

PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

Niedobór witaminy K u niemowląt chorych na mukowiscydozę

Vitamin K deficiency in infants with cystic fibrosis

PATRYCJA KRZYŻANOWSKA^{1, A-G}, ALEKSANDRA LISOWSKA^{1, A, B, E, G}, HALINA WOŚ^{2, B, E}, MARIA TRAWIŃSKA-BARTNICKA^{3, B, E}, LYUDMYLA BOBER^{4, B, E}, NATALIYA ROHOVYK^{4, B, E}, MARTA RACHEL^{5, B, E}, JAROSŁAW WALKOWIAK^{1, A, B, D-G}

¹ Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Cichy

² Klinika Pediatrii Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Halina Woś

³ Poradnia Leczenia Mukowiscydozy w Gdańsku

Kierownik: dr n. med. Maria Trawińska-Bartnicka

⁴ Lviv Cystic Fibrosis Centre

Kierownik: Ludmyla Bober

⁵ Poradnia Mukowiscydozy w Rzeszowie

Kierownik: dr Marta Rachel

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Wstęp. Brak jest danych klinicznych opisujących zasoby ustrojowe witaminy K w najmłodszej grupie wiekowej pacjentów z mukowiscydozą (CF). Dlatego też celem badania była ocena zasobów ustrojowych powyższej witaminy u niemowląt w wieku do 7 miesięcy.

Materiał i metody. Badaniem objęto 20 niemowląt otrzymujących i nieotrzymujących witaminę K. U wszystkich pacjentów oceniono stężenie niekarboksylowanej protrombiny (PIVKA-II) jako markera niedoboru witaminy K.

Wyniki. U 8 (40%) niemowląt z CF stwierdzono patologiczne stężenie PIVKA-II. Niedobór witaminy K wykazano u 4 (30,7%) oraz 4 (57,1%) badanych odpowiednio otrzymujących i nieotrzymujących witaminę K. Największy niedobór witaminy K (PIVKA-II = 190,4 ng/ml) stwierdzono u pacjenta, u którego zastosowano dawkę suplementacyjną 0,7 mg/tydz.

Wnioski. Niedobór witaminy K jest częsty u niemowląt z CF i może pojawiać się pomimo stosowanej suplementacji.

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, witamina K, niekarboksylowana protrombina.

Summary Background. There are no clinical data clearly describing vitamin K status in the youngest age group patients with CF. Therefore, in the present study we aimed to assess body resources of vitamin K in infants aged up to 7 months.

Material and methods. The study comprised 20 CF infants receiving and not receiving vitamin K supplementation. In all subjects, the concentration of the undercarboxylated prothrombin (PIVKA-II), as a marker of vitamin K deficiency, was determined.

Results. PIVKA-II concentrations were pathological in 8 (40%) CF infants. Vitamin K deficiency was found in 4 (30.7%) and 4 (57.1%) patients with CF receiving and not receiving vitamin K supplementation respectively. The subject with the most severe vitamin deficit (PIVKA-II = 190.4 ng/dl) took the dose of 0.7 mg/week.

Conclusion. Vitamin K deficiency is frequent in CF infants and may also appear in those receiving vitamin K supplementation.

Key words: cystic fibrosis, vitamin K, undercarboxylated prothrombin.

Wstęp

Mukowiscydoza (*cystic fibrosis* – CF) jest najczęstszą wśród rasy kaukaskiej chorobą monogenową dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [1, 2]. Z danych literaturowych wynika,

że większość niemowląt z CF rozwija niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki już w wczesnym okresie życia [3, 4]. Prowadzi to do zaburzeń wchłaniania tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy K [5].

Witamina K spełnia funkcję kofaktora post-translacyjnej karboksylacji białek, w których reszty kwasu glutaminowego zostają przekształcone do reszt kwasu γ -karboksylglutaminowego, mającego zdolność wiązania wapnia, niezbędnego do funkcji tych białek [6, 7]. W przypadku niedoboru witaminy K powstają tzw. proteiny indukowane jej niedoborem (*proteins induced by vitamin K absence* – PIVKA), które występują w formie niekarboksylowanej i nie spełniają swojej biologicznej roli [8]. Niekarboksylowana forma protrombiny zwana PIVKA-II (*prothrombin in vitamin K absence*), należąca do grupy powyższych białek, stanowi istotny biochemicznie marker niedoboru witaminy K [9].

Ze względu na brak danych literaturowych dotyczących zasobów ustrojowych witaminy K w grupie najmłodszych pacjentów, celem pracy była ocena zasobów ustrojowych tej witaminy u niemowląt z CF w wieku do 7 miesięcy.

Materiał i metody

Badaniem objęto 20 niemowląt z CF w wieku od 2 do 7 miesięcy, otrzymujących ($n = 13$) i nieotrzymujących ($n = 7$) witaminy K. Rozpoznanie postawione zostało na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego, podwyższonego stężenia chlorków w pocie (próba potowa wg Gibsona i Cooke'a) oraz analizy genu *CFTR*. Rozkład genotypów w badanej grupie pacjentów przedstawiał się następująco: F508del/F508del ($n = 5$), F508del/- ($n = 7$), F508del/CFTRdel2,3(21kb) ($n = 3$), F508del/2184insA ($n = 1$), F508del/1717-1G-A ($n = 1$), F508del/F1286C ($n = 1$), 2183AA>A/- ($n = 1$), CFTRdel2,3(21kb)/Y1092X ($n = 1$). Od chwili rozpoznania CF do przeprowadzenia badania minęło co najmniej 6 miesięcy. Kliniczną charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1.

U żadnego z niemowląt nie stwierdzono kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa*. Ciężką niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki (stężenie elastazy $< 100 \mu\text{g/g}$ stolca) stwierdzono u 18 badanych (90%), podczas gdy 2 pacjentów (10%) było wydolnych trzustkowo.

U wszystkich badanych dokonano oceny stężenia PIVKA-II w metodzie immunoenzymatycznej (Roche Diagnostic, Polska). Osocze pacjentów inkubowano z mysimi przeciwciałami monoklonalnymi swoistymi dla niekarboksylowanej protrombiny, opłaszczonymi na studzienkach reakcyjnych płytki. W kolejnych etapach dodawano koniugat zawierający znakowane peroksydazą chrzanową przeciwciała królicze przeciw PIVKA-II, roztwór ortofenylo-diaminy, stanowiący substrat dla reakcji enzymatycznej oraz roztwór stopujący reakcję. Absorbancję odczytywano przy długości fali 492 nm. Stężenie PIVKA-II w osoczu pacjentów określono z krzywej standardowej zależności absorbancji od stężenia. Za punkt odcięcia przyjęto wartość 2 ng/ml. Większe stężenie uznano za równoznaczne z niedoborem witaminy K.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

U 8 (40%) niemowląt z CF stwierdzono patologiczne stężenie PIVKA-II mieszczące się w zakresie od 2,5 do 190,4 ng/ml ($X_{\text{sr}} \pm \text{SD}$: $34,7 \pm 65,8$; mediana: 3,8). U pozostałych 12 (60%) badanych zasoby ustrojowe witaminy K były prawidłowe. W grupie niemowląt z CF nieotrzymujących witaminy K w 4 (57,1%) przypadkach wykazano nieprawidłowe stężenia PIVKA-II w zakresie od 3,1 do 59,1 ng/ml ($X_{\text{sr}} \pm \text{SD}$: $17,4 \pm 27,8$; mediana: 3,8). Z kolei w grupie badanych otrzymujących witaminę K w dawce od 0,175 do 5 mg/tydz. u 4 (30,7%) pacjentów odnotowano patologiczne stężenia PIVKA-II ($X_{\text{sr}} \pm \text{SD}$: $51,9 \pm 92,5$; mediana: 7,3). Największy niedobór witaminy K (PIVKA-II – 190,4 ng/ml) stwierdzono u pacjenta, który otrzymywał witaminę K w dawce 0,7 mg/tydz.

Dyskusja

Brak jest danych literaturowych, które oceniałyby zasoby ustrojowe witaminy K u niemowląt chorych na

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy

	Mediana	1 kw. do 3 kw.
Standaryzowana wysokość ciała	-0,50	-2,73–0,66
Standaryzowana masa ciała	-1,26	-1,81– -0,71
Dawka witaminy K [mg/tydz.]	0,70	0–2,8
Dawka witaminy K [mg/kg/tydz.]	0,1	0–0,4
Liczba hospitalizacji	1	1–2
Stężenie chlorków w pocie [mmol/l]	92	62,5–109,2

$$\text{Wartość standaryzowana (Z-score)} = \frac{X_{\text{bad.}} - X_{\text{sr.}}}{\text{SD}}$$

gdzie:

$X_{\text{bad.}}$ – wartość wysokości (masy) ciała u badanej osoby,

$X_{\text{sr.}}$ – wartość średnia wysokości (masy) ciała w populacji w danej klasie wieku,

SD – odchylenie standardowe wysokości (masy ciała) w populacji w danej klasie wieku.

CF. Opublikowane wyniki dotyczą głównie starszych chorych (średnia ≥ 10 lat) [8–11]. Dlatego też celem analizy była ocena częstości występowania niedoborów witaminy K w najmłodszej grupie pacjentów.

Z przeprowadzonego badania wynika, że nieprawidłowe zasoby ustrojowe witaminy K mogą pojawić się już w okresie niemowlęcym. U 8 (40%) pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących witaminę K, stwierdzono patologiczne stężenia PIVKA-II mieszczące się w zakresie od 2,5 do 190,4 ng/ml. Sokol i wsp. w badaniach przeprowadzonych u 36 niemowląt nie wykryli ani jednego przypadku niedoboru powyższej witaminy. Na podstawie uzyskanych wyników wywnioskowali, iż suplementacja witaminą K w tym okresie życia nie jest konieczna, dopóki nie zostanie włączona antybiotykoterapia, która redukuje florę bakteryjną jelit, odpowiedzialną za produkcję tej witaminy [14]. Jednakże,

w przeprowadzonym przez nas badaniu niedobór witaminy K pojawił się u 4 (30,7%) niemowląt z CF, pomimo zastosowanej suplementacji (0,7–5 mg/tydz.). Dostępne dane literaturowe sugerują, że dawka suplementacyjna witaminy K u niemowląt z CF powinna mieścić się w granicach 0,3–0,5 mg/dzień [15]. Jak wykazano, nawet większa dawka suplementacyjna (5 mg/tydz.), nie zabezpieczyła prawidłowych zasobów ustrojowych witaminy K.

Wnioski

Niedobór witaminy K występuje u chorych na CF już w okresie niemowlęcym i może pojawić się pomimo stosowanej suplementacji. Konieczne jest zatem wczesne monitorowanie niedoborów witaminy K i indywidualne dobieranie dawki.

Piśmiennictwo

1. Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D, i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. *Stand Med* 2009; 6: 352–378.
2. McKay KO. Cystic fibrosis: benefits and clinical outcome. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 544–555.
3. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 348–354.
4. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 199–201.
5. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 107–114.
6. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulayak K, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007; 109: 3279–3283.
7. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr* 2001; 138: 851–855.
8. Mager DR, McGee PL, Furuya KN, Roberts EA. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 71–76.
9. Watanabe K, Naraki T, Iwasaki Y. Method of determination of PIVKA. *Biotechnol Adv* 1997; 15: 259.
10. Mosler K, Von Kries R, Vermeer C, et al. Assessment of vitamin K deficiency in CF – how much sophistication is useful? *J Cyst Fibros* 2003; 2: 91–96.
11. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr* 2001; 138: 851–855.
12. Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 378–382.
13. de Montalembert M, Lenoir G, Saint-Raymond A, et al. Increased PIVKA-II concentrations in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 180–181.
14. Sokol RJ, Reardon MC, Accurso AJ, et al. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1064–1071.
15. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 574–581.

Adres do korespondencji:

Lek. Patrycja Krzyżanowska

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

I Katedra Pediatrii UM

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

Tel.: 609 072-709

E-mail: p.krzyzanowska@tlen.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.03.2011 r.

Po recenzji: 4.04.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 11.04.2011 r.