

Streszczenie

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) jest jednym z najczęstszych schorzeń tego narządu. W ostatnich dekadach znacząco wzrosła częstość występowania NAFLD wśród dzieci i młodych dorosłych, co ma niewątpliwie związek z narastaniem epidemii otyłości. Skłania to do poszukiwania nieznanych dotąd czynników etiologicznych, które pozwolą lepiej zrozumieć patogenezę choroby i jednocześnie posłużą za biomarkery prognozujące progresję NAFLD. Jednym z takich czynników okazała się być interleukina 18 (IL-18) będąca mediatorem zapalnym uwalnianym m.in. z tkanki tłuszczowej, nasilającym proces zapalny w wątrobie i jednocześnie zwiększającym ryzyko progresji do włóknienia wątroby. Dowiedziono również, że wątroba wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów poprzez uwalnianie do krążenia hepatokin, a rozwój NAFLD może być wynikiem ich zaburzonej produkcji. W związku z tym zarówno IL-18 jak i hepatokiny mogą być wykorzystane jako biomarkery prognozujące progresję NAFLD. Dotychczasowe badania były prowadzone prawie wyłącznie w populacji dorosłych, co uzasadnia ich podjęcie u otyłych dzieci zagrożonych NAFLD.

Celem prac stanowiących rozprawę doktorską było ustalenie zależności pomiędzy stężeniami we krwi IL-18 i wybranych hepatokin, a występowaniem NAFLD u otyłych dzieci, a także analiza związku pomiędzy ich stężeniami, a wskaźnikami uszkodzenia hepatocytów, parametrami metabolizmu węglowodanów i lipidów oraz nasileniem stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych.

Badaniem objęto dzieci z otyłością prostą w wieku 7-17 lat hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z powodu wstępnie rozpoznawanej patologii wątroby (hepatomegalia i/lub hipertransaminazemia i/lub stłuszczenie wątroby w USG). Badanie przeprowadzono w dwóch grupach:

1 grupa – dzieci otyłe z NAFLD

2 grupa – dzieci otyłe bez NAFLD

Rozpoznanie NAFLD zostało ustalone na podstawie stwierdzenia podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy i jednoczesnej obecności cech

stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym, po wykluczeniu innych chorób wątroby. Grupę porównawczą stanowiły dzieci z prawidłowym BMI i bez patologii narządowych. Przeprowadzenie badań zostało poprzedzone uzyskaniem zgody rodzica/opiekuna prawnego oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

U wszystkich pacjentów wykonano pomiary antropometryczne oraz pobrano krew w celu oznaczenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotransferazy (GGT), stężenia bilirubiny, cholesterolu, HDL (ang. *high-density lipoprotein*) cholesterolu, LDL (ang. *low-density lipoprotein*) cholesterolu, triacylogliceroli (TG), glukozy, insuliny oraz białka C-reaktywnego (hsCRP). Wyliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (ang. *homeostasis model assessment of insulin resistance*). Stężenie IL-18 oraz czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF-21), selenoproteiny P1 (SELENOP) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) we krwi oznaczono za pomocą komercyjnych testów immunoenzymatycznych zgodnie z instrukcją producenta. Stopień stłuszczenia wątroby oceniono w badaniu ultrasonograficznym (USG) w czterostopniowej skali (0-3) wg Saverymattu i wsp. Zawartość lipidów w wątrobie oceniono w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (^1HMR S).

W pierwszym badaniu analiza uzyskanych wyników wskazuje na znamienne wyższe stężenie IL-18 u otyłych badanych w porównaniu z grupą porównawczą. Stwierdzono znamienne dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-18 i ALT, AST, GGT, TG, hsCRP oraz stopniem stłuszczenia wątroby w USG. Ponadto dzieci z NAFLD charakteryzowały się znamienne wyższym stężeniem IL-18, jak również wyższą aktywnością ALT i GGT, wyższą wartością HOMA-IR, większą wartością BMI i obwodem talii oraz wyższym stopniem stłuszczenia wątroby w USG i zawartością lipidów w ^1HMR S w porównaniu z pozostałymi otyłymi dziećmi bez rozpoznanej NAFLD. Stwierdzono znamienne wyższy poziom IL-18 u dzieci otyłych z zaawansowanym stłuszczeniem wątroby. Wykazano również przydatność IL-18 w różnicowaniu otyłych dzieci ze stłuszczeniem wątroby potwierdzonym w ^1HMR S od pozostałych badanych bez stwierdzonego w tym badaniu stłuszczenia narządu.

W badaniu drugim stwierdzono znamienne wyższe wartości FGF-21 i SELENOP oraz znamienne niższą wartość SHBG w surowicy dzieci z NAFLD w porównaniu z grupą porównawczą. Wśród badanych hepatokin, jedynie stężenie FGF-21 było znamienne wyższe u dzieci z NAFLD w porównaniu z pozostałymi otyłymi dziećmi bez rozpoznanej NAFLD. Pozostałe hepatokiny nie różnicowały pacjentów z NAFLD od otyłych dzieci bez patologii wątroby. W grupie otyłych dzieci z zaawansowanym stłuszczeniem wątroby w USG wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości FGF-21 w porównaniu z dziećmi z łagodnym stłuszczeniem wątroby. Ponadto w grupie badanej stwierdzono znamienne dodatnią korelację pomiędzy stężeniem FGF-21 a ALT, GGT, TG, HOMA-IR, stopniem stłuszczenia wątroby w USG oraz całkowitą zawartością lipidów w ¹HMRS.

Podsumowując, badania wykazały wyższe stężenie IL-18 oraz FGF-21 we krwi u otyłych u dzieci z NAFLD w porównaniu do pozostałych otyłych badanych, a także ich korelację ze wskaźnikami uszkodzenia hepatocytów, zaburzeń metabolizmu węglowodanów i lipidów oraz nasileniem stłuszczenia wątroby, co może wskazywać na ich rolę w patogenezie NAFLD u dzieci.

W pracy pogładowej, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, zwrócono uwagę na wieloczynnikową patogenezę choroby oraz podkreślano potrzebę poszukiwania nowych metod przydatnych w ocenie stopnia i progresji zmian w przebiegu NAFLD. W pracy tej dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa pod kątem dostępnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych, w tym potencjalnych biomarkerów i nowoczesnych technik obrazowych. Przedstawiono również możliwości terapeutyczne NAFLD w populacji pediatrycznej, które skupiają się przede wszystkim na modyfikacji stylu życia, a w mniejszym stopniu na stosowaniu terapii farmakologicznej, czy leczenia bariatrycznego.