

Streszczenie

Wstęp:

Rozprawa doktorska dotyczy oceny rozpuszczalnego delta-podobnego homologu typu 1 (sDlk-1) u osób chorujących na akromegalię. Na modelach zwierzęcych oraz w warunkach *in vitro* białko to przyjmuje rolę mediatora przemian tkanki tłuszczowej i postuluje się jego związek z wydzielaniem i działaniem hormonu wzrostu. sDlk-1 w organizmie dorosłego człowieka występuje w dwóch izoformach: transbłonowej i rozpuszczalnej, ta ostatnia obecna jest w krążeniu obwodowym. Ekspresja formy transbłonowej sprowadza się do wybranych tkanek, potwierdzono jej obecność między innymi w komórkach somatotropinowych przysadki oraz komórkach β -trzustki. Praca podejmuje temat zastosowania delta-podobnego homologu typu 1 jako biomarkera akromegalii, a także przemian tkanki tłuszczowej i powiązanych z nią procesów metabolicznych u osób chorujących na akromegalię.

Cel pracy:

Głównym celem pracy była ocena związku pomiędzy poziomem stężenia delta-podobnego homologu typu 1 u osób z rozpoznaną akromegalią, a aktywnością choroby oraz ocena korelacji pomiędzy sDlk-1 a zawartością tkanki tłuszczowej i wybranymi zaburzeniami metabolicznymi w akromegalii.

Material i metody:

Oceniono stężenie rozpuszczalnego delta-podobnego analogu typ 1 u osób z akromegalią na różnych etapach aktywności choroby, w tym u pacjentów stosujących przewlekłą terapię analogami somatostatyny. Dokonano analizy związku stężenia delta-podobnego homologu typu 1 u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Oceniano ponadto korelację pomiędzy stężeniem sDlk-1, a tkanką tłuszczową.

Wyniki:

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu sDlk-1 w surowicy pomiędzy grupą chorych na akromegalię a grupą kontrolną. Podobnie nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem sDlk-1 na różnych etapach aktywności choroby czyli u pacjentów z aktywną akromegalią, akromegalią kontrolowaną farmakologicznie oraz pacjentów wyleczonych, a także pacjentami w trakcie leczenia analogami somatostatyny w porównaniu do pacjentów nie stosujących takiego leczenia. Stwierdzono istotne statystycznie

mniejsze stężenie sDlk-1 u pacjentów z cukrzycą, hipercholesterolemią, nadwagą i otyłością w grupie pacjentów chorujących na akromegalię w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sDlk-1 a procentową zawartością tkanki tłuszczowej w badaniu DXA u pacjentów z akromegalią. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem sDlk-1 w surowicy a stężeniem GH, IGF-1, masą tkanki tłuszczowej i beztłuszczową masą ciała w tej grupie.

Wnioski:

Stężenie sDlk-1 w surowicy nie może służyć za marker diagnostyczny obecności ani aktualnej aktywności somatotropinoma. Ponadto stężenie sDlk-1 w akromegalii nie zależy bezpośrednio od nasilenia sekrecji GH ani stężenia IGF-1 i nie ma związku z aktywnością choroby. Analogi somatostatyny nie wpływają bezpośrednio na stężenie sDlk-1 w terapii przewlekłej, mimo uzyskania remisji choroby.

Ciekawym i po raz pierwszy opisanym odkryciem było stwierdzenie istotnego statystycznie mniejszego stężenia sDlk-1 u osób z akromegalią chorujących na cukrzycę. Obniżone stężenie sDlk-1 u pacjentów z akromegalią i rozpoznaną cukrzycą może być markerem potwierdzającym zaburzenia w obrębie komórek β trzustki.

Nie stwierdzono bezpośredniej korelacji pomiędzy stężeniem sDlk-1 a gospodarką lipidową w akromegalii. sDlk-1 nie jest markerem dyslipidemii aterogennej w tej chorobie i nie może służyć za marker ryzyka sercowo- naczyniowego.

Stwierdzono związek sDlk-1 z ekspansją tkanki tłuszczowej u pacjentów z akromegalią i w populacji ogólnej.

Powyższe obserwacje sugerują, że Dlk-1 nie pełni wyłącznie funkcji inhibitora adipogenezy. Powinien być traktowany również jako czynnik wpływający na parametry gospodarki węglowodanowej. Być może w przyszłości stanie się on prognostykiem ryzyka rozwoju powikłań metabolicznych akromegalii, a wyniki badań uda się ekstrapolować na inne populacje pacjentów.

Summary

Background:

This dissertation concerns the evaluation of a soluble delta-like homologue of type 1 (sDlk-1) in patients with acromegaly. In animal models and in in vitro conditions, this protein assumes a role as a mediator of adipose tissue metabolism and is postulated to have association with the secretion and action of growth hormone. sDlk-1 in the adult human body occurs in two isoforms: trans-membrane and soluble, the latter is present in the peripheral circulation. Expression of the transmembrane form is reduced to selected tissues; its presence has been confirmed, among others, in cells of the somatotropin cells of the pituitary gland and β -cells of the pancreas. The study addresses the use of delta-like type 1 homologue as a biomarker of acromegaly, as well as the adipose tissue metabolism and related metabolic processes in subjects suffering from acromegaly.

Objective:

The main purpose of this study was to evaluate the relationship between the levels of delta-like type 1 homologue in subjects diagnosed with acromegaly and disease activity, and to assess the correlation between sDlk-1 and body fat and selected metabolic disorders in acromegaly.

Material and Methods:

The levels of soluble delta-like analogue type 1 were assessed in subjects with acromegaly at different stages of disease activity, including patients on chronic therapy with somatostatin analogs. The association of delta-like type 1 homolog in subjects with carbohydrate and lipid metabolism disorders was analyzed. In addition, the correlation between sDlk-1 levels and adipose tissue was evaluated.

Results:

There were no statistically significant differences in serum sDlk-1 levels between the acromegaly group and the control group. Similarly, there was no statistically significant correlation between sDlk-1 levels at different stages of disease activity that is, in patients with active acromegaly, pharmacologically controlled acromegaly and cured patients, as well as patients under treatment with somatostatin analogs compared to patients not receiving such treatment. Statistically significant lower levels of sDlk-1 were found in patients with diabetes, hypercholesterolemia, overweight and obesity in the acromegaly patients compared to the

control group. A statistically significant positive correlation was found between sDlk-1 levels and percent body fat on DXA in patients with acromegaly. No statistically significant correlation was found between serum sDlk-1 concentration and GH, IGF-1 concentrations, body fat mass and lean body mass in this group.

Conclusions:

Serum sDlk-1 levels cannot serve as a diagnostic marker for the presence or current activity of somatotropinoma. Moreover, the concentration of sDlk-1 in acromegaly does not directly depend on the severity of GH secretion and IGF-1 concentration and is not related to the activity of the disease. Somatostatin analogs do not directly affect sDlk-1 levels in chronic therapy, despite the achievement of disease remission.

An interesting and first reported finding was the achievement of a statistically significant lower sDlk-1 levels in acromegalic patients with diabetes. Reduced sDlk-1 levels in patients with acromegaly and diagnosed diabetes may be a marker confirming pancreatic β -cell disorders.

No direct correlation was found between sDlk-1 levels and lipid metabolism in acromegaly. sDlk-1 is not a marker of atherogenic dyslipidemia in this disease and cannot serve as a marker of cardiovascular risk.

An association of sDlk-1 with adipose tissue expansion in patients with acromegaly and in the general population was found.

The above observations suggest that Dlk-1 does not function solely as an inhibitor of adipogenesis. It should also be considered as a factor affecting parameters of carbohydrate metabolism. Perhaps in the future it will become a predictor of the risk of developing metabolic complications of acromegaly, and the results of the study can be extrapolated to other patient populations.