

OTKA D 048351 KLINO

2004.10.01- 2007.09.30.

**ZÁRÓJELENTÉS
SZAKMAI BESZÁMOLÓ**

**Örökletes tényezők szerepe az újszülött- és gyermekkori csontanyagcsere
zavarok kialakulásában**

Témavezető: Dr. Kocsis István

Semmelweis Egyetem

I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika

1083 Budapest Bókay u 53.

Telefon: +36 20 825 8164

Fax: +36 1 3036 077

Email: kopist@gyer1.sote.hu

BEVEZETÉS

Korábbi munkáim során vizsgáltam gyermekkori kórképekben a kalcium háztartásban központi szerepet játszó plazmamembrán Ca-ATPáz enzim működését. Kimutattam, hogy kora- és érett újszülöttekben a Ca-ATPáz enzim aktivitása és fehérje expressziója eltérő. Ez hozzájárulhat a koraszülöttekben gyakran előforduló oszteopénia kialakulásához. Emellett számos olyan vizsgálatban vettem részt, melyben a genetikai polimorfizmusok és perinatalis szövődményállapotok közötti kapcsolatot tanulmányoztuk.

Csontmetabolikus betegségek (elégtelen mineralizáció, oszteoporózis, D-vitamin hiány) kapcsán létrejött csontdeformitások, törések előfordulhatnak újszülötteknél, különösen koraszülötteknél is. Az elmúlt évtized tudományos fejlődésének köszönhetően a koraszülöttek életesélyei drámai javulást mutattak. Az egyre alacsonyabb gesztációs időre születetteknél és a krónikusan ápolott újszülötteknél egyre nagyobb teret nyer a kevésbé látványos, lassabban kialakuló, de az egészség szempontjából hasonlóan fontos betegségek problémája, így a koraszülöttkori oszteopéniáé is. Magyarországon az újszülöttek 8 %-a koraszülöttként jön világra, akiknek jelentős hányadát teszik ki a kissúlyú koraszülöttek. Ebben a csoportban igen nagy számban fordul elő oszteopénia.

Az elmúlt években számos, felnőtteken végzett vizsgálat mutatott rá arra, hogy öröklött tényezők, akár 50-80%-ban is felelősek a felnőttkori csúcs-csonttömeg variabilitások kialakulásáért. Genetikailag meghatározott tényezők a koraszülöttekben igen gyakran előforduló csontmetabolikus betegségben, például a koraszülöttek oszteopéniájában is szerepet játszanak. Ennek a betegségnek nemcsak közvetlenül újszülöttkorban van jelentősége (csontfejlődési rendellenességek, deformitások, csonttörések), hanem hatással lehet a felnőttkori csúcs-csonttömeg alakulására is. A fiatalkorban elért alacsonyabb csúcs-csonttömeg, a csont turnover gyorsulása, a csontosodás idejének változása, a csontszerkezet eltérései azonban fokozhatják az időskori osteoporosis kockázatát is.

A csontritkulás igazi népbetegség: gyakorisága, az általa okozott mozgáskorlátozottság és halálozás, továbbá a rendkívül magas gyógyítási, kezelési költségek miatt világszerte kiemelkedő népegészségügyi problémává vált. Ma hazánkban csaknem egy millióan élnek ezzel a betegséggel, ám a lakosság előregedésével a betegek aránya növekedni fog. Ezt fokozza az is, hogy a 18 éven aluli magyar lakosságban mintegy 150000 olyan gyermek van, aki koraszülöttként vagy alacsony születési súllyal jött a világra. Bár jelentős hányaduk teljesen panaszmentes, felnőttkorukban mégis nagyobb a csontanyagcserével kapcsolatos betegségek kockázata.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során a csontanyagcserét és a kalciumforgalmat érintő gyermekkori betegségekhez köthető genetikai és nem genetikai tényezők szerepének vizsgálatát és ezeknek az eredményeknek az összevetését a csontháztartást jellemző korspecifikus funkcionális paraméterekkel, a betegek antropometriai jellemzőivel, ill. csontsűrűségével tűztem ki célul. Emellett feladatnak tekintetem egy összefoglaló közlemény elkészítését, melyben a koraszülöttek oszteopéniájával kapcsolatosan elmúlt években összegyűlt információkat tárgyalom.

A kutatómunka során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Van-e kapcsolat a DHEA(S) szintek és a csontanyagcsere között alacsony születési súlyú fiatal felnőttek esetében?
2. A CFTR gén mutáns alléljének hordozása hozzájárul-e az oszteoporosis kialakulásához?
3. Van-e kapcsolat a csontháztartás és a perinatális időszakban jelen lévő gyulladás között.
4. Van-e kapcsolat a csontháztartás és az újszülöttkori veseelégtelenséghez hozzájáruló gén-polimorfizmusok között.

EREDMÉNYEK RÖVID ÖSSZEFOGLALÁSA

Ad1. Kimutattuk, hogy a kissúlyú koraszülöttként született nők és férfiak csontturnovera fokozott, melynek foka arányos a születési súllyal. Az endogén DHEAS szint a vizsgált személyek születési súlyától függetlenül hozzájárulhat a megváltozott szérum osteocalcin és vizelet DPD szintekhez. Megfigyelésünk felveti annak lehetőségét, hogy a DHEAS és metabolitjainak hatásait befolyásolja a hormonális környezet, döntően androgénhatású a fertilis nőknél magas ösztrogénszint mellett és ösztrogén hatású férfiagnál magas tesztoszteron szint mellett. (Közlemény: J Bone Miner Metab 2005;23:483–487)

Ad 2. Ismert, hogy alacsonyabb a csontsűrűsége a cystic fibrosisban szenvedő betegek édesanyjának. Megvizsgálva, hogy a populációban az oszteoporosis kialakulásához hozzájárul-e a CFTR gén mutáns alléljének hordozása azt tapasztaltuk, hogy a variáns nem gyakoribb az oszteoporotikus populációban az általános magyar populációhoz képest. (Közlemény: Eur Respir J 2005; 26:362-363)

Ad 3. A csontanyagcserére befolyással vannak a gyulladáshoz vezető mechanizmusok. Felmerült annak lehetősége is, hogy egyes citokin génvariánsoknak is kapcsolata lehet a csontanyagcsere folyamatokkal. Pro- és antiinflammatorikus citokin (TNF-alfa, IL-1-béta, IL-4, IL-10, IL-6, CYP17) genetikai variánsok és a csontanyagcsere közötti kapcsolatot vizsgáltuk. (Eredmények értékelése, közzétevése folyamatban)

Ad 4. Mivel a neonatális kalcium-homeosztázis (kalciumvesztés, osteopenia kialakulásának a kockázata stb.) a perinatális szövödményállapotoktól nagymértékben függ, ezért indokoltnak tartottam, hogy az aktuálisan kutatott témát ebben az irányba is kiterjesszem és bekapcsolódjak a kutatóhely azon kutatási témájába, melynek célkitűzése a perinatális szövödményállapotok patogenezisének leírása és az ebben alkalmazott kezelés optimalizálása. A veseműködés zavarai, köztük a veseelégtelenség közvetlenül befolyással van az újszülöttek, koraszülöttek csontanyagcseréjének alakulására. Száznál több beteget magába foglaló koraszülött populációban végeztünk gén-polimorfizmus vizsgálatokat, annak tanulmányozására, hogy bizonyos gén-polimorfizmusok milyen szerepet játszanak a veseelégtelenség kialakulásában. (Eredmények értékelése folyamatban.)

KUTATÓMUNKA ÉS EREDMÉNYEK RÉSZLETEZÉSE

Ad 1. Van-e kapcsolat a DHEA(S) szintek és a csontanyagcsere között alacsony születési súlyú fiatal felnőttek esetében?

Háttér

Az alacsony születési súlyú embereknél számos vizsgálat igazolt olyan hormonális eltéréseket, melyek hatással lehetnek a csontanyagcsere intenzitására. Munkánk során azt elemeztük, hogy fiatal felnőttkorban kimutatható-e eltérés a csontháztartásban, illetve, ha igen, akkor az hogyan függ össze a DHEA(S) szintekkel.

Módszerek

103 alacsony és 30 normál születési súlyú fiatal felnőttet vontunk be a vizsgálatba. Meghatároztuk náluk az adrenális hormonok (DHEA(S), androszténdion (AD), kortizol), a nemi hormonok és az SHBG szintjét, valamint a csontháztartásra utaló paramétereket (osteocalcin (OC), parathormon (PTH), keresztkötés (DPD) szérum kalcium és foszfor, illetve a csontsűrűséget.

Eredmények

Legfontosabb eredményeinket az alábbi táblázatok mutatják be.

Kimutattuk, hogy

1. a születési súly fordítottan arányos a DPD ürítéssel és az OC szintekkel;
2. férfiakban a DHEA(S) szint a DPD ürítéssel és az OC szintekkel fordítottan arányos;
3. nőkben a DHEA(S) szint a DPD ürítéssel és az OC szintekkel egyenesen arányos.
4. egyéb tényezőkre korrigálva a DHEAS szint férfiakban egyenesen, nőkben fordítottan arányos a csontmetabolizmus intenzitásával.

Nők (n=47)				
független változó	Regressziós koefficiens	t-érték	P-érték	Corrigált r ²
Függő változó: osteocalcin				
Születési súly	-0.0046	-3.37	0.002	0.45
DHEAS	0.99	2.12	0.04	
estradiol/SHBG	-233.5	-2.57	0.02	
Függő változó: vizelet DPD kiválasztás				
DHEAS	0.062	2.65	0.01	0.12

Férfiak (n=65)				
független változó	Regressziós koefficiens	t-érték	P-érték	Corrigált r ²
Függő változó: osteocalcin				
Születési súly	-0.0045	-3.42	0.001	0.36
DHEAS	-1.078	-2.87	0.006	
Függő változó: vizelet DPD kiválasztás				
Kor	-0.132	-2.82	0.007	0.20
SHBG	0.015	2.05	0.04	

1. Táblázat Egészséges fiatal felnőtt nőkben és férfiakban a csontturnovert szignifikánsan befolyásoló paraméterek. Stepwise többszörös regressziós modell: az osteocalcin és a vizelet deoxypyridinolin (DPD) kiválasztás a függő, míg a születési súly, a kor, a dehydroepiandrosteron-szulfát (DHEAS), androstenedion (AD), estradiol, SHBG és a szabad ösztadiol index a független változók.

DHEAS szintek	1.quartilis	2.quartilis	3.quartilis	4.quartilis
átlag (tartomány) ($\mu\text{mol/l}$)	4.7 (4.00-5.31) (n=10)	6.3 (5.31-6.90) (n=11)	7.7 (6.91-8.20) (n=12)	10.9 (8.21-12.80) (n=12)

Születési súly (g)	2639 \pm 634	2456 \pm 962	1896 \pm 530*	1913 \pm 574*
Súly (kg)	56 \pm 9	55 \pm 9	58 \pm 11	64 \pm 14
Magasság (cm)	167 \pm 7.7	165 \pm 7.7	163 \pm 6.5	165 \pm 7.5

Csont ásványianyag sűrűség (g/cm^2)

L1-4	1.02 \pm 0.14	0.98 \pm 0.08	1.02 \pm 0.12	0.98 \pm 0.10
Femur nyak	0.87 \pm 0.14	0.85 \pm 0.09	0.83 \pm 0.10	0.89 \pm 0.09
radius midshaft	0.62 \pm 0.02	0.61 \pm 0.04	0.60 \pm 0.03	0.61 \pm 0.05

Csont turnover értékek

osteoalcalcin (ng/ml)	11.5 \pm 7.5	15.0 \pm 5.7	12.1 \pm 4.9	18.7 \pm 6.7*
log DPD/creat (log nmol/mmol)	2.77 \pm 0.27	2.77 \pm 0.43	2.83 \pm 0.30	3.13 \pm 0.34*

Hormon szintek

testoszon (nmol/l)	2.6 \pm 0.4	2.7 \pm 0.7	3.0 \pm 0.4	3.0 \pm 0.7
estradiol (nmol/l)	0.33 \pm 0.14	0.27 \pm 0.11	0.37 \pm 0.09	0.31 \pm 0.13
androsztonedion (nmol/l)	5.1 \pm 2.2	6.9 \pm 2.0	8.9 \pm 2.4*	8.9 \pm 3.0*
SHBG (nmol/l)	41.2 \pm 17.6	31.4 \pm 11.0	30.8 \pm 12.8	25.4 \pm 12.8
parahormon (pmol/l)	2.7 \pm 1.6	2.4 \pm 0.6	3.3 \pm 1.5	3.0 \pm 1.7
25-OH vitamin D (nmol/l)	150 \pm 87	161 \pm 72	125 \pm 53	141 \pm 60

2. Táblázat Csont ásványianyag sűrűség, csont turnover és hormonszintek különböző születési súlyú egészséges fiatal felnőtt nőknél. * Az 1. quartilistól szignifikánsan eltérő DHEAS szint

DHEAS szintek	1.quartilis	2.quartilis	3.quartilis	4.quartilis
átlag (tartomány) ($\mu\text{mol/l}$)	6.0 (4.60-7.70) (n=13)	8.4 (7.71-8.90) (n=15)	10.0 (8.91-10.70) (n=14)	12.8 (10.71-14.20) (n=16)

Születési súly (g)	2293 \pm 682	2107 \pm 857	2089 \pm 645	2937 \pm 804
Súly (kg)	65 \pm 8	69 \pm 14	67 \pm 11	70 \pm 13
Magasság (cm)	175 \pm 7.5	176 \pm 8.5	175 \pm 7.9	176 \pm 7.4

Csont ásványianyag sűrűség értékek (g/cm^2)

L1-4	0.98 \pm 0.10	0.95 \pm 0.10	0.99 \pm 0.11	1.00 \pm 0.09
Femur nyak	0.93 \pm 0.11	0.88 \pm 0.11	0.87 \pm 0.11	0.89 \pm 0.10
radius midshaft	0.69 \pm 0.05	0.69 \pm 0.05	0.70 \pm 0.04	0.69 \pm 0.07

Csont turnover értékek

osteocalcin (ng/ml)	24.1 \pm 10.2	20.7 \pm 7.6	20.1 \pm 8.6	15.7 \pm 6.5*
log DPD/creat (log nmol/mmol)	3.24 \pm 0.41	3.04 \pm 0.56	3.01 \pm 0.41	2.82 \pm 0.70

Hormon szintek

testoszon (nmol/l)	16.6 \pm 5.0	17.5 \pm 4.6	17.0 \pm 5.9	17.2 \pm 4.0
estradiol (nmol/l)	0.18 \pm 0.05	0.19 \pm 0.04	0.18 \pm 0.04	0.20 \pm 0.06
androsztedion (nmol/l)	6.7 \pm 1.8	8.6 \pm 3.4	7.4 \pm 1.9	7.7 \pm 3.0
SHBG (nmol/l)	21.5 \pm 13.1	18.5 \pm 7.6	16.4 \pm 9.2	15.7 \pm 5.5
parathormon (pmol/l)	2.7 \pm 1.6	2.5 \pm 2.0	2.4 \pm 1.3	2.7 \pm 1.9
25-OH vitamin D (nmol/l)	109 \pm 77	152 \pm 65	160 \pm 64	154 \pm 84

3. Táblázat Csont ásványianyag sűrűség, csont turnover és hormonszintek különböző születési súlyú egészséges fiatal felnőtt férfiaknál. * Az 1. quartilistól szignifikánsan eltérő DHEAS szint

Megbeszélés

Nőkben a kis születési súly összefüggésben van az emelkedett adrenalis hormonértékekkel (DHEA, DHEAS, AD, kortizol), férfiakban a nagyobb bazális kortizolértékkel. Ugyancsak kimutattuk, hogy mindkét nemből, a kis születési súlyú egyéneknél nagyobb szérumszintű osteocalcin és a keresztcsont ürités mérhető.

Számos korábbi adat igazolja, hogy az androgének és az ösztrogének mindkét nemből szükségesek a normális csontnövekedéshez, majd felnőttkorban a csonttömeg megtartásához. A gonadok mellett a mellékvese is forrása a szexuáliszteroidoknak. Ezek közül a DHEAS termelődik a legnagyobb mennyiségben. Amellett, hogy számos adat látszik igazolni saját hatását, metabolitjai aktív androgének és ösztrogének (17β-ösztradiol, és 5-androsztén-3β-17β-diol (ADIOL)). Mindezek alapján joggal vehető fel, hogy a kis születési súlyú egyéneknél tapasztalt csontanyagcsere eltérések, nevezetesen a fokozott csontforgalom összefügghet az adrenális szteroidértékekkel, illetve az ezen értékeknek a kis születési súlyú fiatal felnőttekben talált eltéréseivel.

A dataink szerint nőkben a kis születési súly és a nagyobb DHEAS érték önálló hatásként összefügg a nagyobb oszteokalcinszinttel. Ezek a tényezők a szabad ösztradiol indexszel együtt csaknem 50%-ban (korrigált $r^2=0,45$) magyarázzák az általunk vizsgált populációban a szérumban oszteokalcinszint variabilitását. Mivel a DHEAS és oszteokalcin közötti összefüggés a születési súllyal történő korrekciót követően is szignifikáns maradt, feltételezhető, hogy a DHEAS-nak nem csak a kis születési súlyú populációban, hanem a normális születési súlyú egyéneknél is szerepe lehet az oszteokalcin termelésében, tehát az osteoblastok aktivitásának szabályozásában.

Korábbi adatok jelzik, hogy nőkben az androgének elsődleges csontkárosító hatása a trabekuláris szerkezetű csontokban a csontturnover fokozása. Eredményeink alátámasztani látszanak ezt a hatást. Egyrészt a DHEAS és oszteokalcin közötti összefüggés iránya nőkben éppen ellentétes a szabad ösztradiol index és oszteokalcin közötti inverz kapcsolattal, másrészt az összes egyéb tényezővel történt korrekciót követően is szignifikáns pozitív kapcsolat volt kimutatható a szérumban DHEAS érték és a DPD/kreatin ürítés között. A rövidtávú (6-12 hónapos) exogén DHEAS osteoblast aktivitást, illetve oszteokalcinszintet növelő hatását postmenopausás nőkben és anorexiás fiatal lányokban már korábbi vizsgálatok igazolták. Ezekben a vizsgálatokban azonban, ellentétben saját eredményeinkkel, a DHEAS kezelés mellett a csontreszorpciós markerek csökkentek és a csontdenzitás értékek emelkedtek. Az eltérő eredmény egyik lehetséges magyarázata az lehet, hogy míg a saját vizsgálatunkban szereplő egyének ösztrogénszintje és menstruációs ciklusa normális volt, addig mind a postmenopausás, mind az anorexiás nőkben ösztrogénhiányos állapotban történt a DHEA kezelés.

A DHEA-DHEAS metabolitjainak hormonhatása Ebeling és Koivisto elmélete szerint a hormonális környezet függvénye. Fertilis nőkben, normális ösztrogén ellátottság mellett

a legfontosabb metabolit ADIOL gyenge ösztrogénként az ösztrogénreceptorokhoz kötődve döntően androgénszerű hatást fejt ki. Saját vizsgálatunkban a DHEAS és oszteokalcin, illetve DPD/kreat közötti összefüggés ezt az androgénhatást jelezheti.

Ezzel szemben ösztrogénhiányos környezetben ösztrogén- és androgénszerű hatást egyaránt kifejtethet. A postmenopausás és anorexiás nőkben DHEA kezelés mellett leírt emelkedő oszteokalcinszint androgénhatásra utal, a csökkenő keresztkötés-ürítés pedig az ösztrogénhatás jelzője lehet. A nagyobb oszteokalcinszint a csökkent csontbontás mellett a csontdenzitás érték emelkedéséhez vezet, legalábbis a kezelés bevezetését követő néhány hónapos periódusban.

Férfiakban a nőkhöz hasonlóan szignifikáns összefüggés volt igazolható a szérum oszteokalcinszint és a szérum DHEAS szint, illetve a születési súly között. Ezek a paraméterek több mint harmadában ($r^2=0,36$) magyarázzák az oszteokalcinszint variabilitását az általunk vizsgált populációban. A stepwise regressziós modell szerint a független változók külön-külön is szignifikáns kapcsolata az oszteokalcin értékkel férfiakban is azt a lehetőséget támogatja, hogy a DHEAS hatása az osteoblastok aktivitására, illetve az ezt jelző oszteokalcin produkcióra a születési súlytól függetlenül fennálló kapcsolat. A nőkkel szemben azonban a DHEAS-OC összefüggés inverz, tehát minél nagyobb a DHEAS érték, annál kisebb az oszteokalcin szint. Ezt a nemek szerint eltérő irányú összefüggést a DHEAS-nak a már korábban ismertett teória szerinti, hormonális környezettől függő hatása magyarázhatja. Míg fertilis nőkben a DHEA(S) döntően androgén hatású, addig férfiakban, normális tesztoszteronszint mellett - mint az általunk vizsgált populációban - az üres ösztrogénreceptorokhoz kötődve ösztrogénszerű hatásával lehet számolni.

Az általunk talált pozitív kapcsolat a szérum szabad ösztadiol index és a lumbalis csigolyák denzitása között ugyancsak támogatja azon korábbi megfigyeléseket, melyek szerint az ösztrogéneknek jelentős szerepe van a férfiak csontanyagcseréjében, illetve a csonttömeg megtartásában.

A kis súllyal született egyének csontanyagcsere eltéréseiben egyéb tényezőknek is szerepe lehet. A saját vizsgálatunkban is igazolt relatív hypercortisolaemia hatással lehet a csontanyagcserére. Vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a kortizolértékek és a csontdenzitások, illetve a csontturnover paraméterek között, ellentétben mások eredményeivel.

Bár vizsgálatunkban a kis születési súlyúakban relatív hypercortisolaemiát igazoltunk, a kortizolkötő fehérjeszintet nem mértük, így nincs adatunk a szabad kortizolszintről. Mivel azonban a kis születési súlyú férfiaknak nagyobb az SHBG szintje, felvethető, hogy a CBG szint is emelkedett ebben a populációban. Ebben az esetben a nagyobb kötőfehérje szint mellett a szabad kortizolszint nem változik, ami magyarázhatja a hypercortisolaemia csontanyagcserére gyakorolt hatásának elmaradását.

Összefoglalás

Adataink szerint a DHEAS mindkét nemben hatással van a csontanyagcserére. Míg nőkben androgénszerű hatást kifejtve növeli a csontturnovert, addig férfiakban az ösztrogénhatásnak megfelelően csökkenti az osteoblast és valószínűleg az osteoclast aktivitást is.

Ad. 2. A CFTR gén mutáns alléljének hordozása hozzájárul-e az osteoporosis kialakulásához?

Háttér

Korábbi vizsgálatok szoros összefüggést mutattak ki az alacsony csont ásványianyag sűrűség (BMD) és a cisztikus fibrózis (CF) leggyakoribb mutációjának, a delta F508 mutáció hordozása között. Ezek a vizsgálatok azt sugallták, hogy CF-es betegeknél a csökkent BMD háttérében a betegség súlyosságától és a tápláltsági hiányállapottól függetlenül genetikai tényező is állhat. Ez a megfigyelés összhangban van a korábbi saját eredményeinkkel. Cisztikus fibrózisban szenvedő gyermekek egészséges édesanyjánál (obligát hordozói a mutáns CFTR génnek) a normálisnál alacsonyabbak a BMD értékek. Ezen túl kimutattuk, hogy a BMD értékek korrelálnak a CF-es gyermekek értékeivel. Noha nincs arra vonatkozóan adat, hogy a CFTR gén közvetlenül szerepet játszana a csont anyagcseréjében, kimutatták, hogy nemcsak a BMD, hanem a CF-es betegek csont struktúrája is eltérő az egészséges személyekhez képest. Ezek az adatok tovább erősítik a CF-ben észlelt csont jellegű eltérések és a lehetséges genetikai összetevők közötti kapcsolatot. Ebben az esetben feltételezhető, hogy a CFTR mutáció hordozása fokozottabb osteoporózis kockázattal járhat az egyébként egészséges felnőtt személyeknél.

Módszerek

Vizsgálatunkban súlyos elsődleges osteoporózisban szenvedő betegeknél tanulmányoztuk a delta F 508 CFTR mutáció gyakoriságát. A vizsgálatba 137 posztmenopausában lévő nőt vontunk be. A betegek kora 46 és 80 év között volt. Az osteoporózis definíciójaként a -2,5 vagy alacsonyabb lumbális csigolya T-score-t alkalmaztunk. A vizsgálatból kihagytuk azokat a személyeket, akiknél az osteoporózis másodlagos ok miatt alakult ki.

A delta F 508 CFTR mutáció szűréséhez kapilláris elektroforézist használtunk

Eredmények

A 137 vizsgált személy közül 3 esetben fordult elő delta F 508 CFTR mutáció hordozás, mely a gyakoriságot tekintve megfelel az átlag magyar lakosságban észlelt gyakoriságnak. Ezek a betegek nem szenvedtek az osteoporózis súlyosabb formájában, mint a CFTR gént nem hordozó személyek.

Megbeszélés

Ezek az eredmények nem támasztják alá azt a feltételezést, hogy a delta F 508 CFTR mutáció gyakoribb lenne az elsődleges oszteoporózisban szenvedő nők között. A vizsgálat eredményének értékelésekor azonban figyelembe kell venni, hogy a vizsgálatban résztvevő betegek száma nem elégséges a delta F 508 CFTR mutáció hordozás és az elsődleges oszteoporózis közötti epidemiológiai kapcsolat teljeskörű értékeléséhez. Az egész populációra vonatkoztatva az oszteoporotikus betegek között a Magyarországon észlelt CFTR gén delta F 508 mutáció allélfrekvenciájából kiindulva (3,5%) a jelen vizsgálatba bevont személyek száma alapján csak négyszeres különbség esetén lehetne különbséget kimutatni (85%-os powerrel), ekkor a várható allélfrekvencia 14%-os lenne. A delta F 508 CFTR mutációra vonatkozó kisebb mértékű, de még mindig szignifikáns különbséget csak a bevont betegek számának drámai emelésével lehetne kimutatni. Remélhetőleg a világszerte egyre gyarapodó oszteoporotikus betegektől származó DNS minta gyűjtemények lehetővé teszik, hogy a későbbiekben nagy betegszám bevonásával vizsgálni lehessen, a delta F 508 CFTR mutáció oszteoporózisban betöltött esetleges additív szerepét.

Ad. 3 Van-e kapcsolat a csontháztartás és a perinatális időszakban jelen lévő gyulladás között.

Háttér

A csontanyagcserére befolyással vannak a gyulladásos mechanizmusok. Felmerült annak lehetősége is, hogy egyes citokin génvariánsoknak is kapcsolata lehet kóros csontanyagcsere folyamatokkal.

Módszerek

Pro- és antiinflammatorikus cytokin (TNF-alfa, IL-1-béta, IL-4, IL-10, IL-6, CYP17) genetikai variánsok és a csontanyag-sűrűség és a csontanyagcsere egyes jellemzői közötti kapcsolatot vizsgáltuk.

Eredmények

Az eredmények előzetes feldolgozása után megállapítható, hogy

- A TNF A mutáns allél hordozása alacsonyabb lumbáris denzitással jár
- IL4 RA hordozás esetén szignifikánsan magasabb a radiális T score
- IL10A homozigóta mutánsok esetén szignifikánsan alacsonyabb a femur Z score
- CYP17 mutáns allél hordozása esetén szignifikánsan alacsonyabb lumbalis T score
- CYP17 homozigóta mutáns esetén szignifikánsan alacsonyabb a lumbalis Z score
- CYP17 homozigóta mutáns esetén szignifikánsan alacsonyabb a radius Z score
- A csonttörés kockázata és a vizsgált genetikai variánsok hordozása nincs összefüggésben egymással.
- TNF alfa mutáns hordozás marginális kapcsolatot mutatott a DHEAS szintjével
- IL4 RA variáns hordozása szignifikánsan magas DHEAS szinttel járt
- A dichotomizált DHEAS és DHEA szint és polymorfizmus együttes hordozás nem mutatott összefüggést egyik vizsgált polymorfizmus esetében sem.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY: NEONATALIS OSTEOPENIA

Rendszereztük azokat az ismerteket, melyek alapján hatékonyan megelőzhető az oszteopénia, illetve kialakulása esetén kivédhető a súlyos szövődmények (pl.: csonttörések, -deformációk). A terápiás erőfeszítések célja az újszülöttkori szövődmények létrejöttének megelőzése mellett, a genetikailag meghatározott csúcscsonttömeg kialakulásának elősegítése. A nagyon alacsony gesztációs időre született koraszülötteknél jelentős problémát okoz a koraszülöttek oszteopéniája. A betegség incidenciája a 28. gesztációs hétnél fiatalabb, igen kissúlyú koraszülöttekben igen magas, megközelíti a 30%-ot. Ez elengedhetetlen a jelentős népegészségügyi problémát okozó felnőttkori oszteoporózis megelőzésében is. (Közlemény: Orvosi Hetilap. 2005;146:15-21.)

A KUTATÁSI TÉMÁRÓL TARTOTT ELŐADÁSOK:

1. „Bókay délután” című előadássorozat: Koraszülöttek oszteopéniája; 2006. 11. 02. Budapest.
2. Koraszülöttek oszteopéniája 2006. 11. 09. Győr. (Továbbképző előadás klinikai orvosoknak és házi orvosoknak)
3. Genetic aspects of acute renal failure in preterm neonates International Pediatric Meeting June, 17 - 19, 2005 Cavtat, Croatia

A pályázat ideje alatt a témavezető közreműködésével megjelent, a témához közvetlenül nem kötődő publikációk és előadások:

1. Vasarhelyi B, **Kocsis I**, Treszl A: Depression and EDS: rather a side effect of therapy than a causative relationship J Clin Endocrinol Metab <http://jcem.endojournals.org/cgi/eletters/90/8/4510>
2. **Kocsis I**, Treszl A, Vasarhelyi B: Az eritropoetin szerepe az idegrendszer fejlődésében, működésében és a neuroprotectióban Orv Hetil. 2005;146:2527-32.
3. Nobilis A, Szabó M, **Kocsis I**, Sulyok E, Tulassay T, Vásárhelyi B: Angiotensin-converting enzyme DD genotype is preventive against circulatory failure in very low-birth-weight neonates, Acta Paed, 2006; 95: 747-750 if2005: **1,277**

4. Vásárhelyi B, Cseh A, **Kocsis I**, Treszl A, Győrffy B, Rigó J: Three mechanisms in the pathogenesis of pre-eclampsia suggested by over-representated transcription factor binding sites detected with comparative promoter analysis. Mol Hum Reprod 2006;12:31-4 if2005: **3.191**
5. Kocsis István, Szentirmai Csaba. A neuromusculáris transmisszió. Aneszteziológiai vonatkozások. Magyar Gyermekegyesítő és Intenzív Terápiás Társaság 2006.évi tudományos ülés 2006.04.21-22 Visegrád

ELMÉLETI ÉS GYAKORLATI HASZON

Eddig csak felnőttkorban volt ismert, hogy az életmódból adódó hatások - az egyoldalú táplálkozás, mozgásszegény életmód, örökletes tényezők – mellett az örökletes adottságok is jelentősen befolyásolhatják a csontanyagcsere betegségeket, a csonttritkulás kialakulásának kockázatát. Munkám jelentőségét az adja, hogy az elméleti eredményeket a gyakorlattal ötvöző gyermekgyógyászati kutatások révén a csontanyagcsere betegségek kialakulása jobban megérthető és ennek révén a klinikai gyakorlat tovább fejleszthető.

A kimutatott összefüggések a vizsgált genetikai és nem-genetikai tényezők, illetve a csontanyagcsere eltérések között, az újszülött- és csecsemőkorban célzottan végzett vizsgálatok segíthetnek a csontanyagcsere zavarok kockázatának a pontosabb becslésében. Ily módon gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban megkezdhető, illetve optimalizálható az időskori csontanyagcsere betegségek prevenciója a rizikócsoportokban. A csontháztartást érintő kóros állapotokra hajlamosító genetikai tényezők azonosításával lehetőség nyílik arra, hogy a betegeknél idejekorán elkezdett életmódváltással, megfelelő diétával, esetleg gyógyszeresen megelőzhető a gyermekkorban, illetve a felnőtteknél előforduló csontbetegségek.