Streszczenie w języku polskim

Cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus – GDM) stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w okresie ciąży. Niezdiagnozowana i nieleczona GDM prowadzi do groźnych powikłań zarówno u matki, jak i u dziecka. Obecnie diagnostyka opiera się na doustnym teście tolerancji glukozy wykonywanym między 24 a 28 tygodniem ciąży wg kryteriów zaproponowanych przez IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group).

Określenie zmian w profilu ekspresji miRNA oraz stężeniu poszczególnych ceramidów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży może przyczynić się nie tylko do lepszego poznania patogenezy GDM, ale również do identyfikacji przydatnych klinicznie biomarkerów genetycznych i biochemicznych w celu wczesnego wdrożenia profilaktyki.

Celem pracy było zbadanie stężenia ceramidów i ich metabolitów w surowicy ciężarnych w pierwszym i drugim trymestrze ciąży oraz w grupie kontrolnej z oceną czy mogą stanowić wczesne biomarkery cukrzycy ciążowej. Ponadto, w tym samym celu wykonano oznaczenie ekspresji miRNA w surowicy kobiet ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży. Dodatkowym celem było sprawdzenie zależności pomiędzy oznaczanymi parametrami a wskaźnikami insulinooporności.

W badaniach nad stężeniami sfingolipidów do grupy badanej (GDM) włączono kobiety, które w pierwszym trymestrze (9-12 tydzień) miały prawidłową tolerancję glukozy natomiast w drugim trymestrze (24-26 tydzień) rozwinęły cukrzycę ciążową (n=53). Grupę odniesienia (NGT) stanowiły kobiety z prawidłową tolerancją glukozy przez całą ciążę (n=82). Dodatkowo do badań włączono kobiety nie będące w ciąży (grupa kontrolna) (n=37). Stężenie sfingolipidów u kobiet ciężarnych oznaczono w surowicy w pierwszym i drugim trymestrze i jednokrotnie u kobiet niebędących w ciąży. Ekspresję krążących miRNA oznaczono w surowicy kobiet ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży. Grupę badaną (GDM) stanowiły pacjentki, które w drugim trymestrze rozwinęły cukrzycę ciążową (n=24), natomiast grupą kontrolną (NGT) były kobiety z prawidłową tolerancją glukozy przez całą ciążę (n=24).

Stężenie ceramidów i ich metabolitów w surowicy oznaczone zostało przy użyciu ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrem masowym typu potrójny kwadrupol (UHPLC/MS/MS). Profil miRNA w surowicy pacjentek został określony przy użyciu technologii NanoString, natomiast walidację otrzymanych wyników przeprowadzono metodą RT-PCR.

W surowicy kobiet ciężarnych zaobserwowano istotnie wyższe stężenie C16:0-Cer, C18:1-Cer, C22:0-Cer, C24:1-Cer i C24:0-Cer oraz niższe poziomy SPA i S1P w porównaniu do odpowiednich wartości w grupie kontrolnej. Porównanie wyników stężenie sfingolipidów w surowicy grupy badanej GDM z grupą NGT wykazało wyższe stężenie C18:1-Cer w surowicy pacjentek, u których w drugim trymestrze zdiagnozowano cukrzycę ciążową. Analizując wyniki całej badanej populacji zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem SPA a wskaźnikiem HOMA-IR oraz HOMA-β. Ponadto, stężenie C22:0-Cer i C24:0-Cer korelowało dodatnio ze stężeniem insuliny oraz wskaźnikami insulinooporności HOMA-IR i HOMA-β. Oprócz tego, stężenie C18:1-Cer i C24:1-Cer korelowało dodatnio ze stężeniem insuliny i wartością HOMA-β.

Analiza profilu miRNA przy użyciu metody NanoString pozwoliła wytypować 4 cząsteczki miRNA, których ekspresja znacznie różniła się u kobiet, u których zdiagnozowano GDM w porównaniu do NGT. Na podstawie tej analizy metodą RT-PCR oceniono ekspresję miR-16-5p, miR-142-3p, miR-144-3p oraz miR-320e. Walidacja wykazała istotne różnice pomiędzy grupami w ekspresji miR-16-5p, miR-142-3p i miR-144-3p. Dalsza analiza wykazała dodatnią korelację pomiędzy miR-16-5p a HOMA-IR oraz ujemną zależność pomiędzy ISIOGTT a miR-16-5p i miR-144-3p.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Okres ciąży związany jest z istotnym wzrostem w surowicy stężenia C16:0-Cer, C18:1-Cer, C22:0-Cer, C24:1-Cer oraz C24:0-Cer.
2. Oznaczenie stężenia C18:1-Cer w pierwszym trymestrze ciąży może stanowić nowy marker rozwoju cukrzycy ciążowej.
3. Zmiany w stężeniach C18:1-Cer, C22:0-Cer, C24:0-Cer oraz C24:1-Cer mogą być powiązane z narastającą insulinoopornością w ciąży.
4. Profil miRNA w pierwszym trymestrze ciąży jest różny u pacjentek, które w trakcie ciąży rozwijają cukrzycę ciążową w porównaniu do zdrowych ciężarnych.
5. miR-16-5p, miR-142-3p oraz miR-144-3p mogą potencjalnie służyć jako markery wczesnej diagnostyki GDM.