

Streszczenie

Wstęp: Akromegalia jest chorobą spowodowaną przez nadmierną sekrecję GH prowadzącą do nadprodukcji obwodowego mediatora, czyli IGF-1. Skutkiem choroby są liczne powikłania systemowe m.in. choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metaboliczne, a także zwiększone ryzyko rozwoju niektórych nowotworów. Powikłania choroby są przyczyną zwiększonej śmiertelności u pacjentów z aktywną akromegalią, natomiast według najnowszych badań odpowiednia kontrola choroby pozwala zmniejszyć śmiertelność w tej grupie. Stałą ekspozycja na nadmierne stężenia GH i IGF-1 w akromegalii powoduje dysfunkcję tkanki tłuszczowej jako organu endokrynnego, prowadzi do licznych zaburzeń metabolicznych oraz zmiany profilu wydzielanych adipokin. Jednym z centralnych mediatorów przemian zachodzących w tkance tłuszczowej, na którego aktywność wpływa GH jest PPAR- γ .

Cel pracy: Głównym celem pracy była ocena związku pomiędzy polimorfizmem rs1801282 PPAR- γ oraz stężeniem wisfatyny a parametrami antropometrycznymi i zaburzeniami metabolicznymi u pacjentów chorujących na akromegalię.

Materiał i metody: Badanie zostało przeprowadzone w grupie 168 osób, w tym u 104 pacjentów chorujących na akromegalię (w wieku od 24 do 83 lat) oraz u 64 osób z grupy kontrolnej (w wieku od 32 do 85 lat). Pacjentów z akromegalią podzielono na trzy grupy: z aktywną chorobą (AA) – 16 osób, z chorobą kontrolowaną farmakologicznie (KA) – 56 osób oraz grupę pacjentów wyleczonych (WA) – 32 osoby. Za kryteria aktywnej akromegalii przyjęto podwyższone stężenie IGF-1 (powyżej 1,3 ggn dla płci i wieku) i/lub GH nadir $> 1 \mu\text{g/L}$ w teście doustnego hamowania 75 g glukozy. Do grupy AA zakwalifikowano 10 pacjentów z akromegalią stwierdzoną de novo, a także 6 osób w trakcie leczenia farmakologicznego, które nie skutkowało normalizacją IGF-1 oraz GH. Do grupy KA i WA włączono pacjentów z prawidłowym stężeniem IGF-1 (do 1,3 ggn dla płci i wieku), odpowiednio w trakcie leczenia farmakologicznego lub po skutecznej operacji gruczołka przysadki.

U wszystkich uczestników badania przeprowadzono identyfikację polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ oraz oznaczono stężenie wisfatyny w surowicy. Wykonano również badania hormonalne (GH, IGF-1, TSH, fT4, fT3, ACTH, kortyzol i insulina) oraz biochemiczne (lipidogram, glukoza, hemoglobina glikowana). U pacjentów nieposiadających przeciwwskazań wykonano OGTT wraz z oznaczeniem stężeń GH, glukozy i insuliny w 0 min, po 60 min i po 120 min od przyjęcia glukozy. U każdej osoby dokonano pomiaru masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego. Analizę składu ciała wykonano za pomocą badania densytometrycznego, badania całego ciała techniką DXA, wyznaczając beztłuszczową masę ciała, masę tkanki tłuszczowej oraz procentową zawartości tkanki tłuszczowej. Na podstawie uzyskanych wyników obliczono wartości wskaźników masy ciała (BMI, FMI, FFMI), wskaźników aterogenności (Castelli 1 i 2, API, AC), a także HOMA-IR i QUICKI.

Wyniki: Pacjenci z akromegalią, zwłaszcza z grupy AA, charakteryzowali się częstszym występowaniem zaburzeń metabolicznych, mniejszą procentową zawartością tkanki tłuszczowej, większą beztłuszczową masą ciała w porównaniu do GK. Stężenie wisfatyny było największe w grupie KA a najmniejsze w GK. Istotnie statystycznie różnice w stężeniu wisfatyny stwierdzono pomiędzy grupami KA vs GK oraz AA+KA+WA vs GK ($p=0,007$; $p=0,015$, odpowiednio). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic stężeń wisfatyny pomiędzy grupami pacjentów z akromegalią. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem wisfatyny w surowicy a stężeniem GH i IGF-1. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem wisfatyny a badanymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi. Wykazano, że u pacjentów z akromegalią (AA+KA+WA) obecność allela rzadszego G w polimorfizmie rs1801282 PPAR- γ wiąże się istotnie statystycznie z większą beztłuszczową masą ciała ($p=0,030$) oraz większym stężeniem HbA1c ($p=0,049$). W GK genotyp CC korelował z istotnie większym stężeniem insuliny na czczo ($p=0,025$). Co ciekawe odwrotną tendencję, czyli większe stężenie insuliny na czczo obserwowano u nosicieli allela rzadszego G w grupie AA ($p=0,060$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic analizując wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w badanych grupach.

Wnioski:

1. Stężenie wisfatyny w surowicy jest zwiększone u chorych na akromegalię, jest to dowodem wpływu nadmiernego stężenia GH na dysfunkcję tkanki tłuszczowej i zmianę profilu wydzielanych adipokin.
2. Największe stężenie wisfatyny u pacjentów z akromegalią kontrolowaną farmakologicznie może być spowodowane supresyjnym wpływem analogów somatostatyny na sekrecję insuliny przez komórki β trzustki i wtórnym do tego zwiększeniem stężenia wisfatyny.
3. Stężenie wisfatyny w akromegalii nie zależy bezpośrednio od nasilenia sekrecji GH i IGF-1, co przemawia za złożonym mechanizmem wydzielania tej adipokiny. Wisfatyna nie może służyć jako marker diagnostyczny akromegalii i nie ma związku z aktywnością choroby.
4. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem wisfatyny a badanymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi, ale niewątpliwie wpływa ona na nasilenie zaburzeń metabolicznych.
5. Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ u pacjentów z akromegalią wpływa na beztłuszczową masę ciała, FFMI oraz stężenie HbA1c. Być może w przyszłości stanie się czynnikiem prognostycznym rozwoju powikłań metabolicznych w akromegalii. Potrzeba jednak dalszych badań na większych grupach pacjentów.
6. Nie wykazano wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na stężenie wisfatyny w surowicy.

Słowa kluczowe: akromegalia, wisfatyna, polimorfizm PPAR- γ , zaburzenia metaboliczne

Summary

Introduction: Acromegaly is a disease caused by excessive secretion of GH leading to overproduction of the peripheral mediator, IGF-1. The disease results in numerous systemic complications, including diseases of the cardiovascular system, metabolic disorders, as well as an increased risk of developing cancers. Complications of the disease are the cause of increased mortality in patients with active acromegaly, and according to the latest studies, adequate control of the disease can reduce mortality in this group. Chronic exposure to excessive concentrations of GH and IGF-1 in acromegaly causes dysfunction of adipose tissue as an endocrine organ, leads to numerous metabolic disorders and changes in profile of secreted adipokines. One of the central mediators of changes taking place in adipose tissue, the activity of which is affected by GH, is PPAR- γ .

Aim of the study: The main objective of the study was to assess the relationship between rs1801282 PPAR- γ polymorphism and visfatin concentration and anthropometric parameters and metabolic disorders in patients with acromegaly.

Material and methods: The study was conducted in a group of 168 subjects, including 104 patients suffering from acromegaly (aged 24 to 83) and 64 controls (aged 32 to 85) (control group CG). Patients with acromegaly were divided into three groups: with active disease (AA) - 16 people, with pharmacologically controlled disease (PCA) - 56 people and a group of cured patients (CA) - 32 people. The criteria for active acromegaly were elevated IGF-1 levels (above 1.3 ULN for sex and age) and/or GH nadir $> 1 \mu\text{g/L}$ in the 75 g glucose oral tolerance test. 10 patients with de novo acromegaly were qualified to the AA group, as well as 6 patients during pharmacological treatment, which did not result in the normalization of IGF-1 and GH. The PCA and CA groups included patients with normal IGF-1 levels (up to 1.3 ULN for sex and age), during pharmacological treatment or after successful pituitary adenoma surgery, respectively. In all study participants, the rs1801282 PPAR- γ polymorphism was identified and the concentration of visfatin in the serum was determined. Hormonal tests (GH, IGF-1, TSH, fT4, fT3, ACTH, cortisol and insulin) and biochemical tests (lipidogram, glucose, glycated hemoglobin) were also performed. In patients without contraindications, OGTT was performed along with the determination of GH, glucose and insulin concentrations at 0 min, 60 min and 120 min after glucose intake. Body weight, height and blood pressure were measured for each person. Body composition analysis was performed using a densitometric test, a whole-body examination using the DXA technique, determining lean body mass, adipose tissue mass and the percentage of adipose tissue. Based on the obtained results, the values of body mass indexes (BMI, FMI, FFMI), atherogenic indexes (Castelli 1 and 2, API, AC), as well as HOMA-IR and QUICKI were calculated.

Results: Patients with acromegaly, especially from the AA group, were characterized by a higher

incidence of metabolic disorders, a lower content of adipose tissue, and a higher lean body mass compared to CG. The concentration of visfatin was the highest in the PCA group and the lowest in the CG group. Statistically significant differences in visfatin levels were found between the PCA vs CG and AA+PCA+CA vs CG groups ($p=0.007$; $p=0.015$, respectively). There were no statistically significant differences in visfatin concentrations between groups of patients with acromegaly. There was no statistically significant correlation between the concentration of visfatin in the serum and the concentration of GH and IGF-1. There were no statistically significant correlations between the concentration of visfatin and the examined anthropometric and metabolic parameters. It was shown that in patients with acromegaly (AA+PCA+CA) the presence of the minor G allele in the rs1801282 PPAR- γ polymorphism is statistically significantly associated with higher lean body mass ($p=0.030$) and higher HbA1c concentration ($p=0.049$). In CG, the CC genotype correlated with significantly higher fasting insulin levels ($p=0.025$). Interestingly, the opposite trend, i.e. higher fasting insulin concentration, was observed in carriers of the rarer G allele in the AA group ($p=0.060$). No statistically significant differences were found when analyzing the effect of the rs1801282 PPAR- γ polymorphism on the concentration of visfatin in the study groups.

Conclusions:

1. Serum visfatin concentration is increased in patients with acromegaly, which proves the influence of excessive GH concentration on adipose tissue dysfunction and changes in the profile of secreted adipokines.
2. The highest concentration of visfatin in patients with pharmacologically controlled acromegaly may be caused by the suppressive effect of somatostatin analogues on insulin secretion by pancreatic β cells and the secondary increase in visfatin concentration.
3. The concentration of visfatin in acromegaly does not directly depend on the intensity of GH and IGF-1 secretion, which suggests a complex mechanism of secretion of this adipokine. Visfatin cannot be used as a diagnostic marker for acromegaly and is not related to disease activity.
4. There was no correlation between the concentration of visfatin and the examined anthropometric and metabolic parameters, but undoubtedly visfatin affects the severity of disorders.
5. The rs1801282 PPAR- γ polymorphism in patients with acromegaly affects lean body mass, FFMI and HbA1c concentration. Perhaps in the future it will become a prognostic factor for the development of metabolic complications in acromegaly. However, further studies on larger groups of patients are needed.
6. The rs1801282 polymorphism of the PPAR- γ gene had no effect on serum visfatin levels.

Key words: acromegaly, visfatin, PPAR- γ polymorphism, metabolic disorders