

# Hipokalcemija pri novorojenčku: analiza kliničnih značilnosti in dejavnikov tveganja

Hypocalcemia in the newborn: analysis of clinical features and risk factors

Živa Lenarčič,<sup>1</sup> Aneta Soltirovska Šalamon<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Trbovlje

<sup>2</sup> Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Aneta Soltirovska Šalamon, e: aneta.soltirovska@kclj.si

## Ključne besede:

hipokalcemija; novorojenček; vitamin D; dejavniki tveganja

## Key words:

hypocalcaemia; newborn; vitamin D; risk factors

Prispelo: 20. 5. 2017

Sprejeto: 6. 12. 2017

## Izvleček

**Izhodišče:** Hipokalcemija (hipoCa) je pogosta laboratorijska najdba pri novorojenčkih. Zdravi novorojenčki fiziološko dosežejo najnižjo serumsko raven kalcija v plazmi v starosti 24–48 ur; pri novorojenčkih z določenimi dejavniki tveganja se vrednost Ca lahko dodatno zniža in preide v hipoCa.

**Metode:** V retrospektivno analizo smo vključili 50 novorojenčkov, ki so bili s Kliničnega oddelka za neonatologijo Pediatrične klinike odpuščeni z diagnozo hipoCa. Podatke o kliničnih znakih in laboratorijskih najdbah smo pridobili z analizo zdravstvene dokumentacije ter jih nato statistično obdelali.

**Rezultati:** Zgodnja hipoCa je bila zabeležena pri 41 (82 %) in pozna pri 9 (18 %) novorojenčkih. 36 (72 %) otrok je bilo brez simptomov in 14 (28 %) s simptomi s povprečno vrednostjo serumskega kalcija 1,8 ter ioniziranega 0,92 mmol/l. Ugotovili smo naslednje dejavnike tveganja: gestacijski diabetes pri 13 (26 %) mater, sepsa pri 18 (36 %) novorojenčkih, nedonošenost pri 14 (28 %), DiGeorgeev sindrom pri 2, pri 3 je šlo za stanje po izmenjalni transfuziji, pri 2 je po krvavitvi v dvojčka in pri 3 po perinatalni asfiksiji. Serumska vrednost 25-OH-vitamina D, določena pri 13, je bila nižja od 52 nmol/l. 70 % novorojenčkov, ki so imeli ob hipoCa konvulzije, je imelo pomanjkanje vitamina D.

**Zaključek:** Med dejavniki tveganja za hipoCa so bili v ospredju sepsa, prisotnost gestacijskega diabetesa pri materah, nedonošenost in pomanjkanje vitamina D. Nizke serumske vrednosti vitamina D pri novorojenčkih s hipoCa nakazujejo, da bi bilo smiselno uvesti smernice za profilaktično zdravljenje nosečnic z vitaminom D.

## Abstract

**Background:** Neonatal hypocalcaemia (hypoCa) is frequently observed clinical and laboratory finding in neonates. A healthy newborn reaches the lowest serum calcium level at 24–48 hours of age. It can deteriorate to hypoCa levels in newborns with specific risk factors.

**Methods:** In the analysis, 50 newborns with hypoCa were included. Details of clinical signs and laboratory investigations were obtained from the available medical records and were statistically analysed.

**Results:** Early hypoCa was identified in 41 (82 %) and late in 9 (18 %) cases; 36 (72 %) were asymptomatic and 14 (28 %) symptomatic with the average serum calcium 1.8 (lowest 1.27) and ionized 0.92 mmol/l (lowest 0.63 mmol/l); 18 (36 %) infants had sepsis, 14 (28 %) were premature, 13 (26 %) mothers had gestational diabetes, three were after perinatal asphyxia, three after exchange transfusion, two after bleeding in twins and two had DiGeorge syndrome. Serum levels of 25-OH-vitamin D analysed in 13 newborns was lower than 52 nmol/l; 70 % of convulsions associated with HipoCa were due to vitamin D insufficiency.

**Conclusion:** Neonatal sepsis, maternal gestational diabetes, prematurity and vitamin D deficiency are the predominant risk factors. A low neonatal vitamin D reservoir can be associated with the development of PTH insufficiency, resulting in hipoCa, which can be presented with neonatal convulsions. The results suggest the need to establish guidelines for the prophylactic treatment of pregnant women with vitamin D.

**Citirajte kot/Cite as:** Lenarčič Ž, Soltirovska Š, Salamon A. Hipokalcemija pri novorojenčku: analiza kliničnih značilnosti in dejavnikov tveganja. Zdrav Vestn. 2018;87(3-4):114-22.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2620

## 1. Uvod

Hipokalcemija (hipoCa) pri novorojenčkih je lahko življenje ogrožajoče stanje ali pa le naključna laboratorijska najdba, ki ne povzroča kliničnih znakov. Pojavnost je odvisna od gestacijske starosti, pridruženih bolezni matere in novorojenčka ter perinatalnih dejavnikov tveganja (1). Zaradi variabilnosti pojavljanja in klinične slike definicija hipoCa v novorojenčkovem obdobju ni natančno opredeljena, prav tako so mnenja o mejni serumski vrednosti za začetek zdravljenja različna.

Serumski kalcij je pomemben za vzdrževanje mineralne homeostaze v telesu, celičnih procesov, stabilnosti celične membrane, kontrakcije mišičnih vlaken in prenos signalov po živčnih vlaknih. Za vzdrževanje ravnotežja ravni kalcija (Ca) v serumu so ključni parathormon (PTH), vitamin D in kalcitonin, vpliva pa tudi vnos Ca in fosfata (P) ter serumska raven magnezija (Mg) (2).

Med nosečnostjo se kalcij aktivno prenaša iz materinega obtoka v plodovo s transplacentalno kalcijevo črpalko, ki jo uravnava s paratiroidnim hormonom povezani peptid (PTHrP), ki ga izloča posteljica. Kalcitonin in PTH preko posteljice ne prehajata. Večina prenosa Ca, ki je potreben za mineralizacijo kosti ploda, se zgodi v tretjem trimesečju, zaradi česar je koncentracija kalcija pri plodu višja kot pri materi; vrednost serumskega Ca v

popkovnični krvi je med 2,5–2,75 mmol/l, ioniziranega pa 1,5 mmol/l (3,4,5). Po nenadni prekinitvi prenosa Ca skozi placento ob rojstvu se z začetkom dihanja sproži dvig pH, kar prispeva k padcu ioniziranega Ca. Serumski in ionizirani Ca padeta za okoli 20–30 % v prvih 12–24 urah po rojstvu. Najnižjo raven Ca doseže 24–48 ur po rojstvu, nato serumski in ionizirani kalcij v nekaj dneh dosežeta vrednost kot pri odraslih osebah (6,7).

Različno dozorevanje fizioloških mehanizmov za vzdrževanje koncentracije serumskega Ca in P, ki zahtevajo kompleksno interakcijo med ledvicami, prebavili in kostmi, ima za posledico razliko v definiciji neonatalne hipoCa glede na gestacijsko starost in porodno težo. Tako pri donošenih novorojenčkih in nedonošenčkih s porodno težo, večjo od 1500 g, definiramo hipoCa pri višji serumski koncentraciji kalcija kot pri nedonošenčkih (7).

V klinični sliki se pri novorojenčkih, ki razvijejo zmerno do hudo hipoCa, najprej pojavijo čezmerna vzdražljivost (*angl.* jitteriness), tremor, odklanjanje hrane in bruhanje. S poglobljanjem hipoCa se lahko pojavijo apnea, cianoza, možganski napadi (konvulzije) novorojenčka, stridor zaradi laringospazma in piski nad pljuči ob bronhospazmu; v elektrokardiogramu pa je lahko prisotna podaljšana doba QTc (6).

Glede na čas nastanka kliničnih znakov ločimo zgodnjo obliko (pojav v prvih 24–48 urah), ki je navadno posledica nedonošenosti, pridruženih bolezni pri novorojenčku (neonatalna sepsa, agenezija obščitničnih žlez), nekaterih vzrokov, povezanih z materjo (gestacijski diabetes, protiepileptična zdravila) in kot

posledica nosečnosti, poroda in oskrbe v zgodnjem novorojenčkovem obdobju (perinatalna asfiksija, intrauterini zastoj v rasti, preeklampsija); ter pozno obliko hipoCa (3.–14. dan po rojstvu), ki je lahko povezana s prirojenimi motnjami pri novorojenčku (primarna hipomagnezija, Di Georgeev sindrom, hiperkal-

**Tabela 1:** Značilnosti novorojenčkov s hipokalcemijo, sprejetih na Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

	Vsi n = 50 (%)	Pomanjkanje vit. D <sub>3</sub> n = 13 (%)
Spol		
Moški	33 (66)	9 (69)
Ženske	17 (34)	4 (31)
Porodna teža glede na gestacijsko starost		
Majhni za gestacijsko starost	4 (8)	0
Primerni za gestacijsko starost	44 (88)	10 (77)
Veliki za gestacijsko starost	2 (4)	3 (23)
Letni čas rojstva <sup>a</sup>		
Pomlad	14 (28)	6 (46)
Poletje	11 (22)	2 (15)
Jesen	6 (12)	1 (8)
Zima	19 (38)	4 (31)
Otrok matere z gestacijskim diabetesom	13 (26)	6 (46)
Sepsa novorojenčka	18 (36)	3 (23)
Di Georgeev sindrom	2 (4)	1 (8)
Perinatalna asfiksija	3 (6)	0
Pomanjkanje vitamina D <sub>3</sub>	13 (26)	13
Izmenjalna transfuzija	3 (6)	0
Krvavitev v dvojčka (donor)	2 (4)	0
Antiepileptična terapija pri materi	1 (2)	0
Mati, uživalka drog, metadona	2 (4)	1 (8)
Hipoparatiroidizem	11/15	9/13
Zgodnja pozna hipokalcemija <sup>b</sup>	41 (82) : 9 (18)	7 (54) : 6 (46)

Legenda: <sup>a</sup> Pomlad (marec–maj), poletje (junij–avgust), jesen (september–november), zima (december–februar); <sup>b</sup> Zgodnja hipoCa (prvih 48 h po rojstvu); pozna hipoCa (od 3. dneva dalje); PTH, paratiroidni hormon.

ciurična hipokalcemija, metabolni sindromi), dejavniki matere (pomanjkanje vitamina D, hiperparatiroidizem) ali pa je iatrogena (večji vnos fosfata, infuzija maščob, bikarbonata, citratna transfuzija krvnih pripravkov, fototerapija) (3).

Namen naše raziskave je analizirati klinične značilnosti in dejavnike tveganja, povezane s hipoCa pri novorojenčkih, hospitaliziranih na Kliničnem oddelku za neonatologijo (KONEO) Pediatrične klinike v Ljubljani. Poleg tega smo želeli analizirati pomen pomanjkanja vitamina D za pojav hipoCa novorojenčka.

## 2. Materiali, preiskovanci in metode

Retrospektivno smo pregledali elektronsko in papirnatu dokumentacijo novorojenčkov, ki so bili med letoma 2012 in 2016 hospitalizirani na KONEO in so imeli med odpustnimi diagnozami naslednje: motnje v metabolizmu Ca (šifra ICD-10 E83.5) in druge vrste hipoCa novorojenčka (šifra ICD-10 P71.1). Pri iskanju bolnikov smo uporabili program ISPEK – Informacijski sistem Pediatrične klinike. Kot obdobje novorojenčka smo upoštevali prvih 28 dni otrokovega življenja, pri nedonošenčkih (novorojenčkih, rojenih pred dopolnjnim 37. tednom nosečnosti starosti) pa obdobje do zaključenega 44. tedna pomenstruacijske starosti.

Vključitveno merilo za diagnozo hipoCa so bile pri donošenih novorojenčkih in nedonošenčkih s porodno težo več kot 1500 g vrednosti serumskega kalcija pod 2 mmol/l in ioniziranega Ca pod 1,1 mmol/l; pri nedonošenčkih s porodno težo pod 1500 g pa vrednosti serumskega Ca manj kot 1,75 mmol/l (8). Kot zgodnjo hipoCa smo opredelili pojav le-te v prvih 48 urah življenja, kot pozno pa od 3. dneva življenja dalje.

Zbrali smo podatke o gestacijski starosti in porodni teži, opise kliničnih znakov, starosti ob pojavu hipoCa in o prisotnosti dejavnikov tveganja (gestacijski diabetes matere, hipovitaminoza D, perinatalna asfiksija, sepsa novorojenčka, transfuzija). Dodatno smo zabeležili podatke o zdravljenju hipoCa ter podatke o laboratorijskih vrednostih serumskega Ca, ioniziranega Ca, Mg, P, PTH-a in vitamina D (pri materi in otroku).

Kot referenčne vrednosti serumskega Mg smo upoštevali vrednosti 0,66–1,15 mmol/l, referenčne vrednosti serumskega P med 1,8 in 3,3 mmol/l (8). Pri vrednostih intaktnega PTH-a smo kot normalne vrednosti 2. dne upoštevali  $87 \pm 11$  ng/l in 10. dne  $23 \pm 4$  ng/l (8). Pomanjkanje 25-OH-vitamina D smo opredelili pri vrednostih pod 50 nmol/l, območje insuficience med 50–74,95 nmol/l, območje normalnih vrednosti 75–125 nmol/l.

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS Statistics. V okviru osnovne analize smo izračunali povprečne vrednosti in standardne odklone ter minimalne (tj. najmanjše) in maksimalne (tj. največje) vrednosti spremenljivke. Povezave med spremenljivkami smo opredelili z analizo po Pearsonu.

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko RS, dne 14. 2. 2012 (št. sklepa 38/02/12), v okviru raziskovalnega programa ARRS št. J4–3606 (C).

## 3. Rezultati

V opazovanem obdobju je bilo na KONEO obravnavanih 50 otrok, 17 (34 %) deklic in 33 (66 %) dečkov z diagnozo hipoCa novorojenčka. Porodna teža preiskovancev je bila 1015–5230 g, v povprečju  $3067 \pm 777$  g. Nosečnostna starost preiskovancev je bila 30–41 tednov, v povprečju  $38 \pm 2,7$  tedna. 14 otrok (28 %) je bilo nedonošenih in donošenih

36 (72 %). Zgodnja hipoCa je bila zabeležena pri 41 (82 %) preiskovancih in pozno hipoCa pri 9 (18 %) (Tabela 1).

V klinični sliki so se pri 7 (14 %) otrocih pojavile konvulzije in pri 7 (14 %) tremor, ostali znakov hipoCa niso imeli. Pri otrocih s simptomatsko obliko hipoCa je bila povprečna vrednost serumskega kalcija 1,8 mmol/l, ioniziranega 0,92 mmol/l.

Med dejavniki tveganja za razvoj hipoCa je prednjačil pojav okužbe pri 36 %, gestacijski diabetes pri 23 % mater ter pomanjkanje vitamina D pri 13 otrocih (Tabela 1). V več primerih je šlo za vpliv več dejavnikov hkrati.

Serumska vrednost vitamina D (25-OH-vitamin D), ki je bila določena pri 13 (26 %) preiskovancih, se je gibala od <10 nmol/l do 52 nmol/l, povprečna 29,6 nmol/l. Večina novorojenčkov (92 %) z določeno serumsko vrednostjo 25-OH-vitamina D je bila v območju pomanjkanja (<50 nmol/l) in eden v območju nezadostnosti (50–74,95 nmol/l). Med njimi je 7 (54 %) otrok imelo zgodnjo hipoCa in 6 (46 %) pozno, ki se je kazala z neonatalnimi konvulzijami pri 5 in s tremorjem pri 3 otrocih, pet otrok je bilo brez simptomov. Glede na letni čas rojstva jih je bila večina (77 %) rojenih

v zimsko-pomladnih mesecih in 23 % v poletno-jesenskem obdobju (Tabela 1). Serumska vrednost 25-OH-vitamin D, določena pri 7 (14 %) materah, je bila v območju pomanjkanja pri 6 (86 %) in pri eni v območju nezadostnosti.

Z analiziranjem morebitnih povezav med serumskimi vrednostmi Ca in drugimi biokemičnimi parametri smo ugotovili statistično značilno korelacijo med vrednostmi serumskega in ioniziranega Ca ter Mg, med serumskim Ca ter 25-OH-vitaminom D pri novorojenčkih ter med serumskim Ca in P. Statistično značilnih korelacij med ravnmi Ca in PTH ter med vrednostmi vitamina D pri materah in drugimi biokemičnimi parametri nismo potrdili (Tabela 3).

Pri analizi terapevtskih postopkov smo ugotovili, da je 41 (82 %) novorojenčkov prejelo pripravek kalcijev glukonat intravensko, en otrok peroralno; 4 (8 %) otroci so prejeli tako kalcij intravenski kot v peroralni obliki. Pri 10 novorojenčkih je bil v terapijo vključen kalcitriol (1,25-dihidroksiholekalciferol, ®Rocaltrol). Nadaljevanje zdravljenja v domači oskrbi je bilo potrebno pri 20 % otrok; sedem jih je nadaljevalo s kalcitriolom in 3 s kalcijevim glukonom v peroralni obliki. Vsi novorojenčki so

**Tabela 2:** Laboratorijske značilnosti novorojenčkov s hipokalcemijo.

Spremenljivka	n	Mediana (min-max)	Referenčne vrednosti
Kalcij, celokupni (mmol/l)	50	1,77 (1,27–2,04)	2,0–2,75
Kalcij, ioniziran (mmol/l)	24	0,96 (0,63–1,20)	1,1–1,36
Fosfor (mmol/l)	39	2,14 (0,82–4,22)	1,8–3,3
Magnezij (mmol/l)	40	0,7 (0,43–1,0)	0,66–1,15
iPTH (ng/l)	15	50 (3–434)	87 ± 11
25(OH)D otrok (nmol/l)	13	29,6 (10–52,3)	75–125
25(OH)D mati (nmol/l)	7	19 (17,5–65)	75–125

Legenda: 25(OH)D, hidroksi vitamin D; iPTH, intaktni parathormon

prejemali vitamin D v profilaktičnem odmerku in 13 v terapevtskem odmerku.

#### 4. Razpravljanje

Naši rezultati kažejo, da je bila pojavnost hipoCa med otroki, hospitaliziranimi na KONEO, v opazovalnem obdobju 1,44 %, pri čemer se zavedamo, da nekateri novorojenčki brez simptomov z verjetno mejnimi vrednostmi kalcija niso bili prepoznani. Medtem ko pojavnost HipoCa v novorojenčkovem obdobju v doslej znani literaturi ni jasno opredeljena, je ta sorazmerno pogosta v pediatričnih intenzivnih enotah, saj ugotovitve drugih študij opisujejo pojavnost med 18 in 35 % (9). V številnih raziskavah pri heterogeni skupini bolnikov v intenzivnih enotah odrasle in pediatrične populacije so ugotavljali povezavo med hipoCa in smrtnim izidom (10,11). Zhang in sodelavci so navajali, da je blaga hiperkalcemija zaščitna, medtem ko sta zmerna ter blaga hipoCa povezani s povečanim tveganjem za smrtni izid pri otrocih (12). Na drugi strani pa so Dias in sodelavci zaključili, da hipoCa ni bila napovednik umrljivosti, ampak je bila neodvisno povezana s hujšo okvaro delovanja organov (13).

Etiološko uporaben pristop za razvrščanje neonatalne hipoCa je čas nastanka; v naši raziskavi se je zgodnja hipoCa ugotovila pri dveh tretjinah novorojenčkov, ki so imeli različne dejavnike tveganja in patofiziološke mehanizme. Nedonošenost je bila pogostejši dejavnik zgodnje hipoCa, saj se je pri vseh pojavila v prvih 48 urah. Vzroki za večji padec serumskega kalcija pri nedonošenčkih v literaturi niso natančno pojasnjeni. Prehodni, relativni hipoparatiroidizem lahko povzroči hipoCa pri nedonošenčkih in novorojenčkih, majhnih za gestacijsko starost, pri katerih obščitnične žleze še niso popolnoma zrele. K temu dejavniku se pridružijo še nizke serumske koncentracije proteinov in pH, zmanjšan vnos Ca zaradi majhnega enteralnega vnosa, neustrezen odziv ledvičnih tubulnih celic na PTH, povišane vrednosti kalcitonina; poleg tega veliko izločanje natrija z urinom pri nedonošenčkih povečuje izgubo kalcija (6,14). Domnevamo, da je bila večina nedonošenčkov brez simptomov, ker je padec serumskega kalcija navadno večji kot padec ioniziranega, kar je posledica hipoalbuminemije in v nekaterih primerih blage metabolne acidoze, ki zviša ionizirani kalcij.

**Tabela 3:** Korelacija med ioniziranim kalcijem in celokupnim kalcijem v serumu z drugimi laboratorijskimi parametri.

Kalcij	Mg	iPTH	25(OH)D	P
Ioniziran kalcij	0,665**	0,111	0,147	-0,224
P-vrednost	0,002	0,732	0,685	0,17
Celokupni kalcij	0,500**	0,353	0,603*	-0,58*
P-vrednost	0,001	0,197	0,029	0,015

Legenda: iPTH – intaktni parathormon; P – fosfor; Mg – magnezij; 25(OH)D – 25-hidroksi vitamin D; \*\*Korelacija je pomembna na ravni 0,01 (t-test za dva vzorca); \*. Korelacija je pomembna na ravni 0,05 (t-test za dva vzorca)

V naši raziskavi je bilo ena četrtna otrok mater z gestacijskim diabetesom in pri večini se je hipoCa pojavila v prvih 48 urah. HipoCa, ki je opisana pri 10–20 % otrok mater z gestacijskim diabetesom z najnižjo vrednostjo Ca 24–72 ur po rojstvu, je pogosto povezana s hiperP in nižjimi koncentracijami PTH-a (15). Matere z gestacijskim diabetesom zaradi izgube Mg skozi ledvice razvijejo hipoMg, zaradi česar plodu zmanjka Mg, kar sekundarno povzroči funkcionalni hipoparatiroidizem pri plodu in kasneje novorojenčku (6).

Pri obporodni asfiksiji, prisotni pri nekaj novorojenčkov v naši raziskavi, več dejavnikov prispeva k zgodnji hipoCa. Tako se poviša serumski kalcitonin, ki zavira sprostitvev kalcija iz kosti; prav tako se poveča raven fosfata v serumu na račun zmanjšane glomerulne filtracije, ki lahko povzroča sorazmerno neodzivnost na PTH.

Najpogostejši dejavnik za hipoCa v naši raziskavi je bila sepsa novorojenčka, prisotna pri 36 % preiskovancev. Sepsa je dobro znani dejavnik tveganja za hipoCa, ki povečuje tveganje za hipoCa preko različnih mehanizmov. Po nekaterih raziskavah naj bi kalcij prehajal iz zunajceličnega prostora v celico, v septičnem stanju pa tudi hormonski odgovor na nastalo hipoCa ni ustrezen. Drugi navajajo kot možni vzrok pri bolnikih s sepsa pridobljene motnje v delovanju obščitnic, pomanjkanje vitamina D v hrani in pomanjkanje ledvične hidrolaze. Nekateri trdijo, da je hipoCa pri septičnih bolnikih povezana z vnetnim odgovorom oz. vplivom vnetnih mediatorjev (večja tvorba citokinov in kateholaminov) na izločanje in delovanje PTH ter ciljno odpornost organov na zdravljenje (16,17). Ni znano, da bi s sepsa povzročena hipoCa imela zaščitni ali škodljivi učinek za bolnika, prav tako ni

dokazov, da je potrebno rutinsko nadomeščanje Ca pri septičnih bolnikih (18).

Biokemične značilnosti hipoparatiroidizma so hipoCa in hiperP ob normalni ledvični funkciji in nizki ali nezaznavni koncentraciji PTH v serumu. Vzroki za hipoparatiroidizem so različni, med njimi so tudi motnje v razvoju obščitnic. HipoCa ob hipoparatiroidizmu je ena prvih kliničnih pojavov Di Georgevega sindroma, pri katerem je pogosto prisotna aplazija ali hipoplazija obščitničnih žlez (15).

Pri vseh novorojenčkih in materah, pri katerih je bila opravljena meritev vitamina D, je bilo ugotovljeno pomanjkanje. Hipovitaminoza D je lahko dejavnik tveganja za zgodnjo ali pozno hipoCa, kar je tudi bilo ugotovljeno v naši raziskavi. Dodatno smo ugotavljali, da je imela večina novorojenčkov s konvulzijami ob hipoCa pomanjkanje vitamina D. Vitamin D med nosečnostjo prehaja skozi posteljico in tako ustvarja zaloge vitamina D pri novorojenčku – obstaja korelacija med vrednostmi vitamina D pri materi in pri novorojenčku (19). Pri naših bolnikih je bila le v polovici primerov vrednost 25-OH-vitamina D določena pri materi in novorojenčku. Tako je vzorec premajhen za opredelitev morebitne povezave, vendar je kljub temu razvidno, da gre pri vseh za nizke vrednosti. Po podatkih študije o statusu vitamina D pri zdravih nosečnicah v Sloveniji je bilo pomanjkanje prisotno pri 14 %, nezadostnost pri 41 %, optimalne vrednosti pa pri manj kot polovici zdravih nosečnic (20). Rezultati te študije so tudi pokazali neskladnost med vnosom vitamina D ob normalnih prehranjevalnih navadah in priporočljivimi vrednostmi vnosa (20). V nasprotju z večino držav razvitega sveta Slovenija še ni sprejela jasnih smernic za dodajanje vitamina D v prehrano.

Nizkim vrednostim 25-(OH)-vitamina D je običajno pridružena povišana vrednost PTH-a (pri naših preiskovancih povišan PTH le pri eni tretjini). V študijah so nizke vrednosti PTH-a bile povezane z nizkimi vrednostmi magnezija pri neonatalni hipokalcemiji. V naši študiji so bile vrednosti magnezija pri večini novorojenčkov s hipovitaminozo D še v mejah normalnih vrednosti. Možna je razlaga, da nizka vrednost vitamina D pri materi vodi do sekundarnega hiperparatiroidizma pri materi, ki povzroči prehodni hipoparatiroidizem in hipokalcemijo pri novorojenčku.

Dodatno lahko k pomanjkanju vitamina D prispeva zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili, za katera je znano, da povečajo razgradnjo vitamina D v jetrih in nagnjenost k pomanjkanju vitamina D, kot je bilo pri enem od novorojenčkov z zgodnjo, asimptomatsko hipoCa v tej raziskavi; mati se je namreč zdravila z valprojsko kislino.

Sezonska variacija pri incidenci neonatalne hipoCa (tj. zmanjšana incidenca v poletnih mesecih) bi podprla etiološko vlogo pomanjkanja vitamina D (1), vendar naši podatki to delno potrjujejo; med otroki, ki so imeli določen vitamin D, je bilo največ rojenih v zimskem in pomladnem času, kar je v skladu z dejstvom, da je v jesenskem in zimskem času izpostavljenost žarkom UVB-spektra manjša, v koži nastane manj vitamina D in ga je tako manj na razpolago za prenos v plod v zadnjih mesecih pred rojstvom (21).

Čeprav ni presenetljivo, je treba omeniti, da je pri naših bolnikih raven Ca in Mg korelirala. Magnezij je potreben tako za izločanje PTH kot za periferno odzivnost na PTH (22). Zmanjšano izločanje PTH zaradi hipomagnezemije se lahko delno uravnava s kompenzacijsko povečanim izločanjem PTH kot odzivom na hipokalcemijo, ki pa je posledica sprememb v odzivnosti na PTH. Soobstoj

različnih biokemičnih neravnovesij pri novorojenčkih kaže na sinergistično vlogo hipoparatiroidizma, pomanjkanja vitamina D in hipomagnezemije pri nastanku hipoCa novorojenčka.

Poleg dejstva, da v večini primerov asimptomatska hipoCa novorojenčka sčasoma spontano izzveni, ima lahko škodljive učinke na srčnožilni sistem in osrednje živčevje, zato je zdravljenje potrebno. Pri vsakem novorojenčku z dejavniki tveganja je potrebno preveriti raven serumskega in ioniziranega kalcija, saj je zdravljenje hipoCa dostopno in večinoma učinkovito. Ker je večina vzrokov prehodnih, se trajanje zdravljenja spreminja glede na vzrok; pri zgodnji hipoCa običajno zadošča nadomeščanje Ca 2 ali 3 dni, medtem ko je dolgotrajnejše zdravljenje potrebno v primerih malabsorpcije, hipovitaminoze D ali hipoparatiroidizma. Skladno s temi načeli so bili zdravljeni tudi novorojenčki s hipoCa v tej raziskavi. Glede na rezultate raziskav, ki prikazujejo vsesplošno pomanjkanje vitamina D v populaciji, bi bilo smiselno razmisliti o profilaktičnem zdravljenju, ki je že uvedeno pri novorojenčkih, tudi v nosečnosti.

Pričujoča študija ima več omejitev. Vzorec preiskovancev je majhen, in ker je šlo za retrospektivno študijo, so nekateri podatki pomanjkljivi. Navedeno je otežilo analizo vseh možnih dejavnikov, ki povzročajo oz. vplivajo na razvoj hipoCa, zlasti analizo povezav med nizkimi vrednostmi vitamina D pri novorojenčkih in njihovih materah. Na podlagi dejstva, da se nekateri novorojenčki s hipokalcemijo zdravijo tudi na drugih oddelkih za intenzivno terapijo in nego, nismo mogli izračunati pojavnosti hipokalcemije v novorojenčkovem obdobju za celotno Slovenijo. Vseeno pa je raziskava pomembna, saj predstavlja pregled dejavnikov tveganja za razvoj hipoCa pri novorojenčkih v slovenskem prostoru

in dodatno potrjuje potrebo po uvedbi profilaktičnega zdravljenja z vitaminom D že v nosečnosti.

## 5. Zaključki

Neonatalna hipoCa je redko klinično stanje novorojenčkov, obravnavanih na KONEO. Med dejavniki tveganja so bili v naši raziskavi v ospredju sepsa,

prisotnost gestacijskega diabetesa pri materah, nedonošenost in pomanjkanje vitamina D. Naše ugotovitve podpirajo hipotezo, da je nizka raven vitamina D pri novorojenčkih lahko povezana z razvojem hipoPTH in posledične hipoCa. Rezultati naše raziskave nakazujejo, da bi bilo potrebno sprejeti smernice za profilaktično zdravljenje nosečnic z vitaminom D.

## Literatura

1. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics*. 2012 Jun;129(6):e1461–7.
2. Cho WI, Yu HW, Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, et al. Clinical and laboratory characteristics of neonatal hypocalcemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jun;20(2):86–91.
3. Tuchman S. Disorders of mineral metabolism in the newborn. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(2):133–41.
4. Salles JP. Bone metabolism during pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun;77(2):163–8.
5. Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015 Nov;91(11):623–8.
6. Soltirovska Šalomon A. Motnje v presnovi kalcija in fosforja pri novorojenčkih. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje pri novorojenčku. Ljubljana: Pediatrična klinika; 2016. (Zbirka Poglavlja iz neonatologije; letn. 7,2). p. 231–247.
7. Abrams S. Neonatal hypocalcemia. UpToDate [cited 2016 Jun 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia>.
8. Namgung R, Tsang RC. Neonatal calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. In: Polin RA Fox WW. *Fetal and Neonatal physiology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011.
9. Singhi SC, Singh J, Prasad R. Hypocalcaemia in a paediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2003 Oct;49(5):298–302.
10. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Nov;47(10):1264–9.
11. Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, Tolley EA. Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med*. 1990 Sep;18(9):921–8.
12. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e95204.
13. Dias CR, Leite HP, Nogueira PC, Brunow de Carvalho W. Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):810–5.
14. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2010 Oct;77(10):1123–8.
15. Rigo J, Mohamed MJ, Curtis M. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Martin R, Fanaroff A, Walsh M, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. 9th ed. St. Louis: Mosby; 2011.
16. Canaff L, Hendy GN. Calcium-sensing receptor gene transcription is up-regulated by the proinflammatory cytokine, interleukin-1beta. Role of the NF-kappaB PATHWAY and kappaB elements. *J Biol Chem*. 2005 Apr;280(14):14177–88.
17. Canaff L, Zhou X, Hendy GN. The proinflammatory cytokine, interleukin-6, up-regulates calcium-sensing receptor gene transcription via Stat1/3 and Sp1/3. *J Biol Chem*. 2008 May;283(20):13586–600.
18. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care*. 2013 Jun;17(3):R106.
19. Khaledi N, Bahaeddini SM, Shariat M. Prevalence of maternal vitamin D deficiency in neonates with delayed hypocalcaemia. *Acta Med Iran*. 2012;50(11):740–5.
20. Soltirovska Šalomon A, Benedik E, Bratanič B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D Status and Its Determinants in Healthy Slovenian Pregnant Women. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(2):96–103.
21. Högl W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;29(3):385–98.
22. Venkataraman PS, Wilson DA, Sheldon RE, Rao R, Parker MK. Effect of hypocalcemia on cardiac function in very-low-birth-weight preterm neonates: studies of blood ionized calcium, echocardiography, and cardiac effect of intravenous calcium therapy. *Pediatrics*. 1985 Oct;76(4):543–50.