

ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ sTNF αRII



Στεργίου Ιωάννης

Α ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ

Α ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΠΘ

Πέμπτη 12 Νοεμβρίου 2009

23^ο Συνέδριο ΔΕΒΕ

Σκοπός της μελέτης

Έλεγχος της πιθανής ύπαρξης αυξημένων συγκεντρώσεων του διαλυτού υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης του όγκου τύπου-α (TNF-α) σε απογόνους 1^{ου} βαθμού διαβητικών ασθενών και η σύγκρισή τους με τις αντίστοιχες νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών και υγιών ατόμων με ελεύθερο ιστορικό για διαβήτη τύπου 2.

Σχέση TNF-α και ΣΔτ2 (1ο)

- Προάγει την παραγωγή ορμονών και πρωτεϊνών οξείας φάσης που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης (IL-6, CRP, PAI-1)
- Αυξάνει την οξειδωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων → λιπώδης διήθηση ήπατος, αύξηση σπλαχνικού λίπους
- Αντίσταση στη δράση της λεπτίνης
(↑ παχυσαρκίας, ↑ ινσουλινοαντίστασης)

Σχέση TNF-α και ΣΔτ2 (2ο)

- Μειώνει την παραγωγή και δραστηριότητα του υποδοχέα ινσουλίνης (GLUT4)
- Μειώνει σε πειραματικά μοντέλα τον αριθμό των τριχοειδών που «στρατολογούνται» για τη μεταφορά γλυκόζης στους σκελετικούς μύες

Σχέση TNF-α και ΣΔτ2 (30)

- Παρεμβάλλεται σε διεργασίες και υποστρώματα που εντοπίζονται μετά τον διαμεμβρανικό υποδοχέα της ινσουλίνης:
 - i) αναστολή της φωσφορυλίωσης της τυροσινικής κινάσης
 - ii) ενεργοποίηση του JNK ενδοκυττάρριου «μονοπατιού» με αποτέλεσμα απόπτωση του β-κυττάρου και αύξηση της μεταγευματικής παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ

ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

A. ΥΛΙΚΟ

3 ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ
ΗΤΑΝ ΜΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ($BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Ηλικία: 30-65 έτη (58% άρρενες, 42% θήλειες)

- 1) 25 μη ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί τ2
- 2) 25 υγιείς απόγονοι 1^{ου} βαθμού διαβητικών ασθενών
- 3) 25 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό για ΣΔτ2

Προϋποθέσεις ένταξης στη μελέτη

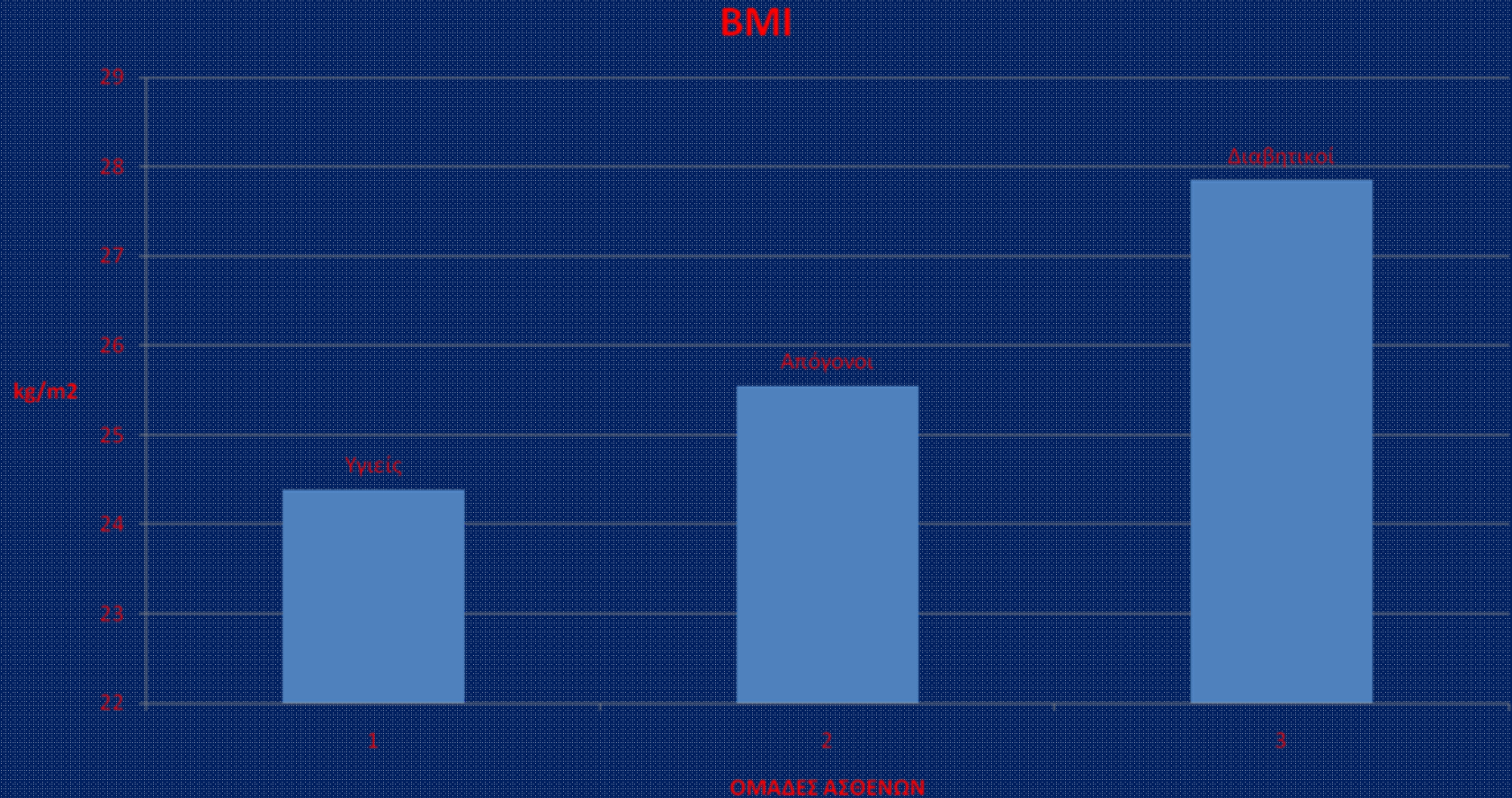
- Απουσία παχυσαρκίας
- Απουσία ενεργής λοίμωξης
- Απουσία συνοδών νοσημάτων
- Αποφυγή οποιαδήποτε λήψης φαρμάκων για άλλες παθήσεις
- Αποκλεισμός των διαβητικών που ελάμβαναν γλιταζόνες και ινσουλίνη ή εμφάνισαν διαβητικές επιπλοκές

1) Διαβητικοί: BMI $28,28 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, HbA1c
 $7.47 \pm 1.62\%$

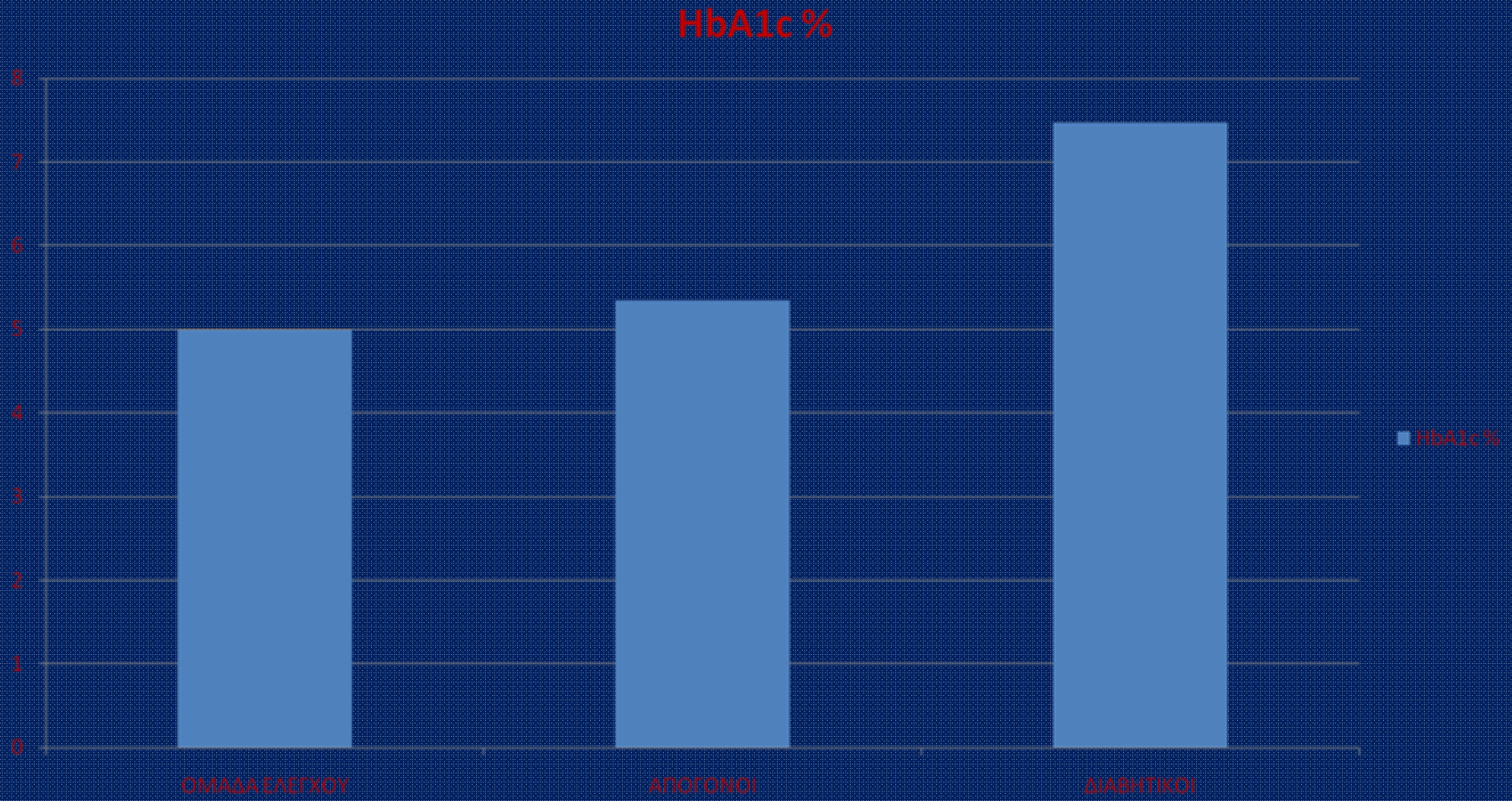
2) Απόγονοι: BMI $25,3 \pm 3,59 \text{ kg/m}^2$, HbA1c
 $5.34 \pm 0.41\%$

3) Control group: BMI $24,27 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, HbA1c
 $4.99 \pm 0.52\%$

Πίνακας 1 . Δείκτης μάζας σώματος



Πίνακας 2. HbA1c



Η μέτρηση των **sTNF aRII** διενεργήθηκε με ανοσοενζυμικό ποσοτικό προσδιορισμό στον ορό με την υψηλής ευαισθησίας μέθοδο **ELISA** διπλού αντισώματος στο

Ά Εργαστήριο Μικροβιολογίας

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λόγοι επιλογής για τις μετρήσεις του υποδοχέα και όχι του TNF- α

- Δυσκολία αξιόπιστης μέτρησης του ίδιου του παράγοντα λόγω των πολύ μικρών συγκεντρώσεων του σε ορρό ή πλάσμα (της τάξης λίγων pg/ml)
- Οι διαλυτοί υποδοχείς θεωρείται ότι σηματοδοτούν τις βιολογικές δράσεις του παράγοντα και προέρχονται από πρωτεολυτική διάσπασή τους από τις κυτταρικές μεμβράνες.
- Αποτελούν σταθερές πρωτεΐνες, ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στον ορρό και επομένως είναι κατάλληλες για μέτρηση.

Επίπεδα sTNF-α RII στις τρεις ομάδες

Οι τιμές αναγράφονται σαν μέση τιμή \pm μια τυπική απόκλιση (standard deviation)

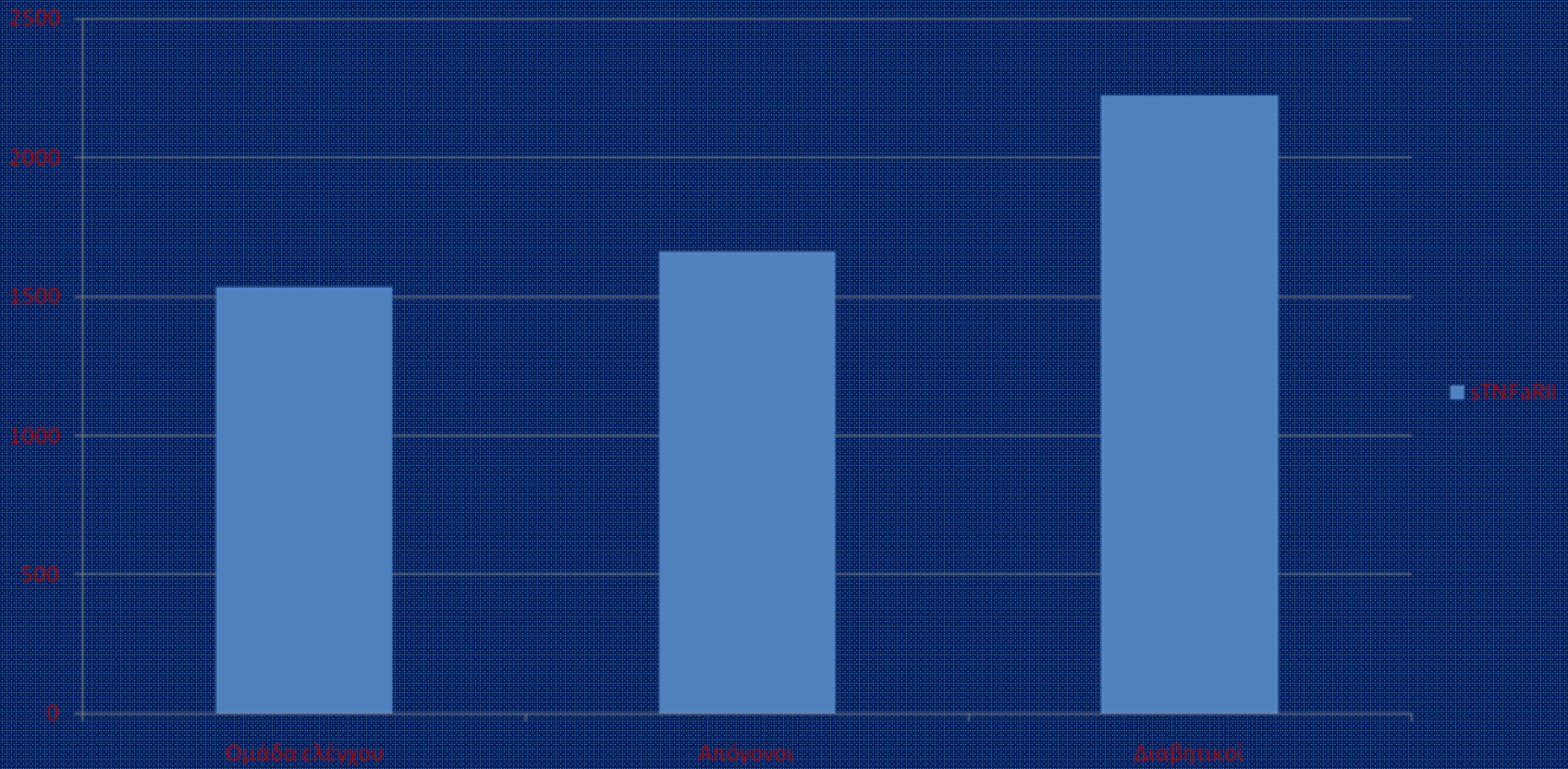
Διαβητικοί: 2224,82 \pm 939,06 pg/ml

Απόγονοι: 1662,14 \pm 241,35 pg/ml

Ομάδα ελέγχου: 1535 \pm 379,33 pg/ml

Γραφική απεικόνιση των συγκεντρώσεων

sTNFaRII



Στατιστική επεξεργασία των επιπέδων του sTNF- α RII μεταξύ των ομάδων

Λόγω της μη ύπαρξης κανονικής κατανομής των τιμών για την στατιστική σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το Mann Whitney U test.

Το επίπεδο σημαντικότητας (p-value) καθορίστηκε στο 5%. (0,05)

Επίπεδα σημαντικότητας

Διαβητικοί/ομάδα ελέγχου: $p=0.0059$ *

Διαβητικοί/απόγονοι: $p=0,032$ *

Απόγονοι/ομάδα ελέγχου: $p=0,225$

*Επίπεδα που ξεπερνούν το όριο του 5% και είναι στατιστικά σημαντικά

Συμπέρασμα

Τα αυξημένα επίπεδα του sTNF-αRII αποδεικνύουν την αποκαλούμενη υποκλινική «χαμηλού βαθμού φλεγμονή» στους διαβητικούς, αλλά δεν επιβεβαιώνει πρόιμη έναρξή της σε άτομα με κληρονομική προδιάθεση εμφάνισης του συνδρόμου

(παρά τις ελαφρώς υψηλότερες τιμές δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών και της ομάδας ελέγχου).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

