

Streszczenie w języku polskim

Tytuł: Ocena metabolizmu tryptofanu szlakiem kinureninowym u pacjentów z cukrzycą typu 1

Wstęp: Szlak kinureninowy (KP) stanowi główną drogę przemian tryptofanu (TRP), aminokwasu egzogenego, prowadzącą do produkcji bioaktywnych metabolitów m.in. kinureniny (KYN), kwasu kinureninowego (KYNA), 3-hydroksykinureniny (3-HKYN), kwasu antranilowego (AA), 3-hydroksyantranilowego (3-HAA) oraz dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺). Wzrost stężenia 3-HKYN obserwowano u osób z retinopatią cukrzycową, wykazano także jego związek z podwyższonym ryzykiem ostrych incydentów wieńcowych. Natomiast AA jest uznawany za metabolit o właściwościach przeciwhiperglykemicznych. Dane z piśmiennictwa wskazują także, iż w otyłości, cukrzyca typu 2 (T2D), miażdżycy oraz niewydolności serca dochodzi do zaburzeń metabolizmu TRP szlakiem kinureninowym. Jednakże badania uwzględniające zmiany metabolizmu TRP w przebiegu cukrzycy typu 1 (T1D) są nieliczne.

Cel: Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena stężeń wybranych metabolitów szlaku kinureninowego w surowicy oraz moczu pacjentów z T1D w porównaniu z osobami zdrowymi, a także ocena ich związku z parametrami kontroli metabolicznej cukrzycy.

Grupa badana: Badaniem objętych zostało 50 osób z T1D (24 kobiety/26 mężczyzn) w wieku 20- 60 lat z medianą czasu trwania cukrzycy 9 lat (IQR: 2-18) oraz 43 osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną (22 kobiety/21 mężczyzn) dobranych pod względem wieku, płci oraz BMI.

Metody: U wszystkich uczestników oceniono parametry antropometryczne. W surowicy krwi oznaczono stężenie CRP, glukozy, kreatyniny oraz lipidów. Ponadto w grupie uczestników z T1D oceniono odsetek HbA_{1c} oraz funkcję wewnątrzwydzielniczą trzustki za pomocą testu z glukagonem, a także wskaźnik albumina/kreatynina w moczu. Stężenia TRP, KYN, 3-HKYN i AA w surowicy oraz moczu oszacowano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Wyniki oznaczeń wykonanych w moczu znormalizowano względem stężenia kreatyniny w moczu oznaczonej za pomocą metody ELISA.

Wyniki: W surowicy osób z T1D wykazano wzrost stężenia TRP, KYN i 3-HKYN ($p < 0,0001$; $p = 0,003$; $p < 0,0002$) oraz obniżenie stężenia AA ($p = 0,003$) i wartości stosunku KYN/TRP,

AA/KYN ($p=0,005$; $p=0,041$) w porównaniu do grupy kontrolnej. W moczu pacjentów z T1D zaobserwowano około 10-krotny wzrost stężenia KYN ($p<0,0001$) oraz spadek stężenia 3-HKYN ($p=0,0055$) i AA ($p<0,0001$). W grupie osób z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą ($HbA1c>7\%$; $n=33$) stwierdzono wzrost stężenia KYN w surowicy ($p=0,011$) oraz spadek stężenia TRP w moczu ($p=0,048$) w porównaniu z uczestnikami z $HbA1c \leq 7\%$. Wykazano także zależność pomiędzy $HbA1c$ i czasem trwania cukrzycy, a stężeniami KYN ($R=0,422$, $p=0,002$; $R=0,343$; $p=0,015$), a także pomiędzy stężeniami AA, a rezerwą wewnątrzwydzielniczą trzustki ($R=0,72$, $p=0,005$). Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, iż stężenie KYN pozostało zależne od $HbA1c$, stężenia HDL i czasu trwania cukrzycy ($B=0,178$, 95% CI: 0,03;0,326; $B=-0,014$, 95% CI: -0,027;-0,002; $B=0,043$, 95% CI: 0,015;0,71), podczas gdy stężenia TRP były związane z BMI oraz stężeniami HDL ($B=0,937$, 95% CI: 0,038;1,836; $B=-0,234$, 95% CI: -0,423;-0,046), po uwzględnieniu BMI, wieku oraz GFR jako potencjalnych czynników zakłócających.

Wnioski: Niedostateczna kontrola metaboliczna cukrzycy u osób z T1D wiąże się z zaburzeniami metabolizmu TRP, w szczególności obserwowanych w przebiegu pierwszego etapu KP. Przesunięcie metabolizmu TRP w kierunku zwiększonego tworzenia 3-HKYN, przy jednoczesnym obniżeniu stężeń AA, może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy u osób z T1D. Szczegółowe zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw opisanych wyżej zaburzeń stwarza możliwości opracowania nowych strategii terapeutycznych w T1D.

Magorzata Kilińska