

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Cukrzyca typu 1 (T1D) jest chorobą przewlekłą prowadzącą do rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Wczesne wykrycie zmian naczyniowych mogłoby zahamować progresję choroby. Liczne cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu są zaangażowane w rozwój angiopatii. Mechanizm ich działania wciąż nie jest do końca wyjaśniony, a zastosowanie nowych terapii, takich jak podaż limfocytów T-regulatorowych (Tregs), może wpłynąć na środowisko cytokin. Terapia Tregs pozwala wydłużyć okres remisji u pacjentów z T1D poprzez zachowanie funkcji komórek  $\beta$  wciąż produkujących insulinę. Wyniki terapii Tregs są obiecujące, ale długotrwałe efekty i wpływ leku na rozwój powikłań naczyniowych są wciąż nieznane i wymagają dalszych badań i obserwacji.

**Cel:** Celem pracy było określenie częstości występowania wczesnych zmian naczyniowych u pacjentów pediatrycznych z T1D oraz wykazanie związku pomiędzy stężeniem cytokin, chemokin i czynników wzrostu a nasileniem powikłań naczyniowych, w zależności od sposobu leczenia, w tym terapii Tregs.

**Material i metody:** Grupa pacjentów liczyła 52 osoby z przewlekłą T1D (ls-T1D  $\geq$  4 lata choroby), 8 osób, które uczestniczyły w badaniu klinicznym TregVAC 2.0 (t-T1D), 12 pacjentów z T1D, którzy stanowili grupę kontrolną wobec pacjentów z grupy t-T1D (tc-T1D), oraz 39 zdrowych osób (HD). Stężenie cytokin, chemokin i czynników wzrostu zbadano przy użyciu zestawu Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel. U każdego pacjenta wykonane zostały badania krwi, 24-godzinna zbiórka moczu celem oceny albuminurii, optyczna koherentna tomografia dna oka (OCT) oraz pomiar grubości kompleksu błony środkowej-wewnętrznej (IMT) tętnic szyjnych w kierunku istnienia subklinicznych zmian miażdżycowych. Następnie wyliczono korelacje pomiędzy stężeniem biomarkerów a wczesnymi zmianami naczyniowymi za pomocą programu Statistica.

**Wyniki:** U większości pacjentów nie stwierdzono występowania powikłań naczyniowych. Stężenie cytokin, chemokin i czynników wzrostu w każdej z badanych grup było odmienne. Stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem biomarkerów a czasem trwania choroby, albuminurią, OCT i IMT, co wskazuje na ich istotną rolę w detekcji wczesnych zmian naczyniowych. Ponadto wykryto korelacje pomiędzy stężeniem biomarkerów a rozmiarem trzustki, wykazując, że proces destrukcyjny przez nie mediowany, nie dotyczy tylko komórek  $\beta$  trzustki.

Pacjenci z grupy t-T1D wykazywali najlepsze wyrównanie metaboliczne oraz najwyższe stężenie witaminy D3 spośród pacjentów z cukrzycą typu 1. Prezentowali oni najniższe stężenie IL-17 i najwyższe stężenie MCP-1 ze wszystkich grup. Ponadto pacjenci po terapii Tregs wykazywali dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem witaminy D3 a cytokinami anty-zapalnymi.

**Wnioski:** Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu odgrywają istotną rolę w rozwoju powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy typu 1. Ponadto, wydaje się, że terapia Tregs może modulować środowisko biomarkerów u pacjentów pediatrycznych z T1D i chronić pacjentów przed rozwojem wczesnych zmian naczyniowych. Biorąc pod uwagę małą liczebność grupy, należy jednak wyniki traktować z ostrożnością, a kolejne badania są wymagane celem ich potwierdzenia.