**STRESZCZENIE ROZPRAWY**

**„Modyfikowalne oraz niemodyfikowalne czynniki wpływające na przedwczesną chorobę niedokrwienną serca u pacjentów z cukrzycą typu 2.”**

Cukrzyca typu 2 (DMt2) jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (ChNS) oraz jej potencjalnych powikłań. Badanie genetyczne z ostatnich lat potwierdziły złożoną zależność pomiędzy obu schorzeniami również na poziomie genetycznym. Celem pracy jest analizazwiązku pomiędzy obecnością modyfikowanych oraz niemodyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych, ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów z loci 9p21, 1q25 oraz 1p13, a wczesnym początkiem występowania ChNS w polskiej populacji chorych z DMt2.

Badanie typu case-control obejmowało 338 chorych z cukrzycą typu 2 oraz ChNS. Kohortę podzielono na dwie grupy - jako kryterium przyjęto wiek diagnozy ChNS. Wyodrębniono populację o wczesnym początku ChNS (<55 r.ż mężczyźni oraz <65 r.ż. kobiety, n=180) oraz grupę kontrolna (początek ChNS odpowiednio ≥55 oraz ≥65 r.ż., n=158). Dane epidemiologiczne i biochemiczne zostały uzyskane retrospektywnie na podstawie analizy dokumentacji medycznej oraz przy użyciu oryginalnego kwestionariusza, stworzonego na potrzeby badania. U od każdego chorego przeprowadzono badanie fizykalne oraz pobrano próbkę krwi do badań genetycznych. Polimorfizmy rs2383206, rs1333049,rs10911021, rs599839 zostały oznaczone za pomocą TaqMan SNP Genotyping Assay przy użyciu specyficznych primerów.

Analiza statystyczna nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy średnim czasem trwania cukrzycy, metodami jej terapii, parametrami metabolicznymi (waga, obwód talii, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy) a także wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, udaru oraz palenia tytoniu. Wykazano znamienną statystycznie różnicę pomiędzy rodzinnym występowaniem ChNS, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości pomiędzy grupami. Spośród analizowanych tradycyjnych, modyfikowalnych czynników ryzyka największe znaczenie dla wczesnego wystąpienia ChNS miały w badanej populacji: niski poziom cholesterolu HDL (OR=1,49) oraz BMI ≥35kg/m2 (OR 1,75). Analiza genetyczna wykazała, iż *allel* ryzyka G w *locus* rs2383206 znamiennie częściej występował w grupie badanej w porównaniu do kontroli(62.4% vs 44.0% p<0.00001). Homozygoty GG stanowiły 39.4% grupy badanej oraz 18.8% kontrolnej (p=0.0001). Iloraz szans wystąpienia ChNS o wczesnym początku wynosił 2.81, 95%CI:2.39-3.24 zaś po uwzględnieniu roli innych, tradycyjnych czynników ryzyka obniżał się tylko nieznacznie do wartości 2.58. Co więcej, wykazano, że genotyp GG znamiennie częściej występowały w populacji z niewyrównaną glikemią (HbA1c≥7% - 41.3% vs. 15.9;p=0.0011) a także u pacjentów bez otyłości (BMI<30 kg/m2 - 39.7% vs. 18.2%,p=0.0002). Podobny związek pomiędzy wczesnym występowaniem ChNS obserwowano dla drugiego analizowanego polimorfizmy z region 9p21- rs1333049. Częstość *allelu* ryzyka C była znamiennie wyższa w populacji z wczesnym początkiem ChNS (*56.3% vs 43.4, p=0.*0036). Homozygoty CC stanowiły w grupie badanej 31.6% i 17.4% w grupie kontrolnej (p=0.0083). OR wynosił 2.2,(95%CI:1.83-2.56), a po uwzględnieniu innych czynników ryzyka - 1.96. Podobnie jak w przypadku poprzedniego analizowane SNP’s, genotyp CC-w *locus*rs1333049 znamiennie częściej występowały wśród pacjentów niewyrównanych metabolicznie (33,9% vs. 10,6%) oraz osób ze stosunkowo niskim BMI (31,8% vs. 16,2%). Dla pozostałych badanych polimorfizmów, nie obserwowano znamienniej statystycznie różnicy pomiędzy wczesnym początkiem ChNS a częstością *alleli* z *loci* 1q25 oraz 1p13.

Przeprowadzona przez nas analiza umożliwia wniosek, iż w polskiej populacji chorych z DMt2, spośród badanych modyfikowalnych oraz niemodyfikowalnych czynników ryzyka ChNS to polimorfizmy z regionu 9p21 mają najistotniejszy wpływ na wczesny wiek pojawienia się ChNS. Zależność ta dotyczy szczególnie szczupłych chorych oraz pacjentów z nieprawidłowo wyrównaną glikemią.

Słowa kluczowe: DMt2- Cukrzyca typu 2, ChNS- choroba niedokrwienna serca; SNP- polimorfizm pojedynczego nukleotydu; GWAS- badania asocjacyjne skanowania genomu; OR- iloraz szans; BMI- wskaźnik waga-wzrost; HbA1c- hemoglobina glikowana