

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Zespół Downa (ZD, Trisomia 21) to najczęstsze zaburzenie chromosomalne o globalnej częstości występowania 1:1000-1100 urodzonych noworodków. Dodatkowy chromosom 21, lub przynajmniej jego część, powoduje szereg zaburzeń klinicznych. Osoby z ZD (PWSD) mogą różnić się od siebie zarówno pod względem cech zewnętrznych i występowania przewlekłych chorób. Ponadto z powodów genetycznych są narażone na zwiększony stres oksydacyjny, który nasila procesy degeneracyjne tkanek. Dodatkowo zaburzenia hormonalne występujące w tej populacji są ściśle powiązane z regulacją procesów antyoksydacyjnych i metabolicznych.

Cel badań: Celem badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej jest ocena procesów metabolicznych i metabolomicznych u osób z ZD i ich wpływu na rozwój miażdżycy w populacji pediatrycznej oraz ocena rozwoju dzieci i młodzieży z ZD z wykorzystaniem różnych siatek centylowych.

Materiał i metody: Cykl publikacji obejmuje trzy prace oryginalne oraz pracę przeglądową. Badaniami objęto 411 pacjentów z ZD (94% w wieku <18lat; 6% dorosłych). Oceniano rozwój wykorzystując siatki standardowe populacyjne i wyspecjalizowane dla ZD. Dodatkowo ramach badania przeprowadzono analizę rozwoju i stanu zdrowia dzieci z ZD oraz ich rodziców. Wśród 42 osób z ZD (grupa badana, SG; średnia wieku 14,17 lat) i CG – 20 osób (średnia wieku 15,92 lat) analizowano profil metaboliczny i metabolomiczny (materiał pobierany: krew obwodowa). Obliczono BMI, Standaryzowany Wskaźnik Masy Ciała (BMI SDS), Wskaźnik Masy Ciała Tri-Ponderal (TMI), Współczynnik Stresu Oksydacyjnego (OSI) i Wskaźnik Insulinooporności (HOMA-IR).

Wyniki: Wykazano, że znaczący odsetek ojców (69%) i matek (42%) prezentuje co najmniej nadwagę lub otyłość. Nie wykazano istotnej korelacji między masą ciała rodziców a masą ich dzieci. U pacjentów z ZD przeanalizowano masę, wysokość ciała oraz Wskaźnik Masy Ciała (BMI) w trzech kategoriach. Stwierdzono istotne różnice statystyczne: prawidłowa masa ciała (70% wg. siatki centylowej standardowej vs 89% wg. siatki wystandaryzowanej dla ZD; $p < 0,02$); niedobór masy ciała (27% vs 5%; $p < 0,0001$); nadmierna wysokość ciała: (35% vs 23%; $p < 0,005$); otyłość (7% vs 2; $p < 0,005$). Pozostałe parametry nie wykazały istotnych różnic statystycznych. Na podstawie przeprowadzonych analiz, stwierdzono różnice w klasyfikacji masy, wysokości oraz BMI w zależności od zastosowanego rodzaju siatki centylowej. Porównując grupę badaną (SG) do grupy kontrolnej (CG) stwierdzono, że: BMI - nadwaga (29,19% vs 15%), otyłość (19,05% vs 5%); Całkowity Potencjał Antyoksydacyjny (TAS; 1,92 mmol/l vs 1,79 mmol/l; $p = 0,0015$); Całkowity Potencjał Oksydacyjny (TOS; 51,52 mmol/l vs 33,05 mmol/l; $p = 0,014$); OSI (2475,02 vs 1949,75; $p = 0,038$), natomiast brak istotnych różnic w stężeniu glukozy na czczo, insuliny i HOMA-IR. Osoby z ZD wykazują znacząco obniżony HDL (SG vs CG: 47 ± 10 vs 59 ± 12 mg/dl; $p = 0,0001$) i podwyższony LDL (104 ± 25 vs 90 ± 22 mg/dl; $p = 0,0331$). Uzyskane wyniki analizy trójglicerydów, apolipoproteiny A1 (APO A1) i wskaźnika APO B/APO A1 potwierdzają zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

(CVD) w ZD. Dodatkowo w grupie ZD stwierdzono wysokie wartości BMI oraz TMI. W analizie metabolomicznej, spośród 31 zidentyfikowanych metabolitów 12 wykazało istotność statystyczną (octany, cholina, kreatynina, mrówczan, glutamina, histydyna, lizyna, prolina, piroglutaminian, treonina, tyrozyna i ksantyna). Jednak tylko 8 metabolitów przeszło walidację FDR (octany, kreatynina, mrówczan, glutamina, lizyna, prolina, piroglutaminian, ksantyna).

Wnioski: Wyniki przeprowadzonych badań wskazują różnicowanie procesów metabolicznych między grupą badaną a grupą kontrolną, przy zbliżonych warunkach środowiskowych. Przypuszcza się, że nadmiarowa kopia chromosomu 21 może być fundamentalnym czynnikiem sprzyjającym zaburzeniom metabolicznym, powodującym zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych osób z ZD. Wykazane różnice metaboliczne, współistniejące z wyższymi wskaźnikami BMI i TMI, wskazują, że osoby z ZD mogą być bardziej narażone na rozwój miażdżycy niż ich rodzeństwo. Podkreśla to konieczność wnikliwego monitorowania i oceny zaburzeń rozwojowych u osób z ZD. Jednocześnie zwraca uwagę brak jednego, kompleksowego narzędzia diagnostycznego dedykowanego tej grupie pacjentów. Stwierdzone różnice w wynikach uzyskiwanych za pomocą standardowych siatek centylowych w porównaniu z wynikami z siatek dedykowanych dla osób z ZD, podkreślają tę lukę w dostępnych metodach diagnostycznych. Osoby z ZD wykazują zwiększone ryzyko nadwagi, otyłości oraz CVD, co wskazuje na potrzebę stworzenia indywidualnych programów dietetycznych. Wyraźnie zaznaczone zaburzenia lipidowe oraz podwyższone wartości HOMA-IR u osób z ZD sugerują konieczność regularnych kontroli profilu lipidowego oraz gospodarki węglowodanowej. Analiza metabolomiczna podkreśla złożoność interakcji metabolicznych w ZD. Metabolomika może być kluczowym narzędziem do identyfikacji markerów ryzyka i zrozumienia ścieżek metabolicznych związanych z patogenezą miażdżycy, otwierając drogę do rozwoju spersonalizowanej strategii profilaktyki i leczenia.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction: Down syndrome (DS, Trisomy 21) is the most common chromosomal disorder with a global incidence of 1:1000-1100 newborns. The extra chromosome 21, or at least part of it, causes a number of clinical disorders. People with DS (PWSD) may differ from each other both in terms of external characteristics and the presence of chronic diseases. Moreover, for genetic reasons, they are exposed to increased oxidative stress, which intensifies tissue degenerative processes. Additionally, hormonal disorders occurring in this population are closely related to the regulation of antioxidant and metabolic processes.

Aim of the study: The aim of the research presented in the doctoral dissertation is to assess metabolic and metabolomic processes in people with DS and their impact on the development of atherosclerosis in the pediatric population and to assess the development of children and adolescents with DS using various percentile charts.

Material and methods: The series of publications includes three original works and a review. The study included 411 patients with DS (94% aged <18 years; 6% adults). Development was assessed using standard population and specialized DS growth charts. Additionally, the study analyzed the development and health status of children with DS and their parents. Among 42 people with DS (study group, SG; mean age 14.17 years) and CG - 20 people (mean age 15.92 years), the metabolic and metabolomic profiles were analyzed (material collected: peripheral blood). BMI, Standardized Body Mass Index (BMI SDS), Tri-Ponderal Body Mass Index (TMI), Oxidative Stress Index (OSI), and Insulin Resistance Index (HOMA-IR) were calculated.

Results: It was shown that a significant percentage of fathers (69%) and mothers (42%) are at least overweight or obese. There was no significant correlation between the body weight of parents and the weight of their children. Weight, height and Body Mass Index (BMI) were analyzed in three categories in patients with DS. Significant statistical differences were found: normal body weight (70% according to the standard growth chart vs. 89% according to the standardized growth chart for DS; $p < 0.02$); body weight deficiency (27% vs 5%; $p < 0.0001$); excessive body height: (35% vs 23%; $p < 0.005$); obesity (7% vs 2; $p < 0.005$). The remaining parameters did not show any significant statistical differences. Based on the analyses, differences were found in the classification of weight, height and BMI depending on the type of growth chart used. Comparing the study group (SG) to the control group (CG), it was found that: BMI - overweight (29.19% vs 15%), obesity (19.05% vs 5%); Total Antioxidant Potential (TAS; 1.92 mmol/l vs 1.79 mmol/l; $p = 0.0015$); Total Oxidative Potential (TOS; 51.52 mmol/l vs 33.05 mmol/l; $p = 0.014$); OSI (2475.02 vs 1949.75; $p = 0.038$), but there were no significant differences in fasting glucose, insulin and HOMA-IR levels. People with DS show significantly reduced HDL (SG vs CG: 47 ± 10 vs 59 ± 12 mg/dl; $p = 0.0001$) and increased LDL (104 ± 25 vs 90 ± 22 mg/dl; $p = 0.0331$). The obtained results of the analysis of triglycerides, apolipoprotein A1 (APO A1) and the APO B/APO A1 ratio confirm the increased risk of cardiovascular diseases (CVD) in DS. Additionally, high BMI and TMI values were found in the DS group. In the metabolomics analysis, of the 31 identified metabolites, 12 showed

statistical significance (acetate, choline, creatinine, formate, glutamine, histidine, lysine, proline, pyroglutamate, threonine, tyrosine and xanthine). However, only 8 metabolites passed FDR validation (acetate, creatinine, formate, glutamine, lysine, proline, pyroglutamate, xanthine).

Conclusions: The results of the conducted research indicate differences in metabolic processes between the study group and the control group, under similar environmental conditions. It is believed that an excess copy of chromosome 21 may be a fundamental factor contributing to metabolic disorders, causing an increased risk of cardiovascular diseases in people with DS. The demonstrated metabolic differences, coexisting with higher BMI and TMI, indicate that people with DS may be at greater risk of developing atherosclerosis than their siblings. This emphasizes the need for careful monitoring and assessment of developmental disorders in people with DS. At the same time, the lack of a single, comprehensive diagnostic tool dedicated to this group of patients is noteworthy. The differences found in the results obtained using standard growth charts compared to the results from growth charts dedicated to people with DS highlight this gap in the available diagnostic methods. People with DS have an increased risk of overweight, obesity and CVD, which indicates the need to create individual dietary programs. Clearly marked lipid disorders and elevated HOMA-IR values in people with DS suggest the need for regular monitoring of the lipid profile and carbohydrate metabolism. Metabolomics analysis highlights the complexity of metabolic interactions in DS. Metabolomics may be a key tool to identify risk markers and understand metabolic pathways involved in the pathogenesis of atherosclerosis, opening the way to the development of personalized prevention and treatment strategies.