

I. Streszczenie

Wstęp

Zespół Pradera-Williego (ang. Prader-Willi Syndrome, PWS) jest rzadkim zespołem dysmorficznym, kojarzonym dotychczas z monstrialną otyłością wynikającą z niepohamowanego łaknienia. Za jego etiologię odpowiada utrata materiału genetycznego pochodzenia ojcowskiego powstała przede wszystkim w dwóch mechanizmach: delecji (75%) oraz matczynej uniparentalnej disomii (ang. maternal uniparental disomy, mUPD) (20%). W PWS często dochodzi do rozwoju szeregu zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń psychotycznych, których rozpowszechnienie może sięgać nawet 60% w tej grupie pacjentów. Zaburzenia psychiczne często pojawiają się również w przebiegu zespołu DiGeorge'a (ang. DiGeorge Syndrome, DGS), który jest najczęstszym zespołem mikrodelecyjnym. Zarówno w PWS, w DGS jak i wielu zaburzeniach psychicznych spotyka się szereg zaburzeń metabolicznych oraz podprogowy stan zapalny. Jednakże, związek tych dysregulacji metabolicznych i podprogowego stanu zapalnego z manifestacją psychopatologiczną PWS i DGS nie zostały jednoznacznie określone.

Cele badania

Pierwotnym celem projektu było porównanie parametrów immunologiczno-zapalnych oraz metabolicznych u pacjentów z PWS, z DGS i osób zdrowych. Dodatkowym celem było zbadanie związku pomiędzy odpowiedzią immunologiczno-zapalną i parametrami metabolicznymi a manifestacją psychopatologiczną PWS i DGS.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowanych zostało 20 dzieci z PWS oraz 18 dzieci z DGS. Stanowiły one grupę pacjentów wysokiego genetycznego ryzyka rozwinięcia zaburzeń psychicznych, w tym psychotycznych. Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci bez rozpoznanego zespołu genetycznego, odpowiednio dobranych pod względem wieku i płci i wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Nasilenie objawów psychopatologicznych zostało określone na podstawie Kwestionariusza Zachowań Dziecka w grupie wiekowej 6-18 lat (ang. Child Behavior Checklist, CBCL). U wszystkich zakwalifikowanych osób zostały wykonane pomiary antropometryczne, obejmujące wzrost, wagę, wskaźnik masy ciała, obwód pasa i obwód bioder, oraz pomiary ciśnienia tętniczego. Od pacjentów uczestniczących w badaniu pobrane zostały próbki krwi, w których określono stężenie markerów immunologiczno-zapalnych, a także podstawowych parametrów metabolicznych (glukoza, insulina i lipidogram).

Wyniki

Punktacja w 4 podskalach CBCL (problemy społeczne, zaburzenia myślenia, zachowania przestępcze i zachowania agresywne) była istotnie wyższa w grupie pacjentów z PWS niż u pacjentów z DGS. U pacjentów z PWS stwierdzono istotnie wyższe stężenie insuliny oraz cholesterolu nie-HDL w porównaniu do pacjentów z DGS. Stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem insuliny i wartością wskaźnika HOMA-IR, a punktacją w podskali zaburzeń myślenia u pacjentów z PWS i DGS. Dodatkowo, wykazano istotnie wyższe stężenie interleukiny(IL)-1 β i IL-13 u pacjentów z PWS w porównaniu do osób zdrowych. Zaobserwowano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-1 β a punktacją w następujących podskalach CBCL u pacjentów z PWS: wycofanie/depresja, problemy społeczne, zaburzenia myślenia, zaburzenia uwagi, zachowania przestępcze i zachowania agresywne.

Wnioski

1. Subkliniczne zapalenie, w postaci podwyższonego stężenia IL-1 β i IL-13, występuje u pacjentów z PWS niezależnie od nadwagi czy otyłości.
2. Pacjenci z PWS wydają się być bardziej skłonni do rozwoju dysregulacji metabolicznej z podwyższonym poziomem cholesterolu nie-HDL i insuliny, w porównaniu z pacjentami z DGS.
3. Wyższe stężenie IL-1 β i cechy insulinooporności mogą być związane z większym nasileniem szeregu objawów psychopatologicznych, w tym zaburzeń myślenia, które zostały powiązane z występowaniem objawów psychiatrycznych
4. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że dysregulacja metaboliczna i podprogowy stan zapalny są związane z różnymi objawami psychopatologicznymi, w szczególności zaburzeniami myślenia, które są typowe dla zaburzeń psychiatrycznych, niezależnie od mechanizmu ich rozwoju.

II. Abstract

Introduction

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic syndrome, so far associated with monstrous obesity resulting from excessive appetite. Its etiology is associated with the loss of genetic material of paternal origin that occurs as the consequence of two main mechanisms: deletion (75%) and maternal uniparental disomy (mUPD) (20%). A diagnosis of PWS is related to the development of various mental disorders, including psychotic disorders with prevalence rates up to 60% of patients with PWS. Mental disorders also appear in the course of DiGeorge syndrome (DGS), which is the most common microdeletion syndrome. Metabolic dysregulation and subthreshold inflammatory state often appear in PWS, DGS and various mental disorders. However, the association between subclinical inflammation, metabolic dysregulation and psychopathological symptoms of PWS and DGS have not been clearly established.

Aims

The primary aim of the study was to compare the immune-inflammatory and metabolic parameters of patients with PWS, DGS and healthy controls. The additional aim was to explore the association between immune-inflammatory response, metabolic parameters and psychopathological manifestation of PWS and DGS.

Material and methods

A total of 20 children with PWS and 18 children with DGS was enrolled as a group of individuals at high risk of mental disorders, including psychotic disorders. Moreover, 20 children without a diagnosis of genetic syndrome, matched for age, sex and body mass index (BMI) were recruited. A severity of psychopathological symptoms was recorded with the Child Behavior Checklist (CBCL). Anthropometric parameters, including height, weight, BMI as well as waist and hip circumference together with blood pressure were also recorded in all participants. Blood samples were collected to determine the levels of immune-inflammatory markers and basic metabolic parameters (glucose, insulin and lipid profile).

Results

The scores of 4 CBCL subscales (social problems, thought problems, delinquent behavior and aggressive behavior) were significantly higher in PWS patients than in DGS patients. The levels of insulin and non-HDL cholesterol were significantly higher in PWS patients compared to DGS patients. The levels of insulin and HOMA-IR were significantly and positively correlated with the score of thought problems in PWS and DGS patients. Additionally, significantly higher levels of interleukin(IL)-1 β and IL-13 were found in PWS patients compared to healthy controls. There was a significant positive correlation between the level of IL-1 β and the scores of the following CBCL subscales: withdrawn/depressed, social problems, thought problems, attention problems, delinquent and aggressive behavior in PWS patients.

Conclusions

1. Subclinical inflammation in terms of elevated levels of IL-1 β and IL-13 occurs in PWS patients and is independent of overweight and obesity.
2. Patients with PWS are more prone to develop metabolic dysregulation in terms of elevated levels of non-HDL cholesterol and insulin compared to DGS patients.

3. Higher levels of IL-1 β and the indices of insulin resistance might be associated with a higher severity of various psychopathological symptoms, including thought problems that have been associated with the occurrence of psychotic symptoms.
4. Results of this study imply that metabolic dysregulation and subthreshold inflammatory state are closely related to various psychopathological symptoms, especially thought problems that are typical for psychotic disorders, regardless of the underlying mechanism.