

Streszczenie w języku polskim

Przewlekła choroba nerek (CKD) stanowi poważny problem zdrowotny, podobnie jak powszechne powikłanie, jakim są zaburzenia mineralne i kostne określane mianem CKD-MBD. Upośledzona mineralizacja i nieprawidłowości w mikroarchitekturze kości wiążą się z obniżeniem jej wytrzymałości, co przekłada się na wzrost częstości złamań u chorych z CKD. Zaburzenia jakościowe i ilościowe tkanki kostnej mają negatywny wpływ na życie pacjentów, a ich leczenie, szczególnie w zaawansowanych stadiach CKD, jest ograniczone. Celem niniejszej rozprawy była kompleksowa ocena metabolizmu endogennej witaminy K (VK) poprzez pomiar stężenia VK1 (filochinon) oraz MK-4 i MK-7 (menachinony) w surowicy zdrowych zwierząt oraz w modelu CKD indukowanym chirurgiczną nefrektomią 5/6. W surowicy dokonano oceny stężenia białek zależnych od VK (VKDP), takich jak osteokalcyna (OC), jej forma nieukarboksylowana (Glu-OC) oraz nieukarboksylowane białko macierzy Gla (ucMGP). Na poziomie kości oznaczono obie formy OC: karboksylowaną (Gla-OC) i Glu-OC, a następnie dokonano oceny recyklingu VK poprzez analizę ekspresji genów – VKORC1, GG CX i UBIAD1. Uzyskane wyniki zestawiono z pomiarami densytometrycznymi w celu ustalenia związku między VKDP a stanem mineralnym kości. Analiza metabolizmu endogennej witaminy K wykazała obniżone stężenie VK1, któremu towarzyszył wzrost MK-4 i MK-7 w surowicy szczurów z CKD, co świadczy o wzmożonej konwersji VK1 do postaci menachinonów. Wzrost stężenia całkowitej OC jest spowodowany jej kumulacją we krwi szczurów z CKD, natomiast zwiększone stężenie Glu-OC może być konsekwencją pobudzenia jej syntezy przez parathormon (PTH). Przeprowadzone badania udowodniły, że tkanka kostna posiada zestaw enzymów umożliwiający recykling witaminy K oraz konwersję VK1 do postaci menachinonów. Pomimo tego nie dochodzi do produkcji odpowiedniej ilości aktywnej formy osteokalcyny, co powoduje nieprawidłową mineralizację tkanki kostnej w przebiegu CKD. Analiza zależności występujących pomiędzy parametrami stanu mineralnego kości, ekspresją enzymów cyklu witaminy K i zależnych od niej białek uczestniczących w procesie mineralizacji wykazała, że przyczyną powyższych zaburzeń może być nadczynność przytarczyc i nasilanie przez PTH procesu osteoblastogenezy, w wyniku którego powstają niedojrzałe osteoblasty, niezdolne do produkcji odpowiedniej ilości aktywnej formy OC. Praktycznym aspektem powyższego badania jest obserwacja, że pomiar stężenia całkowitej OC i jej formy nieukarboksylowanej – Glu-OC w surowicy, które są powszechnie wykorzystywane jako markery niedoboru witaminy K, wydaje się mieć niewielkie zastosowanie w warunkach CKD, szczególnie przy współistnieniu nadczynności przytarczyc.