

14 Streszczenie

„Ocena wpływu witamin K na gospodarkę wapniowo-fosforanową i mineralizację kośćca u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości”

Zespół witamin K (filochinon - K1, mencehinony -K2 oraz menadion-K3) od końca XIX wieku jest opisywany w kontekście procesów krzepnięcia krwi, a stosowanie witaminy K w profilaktyce choroby krwotocznej noworodków jest uznanym powszechnie standardem postępowania. Prace z ostatnich lat wskazują jednak, że rola witaminy K w organizmie jest znacznie większa i bardziej wszechstronna niż pierwotnie udowodniono. Związana jest bowiem z karboksylazą γ -glutamylową (GGCX) katalizującą produkcję białek zależnych od witaminy K, dla której jest kofaktorem. Białka Gla aktywowane przez GGCX są receptorami transbłonowymi, biorą udział w procesach krzepnięcia krwi i mineralizacji kości. Występują w moczach, krwi, blaszkach miażdżycowych, płucach, nerkach, układzie nerwowym, zębinie i kościach.

W tkance kostnej witamina K2 aktywuje osteokalcynę, odpowiada za jej karboksylację oraz wiązanie z hydroksyapatytem macierzy kostnej. Jest kofaktorem w procesie potranlacyjnej aktywacji tego głównego białka kościotwórczego i stabilizatora macierzy kostnej oraz białka macierzy Gla i białka S. Wpływa ponadto na komórki kości: stymuluje różnicowanie osteoblastów i chroni je przed apoptozą, z drugiej strony hamuje ekspresję RANKL i zwiększa osteoprotegeryny co zmniejsza tworzenie osteoklastów, promuje ich apoptozę. Biorąc pod uwagę jej znaczenie w procesach przebudowy tkanki kostnej wprowadzono witaminę K, w połączeniu z witaminą D, do profilaktyki i leczenia osteoporozy wieku dojrzałego.

Osteoporoza jest chorobą metaboliczną kości, która przebiega ze zmniejszoną gęstością mineralną kości i zwiększonym ryzykiem złamań kości. Wyróżnia się osteoporozę pomenopauzalną, inwolucyjną, wtórną w przebiegu chorób przewlekłych oraz osteoporozę wieku rozwojowego. U dzieci i młodzieży osteoporoza ma najczęściej charakter wtórny. Pierwotna idiopatyczna osteoporoza młodzieńcza jest rozpoznawana rzadko, najczęściej w przebiegu wrodzonej łamliwości kości. W wieku rozwojowym niskoenergetyczne złamania kości i kręgow mogą być, podobnie jak u dorosłych, objawem osteoporozy, ale znacznie częściej mają charakter urazowy, wysokoenergetyczny. Częstość występowania złamań kości

u dzieci i młodzieży jest szacowana na 12-36/1000 rocznie i zależy od wieku, płci, rejonu geograficznego, pory roku, statusu społeczno-ekonomicznego. Ryzyko złamania kości u chłopców w wieku 0-16 lat wynosi 42-64%, u dziewcząt: 27-40%. Najczęściej złamania dotyczą kości kończyny górnej, stanowią 65% wszystkich złamań. W etiologii złamań brane są pod uwagę czynniki genetyczne, środowiskowe, w tym przejściowe stany niedoborowe, szczególnie w okresach intensywnego wzrastania.

Liczne badania w populacji dorosłych wskazują na fakt, że stężenie witaminy K koreluje ujemnie z ryzykiem rozwoju osteoporozy i złamaniami kości, nie wpływa natomiast na gęstość mineralną kości, doniesień dotyczących związku pomiędzy witaminą K, a złamaniami kości w populacji dzieci i młodzieży jest niewiele. Dlatego podjęto badania, których celem było uzyskanie odpowiedzi na pytania:

1. Jakie stężenie witaminy K2 w wieku rozwojowym można uznać za prawidłowe?
2. Czy stężenie witaminy K2 u dzieci ze złamaniami kości różni się w sposób istotny statystycznie od stężenia witaminy K2 u dzieci zdrowych (grupa odniesienia)?
3. Czy witamina K2 wpływa na gospodarkę wapniowo-fosforanową i mineralizację kośćca w badanej grupie?
4. Jaki jest wpływ stężenia witaminy K2 na występowanie złamań u dzieci i młodzieży?

Uzyskanie odpowiedzi na wymienione pytania może przyczynić się do wyjaśnienia problemu stosowania witaminy K2, łącznie z witaminą D, w profilaktyce złamań kości u dzieci i młodzieży.

Grupę badaną stanowiło 145 pacjentów Kliniki Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w wieku 5-17 lat. U 77/145 stwierdzono co najmniej dwa przebyte złamania kości długich, 68 pozostałych stanowiło grupę odniesienia. Dzieci i młodzież ze złamaniami kości w dalszych etapach badania podzielono na dwie grupy – tylko ze złamaniami kości 48/145 oraz z wrodzoną łamliwością kości 29/145 dzieci.

U wszystkich dzieci wykonano podstawowe badania gospodarki wapniowo-fosforanowej zgodnie z przyjętymi metodami. Oceniono stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D, 25OHD, oraz osteoprotegeryny metodą ELISA. Osteokalcyna była oznaczana metodą chemiluminescencji, a metoda immunoenzymatyczna ELISA z użyciem zestawu firmy SunRedBio (Shanghai, Chiny) została wykorzystana do oznaczenia stężenia witaminy K2.

W całej badanej grupie wykonano badanie densytometryczne kośćca metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA – dual X-ray absorpcjometri) w dwóch projekcjach: TBLH (total body less head) - całego ciała z wykluczeniem głowy oraz SPINE - odcinka

łędźwiowego kręgosłupa. Oceniono gęstość mineralną kości, BMD (body mass density), oraz wskaźnik Z-score. Z-score, odniesienie do grupy takiej samej pod względem płci i wieku, poniżej -2.0 upoważniało do rozpoznania małej masy kostnej. Wartość wskaźnika Z-score w jednej z projekcji, TBLH lub SPINE, oraz co najmniej dwa złamania kości długich u dzieci do 10 roku życia lub 3 złamania do 19 roku życia lub/i złamanie kręgu bez urazu były podstawą rozpoznania osteoporozy, co zgodne jest ze stanowiskiem Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej, ISDC.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie R, wersja 4.0.1.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/116/17/KE.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że dzieci ze złamaniami kości długich w wywiadzie nie różniły się pod względem rozwoju somatycznego od dzieci zdrowych, natomiast pacjenci z wrodzoną łamliwością kości mieli istotnie niższą średnią wysokość i masę ciała.

Stężenie witaminy K₂ u 50% dzieci zdrowych mieściło się w granicach 1,20-5,40 ng/ml, a po wyłączeniu 20% dzieci o skrajnych stężeniach poziom u pozostałych 80% wynosił 0,90-12,46 ng/ml. Wartości te uznano za prawidłowe w badanej grupie dzieci. Stężenie witaminy K u dzieci uznanych za zdrowe i ze złamaniami kości, w tym z wrodzoną łamliwością kości, nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Oznacza to, że stężenie witaminy K₂ nie ma związku ze złamaniami kości w badanej populacji.

W całej badanej grupie dzieci i młodzieży oraz w trzech wyróżnionych podgrupach średnie stężenia parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej mieściły się w zakresie wartości referencyjnych z wyjątkiem stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D (25OHD). U dzieci z grupy odniesienia, bez złamań kości, średnie stężenie 25OHD znajdowało się poniżej wartości zalecanych, czyli >30 ng/ml. Największe średnie stężenie, w granicach zalecanych, 37,77ng/ml stwierdzono u dzieci z wrodzoną łamliwością kości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy witaminą K₂, a podstawowymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej.

W zakresie markerów obrotu kostnego wykazano, że średnie stężenia osteoklacyiny w całej badanej populacji oraz we wszystkich podgrupach mieściło się powyżej zakresu referencyjnego metody, natomiast osteoprotegeryny nie przekraczało wartości referencyjnych metody.

W całej grupie ocenianych dzieci oraz we wszystkich podgrupach: ze złamaniami kości i z wrodzoną łamliwością kości wykazano silnie dodatnią korelację pomiędzy witaminą K2, a osteoprotegeryną.

U dzieci i młodzieży z co najmniej dwoma złamaniami kości w wywiadzie wskaźnik Z-score badania densytometrycznego zarówno w programie TBLH jak i spine mieścił się w zakresie niskiej masy kostnej, czyli w granicach powyżej -2.0. W tej grupie nie było zatem pacjentów z osteoporozą. Gęstość mineralna kości była najniższa u dzieci z wrodzoną łamliwością kości: średnia wartość Z-score w programie TBLH wynosiła -2,58 a w opcji spine średnie Z-score to -2,6. Nie wykazano związku pomiędzy stężeniem witaminy K a gęstością mineralną kości zarówno w całej grupie badanej jak i w poszczególnych podgrupach.

Analizując przebyte złamania kości oraz potencjalny wpływ witaminy K na ich występowanie w całej badanej grupie dzieci i młodzieży oraz wyróżnionych podgrupach nie wykazano związku pomiędzy stężeniem witaminy K, a występowaniem złamań kości.

Podsumowując uzyskane wyniki badań stwierdzono, że w badanej grupie dzieci i młodzieży nie wykazano niedoboru witaminy K pomimo przebytych złamań kości. Jest to przesłanką do uznania, że stosowana w profilaktyce złamań witamina D jest wystarczająca do zapobiegania złamaniom kości w tej grupie wiekowej i nie musi być rozszerzana o stosowanie witaminy K.

Wnioski.

1. Stężenie witaminy K2 oceniane metodą Elisa w badanej grupie dzieci i młodzieży mieściło się w przedziale 0,90- 12,46 ng/ml. Można je uznać za wartości referencyjne dla populacji wieku rozwojowego.
2. Stężenie witaminy K2 w badanej grupie nie ma istotnego wpływu na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i gęstość mineralną kości.
3. Złamania kości u dzieci i młodzieży rzadko są objawem osteoporozy wieku rozwojowego, a zatem witamina K2 nie jest wskazana w profilaktyce i leczeniu złamań w tej grupie wiekowej.
4. Wrodzona łamliwość kości, jako genetycznie uwarunkowana choroba przebiegająca ze zwiększoną podatnością na złamania i małą masą kostną, nie jest wskazaniem do suplementacji witaminą K2.