

### 13 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Zaburzenia kardiometaboliczne oraz choroby sercowo- naczyniowe (ang. *cardiovascular disease*, CVD) stanowią coraz większe wyzwanie zdrowotne na całym świecie ze względu na ich systematycznie zwiększającą się częstość występowania, zwłaszcza wśród kobiet. Z tego względu wciąż poszukuje się nowych biomarkerów, które umożliwiłyby szybszą i dokładniejszą identyfikację osób z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania, a także umożliwiających monitorowanie indywidualnego ryzyka metabolicznego, jak również miałyby potencjalne znaczenie terapeutyczne.

Celem zasadniczym niniejszej pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem aminokwasów rozgałęzionych (BCAAs) i tryptofanu oraz wybranych metabolitów tryptofanu z uznanymi kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka u kobiet z normoglikemią i dysglikemią, w tym z cukrzycą typu 2.

W skład niniejszej dysertacji wchodzi cztery opublikowane artykuły naukowe. Celem dwóch pierwszych publikacji, będących **pracami przeglądowymi**, była analiza i omówienie na podstawie aktualnej wiedzy znaczenia wybranych aminokwasów, w tym aminokwasów rozgałęzionych BCAAs i aromatycznych, m.in. tryptofanu, w zaburzeniach metabolicznych takich jak otyłość, insulinooporność i cukrzyca typu 2, prowadzących do rozwoju chorób sercowo- naczyniowych.

Celem pierwszej z prac oryginalnych było przedstawienie zależności między całkowitym stężeniem aminokwasów rozgałęzionych BCAAs w surowicy krwi a czynnikami ryzyka kardiometabolicznego w grupie 349 kobiet w wieku od 40 do 60 lat podzielonych na dwie podgrupy w zależności od statusu glikemicznego: grupę z normoglikemią (NG, n = 184) i grupę z dysglikemią (DG, n = 165). Oznaczono stężenie całkowitych BCAAs (suma L-leucyny, L-izoleucyny i L-waliny) oraz wapnia całkowitego (TCa). Obliczono wskaźnik stłuszczenia wątroby (FLI) oraz stężenie wapnia skorygowanego względem albuminy (CCa).

W obu **pracach oryginalnych** w próbkach krwi oznaczono również parametry biochemiczne takie jak: stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu HDL (HDL-C), kreatyniny, białka C-reaktywnego (CRP), aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), insuliny, hormonu tyreotropowego (TSH), glukozy, hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Obliczono wskaźnik HOMA-IR oraz eGFR. Zmierzono dwukrotnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz obliczono wskaźnik masy ciała BMI.

Wyniki analizy statystycznej wykazały, że stężenie całkowitych BCAAs w surowicy było istotnie wyższe w grupie kobiet z dysglikemią ( $p < 0,0001$ ). Analiza regresji logistycznej adjustowana do wieku i BMI wykazała, że wzrost stężenia BCAAs o 10  $\mu\text{mol/L}$  istotnie zwiększał szansę wystąpienia stężenia powyżej 75-tego percentyla dla TCa, CCa i HbA1c oraz stężenia HDL-C poniżej 45 mg/dL grupie DG. Podobnych istotnych zależności nie zaobserwowano w grupie NG. Na podstawie uzyskanych wyników wnioskowano, że stan dysglikemii predysponuje kobiety do istotnych związków pomiędzy całkowitym stężeniem BCAAs a poziomem wapnia, HbA1c i wybranymi parametrami lipidowymi niezależnie od wskaźnika BMI i wieku. Ukazane zależności mogą odzwierciedlać potencjalne mechanizmy łączące BCAA z zaburzeniami metabolicznymi, zależne od stężenia wapnia.

Celem drugiej **pracy oryginalnej** była ocena związku tryptofanu i jego metabolitów z szlaku kinureninowego (KP) z występowaniem cukrzycy typu 2 i kardiometabolicznych czynników ryzyka w grupie 128 otyłych kobiet w wieku od 41 do 60 lat podzielonych na dwie grupy: grupę z normoglikemią (NG,  $n = 65$ ) i grupę z cukrzycą typu 2 (T2D,  $n = 63$ ). W surowicy oznaczono stężenia tryptofanu (Trp), kinureniny (Kyn), 3-hydroxykinureniny (3-HKyn), kwasu kinureninowego (Kyna) i kwasu chinolinowego (QA). Obliczono stosunki: Kyn/Trp (KTR), Kyna/Kyn (KAT), 3HKyn/Kyn (KMO), Kyna/3HKyn oraz Kyna/QA. W grupie otyłych kobiet z współistniejącą cukrzycą typu 2 odnotowano znacznie wyższe wartości Trp, Kyna, Kyna/QA i Kyna/3HKyn w porównaniu z grupą kobiet otyłych z normoglikemią. Analiza regresji logistycznej wykazała, że stężenia Trp i Kyna oraz wartości stosunku Kyna/3HKyn były najsilniej związane z występowaniem T2D, nawet po uwzględnieniu czynników zakłócających. Model regresji z Trp i stosunkiem Kyna/3HKyn jako zmiennymi niezależnymi tłumaczył 20% zmienności dla występowania T2D. Na podstawie uzyskanych wyników wnioskowano, że wzrost stężenia Trp i Kyna wraz z towarzyszącym wzrostem wartości wskaźnika Kyna/3HKyn związany jest z występowaniem cukrzycy typu 2 u otyłych kobiet w średnim wieku.

Przedstawione wyniki z prac oryginalnych i poglądowych wskazują na istotny udział aminokwasów rozgałęzionych i aromatycznych oraz ich metabolitów w zaburzeniach

kardiometabolicznych u kobiet w średnim wieku, co może mieć znaczenie w aspekcie terapeutycznym i diagnostycznym.