech AHO. Występuje u nich hipokalcemia hyperfosfatemia i wtórny hyperparathyroidism
- Typ 1c z podobnym fenotypem AHO (mutacja która upośledza wiązanie G białka z PTH receptorem)
- Typ 2 mutacja PRKAR1A(kinaza, cAMP- zależna typ 1 alpha) nie mają fenotypu jak w AHO

HIPOKALCEMIA NOWORODKÓW
24-48 GODZIN

Wapń całkowity

- u dzieci z prawidłową masą urodzeniową poziom Ca <2,0 mmol/L (8 mg/dl)
- u dzieci z bardzo niską masa urodzeniową <1500g <1,75 mmol/L (7 mg/dl)

Zmniejszone zasoby związków mineralnych w kościach (głównie u wcześniaków i w przypadku IUGR).

HIPOKALCEMIA NOWORODKÓW – OBJAWY

- drgawki, laryngospazm, drżenia, nadwrażliwość, skurcze mięśni twarzy, bezdechy, tachykardia, sinica, problemy z karmieniem.
- wczesna – 2-3 doba po urodzeniu - może być asymptomatyczna

TĘŻYCZKA

- Tężyczka to stan nadpobudliwości nerwowo mięśniowej związany z zaburzeniami elektrolitowymi.
- **Patogeneza**

Do wystąpienia objawów tężyczki dochodzi na skutek:

- zmniejszenia stosunku wapnia do fosforanów,
- obniżenia poziomu wapnia całkowitego
- podwyższenia poziomu fosforanów
- obniżenia poziomu wapnia zjonizowanego (zasadowica np. hyperwentylacja)
- obniżenia poziomu magnezu.

TĘŻYCZKA JAWNA

- **Tężyczka jawna** to najczęściej uogólniony napad drgawek , w którym **nie** dochodzi do utraty przytomności, a skurcze mięśniowe są **bolesne**. Charakterystyczne jest ustawienie stóp – końsko - szpotawe i dłoni – „ręka położnika” oraz skurcze w obrębie twarzy – skurcz powiek, mięśnia okrężnego ust („usta karpia”).
- W ciężkim napadzie tężyczki możliwy kurcz głośni - kurcz mięśni krtani (zagrożenie życia)lub skurcz oskrzeli (jak napad astmy).

TĘŻYCZKA UTAJONA

OBJAWY PO BODŹCU

Objaw Chvostka

Objaw Trousseau

- objaw Ibrahima – Lusta – po uderzeniu w okolicę nerwu strzałkowego poniżej głowy strzałki ustawienie stopy ze zgięciem grzbietowym i odwiedzeniem

- objaw Erba –po zadziałaniu prądem galwanicznym (natężenie poniżej 5 mA) na okolicę skóry pod którą przebiega nerw ruchowy następuje skurcz mięśni.

LECZENIE TĘŻYCZKI

- Ciężki napad tężyczki z hipokalcemią: glukonian wapnia (1-2ml/kg masy ciała 10% roztworu) i.v. min.10 min. – monitorowanie czynności serca i ciśnienia krwi
- Dalsze leczenie zależne od badań laboratoryjnych i przyczyn stwierdzanych zaburzeń

HIPERKALCEMIA

Hiperkalcemię definiuje się jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi powyżej wartości prawidłowych dla wieku i płci.

- Hiperkalcemię rozpoznaje się kiedy stężenie wapnia w surowicy jest >2.62 mmol/l (10.5 mg/dl)

HIPERKALCEMIA

Hiperkalcemia : nadmierna resorpcją wapnia z kości lub zwiększone wchłanianie jelitowe lub upośledzone wydalanie przez nerki

Hiperkalcemia może być efektem nadmiaru PTH, niezależnego od stężenia wapnia :

Pierwotna nadczynność przytarczyc PHPT; autonomiczna sekrecja w wyniku hiperplazji, gruczolaka, raka. Objawy ; zaparcia, kamica nerkowa, uszkodzenie funkcji nerek, osteopenia, resorpcje podokostnowe, patologiczne złamania, guzy brunatne

W badaniach biochemicznych: ↑↑ PTH, ↑ lub N Ca, ↓ Pi, N Mg, w moczu ↑ lub N Ca

NADCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC
WYBRANE PRZYCZYNY

- Rodzinna izolowana pierwotna nadczynność przytarczyc; AD
- MEN typ1; AD mutacje inaktywujące meninę : guzy przytarczyc, trzustki, przysadki, nadnerczy i inne
- MEN typ II; AD mutacja c-ret proto-onkogenu,: guzy przytarczyc, rak rdzenisty tarczycy, pheochromocytoma, nerwiakowłókniaki
- Rak przytarczyc - u dzieci rzadko
- Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc (hipokalcemia – pobudzenie przytarczyc - autonomizacja) najczęściej przewlekła niewydolność nerek

HIPERKALCEMIA
Z PRAWIDŁOWYM PTH

Rodzinna Hiperkalcemia Hypokalciuryczna FHH; AD

- ✓ FHH typ 1, heterozygotyczna mutacja utraty funkcji w CaSR (białka G receptora)
- ✓ FHH typ 2, FHH typ 3 – inne rzadkie mutacje,

Objawy: hiperkalcemia, hiperkalciuria z kamieniami nerkowymi , nieznacznie podwyższony poziom PTH, fosforany w normie lub poniżej , obniżony magnez. Łagodnie przebiegająca choroba.

HIPERKALCEMIA
Z NISKIM PTH

Zespoły genetyczne : Williams-Beuren Syndrome, chondrodysplazja Jansena, idiopatyczna hiperkalcemia u niemowląt (Lighwood Syndrome), hipofosfatazja, zespół Downa

Wtórne hiperkalcemie:

w chorobach nowotworowych, polekowe, zatrucie witaminą D, w wielu chorobach endokrynologicznych, metabolicznych, chorobach nerek i innych

OBJAWY KLINICZNE HIPERKALCEMII

Kliniczne objawy przy stężeniu Ca >2.7 mmol/l (10,8mg/dl).

Ciężka hiperkalcemia stężenie Ca >3.7 mmol/l (14,8mg/dl)

- przewód pokarmowy: brak łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia, objawy ostrego zapalenia trzustki.
- układu sercowo-naczyniowy: nadciśnienie tętnicze, skrócenie QT w ekg, zwiększenie wrażliwości na naparstnicę.
- neurologiczne: zaburzenia świadomości lub śpiączka.

Przy stężeniu wapnia osiągającym wartości 4.50 mmol/l (18mg/dl) - wstrząs, ostra niewydolność nerek i zgon - przełom hiperkalcemiczny

FOSFOR

Około 85% fosforanów zgromadzone w kościach, 15% w tkankach i 1% w płynie pozakomórkowym.

- ✓ stanowi cześć składową związków wysokoenergetycznych (ATP)
- ✓ odgrywa ważną rolę w przejmowaniu i przenoszeniu energii
- ✓ wchodzi w skład kwasów nukleinowych
- ✓ jest kluczowym składnikiem fosfolipidowych błon komórkowych

wiek	Mg/dl
niemowlęta	4.8-7.4
1-5 r.ż.	4.5-6.2
6-12 r.ż.	3.6-5.8
kobiety od 20 r.ż.	2.5-4.5
mężczyźni od 20 r.ż.	2.5-4.5

FOSFORANY

Głównymi czynnikami wpływającymi na gospodarkę fosforanową są:

- PTH (w surowicy obniża stężenie fosforanów i magnezu, a podwyższa stężenie wapnia),
- kalcytonina (w surowicy obniża stężenie wapnia i fosforanów),
- kalcytriol- $1,25(OH)_2D_3$ (w surowicy zwiększa stężenie wapnia i fosforanów)
- podaż w diecie.

HIPERFOSFATEMIA

A. Nadmierna podaż Pi

- pokarmy (mleko)
- leki przeczyszczające zawierające Pi
- żywienie pozajelitowe

B. Nadmierne uwalnianie Pi z komórek

- faza katabolizmu u chorych z ciężkimi urazami lub zakażeniami
- nadmierny wysiłek fizyczny kwasica (mleczanowa, ketonowa, oddechowa)
- zespół lizy nowotworów, hemoliza
- rhabdomioliza
- hipertermia złośliwa

HIPERFOSFATEMIA

C. Upośledzone wydalanie Pi przez nerki

- ostra i przewlekła mocznica
- niedobór PTH
- nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu
- niedobór magnezu

D. Nadmierna mobilizacja Pi z kości

- nadmierne wydzielanie PTH, PTHrP (peptyd podobny do parathormonu)

E. Nadmierna podaż witaminy D lub jej aktywnych metabolitów (witamina D zwiększa wchłanianie Pi z przewodu pokarmowego)

KRZYWICA DEFINICJA

- ✓ Krzywica jest chorobą metaboliczną występującą u dzieci związaną ze zmniejszoną i nieprawidłową mineralizacją kości w trakcie wzrastania.
- ✓ W tkance kostnej zaburzony stosunek substancji mineralnej do substancji organicznej.
- ✓ Objawy kostne – wspólne dla różnych typów krzywicy

KRZYWICA - *HISTORIA*

- ✓ ***„angielska choroba”*** w XIX wieku zachorowania przybrały w Anglii rozmiary epidemii
- ✓ w leczeniu w 1824 r. po raz pierwszy zastosowano tran ale nie było wiadomo czy lecznicze działanie zależy od występującej w tranie witaminy A czy od innego nieznanego czynnika
- ✓ W roku 1861 Trousseau opublikował prace w której pisał, że krzywica zależy od niedoborów pokarmowych i nasłonecznienia
- ✓ W 1906 roku Hopkins postulował, że składniki pożywienia mają profilaktyczne działanie przeciw szkorbutowi i krzywicy.
- ✓ W 1918 Mellanby zastosował olej z wątroby dorsza w zapobieganiu krzywicy u piesków.
- ✓ McCollum nazwał ten nowy czynnik zapobiegający krzywicy- **witaminą D**

Strona tytułowa książki Glissona "De Rachitide„ opublikowana w 1650 roku

Jędrzej Śniadecki, krypt. i pseud.: Filozoficzny Próżniak Wileński

Leczenie światłem słonecznym

W 1822 Jędrzej Śniadecki jako pierwszy opisał metodę leczenia krzywicy za pomocą zwiększonej ekspozycji na światło słoneczne

W roku 1892 angielski badacz Theobald Palm odkrył zależność między geograficznym występowaniem krzywicy i ilością światła słonecznego w tym rejonie.

W 1919 roku Kurt Huldschinsky zastosował helioterapię z wykorzystaniem sztucznego źródła promieniowania UV w leczeniu krzywicy

KRZYWICA POKARMOWA

1930r : Fortyfikacja mleka witaminą D

- ✓ Prawie całkowita eradykacja krzywicy pokarmowej
- ✓ Fortyfikacja innych produktów żywnościowych

Wiek XXI: Ponowny wzrost częstości występowania krzywicy pokarmowej

"Niech jedzenie będzie Twoim lekarstwem,
a lekarstwo jedzeniem"

Hipokrates

Zawartość witaminy D w polskich produktach żywnościowych[17]

Nazwa produktu	Zawartość witaminy D (1 IU = 0,025 µg)
węgorz świeży	1200 IU/100 g
śledź marynowany	480 IU/100 g
śledź w oleju	808 IU/100 g
dorsz świeży	40 IU/100 g
łosoś (gotowany/pieczony)	540 IU/100 g
makrela (gotowana/pieczona)	152 IU/100 g
ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 IU/100 g
żółtko jajka	54 IU/żółtko
ser żółty	7,6–28 IU/100 g
mleko ludzkie	1,5–8 IU/100 ml
mleko krowie	0,4–1,2 IU/100 ml

Krzywica w Anglii

Epidemiologia

Rickets UK 600 %

Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective.
Goldacre M, Hall N, Yates DGR. THE LANCET 2014

EPIDEMIOLOGIA

Krzywica najczęściej występuje w krajach Azji, Środkowego Wschodu i Afryki

GRUPY RYZYKA DEFICYTU WITAMINY D

- ✓ Dzieci z ciemną skórą
- ✓ Szerokość geograficzna >35° w okresie jesienno–zimowym
- ✓ Ograniczona ekspozycja skóry na słońce
- ✓ Deficyt witaminy D u matki
- ✓ Długotrwałe karmienie piersią

KRZYWICA

Niedobór witaminy D powoduje niedostateczne wchłanianie wapnia w p-pokarmowym - niedobór wapnia

Wzrost stężenia PTH który powoduje wzrost resorpcji z kości składników mineralnych

Krzywica , osteomalacja

- ✓ z niedoboru witaminy D3 – mała podaż (substytucja)
- ✓ mała produkcja w skórze
- ✓ zaburzone wchłanianie w jelitach (dieta beztłuszczowa, z dużą zawartością fitynianów – diety wegetariańskie)
- ✓ z zaburzonym metabolizmem witaminy D : nabyte– uszkodzenie nerek
- ✓ ciężkie choroby wątroby
- ✓ długotrwałe leczenie przeciwpadaczkowe

KRZYWICA

Objawy kostne

- ✓ Pogrubienie nadgarstków – bransolety krzywicze
- ✓ Opóźnienie zarastania ciemion
- ✓ Opóźnione wyrzynanie zębów – wady szkliwa
- ✓ koślawość, szpotawość kolan, wygięcie podudzi
- ✓ Różaniec krzywiczy,
- ✓ bruzda Harrisona
- ✓ Kraniotabes
- ✓ Garb krzywiczy

ZMIANY RADIOLOGICZNE

Science in medicine. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets
Michael F. Holick The Journal of Clinical Investigation 2006

- ✓ Poszerzone, postrzępione części przynasadowe płytki wzrostowej kości
- ✓ Osteopenia
- ✓ Deformacje kości długich, miednicy
- ✓ Złamania minimalne - rzekome (strefy Loosera, złamania Milkmana)

(niewielkie do kilkunastu milimetrów, linijne zacienienia prostopadłe do powierzchni kości najczęściej w kościach miednicy, kościach łopatek, kości udowej i żebrach.)

Zmiany radiologiczne w krzywicy

(A) Fotografia z 1930r po lewej siostra po prawej brat, w wieku 10 miesięcy i 2,5 lat; pogrubiałe nadgarstki, kurcz rak i stóp i typowa posturę krzywiczą.

(**B**) Ten sam brat i siostra 4 lata później; niedobór wzrostu, deformacje rąk, nóg

UV naświetlanie

(A) Fotografia z 1920r dziecka podczas naświetlania
(B) RTG tego samego nadgarstka po 8 tyg. naświetlania 2 razy w tyg. po 1 godzinie

Science in medicine
Resurrection of vitamin D deficiency and rickets
Michael F. Holick *The Journal of Clinical Investigation* 2006

KRZYWICA –
OBJAWY POZAKOSTNE

- ✓ tężyczka utajona i jawnej
- ✓ Niedobór wysokości
- ✓ Opóźnienie rozwoju motorycznego, osłabienie siły mięśniowej , żabi brzuch, zaparcia
- ✓ Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe
- ✓ Drażliwość, nadpobudliwość
- ✓ Nadmierna potliwość

Badania laboratoryjne w krzywicy z niedoboru witaminy D

Badania biochemiczne w surowicy krwi	**Zmiany**
Wapń	**Norma lub ↓**
Fosforany	**Norma lub ↓**
Fosfataza alkaliczna (ALP)	↑↑
PTH	↑

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE SUPLEMENTACJI WITAMINĄ D W POPULACJI OGÓLNEJ		
Wiek	**Zalecana Dawka**	**Uwagi**
0 - 6 miesiąc życia	400 IU/dobę (10,0 µg/dobę)	Suplementacja witaminą D powinna być wprowadzona już w pierwszych dniach życia.
6 - 12 miesiąc życia	400-600 IU/dobę (10,0-15,0 µg/dobę)	Dawka w zależności od zawartości witaminy D w diecie.
1 - 18 lat	600-1000 IU/dobę (15,0-25,0 µg/dobę)	Dawka zalecana: - w okresie od września do kwietnia - przez cały rok jeśli nie ma zapewnionej w okresie letnim wystarczającej skórnej syntezy witaminy D Dawka zalecana zależy od masy ciała.

Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. Płudowski P et al.:, Standardy Medyczne 2013 i 2014

REKOMENDACJE -1-*WITAMINA D*

Na podstawie stężenia 25OHD

- ✓ Stężenie optymalne 30-50 ng/ml
- ✓ Stężenie subotymalne 20-30ng/ml
- ✓ Deficyt <20 ng/ml

Potencjalnie toksyczne i toksyczne stężenia 25 OHD

- ✓ Stężenie potencjalnie toksyczne jako hiperkalemia i stężenie 25OHD - 100 ng/ml, z hiperkalciurią i supresją PTH
- ✓ Toksyczne powyżej 200 ng/ml

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Munns CF, et al. *Horm Res Paediatrics* 2016

Stosowanie się do zaleceń stosowania witaminy D w Europie

Stosowanie w pierwszych 6 mies. życia suplementacji witaminy D wg badań ESPE Working Group on Bone & Growth Plate.

Complications of Vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility?
Hőgler Wolfgang
Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism
29(3) · March 2015

SPOŻYCIE WAPNIA, WITAMINA D I ZŁAMANIA KOŚCI

W wieku 0–6 i 6–12 mmiesięcy adekwatna podaż wynosi odpowiednio 200 i 260 mg/dobę

Dla dzieci powyżej 12 miesiąca dzienne spożycie wapnia 300 mg/dobę zwiększa ryzyko krzywicy niezależnie od spożycia witaminy D i jej stężenia we krwi

Dla dzieci powyżej 12 miesiąca życia rekomenduje się:

- ✓ Optymalne spożycie - 500 mg/d
- ✓ suboptymalne spożycie - 300–500 mg/d
- ✓ niedobór - 300 mg/d

Witamina D i złamania

- ✓ Dzieci z krzywicą potwierdzona radiologicznie są narażone na większe ryzyko złamań
- ✓ Dzieci ze zwykłym niedoborem witaminy D nie są w grupie ryzyka częstszych złamań

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Munns CF, et al. *Horm Res Paediatrics* 2016

LECZENIE KRZYWICY

- ✓ **Wiek < 3miesiące** 2000 IU/d (50 g) przez 3 miesiące, dawka podtrzymująca 400 IU
- ✓ **Wiek 3-12 miesięcy** 2000 IU przez 3 miesiące, dawka podtrzymująca 400 IU, może być stosowana dawka jednorazowa 50 000 IU
- ✓ **Wiek od 12 mies. do 12 lat** 3000-6000 IU, przez 3 miesiące, dawka podtrzymująca 600 IU, może być stosowana dawka jednorazowa 150000 IU
- ✓ **Wiek powyżej 12 lat** - 6000 IU przez 3 miesiące , dawka podtrzymująca 600 IU, dawka jednorazowa 300000 IU

ORAZ

- Wapń 500 mg/d w produktach żywnościowych lub z suplementów

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.
Munns CF, et al. *Horm Res Paediatrics* 2016

KOBIETY CIĘŻARNE I KARMIĄCE PIERSIĄ

- Kobiety ciężarne powinny otrzymywać 600 IU/d , nie wymagają dodatkowej suplementacji wapnia
- Kobiety karmiące powinny otrzymywać 600 IU/d, wapń z diety zgodnie z zaleceniami

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Munns CF, et al. *Horm Res Paediatrics* 2016

Tabela 2

Preparaty witaminy D

Leki recepturowe (Rp.)	Dawka w 1 ml	Dawka w jednej kropli lub tabletce
Devikap (Medana) 10 ml — krople	15 000 j.m.	ok. 500 j.m.
Juvit D3 (Hasco-Lek) 10 ml — krople	20 000 j.m.	ok. 590 j.m.
Vigantol (Merk) 10 ml — krople	20 000 j.m.	ok. 500 j.m.
Vigantoletten 500 (Merck) — kaps.	Nie dotyczy	500 j.m.
Vigantoletten 1000 (Merck) — kaps.	Nie dotyczy	1000 j.m.
Suplementy diety — przykłady	**Dawka w 1 ml**	**Dawka w jednej kropli lub tabletce**
Bobik D (Novascon) — krople wyciskane z kapsułki	Nie dotyczy	10 μg (400 j.m.)
D-Vitum — krople (Oleofarm)	Nie dotyczy	10 μg (400 j.m.)
D-Vitum — krople wyciskane z kaps. twist-off (Oleofarm)	Nie dotyczy	10 μg (400 j.m.)
D3 Witamina — kapsułki (Puritan's Pride)	Nie dotyczy	25 μg (1000 j.m.)
Ibuvit D (Medana)	Nie dotyczy	10 μg (400 j.m.)
Juvit Baby D3 — krople (Hasco-Lek)	14 000 j.m.	400 j.m.
Minivita D — krople wyciskane z kaps. *twist-off* (Nutrofarma)	Nie dotyczy	10 μg (400 j.m.)
Vitrum D3 (Unipharm)	Nie dotyczy	1000 j.m. — nie wymaga przyjmowania z posiłkiem
Preparaty złożone zawierające witaminę D — przykłady		
Vitrum Osteo (Unipharm)	Nie dotyczy	20 μg (800 j.m.) cholekalcyferolu, 500 mg wapnia elementarnego, 200 mg magnezu
Vitrum Calcium (Unipharm)	Nie dotyczy	5 μg (200 j.m.) cholekalcyferolu, 500 mg wapnia elementarnego

PODZIAŁ KRZYWICY UWZGLĘDNIAJĄCY PATOGENEZĘ -1-

1. **Krzywice witamino D - zależne** -zależne od niedoboru witaminy D, niedoboru wapnia

- Typ I **(DDR-1)** (witamino D-zależna, rzekomoniedoborowa typ I, autosomalnie recesywny niedobór nerkowego enzymu hydroksylującego witaminę D przy węglu 1)
- Typ II **(DDR-2)** (witamino D-zależna rzekomoniedoborowa typ II, autosomalnie recesywna oporność tkanek docelowych na witaminę D związana z defektem receptora VDR)
- Typ III **(DDR-3)** (wiamino D-zależna rzekomoniedoborowa typ III, genetyczny defekt powodujący nadprodukcję - hormone response element–binding protein (HRBP) który eliminuje połączenie 1,25(OH)2D3 z jego VDR)

PODZIAŁ KRZYWICY UWZGLĘDNIAJĄCY PATOGENEZĘ -2-

2. **Krzywice witamino D-oporne**

- dominująco z X, rodzinna krzywica hipofosfatemiczna związana z mutacją w genie regulującym zwrotne wchłanianie fosforanów na chromosomie X
- autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADRH) w wyniku wzmożonej produkcji lub zmniejszonej destrukcji fosforanów zależne od genu FGF23
- TIO –osteomalacja zależna od guza (Tumor-induced osteomalacja) w wyniku produkcji przez guza FGF23 w wyniku czego dochodzi do wzmożonej fosfaturii i obniżenia nerkowej produkcji 1,25(OH)2D

3. **Krzywice nabyte/wtórne**

- Uszkodzenie nerek, Zespół De Toniego – Debrego – Fanconiego, ciężkie choroby wątroby, długotrwałe leczenie przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital), leki stosowane w otyłości- orlistat, lub celem obniżenia poziomu cholesterolu – cholestyrmina, dieta beztłuszczowa

LECZENIE XLH

- Leczenie: dożylne leczenie fosforanami może być skuteczne w leczeniu krzywicy i osteomalacji i poprawić mineralizację kości.
- Leczenie doustne : częste podawania fosforanów- **typowo 250-500 mg/5 x dziennie**

  oraz 2 x dziennie 0.5–1.0 μg 1,25(OH)2D3.

Table 2

Vitamin D status and associated biochemistries: serum levels of 25(OH)D, 1,25(OH)$_2$D, Ca, HPO_4^{2-}, alkaline phosphatase (Alk. phos.), PTH, and FGF23

	25(OH) D, ng/ml	1,25(OH)2D	Ca	HPO_4^{2-}	Alk. phos.	PTH	FGF23	Skeletal disease
Vitamin D deficiency	<20	↑	↓ NL	↓	↑	↑	NL	Rickets/osteomalacia
Vitamin D insufficiency	21–29	↑ or NL	NL	NL	↑ or NL	↑ or NL	NL	↓ BMD
Vitamin D sufficiency	>30	NL	NL	NL	NL	NL	NL	None
XLH	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑ or NL	Rickets
ADHR	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rickets
TIO	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rickets

The upward-pointing arrows (↑ and ↑↑) indicate that the level is moderately or markedly above the normal range, respectively, and the downward-pointing arrows (↓ and ↓↓) indicate that the serum level is moderately or markedly below the normal range, respectively. NL represents levels within the normal range. BMD, bone mineral density; XLH, X-linked hypophosphatemic rickets; ADHR, autosomal dominant hypophosphatemic rickets; TIO, tumor-induced osteomalacia.

Science in medicine

Resurrection of vitamin D deficiency and rickets

Michael F. Holick *The Journal of Clinical Investigation* 2006

KRZYWICE WTÓRNE

Zespół **De Toni – Debre – Fanconiego,** podobnie jak krzywica hipofosfatemiczna utrata fosforanów przez nerki. Objawy choroby zależą od uszkodzenia nerek z upośledzeniem przesączania kłębuszkowego i upośledzeniem wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych.

- Przyczyny doprowadzające do wystąpienia zespołu to: choroby metaboliczne (cystynoza, galaktozemia, tyrozynemia, glikogenoza, choroba Wilsona), zatrucia (metale ciężkie), uszkodzenia polekowe (np. aminoglikozydy).
- W zależności od stopnia uszkodzenia w badaniach laboratoryjnych stwierdzimy zwiększone wydalanie fosforanów, aminokwasów i/lub glukozy w moczu. Skutkiem zwiększonej utraty fosforanów jest hipofosfatemia i zaburzenie mineralizacji kości (objawy krzywicy).

Niedobór wapnia spowodowany różnymi przyczynami także może doprowadzi do zaburzeń mineralizacji kości i objawów krzywicy.

- Celiakia, mukowiscydoza,
- Dieta beztłuszczowa
- Fityniany
- Ciężkie choroby wątroby, nerek – stan po przeszczepieniu

Leki: długotrwałe leczenie przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital), leki stosowane w otyłości- orlistat, lub celem obniżenia poziomu cholesterolu – cholestyrmina,