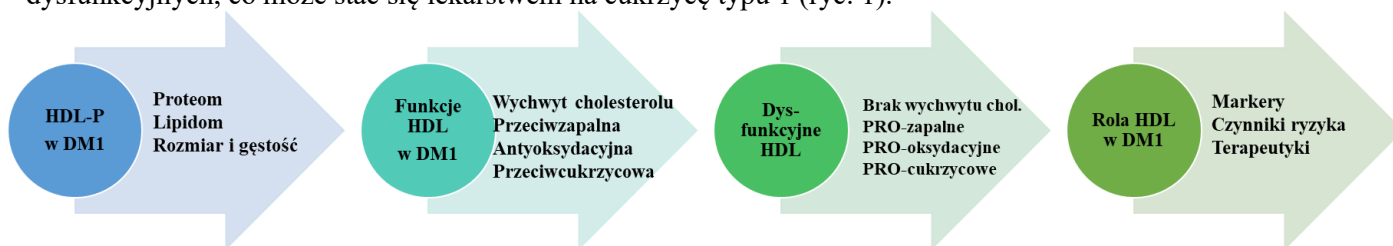


Cukrzyca typu 1 (DM1) to przewlekła choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się bezwzględny niedoborem insuliny wynikającym z uszkodzenia komórek beta wytwarzających insulinę. Obecnie częstość występowania DM1 wzrasta. Osoby z DM1 charakteryzują się wysoką przedwczesną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Czynniki chroniącymi przed przewlekłymi powikłaniami cukrzycy w DM1 są remisja kliniczna, która opiera się na zachowaniu masy komórek beta i pojawia się w pierwszym roku choroby, a także dobra kontrola metaboliczna i prawidłowa wrażliwość na insulinę. Wydaje się, że dążenie do utrzymania powyższych celów od początku choroby jest kluczowe ze względu na poprawę jakości i długości życia. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu, osoby z DM1 żyją krócej niż zdrowi rówieśnicy. Do czynników, które mogą mieć wpływ na przebieg DM1 należą lipoproteiny i wyjątkowo te o wysokiej gęstości (HDL). Populacja DM1 charakteryzuje się wyższym poziomem cholesterolu HDL niż populacja ogólna, ale nie przynosi to korzyści klinicznych. Jakość lipoprotein wydaje się być użytecznym biomarkerem ryzyka sercowo-naczyniowego i zasługuje na dalsze badania.

HDL to nie tylko poziom cholesterolu; HDL to bardzo złożone cząstki (HDL-P). Rozwój nowych technik laboratoryjnych wykazał, że HDL zawiera liczne białka i lipidy, które segregują HDL-P na odrębne podklasy. Cząsteczki HDL pełnią wiele korzystnych funkcji, takich jak działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwapoptotyczne, antyoksydacyjne, przeciwzapalne, a nawet przeciwcukrzycowe. Jednakże funkcjonalność HDL zależy od jego struktury. Specyficzne zmiany w lipidom i proteomie mogą powodować utratę korzystnej funkcji lub dysfunkcję. Wszystkie poprzednie badania oceniające HDL-P w DM1 mają głównie charakter eksperymentalny i przekrojowy, co ogranicza ich interpretację. Ustalenie bezpośredniego związku między cząsteczkami HDL (struktura, skład, lipidom, proteom i funkcja) a przebiegiem DM1 pozwoli nam zidentyfikować klinicznie istotne subpopulacje HDL, zwłaszcza dysfunkcyjne podtypy. Może to przyczynić się do identyfikacji biomarkerów prawidłowego i dysfunkcyjnego HDL oraz czynników ryzyka przewlekłych powikłań naczyniowych. Umożliwi to stworzenie testu laboratoryjnego pozwalającego na identyfikację osób o podwyższonym ryzyku gorszego przebiegu choroby. Daje to ponadto szansę na opracowanie terapii opartych na HDL, ukierunkowanych na korzystne subpopulacje HDL lub blokowanie tych dysfunkcyjnych, co może stać się lekarstwem na cukrzycę typu 1 (ryc. 1).



Rycina 1. Rola cząsteczek HDL w DM1.

Celem projektu jest zbadanie związku pomiędzy cząsteczkami HDL a przebiegiem DM1. Po pierwsze, celem jest prospektywna analiza zmian w strukturze i funkcjonowaniu HDL-P w ciągu pierwszych siedmiu lat DM1. Po drugie, porównanie HDL-P u uczestników DM1 ze zdrowymi. Na koniec dokonanie selekcji subpopulacji HDL-P, które są szkodliwe w przebiegu DM1. Niejednorodność składu jest odpowiedzialna za ogromną różnorodność funkcjonalną HDL. Projekt ma uzupełnić brakujące elementy hipotezy, że struktura i funkcja HDL-P w DM1 mają kluczowe znaczenie dla rokowania.

Projekt będzie składał się z dwóch części:

1. Prospektywna. Zmiany w lipidomie, proteomie i funkcji HDL-P w DM1 w 4 punktach kontrolnych – okres obserwacji siedem lat. Punkty końcowe – obecność remisji klinicznej po 12 miesiącach (wizyta 2), czas trwania remisji i rozwój insulinooporności po 3 latach (wizyta 3) oraz rozwój przewlekłych powikłań naczyniowych podczas wizyty po 7 latach (wizyta 4). Ponadto podczas całej obserwacji monitorowana będzie kontrola metaboliczna.

2. Przekrojowa. Porównanie DM1 i zdrowych z grupy kontrolnej – grupy dopasowane pod względem wieku, płci, palenia i masy ciała. Porównanie podgrup DM1 między sobą (podział ze względu na płeć, kontrolę metaboliczną, palenie tytoniu, remisję, powikłania naczyniowe, insulinooporność).

U wszystkich uczestników zostanie przeprowadzona ocena HDL-P. Lipidom i proteom zostaną ocenione za pomocą spektrometrii NMR i zestawów ELISA w cząsteczkach HDL-P, które zostaną wyekstrahowane z osocza za pomocą FPLC. Funkcje HDL-P, które będą mierzone, to:

A. Antyoksydacyjna: ocena aktywności enzymu paraoksonazy-1 (PON-1), który znajduje się na HDL-P.

B. Odwrócony transport cholesterolu: pomiar pojemności wypływu cholesterolu, który zostanie określony przez pomiar wypływu specjalnie oznakowanego cholesterolu z mysich makrocząstek J774 do akceptora HDL w surowicy pacjentów.

Projekt będzie realizowany na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu we współpracy z UT Southwestern Medical Center, Dallas, USA.