

**Mgr Agnieszka Małgorzata Ochocińska**

## **POSZUKIWANIE POTENCJALNYCH BIOMARKERÓW PRZEBIEGU CUKRZYCY TYPU 1 U DZIECI**

Streszczenie w języku polskim

Cukrzyca typu 1 (T1D) stanowi 10-20% wszystkich przypadków cukrzycy. Jest chorobą autoimmunizacyjną, której leczenie opiera się na insulinoterapii mającej na celu przywrócenie równowagi metabolicznej pacjenta. Aktualnie, jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych T1D jest ocena obecności autoprzeciwciał w surowicy krwi. Przewlekły proces autoimmunizacyjny w przebiegu choroby powoduje bezwzględny niedobór insuliny i przewlekłą hiperglikemię, której konsekwencją jest występowanie powikłań objawiających się zmianami w małych, a także dużych naczyniach (mikro- i makroangiopatie). Czynnościowe zmiany w mikrokrążeniu są odwracalne, dlatego też poszukuje się markerów do identyfikacji wczesnych stadiów zaburzeń biochemicznych wskazujących na początkowe stadia dysfunkcji śródbłonna. W patogenezie T1D podkreśla się również znaczenie zmian składu mikrobioty jelitowej, prowadzących do zaburzeń funkcjonowania bariery jelitowej i aktywacji procesów zapalnych. Ze względu na ogromny wpływ późnych powikłań na jakość życia pacjentów z T1D, ważne jest poszukiwanie wczesnych markerów uszkodzenia tkanek, które mogą wskazać na pacjentów predysponowanych do danego typu powikłań lub ich wcześniejszego rozwoju.

Główny celem rozprawy doktorskiej było poszukiwanie nowych potencjalnych wczesnych biomarkerów powikłań/zaburzeń metabolicznych u dzieci z T1D. Cel ten został zrealizowany poprzez ocenę stężeń wybranych substancji czynnych: 1) amyliny (IAPP) i jej prohormonu – proamyliny (proIAPP) – substancji wpływających na mechanizm metabolizmu węglowodanów; 2) chromograniny A (ChgA) – rzekomego autoantygeny w T1D, a także produktu jej proteolizy – katestatyny (CST); 3) jelitowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (I-FABP) – odpowiedzialnego za zwiększoną przepuszczalność komórek nabłonka jelitowego; 4) substancji potencjalnie ocenianych jako wskaźniki późnych powikłań: neurologicznych – czynnika wzrostu nerwów (NGF) i naczyniowych – czynnika aktywującego płytki krwi (PAF); 4) uromoduliny (UMOD) – białka wydzielanego przez komórki dystalnych kanalików nerkowych, silnie skorelowanego z eGFR, które może być związane z nefropatią cukrzycową u pacjentów z T1D. Stężenia wytypowanych substancji w grupie badanej porównano z wartościami w populacji zdrowej oraz skorelowano z czasem trwania T1D.

Badaniem objęto pacjentów chorujących na T1D, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

oraz zdrowe dzieci bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w wywiadzie. Z badania wykluczono dzieci z chorobami współistniejącymi o innych przyczynach, objawami obecnego stanu zapalnego, klinicznie istotną anemią i z oznakami hipoksji.

Wykazano, że ocena stężenia I-FABP może być wykorzystywana jako niezależny marker przepuszczalności jelitowej u pacjentów z T1D (*Ochocińska i wsp.*, *Nutrients*, 2022). Dowiedziano również, że stężenia wybranych substancji w surowicy, takich jak IAPP, proIAPP, CST, ChgA, NGF, I-FABP, PAF różnią się między pacjentami chorującymi na T1D, a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Wykazano, że poziom niektórych z nich (CST, ChA, PAF i NGF) zależy od czasu trwania T1D (*Ochocińska i wsp.*, *J. Clin. Med.*, 2023).

Dodatkowo dokonano przeglądu aktualnych możliwości wykorzystania autoprzeciwciał przeciwko antygenom komórek wysp trzustkowych w przewidywaniu i diagnozowaniu T1D, co przedstawiono w pracy poglądowej (*Ochocińska i wsp.*, *Diag Lab*, 2022).

Ocena stężeń wybranych substancji dowiodła wielokierunkowego wpływu T1D na metabolizm (w tym postulowanej w literaturze uszkodzonej integralności błony jelitowej), a także wskazała na potrzebę poszukiwania biomarkerów o różnym charakterze oraz integracji wyników tych oznaczeń z informacjami klinicznymi celem wcześniejszego wykrywania dysfunkcji co umożliwiłoby wczesną, a co za tym idzie skuteczniejszą profilaktykę wtórną powikłań.