

## Streszczenie

W ostatnich dekadach NT wśród dzieci i młodzieży jest coraz częściej stwierdzanym problemem zdrowotnym. Skłania to do poszukiwania nieznanych dotąd czynników etiologicznych, które pozwolą lepiej zrozumieć jego patogenezę, a co za tym idzie podejmować nowe interwencje profilaktyczno-terapeutyczne. Jednym z takich nowo odkrytych czynników jest FGF23, który oprócz dość dobrze poznanego udziału w regulacji metabolizmu wapniowo-fosforanowego, wydaje się również regulować ciśnienie tętnicze krwi m.in. poprzez wpływ na aktywność RAS. Także w ostatnich latach zwraca się uwagę, że nie tylko aktywacja systemowego, dobrze już poznanego RAS, ale przede wszystkim aktywacja wewnątrznerkowa tego układu odgrywa istotną rolę w rozwoju NT. Wydaje się że stężenie reniny i AGT w moczu mogą odzwierciedlać tę wewnątrznerkową aktywność. W chwili obecnej niewiele wiemy o roli FGF23 jak i wewnątrznerkowego RAS w patogenezie NT w populacji dzieci i młodzieży.

Celem prac stanowiących rozprawę doktorską była ocena roli FGF23 oraz aktywacji wewnątrznerkowego RAS w patogenezie pierwotnego NT u dzieci i młodzieży. W pierwszej publikacji poszukiwano związku pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem FGF23 w moczu. W drugiej publikacji podjęto próbę oceny aktywacji wewnątrznerkowego RAS u dzieci i młodzieży z NT oznaczając stężenie reniny i AGT w moczu.

Badanie przeprowadzono w dwóch grupach:

- 1 grupa (badana) - dzieci i młodzież z pierwotnym NT w wieku 4-18 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku,
- 2 grupa (odniesienia) – rówieśnicy z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi, z nieobciążonym chorobami przewlekłymi wywiadem osobniczym.

U wszystkich pacjentów wykonano pomiary antropometryczne i ciśnienia tętniczego. W grupie dzieci z NT w godzinach rannych na czczo pobrano krew

uzyskując surowicę, w której oznaczono m.in. stężenie glukozy, kreatyniny, jonogram, całkowitą aktywność ALP, stężenie PTH i witaminy D3. U wszystkich dzieci wykonano badanie ogólne moczu, oznaczono stężenie kreatyniny, FGF23, reniny i AGT w rannej próbce moczu. Ponadto zebrano dobową zbiorke moczu, w której oznaczono wydalanie sodu, wapnia i fosforu.

Wydalenie FGF23 (Intact) w moczu oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA (Immutopics Inc., San Clemente, CA, USA) i wyrażono w RU/mL.

Wydalenie reniny w moczu oznaczono przy użyciu zestawu The Human Renin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN) i wyrażono w pg/mL.

Wydalenie AGT w moczu oznaczono przy użyciu zestawu ELISA Kit for Angiotensinogen (Cloud-Clone Corp., Houston, TX) i wyrażono w ng/mL.

Uzyskane wartości przeliczono na 1 mg kreatyniny (kr.).

Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Uzyskane wyniki poddano analizie za pomocą programu komputerowego Statistica 10.0 PL (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Za krytyczny poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0.05$ . Przeprowadzenie badań zostało poprzedzone uzyskaniem zgody rodzica/opiekuna prawnego i pacjentów powyżej 16 r. ż. oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Analiza uzyskanych wyników wykazała, że wartość wskaźnika FGF23/kr. w moczu i renina/kr. w moczu u dzieci z NT było istotnie wyższe niż w grupie odniesienia. Wydalenie AGT w moczu nie różniło się istotnie statystycznie między pacjentami z NT a grupą odniesienia. W obu badanych grupach stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem FGF23 w moczu a wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego wyrażonego w postaci SDS ( $r=0.281$ ,  $p=0.022$ ) oraz istotną statystycznie ujemną korelację między FGF23/kr. w moczu a stężeniem 25(OH)D w surowicy ( $r=-0.322$ ,  $p=0.036$ ) i wydalaniem fosforanów w moczu ( $r=-0.711$ ,  $p<0.001$ ). Dodatkowo w grupie dzieci z NT stwierdzono dodatnią korelację między wskaźnikiem renina/kr. w moczu a wartościami rozkurczowego ciśnienia

tętniczego w zapisie ABPM wyrażonego w postaci SDS ( $r=0.419$ ,  $p=0.0002$ ) oraz istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem reniny/kr. w moczu a stężeniem AGT/kr. w moczu ( $r=-0.266$ ,  $p=0.044$ ). W grupie odniesienia nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Ponad to wśród dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do badania oznaczono stężenie FGF23 w osoczu. Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w jego poziomie między grupą dzieci z NT a grupą odniesienia ( $p=0.85$ ). Nie stwierdzono także istotnych korelacji pomiędzy FGF23 w osoczu a wartościami ciśnienia tętniczego czy markerami wewnątrznerkowego RAS. Wyniki te nie zostały dotychczas opublikowane.

Przeprowadzone badania wykazały że zarówno FGF23 jak i aktywacja wewnątrznerkowego RAS wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie pierwotnego NT dzieci i młodzieży. Jednak nie udało się wykazać silnego powiązania między tymi mechanizmami. Co więcej, należy zaznaczyć że rola samego FGF23 jest tu niejednoznaczna. Stwierdzono bowiem u dzieci z NT, w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami, istotnie wyższy poziom FGF23 oznaczony w moczu, natomiast w osoczu nie obserwowano analogicznych zależności.