

Lek. Iwona Artemiuk

**Ocena metabolizmu tkanki kostnej
u dzieci
z hiperkalciurią idiopatyczną**

(streszczenie)

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: dr hab. n. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

„Ocena metabolizmu tkanki kostnej u dzieci z hiperkalciurią idiopatyczną”

Streszczenie

Hiperkalciuria idiopatyczna (HI) to nieprawidłowość metaboliczna, o niewielkiej symptomatyce, która może stwarzać zagrożenie rozwojem kamicy układu moczowego i obniżeniem gęstości mineralnej kości u części dzieci.

W dobie powszechnej suplementacji witaminy D, pojawiło się pytanie czy takie działanie nie zwiększy wydalania wapnia i ryzyka kamicy u dzieci z HI. Dotychczas nie zostały ustalone zasady postępowania mające na celu zapobieganie redukcji tkanki kostnej w tej grupie dzieci. Nie posiadamy także aktualnych zaleceń dotyczących bezpiecznej dawki witaminy D stosowanej w tej grupie chorych.

Nieznane są również mechanizmy, które prowadzą do obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci z HI. Ocena markerów metabolizmu kostnego może okazać się pomocną w ustaleniu, który z aktywatorów lub inhibitorów tworzenia kości ma istotny wpływ na ten proces.

Celem pracy była:

1. Ocena gęstości mineralnej kości u dzieci z HI.
2. Ocena markerów biochemicznych metabolizmu kostnego u dzieci z HI.
3. Ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci z HI.
4. Ocena wpływu witaminy D₃ (suplementacja i spożycie) na gęstość mineralną kości i wybrane parametry biochemiczne metabolizmu wapniowo-fosforanowego u dzieci z HI.
5. Ocena bezpieczeństwa suplementacji witaminy D₃ u dzieci z HI.

Spośród 120 pacjentów z HI, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii w latach 2013–2015 badaniem objęłam 47 dzieci (22 chłopców, 25 dziewcząt) w wieku od 5 do 18 lat (średnia wieku $9,47 \pm 3,73$ lat). Wszystkie badane dzieci pozostawały na diecie normowapniowej, bez suplementacji witaminy D₃.

Grupę kontrolną stanowiło 33 zdrowych dzieci (14 chłopców, 19 dziewcząt) w średnim wieku $10,88 \pm 3,28$ lat.

Badanie przeprowadzono w dwóch etapach.

➤ **W pierwszym etapie:**

Przeprowadziłam badanie przekrojowe u 47 pacjentów z hiperkalciurią idiopatyczną (GB) i 33 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej (GK). U wszystkich dzieci wykonałam badanie densytometryczne kości i zbadalam stężenia wybranych parametrów biochemicznych oceniających metabolizm wapniowo-fosforanowy.

➤ **W drugim etapie:**

Rocznej obserwacji poddałam 38 pacjentów, u których oceniłam wpływ spożycia witaminy D₃ pochodzącej z suplementacji i diety, na gęstość mineralną kości i parametry biochemiczne przemian kostnych. Dzieci z HI, bez wywiadu kamiczego otrzymywały witaminę D₃ w dawce 400 j.m. na dobę. Dzieci z kamicą lub dodatnim wywiadem kamiczym w rodzinie, pozostawiłam bez suplementacji.

U wszystkich badanych pacjentów analizowałam gęstość mineralną kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4 BMD) i całego ciała (TB BMD) przedstawioną w postaci Z-score; w surowicy krwi oceniałam stężenie wapnia (Ca), fosforu nieorganicznego (P), aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP), stężenie natywnego parathormonu (iPTH), sklerostyny, osteokalcyny, sRANKL, osteoprotegeryny, FGF-23 (w osoczu krwi), 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃. W dobowej zbiorce i porcji moczu analizowałam wydalanie wapnia, fosforanów, kreatyniny, z oceną wskaźników krystalizacji.

Zachowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci z hiperkalciurią idiopatyczną analizowałam dzieląc grupę badaną ze względu na: obniżoną (OGMK) i prawidłową (PGMK) gęstość mineralną kości, płęć, występowanie (K) lub brak kamicy (BK) oraz obniżony (OD) i optymalny poziom witaminy D₃ (PD).

W pierwszym etapie badania obniżenie gęstości mineralnej kości tj. < -1,0 BMD Z-score w jednej z projekcji, stwierdziłam u 15/47 (31,9%) dzieci z HI. w zakresie L1-L4 BMD Z-score u 14 (29,8%), w TB BMD Z-score u 7 (14,9%). W obu projekcjach obniżenie gęstości mineralnej kości stwierdziłam u 6 (13%) dzieci. Obserwowałam istotnie niższą średnią gęstość mineralną kości w zakresie L1-L4 BMD Z-score u dzieci z HI w stosunku do dzieci z grupy kontrolnej (-0,18±1,2 vs 0,39±0,97; p<0,05, odpowiednio).

U dzieci z HI stwierdziłam istotnie niższe średnie stężenie sklerostyny (2.73±0.57 vs 3.26±0.83 ng/ml: p<0,05) i istotnie wyższe średnie stężenie 1,25(OH)₂D₃ w porównaniu do grupy kontrolnej [59.20 (48.7:75.4) vs 29.2 (26.9:42.1) pg/ml: p<0.05].

Dzieci z HI i obniżoną gęstością mineralną kości (OGMK) były istotnie starsze od dzieci z prawidłową gęstością mineralną kości (PGMK) ($11,41 \pm 3,05$ vs $8,57 \pm 3,72$; $p < 0,05$, odpowiednio). Stwierdziłam ujemną korelację wieku i TB BMD Z-score u dzieci w grupie badanej ($r = -0,56$; $p < 0,05$). U dzieci z HI i obniżeniem gęstości mineralnej kości (OGMK) stwierdziłam wyższe średnie stężenie osteokalcyny [$186,01(127,6;235,9)$ vs $124,18(103,9;155,7)$ ng/ml; $p = 0,06$] oraz istotnie niższe średnie stężenie FGF-23 ($37,4 \pm 19,5$ vs $70,0 \pm 64,5$ pg/ml; $p < 0,05$) i 25OHD_3 ($14,5 \pm 4,85$ vs $20 \pm 7,0$ ng/ml; $p < 0,01$) niż u dzieci z HI i prawidłową gęstością mineralną kości (PGMK). W grupie badanej stwierdziłam dodatnią korelację między L1-L4 BMD Z-score a średnim stężeniem 25OHD_3 ($r = 0,33$; $p < 0,05$). W podgrupie z OGMK dominowała płeć żeńska (5 chłopców, 10 dziewczynek). Kamice obserwowałam istotnie częściej u dzieci z OGMK (2 chłopców, 8 dziewczynek) niż w podgrupie z PGMK (9 chłopców, 3 dziewczynki) (Chi^2 ; $p < 0,01$). U chłopców z HI i OGMK stwierdziłam istotnie wyższe średnie stężenie osteokalcyny [$235,85(188,7;418,3)$ vs $126,2(101,7;158)$ ng/ml; $p < 0,01$). U obu płci stwierdziłam istotnie niższe średnie stężenie 25OHD_3 (chłopcy: $13,9 \pm 3,9$ vs $20,1 \pm 6,6$ ng/ml; $p < 0,05$; dziewczynki: $14,7 \pm 5,4$ vs $19,8 \pm 7,7$ ng/ml; $p < 0,05$) w stosunku do dzieci z PGMK. Dziewczynki z HI i OGMK były istotnie starsze od dziewczynek z PGMK ($11,7 \pm 3,1$ vs $8,6 \pm 3,9$; $p < 0,05$).

Metodą regresji logistycznej ustaliłam, że starszy wiek [OR 1.295 (CI 95% 1,028÷1,632)], wyższe stężenie osteokalcyny [OR 1.014 (CI 95% 1,001÷1,027)] oraz niższe stężenie witaminy D_3 [OR 0,788 (CI 95% 0,647÷0,96)] w surowicy krwi, charakteryzują dzieci z HI i obniżoną gęstością mineralną kości.

Stwierdziłam pewne różnice w zachowaniu się parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w zależności od płci. U chłopców w grupie badanej stwierdziłam dodatnią korelację średniego stężenia sklerostyny ze średnim stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, u dziewczynek natomiast ujemną ($r = 0,45$; $p < 0,05$; $r = -0,54$; $p < 0,05$, odpowiednio). W grupie badanej obserwowałam istotnie wyższe stężenie sRANKL u dziewczynek w stosunku do chłopców.

U 22/47 (46,8%) dzieci z HI stwierdziłam występowanie kamicy nerkowej (K), a u 10/22 (45,4%) z nich, obserwowałam obniżenie gęstości mineralnej kości (przynajmniej w jednej z projekcji). U dzieci w grupie K stwierdziłam istotnie niższą gęstość mineralną kości w zakresie L1-L4 i TB BMD Z-score w stosunku do dzieci w grupie BK ($-0,50 \pm 1,16$ vs $0,10 \pm 1,2$; $-0,03 \pm 1,32$ vs $1,18 \pm 1,18$; $p < 0,05$, odpowiednio). Dzieci z kamicy były istotnie starsze od dzieci bez kamicy ($10,56 \pm 3,7$ vs $8,52 \pm 3,58$; $p < 0,05$).

W grupie badanej poziom witaminy D₃ < 20 ng/ml stwierdziłam u 32/47 dzieci (68%), w grupie kontrolnej – u 17/33 (51,5%) badanych (NS). W wyniku regresji logistycznej stwierdziłam, że istnieje ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej gęstości mineralnej kości w zakresie L1–L4 BMD u dzieci ze stężeniem witaminy D₃>20 ng/ml, niż u dzieci ze stężeniem witaminy D₃<20 ng/ml [OR 2,37 (CI 95% 1,174÷4,77)].

W wyniku rocznej obserwacji u dzieci otrzymujących suplementację witaminy D₃ w dawce 400j.m/dobę (grupa D) istotnie wzrósł jej poziom w stosunku do dzieci, które witaminę D₃ otrzymywały wyłącznie w diecie (grupa ND) (D: 18,13 vs 24,40 ng/ml; ND: 19,36 vs 20,63 ng/ml; p<0,01). W obu grupach (D i ND) nie stwierdziłam jednak poprawy w zakresie gęstości mineralnej kości w L1-L4 i TB BMD Z-score w okresie rocznej obserwacji. Podawanie witaminy D₃ nie wpłynęło istotnie na wydalanie wapnia z moczem, kalcemię oraz tworzenie nowych kamieni nerkowych. Kamienie nerkowe utworzyło 6/9 dzieci z nawrotową kamicą pozostających bez dodatkowej suplementacji witaminą D₃.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowałam następujące wnioski:

1. U 1/3 dzieci z HI stwierdza się obniżenie gęstości mineralnej kości przynajmniej w jednej z projekcji.
2. Dzieci z HI charakteryzują się niższym stężeniem sklerostyny oraz wyższym stężeniem 1,25(OH)₂D₃ w stosunku do dzieci zdrowych, a jedynie dziewczynki również wyższym stężeniem sRANKL.
3. Starszy wiek dzieci, wyższe stężenie osteokalcyny oraz niższe stężenie 25OHD₃ wydają się być czynnikami prognostycznymi obniżonej gęstości mineralnej kości u dzieci z HI. Dziewczynki z HI i kamicą układu moczowego wydają się być bardziej narażone na obniżoną gęstość mineralną kości.
4. Suplementacja witaminą D₃ w dawce 400 j.m/dobę wydaje się być niewystarczająca dla zatrzymania procesu obniżania gęstości mineralnej kości.
5. Suplementacja witaminą D₃ w dawce 400 j.m/dobę jest bezpieczna, nie wpływa na zwiększenie częstości tworzenia kamieni nerkowych, wzrost kalcemii i kalciurii u dzieci z HI.

Małgorzata Palińska-Tarnecka

Małgorzata Antemik