Streszczenie

Epidemia otyłości wśród dzieci i młodzieży związana z siedzącym trybem życia i nieprawidłowym odżywianiem przyczyniła się do wzrostu częstości występowania niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) w populacji pediatrycznej. Początkowo NAFLD uznawane było za wątrobową manifestację oraz konsekwencję zespołu metabolicznego, jednak najnowsze doniesienia podkreślają złożoność i dwukierunkowość tej relacji. Rozwój NAFLD jest związany z komponentami zespołu metabolicznego, jednak z drugiej strony może sprzyjać rozwojowi cukrzycy typu 2, nadciśnienia i zwiększać ryzyko sercowo – naczyniowe. W ostatnim czasie dużo uwagi poświęca się udziałowi lipidów i procesowi lipotoksyczności w patogenezie NAFLD. Pojawia się coraz więcej doniesień sugerujących wpływ rodzaju lipidów, a nie tylko ich ilości na rozwój, nasilenie a także progresję tej choroby. Jednymi z najważniejszych lipidów biorących udział w procesie lipotoksyczności są ceramidy i kwasy tłuszczowe. Opisywano ich związek z komponentami zespołu metabolicznego – otyłością, insulinoopornością oraz chorobą sercowo – naczyniową. Z uwagi na ścisły związek NAFLD z tymi schorzeniami podejrzewa się, że zarówno ceramidy jak i kwasy tłuszczowe mogą być związane z patogenezą tej choroby i prognozować jej progresję. Dotychczasowe nieliczne doniesienia dotyczą w głównej mierze pacjentów dorosłych, co stwarza potrzebę przeprowadzenia badań w populacji otyłych dzieci, u których wczesne wykrycie choroby umożliwiłoby zapobieganie jej progresji.

Celem pracy doktorskiej była ocena całkowitego stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych w surowicy otyłych dzieci z NAFLD, a także ocena korelacji między ich stężeniami a stopniem stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych, parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi wskaźnikami uszkodzenia hepatocytów, parametrami profilu lipidowego i insulinoopornością.

Badaniem objęto otyłe dzieci w wieku 7-17 lat hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w celu pogłębienia diagnostyki ambulatoryjnie stwierdzonej patologii wątroby (hipertransaminazemia i/lub hepatomegalia i/lub stłuszczenie wątroby w badaniu ultrasonograficznym). Kryteria diagnostyczne NAFLD obejmowały stwierdzenie stłuszczenia wątroby w USG z towarzyszącą podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy przy wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby (wirusowych, autoimmunizacyjnych, toksycznych, a także celiakii i wybranych chorób metabolicznych). Grupę porównawczą stanowiły dzieci dobrane pod względem płci i wieku o prawidłowych parametrach antropometrycznych (BMI) bez organicznych patologii narządowych diagnozowanych w Klinice z powodu czynnościowych chorób przewodu pokarmowego.

U wszystkich dzieci przeprowadzono pomiary antropometryczne (BMI, obwód talii), oznaczono aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotransferazy (GGTP), całkowite stężenie cholesterolu, triglicerydów, cholesterolu HDL (ang. high-density lipoprotein), cholesterolu LDL (ang. low-density lipoprotein) a także parametrów metabolizmu węglowodanów – stężenia glukozy oraz insuliny, na podstawie których wyliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (ang. homeostasis model assessment of insulin resistance). Stężenie ceramidów i kwasów tłuszczowych oznaczono metodą chromatografii gazowej. U każdego pacjenta wykonano badanie ultrasonograficzne celem oceny stopnia stłuszczenia wątroby (wg czterostopniowej skali wg Saverymuttu i wsp.).

Całkowita wewnątrzwątrobowa zawartość lipidów (ang. total intrahepatic lipid content; TILC) została oceniona przy użyciu spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS).

W pierwszej publikacji wykazano znamiennie wyższe całkowite stężenie ceramidów zarówno w całej grupie badanej jak i w grupie dzieci z NAFLD w porównaniu do grupy porównawczej. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację całkowitego surowiczego stężenia ceramidów z insuliną oraz HOMA–IR. Ponadto, u dzieci z NAFLD stwierdzono znamiennie wyższą aktywność ALT, GGTP i stężenie triglicerydów, wyższą wartość BMI i obwodu talii oraz większą całkowitą wewnątrzwątrobową zawartość lipidów w porównaniu z otyłymi dziećmi bez patologii wątroby.

W kolejnej pracy stwierdzono znamiennie wyższe całkowite stężenie kwasów tłuszczowych zarówno w grupie badanej jak i w grupie dzieci z NAFLD w porównaniu z grupą porównawczą. W grupie dzieci z NAFLD stwierdzono istotnie wyższą aktywność GGTP, większy obwód talii, a także wyższe wartości HOMA-IR i TILC w porównaniu z pozostałymi otyłymi dziećmi. Obserwowano znamiennie wyższy % nasyconych kwasów tłuszczowych (ang. saturated fatty acids; SFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. monounsaturated fatty acids; MUFA) oraz niższy % wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. polyunsaturated fatty acids; PUFA) w całkowitej puli kwasów tłuszczowych zarówno w całej grupie badanej jak i w podgrupie dzieci z NAFLD. W grupie badanej wykazano znamienną, dodatnią korelację całkowitego stężenia kwasów tłuszczowych ze stężeniem cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów, insuliny, a także HOMA-IR. W żadnej z grup nie stwierdzono korelacji między TILC a całkowitym stężeniem kwasów tłuszczowych.

W pracy poglądowej, stanowiącej ostatnią część rozprawy doktorskiej, podsumowano najnowsze doniesienia na temat procesu lipotoksyczności oraz patogenezy niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby w populacji pediatrycznej.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

- Podwyższone stężenia ceramidów i kwasów tłuszczowych u otyłych dzieci z NAFLD w porównaniu do grupy dzieci z prawidłową masą ciała, a także ich korelacje z parametrami metabolizmu węglowodanów i lipidów mogą sugerować ich udział w złożonej patogenezie niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby.

- Brak korelacji całkowitego stężenia ceramidów oraz kwasów tłuszczowych z całkowitą zawartością wewnątrzwątrobową lipidów może świadczyć o tym, że ich nadmiar nie wpływa na zwiększenie stłuszczenia wątroby ale jest zużywany w procesie lipotoksyczności.