

1. Streszczenie w języku polskim

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) jest jednym z najczęstszych powikłań choroby otyłościowej. Rozpoznanie MASLD jest problematyczne z uwagi na często bezobjawowy przebieg tej choroby we wczesnym stadium. Uznane metody diagnostyczne, tj. biopsja wątroby, ultrasonografia, elastografia dynamiczna impulsowa, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, nie są dostępne w ramach rutynowej diagnostyki. Z uwagi na istotną rolę tkanki tłuszczowej wisceralnej (VAT) i całkowitej w patogenezie MASLD można rozważyć wykorzystanie pomiaru zawartości i pola tkanki tłuszczowej za pomocą metody impedancji bioelektrycznej (BIA) do rozpoznania zwiększonego ryzyka rozwoju tej choroby. Ponadto ocena stanu zapalnego w ustroju oraz stężenia adipokin/cytokin może zostać zastosowana w diagnostyce zaburzeń metabolicznych w otyłości i MASLD.

Rozprawa doktorska składa się z trzech publikacji. Pierwsza z nich jest pracą przeglądową, w której przedstawiono aktualny stan wiedzy w zakresie roli wybranych adipokin i cytokin w patogenezie choroby otyłościowej. Analiza dostępnej literatury naukowej i dotychczas przeprowadzonych badań wykazała możliwy potencjał diagnostyczny niektórych adipokin i cytokin w rozpoznawaniu otyłości oraz wskazała na możliwość wykorzystania śliny jako materiału biologicznego do oznaczania tych markerów. Dodatkowo przegląd ten ujawnił niedostatecznie zbadany obszar, jakim jest ocena przydatności diagnostycznej adipokin oraz cytokin w surowicy i ślinie w kontekście MASLD. Te ustalenia stanowiły podstawę do przeprowadzenia badań własnych, których celem była ocena związku między zawartością i rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a rozwojem stłuszczenia wątroby, a także analiza korelacji wybranych adipokin i cytokin w surowicy oraz ślinie u osób z MASLD.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UMB na przeprowadzenie badań. Do udziału w nich zakwalifikowano kobiety i mężczyzn w zakresie wiekowym 20–55 lat z otyłością pierwotną I i II stopnia oraz osoby z prawidłową masą ciała. Uczestnikom wykonano podstawowe pomiary antropometryczne oraz analizę składu ciała metodą BIA i oceniono pole tkanki tłuszczowej na wysokości pasa. Przeprowadzono również pomiar sztywności i stłuszczenia wątroby, wykorzystując metodę elastografii dynamicznej impulsowej (VCTE). Od każdej osoby pobrano próbki krwi żyłnej, a surowicę użyto do przeprowadzenia badań biochemicznych krwi oraz do oznaczenia stężenia adiponektyny, rezystyny, czynnika

martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 1 β (IL-1 β), interleukiny 23 (IL-23) oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej 2 (MMP-2) i metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9). Następnie od uczestników pobrano próbki śliny i oznaczono stężenie rezystyny, wisfatyny, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MMP-2 i MMP-9. Wyniki opracowano w programie Statistica 13.3.

Druga praca z cyklu publikacji jest pracą badawczą, której celem była ocena stężenia wybranych prozapalnych adipokin i cytokin w niestymulowanej ślinie u pacjentów z otyłością i stłuszczeniem wątroby w różnych stadiach (bez włóknienia lub z niewielkim włóknieniem) oraz analiza tych parametrów pod kątem możliwości ich zastosowania jako wczesnych markerów NAFLD/MASLD. Uczestników podzielono na 5 grup na podstawie kryterium wskaźnika masy ciała (BMI) oraz występowania stłuszczenia wątroby i stopnia jego zaawansowania. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w medianach stężeń IL-1 β oraz rezystyny w ślinie. Ponadto wykazano, że wraz z rozwojem stłuszczenia wątroby (ocenianym za pomocą parametru CAP) zwiększało się istotnie stężenie IL-1 β , rezystyny oraz MMP-2 w ślinie.

Celem kolejnej pracy badawczej była ocena i porównanie stężenia adipokin i cytokin w surowicy u osób z prawidłową masą ciała i osób z otyłością, zróżnicowanych pod względem występowania MASLD, analizując potencjalną przydatność tych parametrów w diagnostyce. Ponadto badanie miało na celu ustalenie wartości granicznej dla zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, związanej ze zwiększonym ryzykiem rozwoju stłuszczenia wątroby. Dokonano podziału uczestników na 3 grupy pod względem kryterium BMI i występowania MASLD. Na podstawie 12 modeli regresji wielorakiej zaobserwowano łącznie, że wyższy stopień stłuszczenia wątroby u kobiet był istotnie związany ze zwiększoną procentową zawartością tkanki tłuszczowej, zwiększonym polem VAT oraz wyższymi wskaźnikami VAT/SAT i HOMA-IR, a także podwyższonym stężeniem IL-6 i IL-1 β . W grupie mężczyzn stwierdzono istotny związek pomiędzy wyższym stopniem stłuszczenia wątroby a zwiększoną procentową zawartością tkanki tłuszczowej oraz polem VAT i wyższym stężeniem IL-6. Określono również punkty odcięcia dla parametrów tkanki tłuszczowej, wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju stłuszczenia wątroby.

Analiza wieloczynnikowa wykazała istotny związek pomiędzy rozwojem stłuszczenia wątroby a całkowitą zawartością tkanki tłuszczowej w ustroju oraz polem wisceralnej tkanki tłuszczowej (mierzonej metodą BIA). Wykazano wartość diagnostyczną pomiaru pola wisceralnej tkanki tłuszczowej (punkty odcięcia) w rozpoznawaniu ryzyka rozwoju MASLD

u obu płci. Stwierdzono, że wśród badanych adipokin i cytokin w surowicy krwi, interleukina 6 była najsilniejszym predyktorem rozwoju MASLD u kobiet i mężczyzn, a interleukina 1 β – wyłącznie u kobiet. Analiza wyników wykazała, że wśród adipokin i cytokin ocenianych w ślinie, jedynie IL-1 β , MMP-2 oraz rezystyna korelowały istotnie z występowaniem MASLD; wymaga to jednak potwierdzenia na większej grupie badanej. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę kontynuacji badań na większej populacji z zastosowaniem podziału ze względu na płeć, a także z uwzględnieniem MASLD w różnych stadiach (stłuszczeniem wątroby, MASH oraz zwłóknieniem tego narządu), aby zidentyfikować adipokiny i cytokiny charakterystyczne dla poszczególnych etapów tej choroby.