

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest aktualnie jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych w populacji dzieci i młodzieży. W ciągu ostatnich lat nastąpił w Polsce bardzo dynamiczny wzrost zachorowań na tę jednostkę chorobową. Dokładne poznanie patogenezy rozwoju cukrzycy typu 1 i jej powikłań jest obecnie największym wyzwaniem diabetologii.

Tkanka tłuszczowa oraz przewód pokarmowy stanowią ważną część układu endokrynnego produkując największą ilość peptydów regulacyjnych. Coraz większa wiedza na temat funkcji adipocytokin oraz peptydów żołądkowych w ludzkim ustroju pozwala na stwierdzenie, że stanowią one niezbędny element łączący proces spożywania pokarmów, stan odżywienia organizmu oraz jego wzrost, m.in. poprzez regulację gospodarki węglowodanowej i insulinooporności. Modułują one insulinooporność zarówno w organizmie zdrowym, ale również w organizmie z upośledzoną funkcją trzustki wywierając długoterminowe efekty na homeostazę energetyczną. Dostępne prace dowodzą, że adipocytokiny oraz peptydy przewodu pokarmowego pełnią ważną rolę w patogenezie nie tylko wielu chorób metabolicznych, ale również chorób autoimmunizacyjnych. Istnieją doniesienia o roli tychże peptydów w patogenezie cukrzycy typu 1 oraz wpływie na jej przebieg, w tym m.in. rozwój późnych powikłań naczyniowych.

Podstawowy rodzaj tkanki tłuszczowej w organizmie dorosłego człowieka stanowi biała tkanka tłuszczowa składająca się z komórek tłuszczowych (adipocytów), które produkują białka wywołujące efekty metaboliczne przez wpływ na inne komórki. Peptydy te, określane jako adipokiny (adipocytokiny) mogą działać zarówno miejscowo (auto- i parakrynnie), jak i ogólnoustrojowo (endokrynnie), podobnie jak typowe hormony. Opisano ponad sto związków produkowanych przez adipocyty, a ich liczba nadal rośnie. Zalicza się do nich między innymi apelinę i omentynę. Funkcja omentyny to najprawdopodobniej zwiększanie insulinooporności i stymulacja metabolizmu glukozy, a efekt ten jest obserwowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo. W badaniach *in vitro* wykazano, że omentyna zwiększa odpowiedź na insulinę poprzez stymulację insulinozależnego wychwytu glukozy zarówno w adipocytach tkanki podskórnej, jak i trzewnej, nie wpływa natomiast na podstawowy transport glukozy. Omentyna jest również użytecznym biomarkerem funkcji śródbrzońki naczyniowej, ponieważ poziom krążącej we krwi omentyny jest niezależnym czynnikiem odpowiedzialnym za obecność blaszek miażdżycowych u chorych z cukrzycą typu 2. W krążeniu wykrywana jest jedynie omentyna-1. Kolejną adipokiną jest apelina. Wykazano, że ona także poprawia

wrażliwość komórek na insulinę i może opóźniać rozwój zaburzeń metabolicznych, w dużej mierze poprzez silne dodatnie działanie inotropowe oraz hipotensyjne.

Obecnie znanych jest wiele związków peptydowych, które można określić mianem hormonów przewodu pokarmowego. Rola niektórych z nich nie jest do końca poznana. Część peptydów żołądkowych i jelitowych wydzielana jest do krwiobiegu, czyli działa na drodze endokrynnej, część uwalniana jest do płynu międzykomórkowego wpływając na komórki sąsiednie, a więc działa na drodze parakrynnej, zaś inne działają na drodze neuroendokrynnej, tzn. uwalniane są z zakończeń nerwowych. Ghrelina i obestatyna to jedne z głównych peptydów żołądkowych biorących udział w pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy sygnałami z obwodu, a ośrodkowym układem nerwowym. Są hormonami wydzielanymi głównie przez komórki okładzinowe dna żołądka. Mają wspólne źródło- preproghrelinę oraz przeciwstawne działanie. Chociaż niektóre prace podają w wątpliwość ich działanie antagonistyczne.

Ghrelina nazywana hormonem głodu- jej ekspresja oraz sekrecja są zwiększane w sytuacji ujemnego bilansu energetycznego. Pozostaje niezależnym predyktorem insulinooporności.

Natomiast obestatyna uznana jest za hormon sytości. Większość prac oceniających zależności pomiędzy peptydami przewodu pokarmowego oraz adipocytokinami a gospodarką węglowodanową opiera się na danych uzyskanych z badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz wśród dorosłych z cukrzycą typu 2. Niewiele jest natomiast doniesień określających te zależności w grupie młodych pacjentów z cukrzycą typu 1.

Cel pracy

Celem przedstawionej pracy była ocena stężenia wybranych peptydów żołądkowych i adipocytokin w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1 z uwzględnieniem czasu trwania choroby oraz poszukiwanie związku pomiędzy tymi peptydami żołądkowymi i adipocytokinami a wybranymi parametrami klinicznymi oraz biochemicznymi.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 80 dzieci w wieku 4-18 lat (M/K- 37/43), będących pod opieką Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii oraz Poradni Diabetologicznej UDSK w Białymstoku. Porównano grupę 46 dzieci [średnia wieku pacjentów $13,4 \pm 3,3$ lat (4-18 lat), średni czas trwania choroby $5,0 \pm 2,3$ lat (0-14 lat)], z cukrzycą typu 1 (rozpoznaną według kryteriów ISPAD) z grupą kontrolną 34 zdrowych dzieci [średnia wieku

13,4 ± 3,0 lat (4-17,5 lat)] z ujemnym wywiadem w kierunku chorób zapalnych, autoimmunizacyjnych oraz nowotworowych. Na potrzeby badania grupa dzieci z cukrzycą została podzielona na 4 podgrupy: podgrupa I- pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, po wyprowadzeniu z kwasicy ketonowej (n=10), II- chorujący na DM t.1 do 5 lat (n=9), III- chorujący 5-10 lat (n=20), IV- chorujący dłużej niż 10 lat (n=7). Analizowano dane z wywiadu oraz dokumentacji medycznej (wiek zachorowania, czas trwania choroby, zapotrzebowanie na insulinę, wyrównanie metaboliczne), wartości ciśnienia tętniczego, parametry antropometryczne, takie jak wiek, wzrost, masa ciała, BMI, BMI-SDS, badania laboratoryjne (HbA1c, lipidy, TSH, fT3, fT4, ATG, ATPO, kreatynina, ALT, AST, albuminuria) oznaczane metodami standardowymi oraz stężenie ghreliny, apeliny, omentyny- 1 i obestatyny w surowicy krwi oznaczane metodą ELISA. Dodatkowo u dzieci z cukrzycą typu 1 wykonano badanie okulistyczne, neurologiczne.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 13.1. Porównując zmienne ilościowe bez normalności rozkładu zastosowano nieparametryczny test t-Studenta potwierdzając testem U Manna-Whitney'a. W prezentowanej pracy za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Do oszacowania siły współzależności pomiędzy poszczególnymi parametrami zastosowano współczynniki korelacji liniowej Pearsona i Spearmana oraz krzywe ROC.

Wyniki

Uzyskane wyniki wykazały, że we wszystkich podgrupach pacjentów stężenia badanych peptydów żołądkowych oraz adipocytokin były niższe niż ich poziom w grupie kontrolnej.

Średnie stężenie omentyny-1 w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 wahało się w granicach 122,4-124,8 ng/ml vs 157,1 ng/ml w grupie kontrolnej, stężenie obestatyny 119-122,9 ng/ml vs 155,4 ng/ml, stężenie apeliny 120,7-124,1 pg/ml vs 151,3 pg/ml, stężenie ghreliny 122,7- 125,2 pg/ml vs 164,5 pg/ml. Różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami a grupa kontrolną były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Ponadto zaobserwowano, że najniższy poziom wszystkich badanych peptydów regulacyjnych występuje w podgrupie najdłużej chorujących dzieci, ale różnice nie wykazywały istotności statystycznej.

Poziom hemoglobiny glikowanej był najwyższy w podgrupie I i wynosił 10,1%. Wynika to z faktu, że były to świeżo rozpoznane zachorowania na cukrzycę typu 1. Średnie wartości HbA1c u dzieci w podgrupach II oraz III były porównywalne (6,9% vs 7,6%).

Zaobserwowano wyższą wartość HbA1c (8,7%) w podgrupie najdłużej chorujących dzieci, a tym samym w podgrupie z najniższym poziomem badanych peptydów. Dzieci chorujące na cukrzycę typu 1 były w porównywalnym wieku jak grupa kontrolna ($p=ns$). Podobnie, jak wykazała analiza statystyczna, podstawowe parametry biometryczne (wzrost, masa ciała, BMI) pomiędzy grupą badaną, a kontrolną nie wykazywały różnic istotnych statystycznych. Istotnie wyższy standaryzowany wskaźnik BMI-SDS obserwowano w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 ($p=0,025$). Analizując parametry antropometryczne w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 zaobserwowano, że poszczególne podgrupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wzrostu, jedynie dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą były istotnie młodsze ($p=0,029$) oraz miały istotnie statystycznie niższą masę ciała ($p=0,028$) w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast pacjenci z najdłuższym czasem trwania choroby i najniższym stężeniem badanych substancji wykazywali wyższe BMI względem dzieci zdrowych ($p=0,027$). Istotnie wyższe standaryzowane wskaźniki SDS-BMI obserwowano w podgrupach dzieci chorujących powyżej 5 lat (podgrupa III i IV, odpowiednio $p=0,009$ i $p=0,011$).

Ponadto odnotowano istotną statystycznie ujemną korelację między BMI a stężeniem wszystkich badanych substancji regulacyjnych oraz masą ciała a poziomem obestatyny, ghreliny i apeliny w podgrupie najdłużej chorujących dzieci, a także pomiędzy BMI a stężeniem obestatyny i apeliny w podgrupie dzieci chorujących 5-10 lat.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Stężenie peptydów żołądkowych (ghreliny, obestatyny) oraz adipocytokin (apeliny, omentyny) w surowicy krwi jest niższe u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu do zdrowej grupy.
2. Stężenia peptydów regulatorowych mogą ulegać zmianom wraz z czasem trwania cukrzycy typu 1.
3. Masa ciała oraz BMI wpływają na poziom peptydów regulacyjnych w organizmie.