

Streszczenie

Wprowadzenie: W ostatnich latach znacząco zwiększyła się częstość występowania otyłości, zarówno wśród dorosłych, jak i wśród dzieci i młodzieży.

Gwałtowny rozwój genetyki w ciągu ostatnich dekad sprawił, że możliwych przyczyn wielu chorób oraz odpowiedzi jak im przeciwdziałać zaczęto szukać na poziomie genomu.

Znaczne podobieństwo obrazu klinicznego hiperkortyzolizmu oraz powikłań wtórnych do otyłości, wielokierunkowe działanie kortyzolu, a także różna odpowiedź na terapię egzogennymi glikokortykosteroidami (GKS) obserwowana pomiędzy pacjentami, i to w zakresie efektów terapeutycznych, jak i efektów ubocznych, sprawiły, że zaczęto analizować efekty zmienności genetycznej różnych składników szlaku sygnałowego GKS, w tym receptora glikokortykosteroidowego (GR) i jego wariantów splicingowych. Zauważono, że różne warianty genu *NR3C1* mogą mieć wpływ na ekspresję i charakterystykę białka GR oraz mogą być związane z różnicami we wrażliwości komórek na GKS, a co za tym idzie z różnicami w indywidualnych parametrach metabolicznych.

Założenia i cel pracy: W szlaku sygnałowym GKS szczególną rolę pełni GR. Badania wariantów jego genu *NR3C1*: N363S (rs6195; rs56149945), BclI (rs41423247) oraz ER22/23EK (rs6189+rs6190), co do których stwierdzono, że mogą być związane z różnicami we wrażliwości komórek na GKS i co za tym idzie w parametrach metabolicznych, mają na celu wyjaśnić, czy występowanie tych polimorfizmów może modyfikować przebieg otyłości.

Celem pracy jest rozpoznanie, jak często w populacji dzieci i młodzieży z otyłością występują wyżej wymienione polimorfizmy genu *NR3C1*, warunkujące mniejszą lub większą wrażliwość na działanie GKS oraz ustalenie, czy występują korelacje między obecnością badanych wariantów *NR3C1*, a manifestacją kliniczną otyłości u badanych pacjentów.

Pacjenci i metody: Przebadano 247 dzieci (132 dziewcząt i 115 chłopców) w wieku od 2 do 17 lat. Średnia wieku wynosiła $12,37 \pm 3,60$ lat. U wszystkich dzieci w związku z powodem przyjęcia do Kliniki rutynowo wykonano badania charakteryzujące ich cechy antropometryczne, stan metaboliczny oraz hormonalny. Dodatkowo pobierano porcję krwi do badań molekularnych celem oceny występowania polimorfizmów genu GR *NR3C1*: N363S (rs6195; rs56149945), BclI (rs41423247) oraz ER22/23EK (rs6189+rs6190).

Grupę kontrolną dla badań genetycznych stanowiło 568 zdrowych i szczupłych dorosłych. Ich anonimowe próbki krwi uzyskano z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania trzech badanych wariantów polimorficznych między osobami otyłymi i szczupłymi (wszystkie wartości $p > 0,05$).

W odniesieniu do badanych zmian skórnych, w przypadku polimorfizmu rs6195, wbrew wstępnym założeniom, rogowacenie ciemne stwierdzono istotnie częściej u homozygot typu dzikiego (AA), niż u osób z tym polimorfizmem (genotypy AG i GG): (odpowiednio 71,7% i 36,0%) ($p < 0,001$).

W odniesieniu do składu masy ciała, w przypadku polimorfizmu rs6195, również wbrew wstępnym założeniom, u osób z polimorfizmem (genotypy AG i GG), w porównaniu do osób z typem dzikim genu (genotyp AA), stwierdzono niższą średnią ($p = 0,007$) i procentową ($p = 0,016$) zawartość całkowitej masy tłuszczowej w organizmie odpowiednio $24,72 \pm 10,53$ kg ($35,13 \pm 4,64\%$ masy ciała) i $33,41 \pm 15,15$ kg ($39,16 \pm 7,41\%$ masy ciała), w tym mniejszą średnią ($p = 0,010$) i procentową ($p = 0,007$) zawartość masy tłuszczowej w obrębie tułowia – odpowiednio $10,88 \pm 4,75$ kg ($29,76 \pm 5,09\%$ masy ciała) i $14,29 \pm 5,70$ kg ($34,29 \pm 7,27\%$ masy ciała) oraz wyższą całkowitą zawartość wody w organizmie ($p = 0,014$) – odpowiednio $47,49 \pm 3,42\%$ masy ciała i $46,89 \pm 3,84\%$ masy ciała.

W zakresie badanej równowagi insulinowo-glikemicznej w odniesieniu do polimorfizmu rs6189+rs6190, u nosicieli polimorfizmu (heterozygoty GA/GA), w porównaniu do homozygot typu dzikiego (GG/GG), ponownie wbrew wstępnym założeniom, odnotowano istotnie wyższe stężenie insuliny w 120 minucie OGTT ($p=0,025$) – odpowiednio $145,23 \pm 108,78$ $\mu\text{U/ml}$ i $74,03 \pm 58,64$ $\mu\text{U/ml}$.

W obrębie badanych przeciwciał, w przypadku polimorfizmu rs6195 istotną statystycznie różnicę stwierdzono dla przeciwciał antyGAD charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 ($p=0,009$), które występowały u większej liczby osób z polimorfizmem (genotypy AG lub GG) (20%), w porównaniu do osób bez jego obecności (AA) (4,08%).

Wnioski:

1. Polimorfizmy rs6195, rs41423247 i rs6189+rs6190 genu *NR3C1* nie wpływają istotnie na występowanie otyłości u dzieci i młodzieży, na co wskazuje podobna częstość występowania tych polimorfizmów u dzieci otyłych, jak i w grupie kontrolnej.
2. Występowanie polimorfizmu rs6195, związanego z większą wrażliwością na GKS, nie wiąże się z większym ryzykiem rozwoju powikłań u dzieci i młodzieży z otyłością.
3. Występowanie polimorfizmu rs6195 genu *NR3C1* u dzieci i młodzieży z otyłością może być związane z rzadszym występowaniem niektórych powikłań otyłości.
4. Obecność polimorfizmu rs6195 genu *NR3C1* u dzieci i młodzieży z otyłością wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia autoimmunizacji przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD), przy braku cech klinicznych rozwoju cukrzycy typu 1.
5. Występowanie polimorfizmu rs41423247, związanego z większą wrażliwością na GKS, nie wiąże się z większym ryzykiem rozwoju powikłań u dzieci i młodzieży z otyłością.
6. Występowanie polimorfizmu rs6189+rs6190, związanego z większą opornością na GKS, nie wiąże się z metabolicznie korzystniejszym profilem u dzieci i młodzieży z otyłością.

