

8. STRESZCZENIE

8.1. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Osteoprotegeryna (OPG), ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa B (RANKL) i receptor aktywujący czynnik jądrowy kappa B (RANK) stanowią układ cytokin, który ma kluczowe znaczenie dla zdrowia szkieletu. Połączenie RANK z RANKL doprowadza do tworzenia nowych osteoklastów, zwiększenia aktywności dojrzałych postaci oraz przedłużenia przeżycia poprzez hamowanie ich apoptozy. OPG działa jak receptor pułapkowy, wiążąc się zarówno z rozpuszczalną, jak i związaną z komórką postacią RANK uniemożliwia połączenie RANK-RANKL. W konsekwencji OPG chroni szkielet przed nadmierną resorpcją kości poprzez zmniejszenie puli aktywnych osteoklastów. Zaburzenie równowagi układu przebiegające ze zwiększeniem stężenia RANKL lub obniżeniem stężenia OPG sprzyja aktywacji osteoklastów oraz promuje utratę masy kostnej. System ten ma kluczowe znaczenie dla układu kostnego, a jego zakłócenie wykryto w różnych chorobach metabolicznych kości. Poznanie czynników powodujących utratę masy kostnej oraz molekularnych mechanizmów wpływających na resorpcję kości ma na celu opracowanie metod umożliwiających monitorowanie metabolizmu kostnego oraz stwarza nowe możliwości przyczynowego leczenia niektórych zaburzeń.

Cele: Celem badania była próba ustalenia wartości referencyjnych dla OPG i sRANKL w surowicy krwi dzieci zdrowych, a także ocena czy układ ten może być użyteczny jako badanie przesiewowe u dzieci z zaburzeniami mineralizacji kośćca. Podjęto także analizę związku pomiędzy stężeniem osteoprotegeryny oraz liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa B a wybranymi objawami klinicznymi chorób metabolicznych kości, parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, wybranymi markerami obrotu kostnego oraz wynikami badania densytometrycznego w grupie dzieci z obniżeniem gęstości mineralnej kości oraz z wrodzoną łamliwością kości. Oceniono również zmiany stężenia tych cytokin i innych markerów obrotu kostnego oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej w trakcie leczenia pamidronianem sodu u dzieci z wrodzoną łamliwością kości (OI).

Materiały i metody: Badanie miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano historię chorób dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w latach 2010-2015. Ostatecznie analiza statystyczna objęła 209 pacjentów. Badana populacja została podzielona na trzy grupy: grupa kontrolna, do której

zakwalifikowano 56 zdrowych dzieci, grupa II z pierwotnymi zaburzeniami mineralizacji kośćca licząca 51 dzieci oraz grupa III (OI), do której zakwalifikowano 102 dzieci z wrodzoną łamliwością kości. U wszystkich dzieci przeprowadzono dokładną ocenę historii choroby z uwzględnieniem czynników wpływających na metabolizm kostny. Analizowano pomiary antropometryczne wykonane zgodnie z przyjętymi metodami, badania laboratoryjne gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz badanie densytometryczne kośćca metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) w opcjach Total Body Less Head (TBLH) i Spine z oceną wskaźnika Z-score. U wszystkich dzieci interpretowano stężenie OPG i sRANKL metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testów komercyjnych firmy Biomedica (BI-20402, BI-20422H). Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu statystycznego Statistica 13.3 (TIBCO, Palo Alto, USA).

Wyniki: W badanej populacji zdrowych dzieci i młodzieży stężenia w surowicy osteoprotegeryny (OPG) mieściły się w zakresach 3.15 – 4.90 pmol/l, stężenia rozpuszczalnej postaci liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy (sRANKL) wynosiły 0.20 – 0.60 pmol/l, natomiast stosunek OPG/RANKL 7.40 – 20.00. Stężenie osteoprotegeryny w surowicy krwi u dzieci z obniżeniem gęstości mineralnej kości oraz z wrodzoną łamliwością kości były wyższe w porównaniu z pacjentami zdrowymi. W przypadku dzieci z OI istotność statystyczną uzyskano zarówno w grupie dzieci przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami jak i u pacjentów po zakończonym cyklu leczenia w porównaniu z populacją zdrową. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy w stężeniach sRANKL oraz wskaźnika OPG/RANKL pomiędzy badanymi grupami a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie zmian w zakresie układu OPG/RANKL/RANKL w trakcie leczenia pamidronianem sodu ani u pacjentów ze złamaniami kości.

Wnioski: Obserwowane w analizowanej populacji zwiększenie stężenia OPG w wybranych chorobach metabolicznych kości w wieku rozwojowym wskazuje na jej ochronną rolę w procesie nadmiernej utraty masy kostnej. Oznaczanie tej cytokiny u dzieci z zaburzeniami mineralizacji kości może być użytecznym badaniem pomocniczym w ocenie metabolizmu kostnego w grupach ryzyka. OPG i sRANKL nie są dobrym wskaźnikiem do monitorowania zmian metabolizmu kostnego podczas leczenia antyresorpcyjnego, ani nie powinny być stosowane w ocenie ryzyka złamań kości niezależnie od ich etiologii.