

lek. Alicja Kołodziejczyk-Nowotarska

**Porównanie monitorowanej suplementacji witaminy D
u noworodków urodzonych przedwcześnie
z terapią standardową - badanie z randomizacją.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n med. Renata Bokiniec

Promotor pomocniczy: dr n. med. Joanna Seliga-Siwecka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: dr hab. n med. Renata Bokiniec



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa 2022

Streszczenie

Porównanie monitorowanej suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie z terapią standardową - badanie z randomizacją.

Dawkowanie, bezpieczeństwo oraz efektywność suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie jest tematem kontrowersyjnym. Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) rekomenduje, ze względu na potencjalny efekt plejotropowy witaminy D oraz powszechne występowanie niedoboru wśród noworodków urodzonych przedwcześnie, dawkowanie 800-1000IU dziennie w opozycji do Amerykańskiej Akademii Pediatrii (200-400IU).

Celem pracy było porównanie efektywności i bezpieczeństwa suplementacji witaminy D dawkami stosowanymi zgodnie z wytycznymi europejskimi z autorskim schematem terapii monitorowanej wśród populacji noworodków urodzonych przedwcześnie. Schemat terapii monitorowanej został opracowany na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Metodę, cel i wyniki rozprawy zawarto w cyklu prezentowanych trzech publikacji, na które składają się: 1. protokół badania opublikowany w *Trials*, 2. praca pogładowa opublikowana w *Journal of Medical Science*, w której opisano znaczenie witaminy D jako prohormonu mającego wpływ na układ kostny i inne funkcje biologiczne zachodzące w organizmie płodu i noworodka, 3. praca oryginalna opublikowana w *Nutrients*, której założenia i wyniki przedstawiam poniżej.

Badaniem objęto 109 noworodków urodzonych przedwcześnie między 24 a 32 tygodniem wieku ciążowego (55 pacjentów przydzielono do terapii standardowej i 54 do terapii monitorowanej). Analizowano zarówno niedobór jak i wysokie stężenia witaminy D wynikające z przedawkowania leku oraz mediany osiągniętych wartości stężenia 25-hydroksywitaminy D [(25-OH)D] w 35, 40 oraz 52 tygodniu wieku postkonceptyjnego (WPK) w powyższych grupach. Ponadto porównano również ryzyko rozwoju osteopenii, hiperkalcemii z hiperkalciurią, kamicy nerkowej oraz dokonano pomiaru masy kostnej.

W obu grupach badanych obserwowano wyrównywanie niedoboru witaminy D w trakcie suplementacji. Jednakże u 23% noworodków terapia standardowa

wymagała wcześniejszego zakończenia z powodu osiągnięcia stężenia 25(OH)D powyżej 90ng/ml w 40 tygodniu WPK. W 52 tygodniu WPK istotnie wyższy odsetek wcześniaków grupy monitorowanej w porównaniu z grupą standardową ($p=.017$) wykazywał akceptowalne wartości stężenia 25(OH)D (20-80ng/ml). Stwierdzono także istotną różnicę między grupami w osiągniętej medianie wartości stężenia 25(OH)D (62.19 ± 25 ng/mL vs 50.63 ± 18.25 ng/mL) : grupa standardowa vs grupa monitorowana ($p=0.023$). W drugorzędowych punktach końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Cechy hiperwitaminozy obserwowano u dwóch noworodków w grupie standardowej. U 5 pacjentów (grupy standardowej i monitorowanej) wykryto w badaniu ultrasonograficznym zwapnienia w nerkach związane z przedawkowaniem witaminy D.

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wniosek, że zalecana przez ESPGHAN suplementacja witaminy D zapobiega występowaniu jej niedoboru u noworodków urodzonych przedwcześnie, jednakże wymaga kontroli stężenia 25(OH)D celem zachowania profilu bezpieczeństwa.