

# OSTEOPROTEGERYNA I RANKL JAKO REGULATORY TEMPA OBROTU KOSTNEGO U DZIECI CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 29.09-1.10.2011

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, vol 13 (Suppl. 1).  
str 141-142

**P35**

## OSTEOPROTEGERYNA I RANKL JAKO REGULATORY TEMPA OBROTU KOSTNEGO U DZIECI CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

**Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Sands D., Chełchowska M., Laskowska-Kłita T.**

Instytut Matki i Dziecka

**Słowa kluczowe:** osteoprotegeryna, RANKL, obrót kostny, mukowiscydoza, dzieci

**Wstęp.** Mukowiscydoza (CF) jest wieloukładową chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Z piśmiennictwa wynika, że u większości dorosłych pacjentów chorujących na mukowiscydozę dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości i zwiększonej częstości złamań. Spowodowane jest to zaburzeniami w metabolizmie kostnym

dotyczącymi przede wszystkim nadmiernej resorpcji kości w stosunku do kościotworzenia. Całkowite tempo przebudowy kośćca zależy od równowagi pomiędzy ekspresją osteoprotegeryny (OPG) i liganda receptora aktywatora jądrowego czynnika kappaB (RANKL). Gdy równowaga ta przesunęła się w stronę OPG, przewagę uzyskują procesy kościotworzenia, natomiast gdy w stronę RANKL, przeważa resorpcja, co ostatecznie prowadzi do utraty masy kostnej. Zagadnienia dotyczące markerów obrotu kostnego, w tym osteoprotegeryny i receptora RANKL, nie były do tej pory systematycznie badane u pacjentów z mukowiscydozą.

**Cel.** Celem pracy była ocena procesów kościotworzenia i resorpcji kości z zastosowaniem biochemicznych markerów metabolizmu kostnego u dzieci chorych na mukowiscydozę.

**Materiał i metody.** Badaniami objęto 35 pacjentów (18 dziewcząt, 17 chłopców) w wieku 5-13 lat (średnia  $9.0 \pm 3.2$  lat) z potwierdzoną mukowiscydozą leczonych w Poradni Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Wszyscy pacjenci wykazywali objawy niewydolności trzustki, byli klinicznie stabilni i mieli zaleconą dietę suplementowaną preparatami wielowitaminowymi. Grupę kontrolną stanowiło 35 dzieci zdrowych (19 dziewcząt, 16 chłopców) w tym samym wieku (średnia  $8.9 \pm 2.8$  lat), u których nie stwierdzono chorób związanych z metabolizmem kostnym. Do badań biochemicznych pobierano krew od dzieci będących na czczo w godzinach rannych. W uzyskanej surowicy krwi oznaczano stężenie wapnia i fosforanów metodami kolorymetrycznymi, 25 hydroksywitaminy D metodą chemiluminescencyjną, a markerów metabolizmu kostnego (kostnej frakcji fosfatazy zasadowej – BALP, izoenzymu 5b winianoopornej kwaśnej fosfatazy – TRAP5b, OPG i RANKL) metodami immunoenzymatycznymi.

**Wyniki.** Średnie stężenie wapnia i fosforanów u wszystkich badanych dzieci mieściło się w zakresie wartości referencyjnych. Stężenie 25-hydroksywitaminy D było niższe u pacjentów z CF ( $19.5 \pm 7.1$  ng/ml) w porównaniu do zdrowych dzieci ( $25.4 \pm 8.9$  ng/ml) ( $p < 0.01$ ). U dzieci chorujących na

mukowiscydozę zaobserwowano istotnie wyższy poziom markera kościotworzenia – BALP ( $141.1 \pm 33.2$  U/L) niż u zdrowych rówieśników ( $111.6 \pm 32.0$  U/L) ( $p < 0.001$ ). Średnie stężenie markera resorpcji – TRAP5b było porównywalne w obu grupach dzieci ( $12.2 \pm 2.4$  U/L u chorych oraz  $13.5 \pm 3.4$  U/L u zdrowych). U pacjentów z CF stężenie OPG wykazywało nieco niższe wartości ( $4.17 \pm 0.96$  pmol/l vs  $4.40 \pm 0.93$  pmol/l), natomiast RANKL było około 2-krotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Stąd, stosunek OPG/RANKL był prawie dwukrotnie niższy u pacjentów z CF (0.64) niż u dzieci zdrowych (1.12).

**Wnioski.** Uzyskane wyniki badań wskazują na występowanie zaburzeń w równowadze pomiędzy procesami tworzenia i resorpcji kości u pacjentów chorych na mukowiscydozę. Szczególnie dotyczy to podwyższenia poziomu RANKL, który może wpływać na wzmożenie procesów resorpcyjnych. Pacjenci z mukowiscydozą są grupą ryzyka wystąpienia osteopenii i osteoporozy, dlatego też powinni pozostawać pod kompleksową opieką medyczno-żywnościową.

**P35**

## **OSTEOPROTEGERIN AND RANKL AS REGULATORS OF BONE REMODELING IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**

**Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Sands D., Chełchowska M., Laskowska-Kłita T.**

Instytut Matki i Dziecka

**Słowa kluczowe:** *osteoprotegerin, RANKL, bone turnover, cystic fibrosis, children*

**Wstęp.** Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal autosomal recessive genetic disease. Scientific studies show decreased bone mineral density and increased fracture frequency in most adult patients with CF. It is mainly caused by increased bone resorption in relation to bone formation.

The overall rate of bone remodeling depends on the balance between osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) expression. When this balance favours OPG, bone resorption is inhibited and bone formation dominates, but when it favours RANKL, bone resorption predominates and leads to bone loss. There has been no systematic study on biochemical biomarkers, including osteoprotegerin and RANKL receptor, in patients with cystic fibrosis.

**Cel.** The aim of this study was to assess bone formation and resorption processes in cystic fibrosis patients using biochemical bone metabolism markers.

**Materiał i metody.** We examined 35 children (18 girls, 17 boys) in the age 5-13 years (mean age  $9.0 \pm 2.1$  years) with diagnosed CF treated at the Department of Pediatrics of the Institute of Mother and Child in Warsaw. All the patients had exocrine pancreatic insufficiency, were clinically stable, and were receiving standard multivitamin supplementation. The control group consisted of 35 healthy subjects (19 girls, 16 boys) in the same age (mean age  $8.9 \pm 2.8$  years), who did not suffer from bone metabolism diseases. Blood samples were taken from fasting patients and healthy subjects and serum was prepared for biochemical analysis. Concentrations of calcium and phosphate were determined by colorimetric methods, vitamin D by chemiluminescence immunoassay and bone biomarkers (bone alkaline phosphatase – BALP, isoenzyme 5b of tartrate-resistant acid phosphatase -TRAP5b, OPG and RANKL) by immunoenzimatic methods.

**Wyniki.** Mean serum concentration of calcium and phosphate in patients and healthy children were within the reference ranges. The level of 25-hydroxyvitamin D was lower in patients with CF ( $19.5 \pm 7.1$  ng/ml) compared to control children ( $25.4 \pm 8.9$  ng/ml) ( $p < 0.01$ ). We observed a statistically significant increase of BALP activity (bone formation marker) in cystic fibrosis patients ( $141.1 \pm 33.2$  U/L) compared to their

healthy counterparts ( $111.6 \pm 32.0$  U/L) ( $p < 0.001$ ). Mean concentration of bone resorption marker TRAP5b was comparable in both groups of children ( $12.2 \pm 2.4$  U/L in CF and  $13.5 \pm 3.4$  U/L in controls). The level of OPG was slightly lower ( $4.17 \pm 0.96$  pmol/l vs  $4.40 \pm 0.93$  pmol/l) and RANKL nearly 2-fold higher in patients with CF than in the healthy ones. Hence, the ratio of OPG/RANKL was nearly two times lower in children with CF (0.64) compared to their healthy counterparts (1,12).

**Wnioski.** Our results indicate that in cystic fibrosis children an imbalance between bone formation and degradation processes occurs. Particularly, an increase in serum RANKL concentration coexisting with lower level of OPG may lead to the intensification of resorption processes. Patients with CF are at risk of osteopenia and osteoporosis and they should be under a comprehensive medical and nutritional care.