

Częstość występowania otyłości na świecie wzrosła niemal trzykrotnie w latach 1975-2016. Trend ten jest szczególnie niepokojący u dzieci i młodzieży, ponieważ ponad 340 mln z nich w wieku 5-19 lat rozwinęło nadwagę lub otyłość w 2016 roku. Otyłość, zwłaszcza trzewna, bezpośrednio przyczynia się do rozwoju zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) jak i ich czynników ryzyka tj. dyslipidemii, cukrzycy typu 2 (T2D) i nadciśnienia tętniczego. Insulinooporność stanowi główny mechanizm patogenetyczny wiążący otyłość z jej metabolicznymi powikłaniami. Warto zauważyć, że insulinooporność jest najbardziej nasiloną w stanie przedcukrzycowym.

Insulinooporność w otyłości jest związana z nagromadzeniem w tkance tłuszczowej prozapalnych komórek immunologicznych, a w szczególności makrofagów, z towarzyszącym jej miejscowym stanem zapalnym, a także ogólnoustrojowym przewlekłym stanem zapalnym o niskiej aktywności. Makrofagi w tkance tłuszczowej mają zdolność zmiany fenotypu z przeciwzapalnego w prozapalny (tzw. polaryzacja makrofagów). Komórki te powstają głównie z krążących prekursorów, tzw. komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC), które są rekrutowane do tkanki tłuszczowej. Co ciekawe, PBMC wykazują ekspresję większości genów ludzkiego genomu i są powszechnie wykorzystywane jako biomarkery w badaniach związanych z otyłością, ponieważ ich profil ekspresji genów odzwierciedla zmiany zachodzące w metabolizmie tkanki tłuszczowej wraz z rozwojem otyłości. W związku z tym możemy pośrednio badać metabolizm tkanki tłuszczowej i stan zapalny w otyłości wykorzystując łatwo dostępne PBMC z krwi pełnej. Warto zauważyć, że przewlekły stan zapalny o niskiej aktywności jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju CVD będących główną przyczyną zgonów u osób z otyłością. Obecne strategie „walki” z CVD w dużej mierze skupiają się na leczeniu ich czynników ryzyka. Warto zaznaczyć, że osoby otyłe bez poważnych chorób współistniejących nadal mają zwiększone ryzyko wystąpienia CVD. Z tego powodu istotne wydaje się badanie mechanizmów, np. stanu zapalnego, poprzez które możemy wpłynąć na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Leki, będące agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), stanowią nowoczesną metodę leczenia T2D i otyłości. Najnowsze dane sugerują, że liraglutyd będący jednym z agonistów GLP-1, poza korzystnymi efektami takimi jak zmniejszenie masy ciała czy poprawa parametrów metabolicznych, wywiera potencjalne działanie przeciwzapalne. Jednak wpływ leczenia liraglutylem na stan zapalny u ludzi będących w grupie ryzyka wystąpienia T2D jest nieznan.

W naszym projekcie postawiliśmy hipotezę, że leczenie liraglutylem może wywierać właściwości przeciwzapalne i modulować stan zapalny badany w PBMC u osób w grupie ryzyka T2D (osoby otyłe z lub bez stanu przedcukrzycowego).

Celem naszego badania jest ocena wpływu leczenia liraglutylem na odpowiedź zapalną badaną w PBMC u osób z grupy ryzyka T2D.

Planujemy zrekrutować 48 osób dobranych pod względem płci i wieku z grup ryzyka T2D tj. osób z dużą nadwagą lub otyłością ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) z prawidłową tolerancją glukozy oraz ze stanem przedcukrzycowym. Uczestnicy w każdej grupie zostaną losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania diety niskokalorycznej wraz z leczeniem liraglutylem w dawce 1,8 mg dziennie lub wyłącznie diety niskokalorycznej. Najpierw ocenimy stężenie wybranych krążących cytokin oraz za pomocą cytometrii przepływowej zbadamy krążące podzbiory komórek immunologicznych w PBMC. Następnie planujemy ocenić ilościową wewnątrzkomórkową produkcję i sekrecję cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz zbadać ekspresję wybranych genów cytokin, sygnalizacji szlaku insulinowego oraz szlaku prozapalnego w monocytach na poziomie wyjściowym, jak również po stymulacji PBMC lipopolisacharydem, którego zadaniem jest indukcja odpowiedzi immunologicznej w monocytach. Ponadto planujemy zbadać wpływ liraglutylu na polaryzację makrofagów. Wyniki ekspresji genów będą odniesione do insulinowrażliwości ocenionej za pomocą wskaźników HOMA-IR oraz FLAIS. Warto zaznaczyć, FLAIS jest nowym wskaźnikiem, który wykazuje silną korelację z insulinowrażliwością ocenianą za pomocą złotego standardu tj. klamry metabolicznej.

Wydaje się istotnym zbadanie wpływu liraglutylu na stan zapalny w grupach ryzyka T2D z wykluczeniem czynników zakłócających. Nasz projekt może pomóc w wyjaśnieniu mechanizmów korzystnego działania GLP-1 RA zarówno w grupie ryzyka T2D, jak i u chorych na T2D. Wyniki projektu mogą wykazać korzystne efekty metaboliczne liraglutylu u osób otyłych i ze stanem przedcukrzycowym z towarzyszącym zmniejszeniem stanu zapalnego i poprawą insulinowrażliwości. Być może pozwoli to na wcześniejsze leczenie tych pacjentów w celu zapobiegania rozwojowi zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością.