

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Michał Miner

**Związek między polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- γ
i stężeniem wisfatyny a nasileniem zaburzeń metabolicznych
u pacjentów chorujących na akromegalię**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marek Bolański

Wrocław 2023

Najserdeczniejsze podziękowania składam
mojemu Promotorowi
Panu prof. dr hab. n. med. Markowi Bolanowskiemu
za życzliwość, cierpliwość, nieustanną motywację,
wsparcie i pomoc przy pisaniu niniejszej pracy.

Dziękuję Koleżankom i Kolegom
z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami,
w szczególności
dr n. med. Aleksandrze Jawiarczyk-Przybyłowskiej
oraz dr n. med. Jowicie Halupczok-Żyle
za pomoc na każdym etapie realizacji tej pracy.

Dziękuję mojej Rodzinie i Przyjaciołom,
w szczególności mojej Żonie Ewie i moim Rodzicom,
za zrozumienie, cierpliwość i emocjonalne wsparcie.

Pracę dedykuję Żonie oraz Dzieciom

Spis treści

SPIS RYCIN	6
SPIS TABEL.....	7
WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I AKRONIMÓW.....	8
1 WSTĘP.....	10
1.1 AKROMEGALIA.....	10
1.1.1 Definicja.....	10
1.1.2 Epidemiologia	10
1.1.3 Etiopatogeneza.....	10
1.1.4 Obraz kliniczny	12
1.1.5 Powikłania akromegalii.....	13
1.1.5.1 Zaburzenia metaboliczne	14
1.1.5.2 Choroby układu sercowo-naczyniowego	14
1.1.5.3 Choroby układu oddechowego.....	15
1.1.5.4 Choroby układu kostno-stawowego.....	16
1.1.5.5 Powikłania neurologiczne	16
1.1.5.6 Nowotwory.....	16
1.1.6 Diagnostyka akromegalii	17
1.1.7 Leczenie	18
1.1.8 Rokowanie	19
1.2 TKANKA TŁUSZCZOWA.....	20
1.2.1 Otyłość	20
1.2.2 Biała i brunatna tkanka tłuszczowa.....	20
1.2.3 Funkcja metaboliczna tkanki tłuszczowej.....	21
1.2.4 Wpływ GH na tkankę tłuszczową.....	22
1.3 PPAR- γ	22
1.3.1 Wprowadzenie	22
1.3.2 Budowa i mechanizm działania	23
1.3.3 Występowanie.....	24
1.3.4 Funkcja i regulacja ekspresji.....	24
1.3.5 Wpływ GH na PPAR- γ	25
1.3.6 Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ	26

1.4	WISFATYNA.....	27
1.4.1	Wprowadzenie	27
1.4.2	Budowa	27
1.4.3	Występowanie	28
1.4.4	Mechanizm działania i funkcje wisfatyny	28
1.4.5	Rola wisfatyny w chorobach metabolicznych i nowotworowych	29
1.4.5.1	Otyłość, insulinooporność oraz cukrzyca	29
1.4.5.2	Choroby układu sercowo-naczyniowego	30
1.4.5.3	Choroby wątroby.....	31
1.4.5.4	Choroby nowotworowe.....	31
1.4.6	Wisfatyna w akromegalii	32
1.5	PPAR- γ I WISFATYNA.....	32
2	ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	33
3	MATERIAŁ I METODY	34
3.1	MATERIAŁ	34
3.2	METODY.....	38
3.2.1	Oznaczenia laboratoryjne.....	38
3.2.1.1	Badania hormonalne	38
3.2.1.2	Badania biochemiczne	39
3.2.1.3	Oznaczenia polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ	39
3.2.1.4	Oznaczenia wisfatyny	41
3.2.2	Wskaźniki metaboliczne	41
3.2.2.1	Wskaźniki insulinooporności i insulinowrażliwości.....	41
3.2.2.2	Wskaźniki aterosklerozy	42
3.2.3	Pomiary antropometryczne i badanie składu ciała.....	42
3.2.4	Analiza statystyczna.....	42
4	WYNIKI.....	44
4.1	RÓŻNICE MIĘDZY PARAMETRAMI W BADANYCH GRUPACH	44
4.1.1	Stężenia GH i IGF-1	44
4.1.2	Wisfatyna	46
4.1.3	Gospodarka węglowodanowa	47
4.1.4	Gospodarka lipidowa	51
4.2	KORELACJE MIĘDZY PARAMETRAMI W BADANYCH GRUPACH	56
4.2.1	Korelacje stężeń wisfatyny	56

4.2.2	Korelacje stężeń GH i IGF-1	58
4.3	POLIMORFIZM RS1801282 PPAR- γ	64
4.3.1	Rozkład genotypów.....	64
4.3.2	Charakterystyka ogólna.....	64
4.3.3	Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia węglowodanowe.....	65
4.3.4	Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia lipidowe.....	70
4.4	ANALIZA WPŁYWU POLIMORFIZMU RS1801282 PPAR- γ NA STĘŻENIE WISFATYNY	73
5	DYSKUSJA.....	75
5.1	STĘŻENIA GH I IGF-1 W BADANYCH GRUPACH.....	75
5.2	STĘŻENIE WISFATYNY W BADANYCH GRUPACH.....	76
5.3	ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ W BADANYCH GRUPACH.....	76
5.4	ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ W BADANYCH GRUPACH	78
5.5	POLIMORFIZM RS1801282 PPAR- γ	81
5.6	POLIMORFIZM RS1801282 PPAR- γ A STĘŻENIE WISFATYNY	83
5.7	OGRANICZENIA BADANIA	83
6	WNIOSKI.....	84
7	PIŚMIENNICTWO	85
8	STRESZCZENIE	102
9	SUMMARY	104

Spis rycin

Rycina 1. Struktura kompleksu transkrypcyjnego PPAR- γ -RXR- α wiążąca sekwencję PPRE	24
Rycina 2. Struktura krystaliczna wisfatyny w formie dimeru.....	28
Rycina 3. Stężenie GH 0' w badanych grupach (przedstawiono w postaci log GH 0')	45
Rycina 4. Stężenie IGF-1 w badanych grupach	45
Rycina 5. Stężenie wisfatyny w badanych grupach (wg podziału nr 1)	46
Rycina 6. Stężenie wisfatyny w badanych grupach (wg podziału nr 2)	47
Rycina 7. Średnie stężenie glukozy w surowicy na czczo w badanych grupach.....	48
Rycina 8. Średnie stężenie insuliny w surowicy na czczo w badanych grupach	50
Rycina 9. Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w badanych grupach	50
Rycina 10. Średnie wartości wskaźnika HOMA-IR w badanych grupach	51
Rycina 11. Średnie stężenie cholesterolu HDL w surowicy w badanych grupach	52
Rycina 12. Średnie wartości współczynnika API w badanych grupach	54
Rycina 13. Średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w badanych grupach.....	55
Rycina 14. Średnia wartość FFMI w badanych grupach	55
Rycina 15. Korelacja pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem glukozy na czczo w grupie AA+KA+WA	57
Rycina 16. Korelacja pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem trójglicerydów w grupie AA+KA+WA	57
Rycina 17. Korelacja pomiędzy stężeniem GH 0' a stężeniem trójglicerydów w grupie AA	58
Rycina 18. Korelacja pomiędzy stężeniem GH nadir a stężeniem hemoglobiny glikowanej w grupie AA+KA+WA	60
Rycina 19. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem insuliny 0' w grupie AA+KA+WA ..	61
Rycina 20. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem trójglicerydów w grupie AA+KA+WA	63
Rycina 21. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a wskaźnikiem API w grupie AA+KA+WA	63
Rycina 22. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie HbA1c w grupie AA+KA+WA ..	67
Rycina 23. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie insuliny 0' w grupie GK	67
Rycina 24. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wartość wskaźnika HOMA-IR w grupie GK.....	68
Rycina 25. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie insuliny 0' w grupie AA.....	69
Rycina 26. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na beztłuszczową masę ciała w grupie AA+KA+WA	70
Rycina 27. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wartości wskaźnika FFMI w grupie AA+KA+WA	72
Rycina 28. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie AA+KA+WA	74
Rycina 29. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie GK.....	74

Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania objawów akromegalii w momencie rozpoznania choroby.....	13
Tabela 2. Ogólna charakterystyka badanych grup (podział nr 1)	35
Tabela 3. Ogólna charakterystyka badanych grup (podział nr 2)	36
Tabela 4. Charakterystyka kliniczna badanych grup (współistniejące choroby i zaburzenia metaboliczne).....	37
Tabela 5. Leczenie farmakologiczne akromegalii w grupach AA i KA.....	37
Tabela 6. Stężenia GH i IGF-1 w badanych grupach.....	44
Tabela 7. Stężenie wisfatyny w badanych grupach.....	46
Tabela 8. Parametry gospodarki węglowodanowej w badanych grupach	49
Tabela 9. Parametry gospodarki lipidowej w badanych grupach.....	53
Tabela 10. Korelacje stężeń wisfatyny z wybranymi parametrami w badanych grupach	56
Tabela 11. Korelacje GH 0' z wybranymi parametrami w badanych grupach	59
Tabela 12. Korelacje GH nadir z wybranymi parametrami w badanych grupach	60
Tabela 13. Korelacje IGF-1 z wybranymi parametrami w badanych grupach	62
Tabela 14. Rozkład genotypów polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ w badanych grupach	64
Tabela 15. Ogólna charakterystyka badanych z genotypami CC oraz GC+GG polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ w grupach AA+KA+WA i GK.....	65
Tabela 16. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia węglowodanowe w grupach AA+KA+WA i GK.....	66
Tabela 17. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wybrane zaburzenia węglowodanowe w grupie AA.....	69
Tabela 18. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia lipidowe w grupach AA+KA+WA i GK.....	71
Tabela 19. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wybrane zaburzenia lipidowe w grupie AA	73
Tabela 20. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w badanych grupach ..	73

Wykaz używanych skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
AC	ang. <i>atherogenic coefficient</i> , wskaźnik aterogeny
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> , hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina
AF-1	ang. <i>ligand-independent activation function</i> , domena aktywacji transkrypcji genów niezależna od liganda
AF-2	ang. <i>ligand-dependent activation function</i> , domena aktywacji transkrypcji genów zależna od liganda
API	ang. <i>atherogenic index of plasma</i> , wskaźnik aterogenności osocza
BAT	ang. <i>brown adipose tissue</i> , brunatna tkanka tłuszczowa
BI-RADS	ang. <i>breast imaging-reporting and data system</i>
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> , gęstość mineralna kości
BMI	ang. <i>body mass index</i> , wskaźnik masy ciała
COX-2	ang. <i>cyclooxygenase 2</i> , cyklooksigenaza 2
DBD	ang. <i>DNA binding domain</i> , domena wiążąca DNA
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> , kwas deoksyrybonukleinowy
DXA	ang. <i>dual-energy X-ray absorptiometry</i> , absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> , immunoenzymatyczny test fazy stałej
FFMI	ang. <i>fat-free mass index</i> , wskaźnik beztłuszczowej masy ciała
FIPA	ang. <i>familiar isolated pituitary adenoma</i> , izolowane rodzinne gruczolaki przysadki
FMI	ang. <i>fat mass index</i> , wskaźnik tłuszczowej masy ciała
FSP27	ang. <i>fat specific protein 27</i> , białko 27 specyficzne dla tkanki tłuszczowej
GH	ang. <i>growth hormone</i> , hormon wzrostu
GHD	ang. <i>growth hormone deficiency</i> , niedobór hormonu wzrostu
GHRH	ang. <i>growth hormone-releasing hormone</i> , hormon uwalniający hormon wzrostu, somatoliberyna
GLP-1	ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> , glukagonopodobny peptyd 1
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i> , cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HOMA-IR	ang. <i>homeostasis model assessment-insulin resistance</i> , wskaźnik oceny insulinooporności
IGF-1	ang. <i>insulin-like growth factor-1</i> , insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1
IL-6	ang. <i>interleukin 6</i> , interleukina 6
LBD	ang. <i>ligand binding domain</i> , domena wiążąca ligand
LDL-C	ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i> , cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
MAF	ang. <i>minor allele frequency</i> , częstość allela rzadszego
MAPK	ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i> , kinaza białkowa aktywowana mitogenami
MEN	ang. <i>multiple endocrine neoplasia syndrome</i> , zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny
mRNA	ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> , matrycowy kwas rybonukleinowy
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> , ssaczy cel rapamycyny
NAD+	ang. <i>nicotinamide adenine dinucleotide</i> , dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
NAFLD	ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> , niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NAMPT	ang. <i>nicotinamide phosphoribosyltransferase</i> , fosforybozylotransferaza nikotynamidu
NASH	ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i> , niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

NF-κB	ang. <i>nuclear factor kappa B</i> , jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B
OGTT	ang. <i>oral glucose tolerance test</i> , doustny test tolerancji glukozy
PBEF	ang. <i>pre-B cell colony-enhancing factor</i> , czynnik stymulujący kolonię komórek pre-B
PCOS	ang. <i>polycystic ovary syndrome</i> , zespół policystycznych jajników
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> , reakcja łańcuchowa polimerazy
PI3K	ang. phosphatidylinositol 3-kinase, 3-kinaza fosfatydyloinozytolu
PIT-1	ang. <i>pituitary-specific transcription factor-1</i> , czynnik transkrypcyjny 1 specyficzny dla przysadki
PPARs	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> , receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów
PPAR-γ	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> , receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów gamma
PPRE	ang. <i>peroxisome proliferator response element</i> , sekwencja promotorowa genu docelowego
PRL	ang. <i>prolactin</i> , prolaktyna
QUICKI	ang. <i>quantitative insulin sensitivity check index</i> , wskaźnik wrażliwości insulinowej
RXR-α	ang. <i>retinoid X receptor alpha</i> , receptor alfa retinoidu X
SAT	ang. <i>subcutaneous adipose tissue</i> , podskórna tkanka tłuszczowa
SNP	ang. single nucleotide polymorphism, polimorfizm pojedynczego nukleotydu
TNF-α	ang. <i>tumor necrosis factor α</i> , czynnik martwicy nowotworu α
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , tyreotropina
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> , górna granica normy
VAT	ang. <i>visceral adipose tissue</i> , trzewna tkanka tłuszczowa
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> , naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
VLDL	ang. <i>very low density lipoprotein</i> , lipoproteina o bardzo małej gęstości
WAT	ang. <i>white adipose tissue</i> , biała tkanka tłuszczowa

1 Wstęp

1.1 Akromegalia

1.1.1 Definicja

Akromegalia jest chorobą spowodowaną przez nadmierną sekrecję hormonu wzrostu (GH, growth hormone) prowadzącą do nadprodukcji insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1, insulin-like growth factor 1) i występuje u osób, u których zakończył się okres wzrastania [192]. Charakteryzuje się postępującym stopniowo rozrostem kości i tkanek miękkich, który powoduje zmianę wyglądu zewnętrznego i zniekształcenia, obejmujące głównie twarz oraz dystalne części kończyn. Akromegalia prowadzi także do rozrostu narządów wewnętrznych oraz licznych powikłań układowych [37]. Choroba jest przyczyną zwiększonej śmiertelności jeśli nie jest odpowiednio leczona [68].

1.1.2 Epidemiologia

Akromegalia jest chorobą rzadką, według różnych źródeł częstość występowania ocenia się na 40-80 przypadków na milion mieszkańców, przy zachorowalności 3-5 przypadków/milion/rok [43,87]. Niewątpliwie jest to schorzenie niedodiagnozowane i powyższe dane są zaniżone, istnieją publikacje donoszące o częstości występowania do 120-140 przypadków na milion mieszkańców [1,113]. Akromegalia dotyka w równym stopniu kobiet i mężczyzn. Średni wiek rozpoznania choroby to 40-50 lat, choć nawet do 5% przypadków dotyczy pacjentów w wieku poniżej 20 lat [192]. Czas od pojawienia się pierwszych objawów to postawienia diagnozy to zwykle 5-10 lat. Jednakże nadal opisywane są przypadki opóźnienia rozpoznania o 15 do 25 lat [113].

1.1.3 Etiopatogeneza

W przeważającej części przypadków akromegalia jest spowodowana przez somatotropowe guzy przysadki, według różnych opracowań od 95 do ponad 99% [34,130]. Zdecydowana większość z tych guzów to łagodne gruczolaki. Raki przysadki wydzielające GH występują ekstremalnie rzadko (dane literaturowe donoszą o 25 przypadkach) i są trudne do odróżnienia od agresywnych gruczolaków przysadki. Konieczne są dalsze badania nad markerami złośliwości guzów przysadki, rozpoznanie jest stawiane na podstawie obecności przerzutów [122,166,190]. Około 60% gruczolaków składa się wyłącznie z komórek somatotropowych. Wśród nich wyróżnić można gruczolaki zbudowane z komórek zawierających gęsto ułożone ziarnistości (densely granulated

somatotroph) i gruczolaki zbudowane z komórek zawierających luźno ułożone ziarnistości (sparsely granulated somatotroph). Gruczolaki z komórek somatotropowych zawierających luźno ułożone ziarnistości charakteryzują się większą opornością na leczenie farmakologiczne i są bardziej inwazyjne niż gruczolaki z komórek zawierających gęsto ułożone ziarnistości. Guzy mieszane wydzielające GH i prolaktynę (PRL, prolactin) stanowią około 25%. Rzadziej występują gruczolaki mammosomatotropowe (zbudowane z komórek wykazujących jednocześnie ekspresję GH i PRL) i wielohormonalne gruczolaki z linii PIT-1 (pituitary-specific transcription factor-1). Opisywane są przypadki wielohormonalnych guzów, które poza GH wydzielały tyreotropinę (TSH, thyroid-stimulating hormone) lub adrenokortykotropinę (ACTH, adrenocorticotrophic hormone), prowadząc odpowiednio do akromegalii i hipertyreozy lub hiperkortyzolemii [8,37,129,149,205]. Gruczolaki somatotropowe przysadki w ponad 95% występują sporadycznie. Najczęstszą, występującą w około 40% przypadków, przyczyną rozwoju guzów somatotropowych jest somatyczna mutacja genu GNAS kodującego podjednostkę α białka G_s , powodująca nadmierną aktywację cykazy adenylowej i kinazy białkowej A, prowadząc do autonomicznej sekrecji GH. W 4% gruczolaków występujących sporadycznie spotykana jest mutacja somatyczna genu AIP. Około 5% guzów somatotropowych jest spowodowanych mutacjami germinalnym. Mogą występować jako części składowe zespołów genetycznych takich jak: zespół mnogiej gruczolakowatości typu 1 i 4 (MEN-1 i MEN-4, multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 and 4), zespół McCune-Albrighta, kompleks Carneya, akrogigantyzm związany z chromosomem X, zespół 3 PAs (pituitary adenoma with pheochromocytoma/paraganglioma) tj. współistnienie gruczolaka przysadki z guzem chromochłonnym/przyzwojakiem, neurofibromatoza typu 1, stwardnienie guzowate oraz jako rodzinie występująca akromegalia (mutacja genu AIP w 40-50% przypadków) oraz izolowane rodzinne gruczolaki przysadki (FIPA, familial isolated pituitary adenoma) – mutacja germinalna AIP stwierdzana w 15-20%. Gruczolaki somatotropowe w tych zespołach spotyka się częściej u młodych pacjentów, charakteryzują się one szybkim wzrostem, inwazyjnością oraz opornością na leczenie farmakologiczne [22,47,79,88,102,135,162,202]. W mniej niż 1% przypadków akromegalia może być spowodowana przez ektopowe wydzielanie somatoliberyny (GHRH, growth hormone-releasing hormone) lub jeszcze rzadziej przez ektopową produkcję GH [69,207]. Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, trzustki oraz rakowiaki oskrzela odpowiadają za większość przypadków ektopowej produkcji GHRH [28,95,106,111,198]. W literaturze rzadziej opisywane są przypadki nadprodukcji GHRH przez guzy podwzgórza takie jak hamartoma, odpryskowiaki, glejaki czy zwojaki, a także o sekrecji GHRH przez zwojaki przysadki [50,182]. Nadmierne wydzielanie GH może być spowodowane przez ektopowo położone gruczolaki przysadki, zlokalizowane na stoku, w zatoce klinowej, jamistej [132,148,157]. Istnieją nieliczne doniesienia o obwodowej nadprodukcji GH przez chłoniaka nieziarnicznego, potworniaka jajnika, rakowiaka oskrzela, wyspiaka trzustki

[17,19,37,141]. Ponadto dane literaturowe donoszą o rozpoznaniach akromegalii u pacjentów z zespołem pustego siodła [16,48].

1.1.4 Obraz kliniczny

Akromegalia charakteryzuje się szerokim spektrum objawów będących efektem nadprodukcji GH i IGF-1 oraz wynikających z obecności/rozrostu guza. Do typowych symptomów choroby należą powiększenie rąk i stóp, zmiana rysów twarzy, powiększenie nosa, warg, małżowin usznych, języka, rozrost żuchwy i szczęki, z prognatyzmem i poszerzeniem szpar między zębami, powiększenie guzów czołowych. Rzadziej występują objawy będące efektem masy guza, czyli bóle głowy i zaburzenia pola widzenia, które spowodowane są uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych. W początkowej fazie choroba może dawać jedynie niespecyficzne objawy takie jak ogólne osłabienie, zmęczenie, obniżenie libido, nieznaczne pogrubienie skóry i obrzęk tkanek miękkich, nadpotliwość czy chrapanie. Powolny rozwój objawów choroby powoduje, iż bardzo długo nie są zauważane przez pacjentów, ich rodziny i otoczenie, a nawet lekarzy. Zmiany w wyglądzie skłaniają zaledwie 13% pacjentów, którzy chorują na akromegalię do zgłoszenia się po pomoc medyczną, pomimo charakterystycznych cech zewnętrznych występujących u 98% (Tabela 1). Czas od pojawienia się pierwszych objawów do zdiagnozowania choroby wydłuża się zwykle do 5-10 lat. Stopień nasilenia objawów akromegalii zależy od stężenia GH i IGF-1, wielkości guza oraz od czasu jaki upłynął do postawienia rozpoznania [12,33,192].

Tabela 1. Częstość występowania objawów akromegalii w momencie rozpoznania choroby

OBJAWY	CZĘSTOŚĆ (%)
Powiększenie rąk	89
Powiększenie stóp	87
Zmiana rysów twarzy	85
Chrapanie	82
Oslabienie	80
Wzmoczona potliwość	74
Bóle stawów	70
Przyrost masy ciała	68
Bóle głowy	63
Zaburzenia miesiączkowania	63
Zespół cieśni nadgarstka	60
Wole guzkowe	50
Powiększenie języka	48
Utrata libido	47
Pogrubienie skóry	47
Nadciśnienie tętnicze	42
Zaparcia	40
Zmiana barwy głosu	37
Zaburzenia erekcji	37
Zaburzenia widzenia	30
Cukrzyca	27
Objawy depresyjne	26
Dyslipidemia	24

Opracowano na podstawie Caron i wsp. [33]

1.1.5 Powikłania akromegalii

Długotrwała ekspozycja na wysokie stężenia GH i IGF-1 oraz efekt masy guza mogą prowadzić do wielu powikłań. U chorych na akromegalię częściej występują zaburzenia metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, kostno-stawowego, nerwowego, zwiększone jest ryzyko pojawienia się niektórych nowotworów, może rozwinąć się również niedoczynność przysadki [68].

1.1.5.1 Zaburzenia metaboliczne

GH jest hormonem o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny. Przewlekły nadmiar hormonu wzrostu skutkuje nasiloną glukoneogenezą, zmniejszonym wchłanianiem glukozy do komórek, rozwojem insulinooporności, następnie może prowadzić do nietolerancji glukozy lub rozwoju cukrzycy. GH poprzez wpływ na aktywność lipazy lipoproteinowej indukuje lipolizę i powoduje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych do surowicy. Najczęstszymi zaburzeniami lipidowymi u chorujących na akromegalię są hipertrójglicydemia, obniżone stężenie frakcji cholesterolu HDL (high-density lipoprotein) oraz zwiększone lipoproteiny (a). Natomiast stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL (low-density lipoprotein) mogą być większe lub podobne do wartości w grupach kontrolnych. Zaburzenia metaboliczne i nadciśnienie tętnicze to najważniejsze czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, zwiększając zapadalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia [14,26,37,68,179].

Metaanaliza Cozzolino i wsp. wykazała, że skuteczne leczenie operacyjne akromegalii powoduje poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej: obniżenie stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, wskaźnika HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), a także lipidowej: obniżenie stężenia trójglicerydów, frakcji LDL oraz wzrost HDL [42]. Stosowane w farmakoterapii akromegalii analogi somatostatyny hamują wydzielanie GH i dzięki temu poprawiają insulinowrażliwość, ale także wpływają supresyjnie na sekrecję insuliny przez komórki β trzustki. Dlatego mogą powodować upośledzenie tolerancji glukozy u chorych bez cukrzycy, a pacjentów z cukrzycą zastosowanie analogów somatostatyny może wpływać zarówno na poprawę jak i pogorszenie kontroli glikemii. Natomiast antagonisty GH, który poprzez blokowanie działania GH na poziomie receptorowym prowadzi do zmniejszenia produkcji IGF-1, wykazuje korzystne działanie na metabolizm glukozy i poprawę insulinowrażliwości [24,58]. Większość badań dowodzi, że uzyskanie farmakologicznej kontroli akromegalii przy zastosowaniu analogów somatostatyny prowadzi do obniżenia stężenia trójglicerydów oraz wzrostu stężenia HDL. Ponadto terapia może skutkować spadkiem stężenia LDL i lipoproteiny (a) [179].

1.1.5.2 Choroby układu sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych i najczęstszych powikłań akromegalii, a jego patogeneza wieloczynnikowa i nie do końca wyjaśniona. Przewlekły nadmiar GH/IGF-1 prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie objętości płynu pozakomórkowego, obwodowego oporu naczyniowego oraz rozwój zespołu bezdechu śródsewnego. Zwiększenie objętości płynu jest wtórne do retencji sodu i wody, spowodowane działaniem GH i

IGF-1 na nerki. Wzrost obwodowego oporu naczyniowego jest efektem wywołanego przez IGF-1 przerostu ścian małych naczyń, a także dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Zwiększenie oporu naczyniowego może wyjaśniać dlaczego u pacjentów z akromegalią wzrost ciśnienia rozkurczowego jest większy w porównaniu do skurczowego [146,200]. Wysokie stężenia GH i IGF-1 mają również bezpośredni niekorzystny wpływ na mięsień sercowy. Zwiększają kurczliwość mięśnia sercowego, stymulują wzrost kardiomiocytów, mogą indukować procesy włóknienia mięśnia sercowego. Prowadzi to do przerostu lewej komory z dysfunkcją rozkurczową, który jest często stwierdzany w badaniu echokardiograficznym u pacjentów bezobjawowych lub prezentujących łagodne objawy. Proces przerostu lewej komory przebiega szybciej zwłaszcza przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego i insulinooporności, ale progresja do dysfunkcji skurczowej i niewydolności serca jest obecnie rzadka. U około 3% chorych stwierdzana jest kardiomiopatia charakteryzująca się koncentrycznym przerostem obu komór, martwicą i włóknieniem miokardium, prowadząca do zastoinowej niewydolności serca. Częstość kardiomiopatii koreluje lepiej z czasem trwania choroby niż stężeniami GH i IGF-1. Ponadto u pacjentów z akromegalią występuje szerokie spektrum zaburzeń rytmu m.in. tachykardie nadkomorowe, zespół chorej zatoki, tachykardie komorowe, przedwczesne pobudzenia komorowe. Istotnym czynnikiem indukującym arytmie są procesy włóknienia miokardium, które zakłócają propagację impulsów. Akromegalia wiąże się z występowaniem wad zastawkowych, najczęściej stwierdzane są niedomykalność aortalna i mitralna. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca i naczyń mózgowych nie wydaje się być zwiększone przez bezpośredni wpływ GH i IGF-1, raczej jest związane z częstszym występowaniem czynników ryzyka tj. nadciśnienia tętniczego, insulinooporności, cukrzycy i dyslipidemii [68,96,133,168].

1.1.5.3 Choroby układu oddechowego

Najistotniejszym powikłaniem ze strony układu oddechowego jest zespół obturacyjnego bezdechu śródśennego. Pacjenci z akromegalią mają prawie 10-krotnie większe ryzyko wystąpienia tego schorzenia w porównaniu do ogółu populacji, ponieważ typowe dla akromegalii zmiany obejmujące kości, chrząstki i tkanki miękkie w obrębie twarzoczaszki, szyi i górnych dróg oddechowych powodują obturację. Nieleczony zespół obturacyjnego bezdechu śródśennego powoduje przewlekłe zmęczenie, senność w ciągu dnia, sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego, jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i przyczynia się do obniżenia jakości życia. Ponadto nawet u 30% pacjentów z akromegalią występuje komponenta centralnego bezdechu śródśennego [60].

1.1.5.4 Choroby układu kostno-stawowego

Nadmiar GH i IGF-1 powodują przede wszystkim remodeling tkanki kostnej, prowadząc do zaburzeń mikroarchitektury kości, co zwiększa ryzyko złamań. Warto dodać, że wykazano, iż u pacjentów z akromegalią mikroarchitektura kostna jest zmieniona niezależnie od aktywności choroby [92,128]. Jednym z pierwszych objawów akromegalii mogą być bóle stawów. Jeżeli choroba zostanie szybko zdiagnozowana i odpowiednio leczona to artropatia może być odwracalna, jednak często zmiany zwyrodnieniowe są już na zaawansowanym etapie i wymagają złożonego leczenia: przeciwbólowego, rehabilitacyjnego i operacyjnego [101].

1.1.5.5 Powikłania neurologiczne

Najbardziej powszechną neuropatią u pacjentów z akromegalią jest zespół cieśni kanału nadgarstka, występuje 6-krotnie częściej w porównaniu do populacji ogólnej. W większości przypadków rozpoznanie zespołu cieśni kanału nadgarstka jest stawiane jeszcze przed zdiagnozowaniem akromegalii. Wzmoczona czujność lekarzy na charakterystyczne objawy u takich pacjentów może skrócić czas do rozpoznania akromegalii [193].

1.1.5.6 Nowotwory

Z uwagi na to, że IGF-1 działa hamująco na procesy apoptozy i jednocześnie promuje proliferację komórek w wielu tkankach, uzasadnione jest rozważanie pacjentów z akromegalią jako narażonych na zwiększone ryzyko występowania nowotworów [183]. Liczne metaanalizy wykazały związek między zwiększonym stężeniem IGF-1 a ryzykiem wystąpienia nowotworów jelita grubego, tarczycy, piersi, prostaty i płuca [153]. Jednak należy podkreślić, że wyniki badań są niejednoznaczne, istnieją liczne analizy, które nie potwierdziły takiej zależności [23]. Badania wykazują istotny wzrost ryzyka rozwoju polipów jelita grubego, a także raka jelita grubego u pacjentów z akromegalią [53,159]. Sugeruje się, że akromegalia powinna być postrzegana jako czynnik ryzyka rozwoju raka jelita grubego, taki jak palenie tytoniu, otyłość, siedzący tryb życia i inne [98]. Akromegalia jest związana z wieloma patologiami gruczołu tarczowego. Ze względu na częstsze występowanie wola nietoksycznego i guzków tarczycy, zwiększone jest ryzyko wystąpienia nowotworów tarczycy [94,199]. Wytyczne i zalecenia ekspertów z całego świata są zgodne co do potrzeby skriningowej kolonoskopii u pacjentów z akromegalią. Wykonanie badania jest zalecane co 10 lat lub częściej, jeżeli stężenie IGF-1 pozostaje przewlekłe podwyższone albo wywiad rodzinny jest obciążający. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie jest zalecany skrining w kierunku raka

tarczycy, jednak badanie ultrasonograficzne i obserwacja są konieczne u pacjentów, u których w badaniu palpacyjnym wyczuwalne są guzki tarczycy lub istnieją czynniki ryzyka raka tarczycy, według zaleceń dla populacji ogólnej [71]. Większość publikacji donosi o podobnych wynikach badań mammograficznych opisywanych w skali BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System), zbliżonym występowaniu zmian łagodnych i złośliwych piersi w porównaniu do populacji ogólnej. Pojawiają się jednak informacje o częstszym wykrywaniu zwiększonej mammograficznej gęstości tkanki piersiowej, czyli czynnika ryzyka rozwoju raka piersi, u pacjentek z akromegalią [6]. Badania wykazują również zwiększenie ryzyka przerostu gruczołu krokowego i raka prostaty [41,197].

1.1.6 Diagnostyka akromegalii

Akromegalię należy podejrzewać u pacjentów z charakterystycznymi zmianami wyglądu twarzy, rąk i stóp, ale także, gdy współistnieje kilka objawów lub chorób związanych z akromegalią, przede wszystkim bóle głowy i stawów, nadpotliwość, nadciśnienie tętnicze, bezdech śródseny, zespół cieśni nadgarstka, cukrzyca. Rozpoznanie jest stawiane na podstawie wyników badań hormonalnych tj. podwyższonego stężenia IGF-1 oraz przy braku hamowania GH w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT, oral glucose tolerance test). Według wytycznych z całego świata badaniem przesiewowym jest ocena IGF-1, natomiast test hamowania glukozą powinien potwierdzać rozpoznanie. Stężenie GH podczas OGTT należy oznaczać co 30 minut przez 2 godziny od doustnego przyjęcia 75 g glukozy. U osób zdrowych najmniejsza wartość GH w trakcie testu (GH nadir) spada poniżej 0,4 µg/L, natomiast u chorych na akromegalię nie odnotowuje się supresji GH. U 10% pacjentów z akromegalią można zaobserwować paradoksalny wzrost GH po obciążeniu glukozą. Wartość punktu odcięcia GH nadir w trakcie ostatnich lat jest tematem dyskusji i analiz. Z powodu ograniczonego stosowania ultraczułych testów diagnostycznych sugeruje się rozpoznawanie akromegalii przy GH nadir powyżej 1,0 µg/L [37,55,103,137]. W celu odpowiedniej oceny normy IGF-1 są określane dla płci i wieku, wraz z wiekiem stężenie IGF-1 naturalnie spada (szacunkowo o około 14% na dekadę życia) [119]. W literaturze opisywane są przypadki mikromegalii, czyli pacjentów z objawami akromegalii, podwyższonym IGF-1 i prawidłowym przygodnym stężeniem GH, a często również GH nadir poniżej 1,0 µg/L w OGTT. Toczą się dyskusje czy mikromegalię należy traktować jako oddzielną jednostkę chorobową czy wczesne stadium akromegalii [90]. Problemem diagnostycznym bywają pacjenci z typowymi objawami klinicznymi oraz prawidłowymi stężeniami GH i IGF-1. Są to prawdopodobnie przypadki związane ze spontanicznym wyleczeniem na skutek krwawienia do guza i martwicy. Opisywane są również przypadki pseudoakromegalii, tj.

pacjentów z prawidłowymi GH i IGF-1 oraz z cechami akromegaloidalnymi. Sugeruje się, że objawy te są związane ze znaczną insulinoopornością [37].

Po potwierdzeniu rozpoznania akromegalii przy pomocy badań hormonalnych powinien zostać wykonany rezonans magnetyczny (MRI, magnetic resonance imaging) celowany na przysadkę celem wykrycia gruczolaka przysadki, który jest przyczyną choroby w większości przypadków. Rozdzielczość badania MRI z kontrastem umożliwia zlokalizowanie guzów o średnicy większej niż 2 mm. Podczas rozpoznania ponad 75% guzów to makrogruczolaki (średnica > 10 mm), rzadziej stwierdza się mikrogruczolaki (średnica < 10 mm). W rzadkich przypadkach, w których badanie MRI nie wykazuje guza w obrębie przysadki, a opisywany jest symetryczny przerost gruczołu, podejrzewać należy źródło ektopowe. Wówczas wskazane jest oznaczenie stężenia GHRH w surowicy i poszerzenie diagnostyki obrazowej o tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz o scyntyografię receptorów somatostatynowych [55,119]. Przed zabiegiem operacyjnym guza przysadki należy ocenić funkcję wszystkich osi tropowych przysadki celem wykluczenia niedoczynności lub nadczynności. Wszyscy pacjenci ze stwierdzonym makrogruczolakiem lub guzem modelującym/uciskającym skrzyżowanie nerwów wzrokowych powinni mieć wykonane badanie pola widzenia – perymetrię [34]. Obiecującymi metodami, które mogą w przyszłości pomóc w skryningu i szybszym rozpoznawaniu akromegalii są narzędzia takie jak ACROSCORE czy oprogramowanie służące do wykrywania cech akromegalii przy użyciu fotografii twarzy [107,108,145].

1.1.7 Leczenie

Biochemiczna kontrola akromegalii, poprzez normalizację GH i IGF-1, jest podstawą skutecznego leczenia. Istotnym aspektem leczenia jest również kontrola wzrostu guza, a najlepiej zmniejszenie jego rozmiarów. Jednak najważniejszym celem opieki nad pacjentami jest kontrola objawów oraz powikłań choroby, ponieważ to bezpośrednio wpływa na długość i jakość życia [72]. W postępowaniu terapeutycznym zastosowanie mają trzy metody: operacyjna, farmakologiczna i radioterapia. Leczenie operacyjne jest metodą z wyboru dla większości pacjentów [55]. Transsfenoidalna resekcja guza, jest zabiegiem preferowanym i stosunkowo bezpiecznym, obciążonym niską śmiertelnością okołoperacyjną, natomiast kraniotomię wykonuje się bardzo rzadko. Skuteczność zabiegu zależy przede wszystkim wielkości guza, jego inwazyjności (ocenianej w skali Knospa), wyjściowych stężeń GH i IGF-1 oraz od doświadczenia neurochirurga. W wyspecjalizowanych ośrodkach remisja jest osiągnięta w 80-90% mikrogruczolaków i 50-75% makrogruczolaków. Dane literaturowe donoszą, że odsetek pooperacyjnych remisji waha się pomiędzy 30 a 85% [5,72,167]. W farmakoterapii akromegalii zastosowanie mają analogi

somatostatyny (I generacji – oktreotyd, lanreotyd; II generacji – pasyreotyd), antagonistą receptora hormonu wzrostu (pegwisomant), a także agonista dopaminy (kabergolina). Leczenie farmakologiczne, jako metoda drugiego rzutu, jest przeznaczone dla pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji na skutek leczenia operacyjnego. Farmakoterapia jest również stosowana u chorych mających przeciwwskazania lub odmawiających leczenia operacyjnego. Ponadto analogi somatostatyny I generacji mają zastosowanie przedoperacyjne, głównie u pacjentów z makrogruczolakami przysadki. Z aktualnych obserwacji wynika, że takie leczenie prowadzi do zwiększenia krótkoterminowego odsetka wyleczeń (także inwazyjnych makrogruczolaków), natomiast wpływ na rezultaty długoterminowe jest niejasny [61,72,203]. Terapia analogami somatostatyny I generacji prowadzi do normalizacji GH i IGF-1 u 53-59% pacjentów oraz do zmniejszenia guza u 43-65% [32,73,127]. Pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli biochemicznej podczas leczenia analogiem somatostatyny I generacji wymagają leczenia drugiej linii, tj. analogiem somatostatyny II generacji lub antagonistą receptora GH. Pasyreotyd wpływa na zmniejszenie masy guza, ale u znacznego odsetka pacjentów wywołuje lub nasila zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Natomiast pegwisomant jest lekiem, który korzystnie wpływa na tolerancję glukozy, zwiększa insulinowrażliwość, ale nie powoduje zmniejszenia masy guza [38,72]. Pacjenci z guzami resztkowymi, cierpiący na nietolerancję glukozy/cukrzycę zamiast monoterapii mogą być poddawani terapii łączonej pegwisomantem i analogiem somatostatyny I generacji. Takie leczenie umożliwia odpowiednią kontrolę masy guza, jednocześnie bez negatywnego wpływu na gospodarkę węglowodanową. U pacjentów uzyskuje się mniejsze zapotrzebowanie na doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę [63]. Radioterapia jest metodą stosowaną, gdy zawiedzie leczenie operacyjne i farmakologiczne. Radioterapia może pozwolić na normalizację biochemiczną u więcej niż 60% i kontrolę wzrostu guza u ponad 90% pacjentów. Niestety, ale pełny efekt leczenia może się pojawić po 10-15 latach od zastosowania leczenia, zatem farmakoterapia przez ten czas jest niezbędna. Obecnie najczęstszym powikłaniem radioterapii jest niedoczynność przysadki, zdarza się także uszkodzenie nerwów czaszkowych i wystąpienie wtórnego nowotworu w naświetlanej okolicy [72,83].

1.1.8 Rokowanie

Akromegalia wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, w badaniach wykazano, że współczynnik śmiertelności jest 1,7-3 razy większy w porównaniu do populacji ogólnej. Jednak badania przeprowadzane w ciągu ostatnich kilkunastu lat wykazały, że odpowiednie leczenie akromegalii i powikłań choroby może prowadzić do spadku śmiertelności oraz wydłużenia przewidywanego czasu życia. Współczynnik śmiertelności jest większy u pacjentów z aktywną

akromegalią [97]. Istotną rolę w zmniejszeniu śmiertelności w ostatnich dekadach ma przede wszystkim leczenie farmakologiczne, zwłaszcza wprowadzenie do farmakoterapii analogów somatostatyny [26]. Aktualne badania sugerują, że obniżenie stężenia GH poniżej 2,5 µg/L oraz normalizacja IGF-1 pozwalają zmniejszyć śmiertelność do poziomu populacji ogólnej i wiążą się z przywróceniem oczekiwanej długości przeżycia u chorych [25,86]. Głównymi przyczynami zwiększonej śmiertelności są choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego oraz nowotwory. Najnowsze metaanalizy pokazują, że główną przyczyną w ostatniej dekadzie są nowotwory, co wiązać należy z większą przewidywaną długością życia w populacji pacjentów chorujących na akromegalię oraz redukcją częstości chorób układu sercowo-naczyniowego, która wynika ze skuteczniejszego leczenia pacjentów [26,97].

1.2 Tkanka tłuszczowa

1.2.1 Otyłość

Światowa epidemia otyłości nieustannie postępuje. Aktualne badania wskazują, że problem nadwagi lub otyłości dotyczy ponad 2 miliardów ludzi, czyli około 30% światowej populacji. Od 1980 r. liczba osób chorujących na otyłość podwoiła się w ponad 70 krajach i stale rośnie w większości pozostałych państw [30]. Otyłość jest przewlekłą i postępującą chorobą wpływającą negatywnie na równowagę energetyczną organizmu, indukuje procesy zapalne oraz włóknienie tkanki tłuszczowej prowadząc do zaburzeń metabolicznych, takich jak rozwój insulinooporności. Otyłość przyczynia się do rozwoju licznych powikłań m.in. cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów [30,123]. Ze względu na globalną skalę problemu wiedza o biologii i funkcji tkanki tłuszczowej jest celem licznych badań mających na celu lepsze zrozumienie jej roli w patofizjologii procesów chorobowych [138].

1.2.2 Biała i brunatna tkanka tłuszczowa

Tkanka tłuszczowa człowieka występuje w postaci białej tkanki tłuszczowej (WAT, white adipose tissue) oraz brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT, brown adipose tissue). Biała tkanka tłuszczowa pełni funkcję rezerwuaru energii oraz zapewnia utrzymywanie homeostazy energetycznej. W zależności od jej rozmieszczenia wyróżniamy tkankę trzewną (VAT, visceral adipose tissue) oraz podskórną (SAT, subcutaneous adipose tissue) [155]. Brunatna tkanka tłuszczowa wykazuje odmienną charakterystykę i funkcję, uczestniczy w produkcji ciepła w procesie termogenezy bezdrzeniowej [124]. WAT charakteryzuje się dużą zdolnością zmiany rozmiaru i

składu, w zależności od stanu energetycznego organizmu. Powiększanie masy tkanki tłuszczowej zachodzi w procesie hipertrofii i hiperplazji. Białe adipocyty gromadzą energię w postaci kropli tłuszczu, wypełniającej wnętrze komórki, w brunatnych komórkach tłuszczowych występują liczne, mniejsze krople lipidów. Brunatna tkanka tłuszczowa cechuje się gęstszym unaczynieniem i unerwieniem, ponadto w komórkach BAT liczniej występują mitochondria, zawierające więcej cytochromów nadających tkance zabarwienie [134]. Komórki o podobnej morfologii oraz cechach brązowych adipocytów mogą występować w obrębie WAT. Nazwane zostały adipocytami beżowymi, uważane są za formę pośrednią, powstającą w procesie transdiferencjacji („brązowienia“) białej tkanki tłuszczowej do brunatnej [70].

1.2.3 Funkcja metaboliczna tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest aktywnym metabolicznie organem wydzielania wewnętrznego. O tym jak istotnym organem endokrynnym jest tkanka tłuszczowa można się przekonać analizując konsekwencje zaburzeń metabolicznych w stanach nadmiaru (otyłość) jaki i niedoboru (niedożywienie). Szczególnie ważną rolę pełni w tym procesie biała tkanka tłuszczowa. Jest ona istotną częścią metabolizmu hormonów płciowych oraz glukokortykosteroidów. Pełni nie tylko funkcję efektorową wobec sygnałów z centralnego układu nerwowego oraz hormonów, ale także odpowiada za wydzielanie licznych czynników o istotnych funkcjach endokrynnych [100]. Ma wpływ na szeroki zakres procesów fizjologicznych, takich jak immunoregulacja, zapalenie, apoptoza, angiogeneza, aterogeneza, fibrynoliza, koagulacja czy kontrola proliferacji. Plejotropowa funkcja tkanki tłuszczowej jest możliwa dzięki zdolności do produkcji licznych enzymów, hormonów, czynników wzrostu, cytokin, białek, które nazwano adipokinami. Spośród odkrytych dotychczas adipokin do najlepiej poznanych należą: leptyna, adiponektyna, apelina, wisfatyna, rezystyna, chemeryna, omentyna, nesfatyna, waspina. Ponadto WAT wykazuje ekspresję receptorów dla większości z tych czynników, co zapewnia działanie tych związków na poziomie para- i auto- i endokrynnym, a także umożliwia reakcję na bodźce zewnętrzne [27,66]. W komórkach tkanki tłuszczowej ekspresji ulegają receptory m.in. insuliny, glukagonu, GH, TSH, angiotensyny II, leptyny, rezystyny, adiponektyny, IL-6 (interleukin 6, interleukina 6), TNF- α (tumor necrosis factor α , czynnik martwicy nowotworu α), katecholamin, nikotynowe, muskarynowe, a także receptory jądrowe dla glukokortykosteroidów, witaminy D, androgenów, PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów gamma) [173]. Otyłość powoduje dysfunkcję tkanki tłuszczowej, prowadzi do zwiększonego wydzielania wielu adipokin o działaniu prozapalnym. Aktualnie badania sugerują wpływ hipoksji tkanki tłuszczowej na zmianę profilu syntezowanych adipokin. W warunkach hipoksji WAT dochodzi do zmiany ekspresji

ponad 1000 genów. Hipoksja powoduje zwiększenie sekrecji adipokin prozapalnych, infiltrację tkanki tłuszczowej przez prozapalne makrofagi, zmianę metabolizmu tlenowego na glikolizę beztlenową, zwiększa to insulinooporność adipocytów oraz prowadzi do procesu włóknienia tkanki tłuszczowej [74,155,185].

1.2.4 Wpływ GH na tkankę tłuszczową

Hormon wzrostu działa anabolicznie na większość tkanek, lecz tkanka tłuszczowa jest wyjątkiem. GH wpływa katabolicznie na tkankę tłuszczową, indukując lipolizę udostępnia źródło energii do wzrostu innych tkanek [14]. W licznych badaniach u pacjentów z somatotropową niedoczynnością przysadki (GHD, growth hormone deficiency) leczonych GH obserwowano zmniejszenie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz wzrost masy mięśniowej i beztłuszczowej masy ciała [13,49,150]. Metaanaliza prac badających wpływ stosowania GH u młodych i zdrowych osób wykazała wzrost beztłuszczowej masy ciała, a także zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej (na granicy istotności statystycznej) [118]. U pacjentów z aktywną akromegalią również obserwowany jest spadek procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz wzrost beztłuszczowej masy ciała. Nadmierne stężenie GH powoduje zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej głównie poprzez utratę trzewnej tkanki tłuszczowej. Równocześnie u pacjentów z aktywną akromegalią wykazano zwiększone gromadzenie tłuszczu śródmięśniowego, co z kolei koreluje z występowaniem insulinooporności. Interesujące, że u chorych po skutecznym leczeniu operacyjnym obserwowano przyrost VAT, zmniejszenie gromadzenia tłuszczu śródmięśniowego oraz insulinooporności [64,65,156]. Ponadto GH działając na tkankę tłuszczową może wpływać na zmianę profilu wydzielanych adipokin. Najlepiej poznany jest wpływ GH na sekrecję leptyny i adiponektyny. Badania wykazały, że stężenie GH koreluje negatywnie ze stężeniami tych adipokin [14,15].

1.3 PPAR- γ

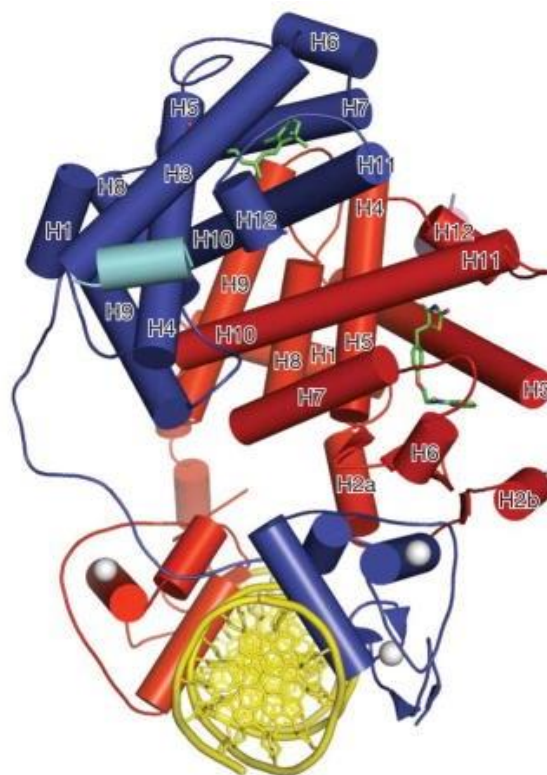
1.3.1 Wprowadzenie

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors) są grupą receptorów jądrowych pełniących rolę ligandozależnych czynników transkrypcyjnych. Wyróżnia się trzy rodzaje tych receptorów: PPAR- α , PPAR- β oraz PPAR- γ . Receptory mogą być aktywowane przez ligandy naturalne (m.in. wielonienasycone kwasy tłuszczowe i ich metabolity) i syntetyczne (m.in. fibraty, tiazolidinediony, niesteroidowe leki przeciwzapalne) [194]. PPARs odgrywają ważną rolę w metabolizmie glukozy i tłuszczów, ponadto badania z ostatnich lat podkreślają ich związek z rozwojem stanu zapalnego i nowotworów. Regulują ekspresję wielu genów mających związek z patogenezą m.in. cukrzycy, dyslipidemii, otyłości [112,131].

1.3.2 Budowa i mechanizm działania

Ludzki gen PPAR- γ jest zbudowany z dziewięciu eksonów (A1, A2, B oraz 1, 2, 3, 4, 5, 6) i lokalizuje się na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p25.3) [176]. Znane są dwie izoformy białka PPAR- γ 1 oraz PPAR- γ 2. Poprzez alternatywny splicing powstają kodowany przez osiem eksonów (A1, A2 i 1-6) matrycowy kwas rybonukleinowy (mRNA, messenger ribonucleic acid) PPAR- γ 1 oraz złożony z siedmiu eksonów (B i 1-6) mRNA PPAR- γ 2. Eksony A1 i A2 nie ulegają translacji, w efekcie czego PPAR- γ 2 składa się kodowanych przez ekson B 28 dodatkowych aminokwasów na aminowym końcu białka [56].

Białko PPAR- γ ma ciężar 60 kDa i jest zbudowane z czterech domen funkcjonalnych: AF-1, DBD, LBD i AF-2. AF-1 (ligand-independent activation function) oraz AF-2 (ligand-dependent activation function) są domenami odpowiadającymi za aktywację transkrypcji genów niezależną lub zależną od liganda. Domena wiążąca ligand (LBD, ligand binding domain) charakteryzuje się skomplikowaną strukturą drugorzędową, składa się z 13 α -helis i 4 β -harmonijek układających się w kieszeń w kształcie litery „Y”. Kieszeń jest znacznie większa niż w innych receptorach jądrowych, ponadto zbudowana jest głównie z aminokwasów hydrofobowych. Wyjaśnia to dlaczego struktura ligandów PPAR- γ może być tak różnorodna. Za oddziaływanie receptora z kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA, deoxyribonucleic acid) odpowiada domena wiążąca DNA (DBD, DNA binding domain), a wiązanie z sekwencją promotorową docelowego genu zwaną PPRE (peroxisome proliferator response element) zapewniają dwa motywy palca cynkowego. PPAR- γ tworzy heterodimer z receptorem retinoidu X alfa (RXR- α , retinoid X receptor alpha), dopiero kompleks PPAR- γ -RXR- α jest funkcjonalnym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów. Cały proces transkrypcji jest regulowany poprzez oddziaływanie z koaktywatorami i koinhibitorami, które łącząc się z PPAR- γ wpływają na jego funkcję (Rycina 1) [35,174,195].



Rycina 1. Struktura kompleksu transkrypcyjnego PPAR- γ -RXR- α wiążąca sekwencję PPRE
 PPAR- γ - kolor czerwony, RXR- α – kolor niebieski, DNA – kolor żółty, ligandy – kolor zielony, jony cynku – kolor biały, koaktywator – kolor błękitny; opracowano na podstawie Chandra i wsp.[35]

1.3.3 Występowanie

Izoformy białka PPAR- γ znacznie różnią się ekspresją tkankową. PPAR- γ 1 występuje w tkance tłuszczowej, hepatocytach, jelicie grubym i cienkim, komórkach mięśni szkieletowych, kardiomiocytach oraz w wielu typach komórek nabłonkowych. Ponadto PPAR- γ 1 wykazuje ekspresję w komórkach układu immunologicznego: limfocytach T, komórkach dendrytycznych, monocytach i makrofagach. Białko PPAR- γ 2 występuje głównie w adipocytach, ale także w hepatocytach, limfocytach T regulatorowych (Treg) i makrofagach [10,56]. Najwyższą ekspresję mRNA PPAR- γ wykryto w adipocytach oraz jelicie grubym. Co ciekawe w tkance tłuszczowej mRNA PPAR- γ 2 stanowiło zaledwie 15% spośród całego mRNA PPAR- γ , natomiast w jelicie grubym nie stwierdzono obecności mRNA PPAR- γ 2 [56]. Li i wsp. wykazali, że poziom ekspresji PPAR- γ 2 koreluje dodatnio a PPAR- γ 1 koreluje ujemnie z procentową zawartością tkanki tłuszczowej [114].

1.3.4 Funkcja i regulacja ekspresji

PPAR- γ w tkance tłuszczowej odgrywa kluczową rolę regulatora adipogenezy, homeostazy energetycznej, insulinowrażliwości, metabolizmu lipidów oraz glukozy. Ponadto pełni istotną funkcję w kontroli reakcji zapalnych, różnicowania komórek, apoptozy, angiogenezy. Z uwagi na wpływ na

tak wiele istotnych procesów fizjologicznych PPAR- γ jest interesującym celem badań nad nowymi lekami w chorobach metabolicznych i nowotworowych. Powszechnie znanymi substancjami wprowadzonymi do farmakoterapii cukrzycy typu 2 są agoniści PPAR- γ , czyli pioglitazon i rozyglitazon [77,187,194].

Otyłość wywołuje przewlekły stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej. W odpowiedzi na rozwój stanu zapalnego adipocyty wydzielają prozapalne cytokiny m.in. IL-6 i TNF- α . Skutkuje to infiltracją tkanki tłuszczowej przez makrofagi, które również wydzielają TNF- α , powodując nasilenie procesu zapalnego. Tkanka tłuszczowa osób szczupłych zawiera makrofagi w 5-10%, podczas gdy u osób otyłych makrofagi mogą występować w 50% komórek tłuszczowych. Sugeruje się, że TNF- α może wpływać na PPAR- γ na wielu poziomach: transkrypcyjnym, translacyjnym, degradacji mRNA oraz białka, zaburzając tym samym prawidłowe działanie PPAR- γ . Prowadzi to do zwiększenia lipolizy, zmniejszenia syntezy trójglicerydów i zwiększenia stężenia krążących w surowicy wolnych kwasów tłuszczowych. Wzmocniona aktywność lipazy lipoproteinowej skutkuje nadmiernym gromadzeniem tłuszczów w mięśniach szkieletowych prowadząc do rozwoju insulinooporności. Ponadto zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych indukuje nadekspresję PPAR- γ w wątrobie, skutkując zwiększoną syntezą lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, very low density lipoprotein) [10,80,201].

Liczne badania wykazały, że aktywacja PPAR- γ działa hamująco na procesy angiogenezy, zapalenia, proliferacji komórek oraz indukuje apoptozę, a więc kluczowe mechanizmy molekularne mające wpływ na ochronę przed procesem wzrostu i progresji guza. Aktywacja PPAR- γ powoduje inhibicję ekspresji wielu białek m.in. naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), cyklooksygenazy-2 (COX-2, cyclooxygenase-2), jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF-KB, nuclear factor kappa B). Ponadto aktywacja PPAR- γ intensyfikuje procesy różnicowania komórek. Badania in vivo sugerują występowanie licznych interakcji pomiędzy PPAR- γ a stymulowanymi przez IGF-1 szlakami sygnałowymi kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, mitogen-activated protein kinase), 3-kinazy fosfatydylinozytolu (PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase) i ssaczego celu rapamycyny (mTOR, mammalian target of rapamycin) [10,152,204].

1.3.5 Wpływ GH na PPAR- γ

GH stymuluje lipolizę w białej tkance tłuszczowej [51]. Sharma i wsp. wykazali, że molekularny mechanizm lipolizy indukowanej działaniem GH jest związany z redukcją ekspresji FSP27 (fat specific protein 27), a proces zachodzi poprzez aktywację szlaków MEK/ERK oraz JAK2/STAT5. Ekspresja FSP27 jest zatrzymana zarówno na poziomie mRNA jaki i białka, prowadzi

do relokacji PPAR- γ z jądra komórkowego do cytozolu, a tym samym do zahamowania aktywności transkrypcyjnej PPAR- γ . Przedstawiono również, że nadekspresja FSP27 zatrzymuje mediowaną przez MAPK fosforylację PPAR- γ w pozycji Ser²⁷³, powoduje to stabilizację PPAR- γ w obrębie jądra komórkowego i wpływa supresyjnie na indukowane przez GH procesy lipolizy i insulinooporności. Co ciekawe, badanie wykazało, że działanie stabilizujące PPAR- γ w jądrze komórkowym wykazuje również pegwisomant [109,169,170]. W badaniu przeprowadzonym na myszach Hall i wsp. udowodnili, że mutacja allele PPAR- γ uniemożliwiająca fosforylację w pozycji Ser²⁷³ chroniła myszy przed rozwojem insulinooporności. Insulinowrażliwość potwierdzono metodą hiperinsulinemicznej kłamy euglikemicznej [82].

1.3.6 Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ

Liczne badania prowadzone od ponad 20 lat dowodzą, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs, single nucleotide polymorphisms) genu PPAR- γ odgrywają kluczową rolę w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów. W efekcie wystąpienia polimorfizmu w genie PPAR- γ powstaje wariant białka PPAR- γ wpływający odmiennie na ekspresję genów docelowych, co może prowadzić zarówno do nasilenia zaburzeń metabolicznych jak i wykazywać działanie protekcyjne w tym zakresie. Najbardziej rozpowszechnione są badania nad polimorfizmem rs1801282, wariantem zlokalizowanym w eksonie B, tym samym polimorfizm ten występuje wyłącznie w izoformie białka PPAR- γ 2 [52,84,176]. Jest to mutacja zmiany sensu powodująca zmianę nukletydu cytozyny (C) na guaninę (G), co skutkuje zamianą proliny na alaninę w łańcuchu polipeptydowym PPAR- γ 2 [115]. Mutacja CCA-CGA dotyczy 12 kodonu eksonu B, z tego względu polimorfizm ten jest znany również pod nazwą Pro12Ala. Częstość występowania allele rzadszego (MAF, minor allele frequency) G w polimorfizmie rs1801282 waha się od 0,11 do 0,17 wśród populacji kaukaskich 0,2 do 0,06 w populacjach azjatyckich i 0,1 do 0,2 w populacjach afrykańskich [176].

Związek pomiędzy polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- γ a rozwojem otyłości, zaburzeń metabolicznych jest obszernie badany, ale wyniki wielu badań są niejednoznaczne a nawet sprzeczne. W metaanalizie obejmującej 120 badań Li i wsp. wykazali, że wystąpienie allele G w polimorfizmie rs1801282 wiąże się ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) i stężeniem cholesterolu całkowitego w porównaniu do homozygot CC [115]. W literaturze dostępne są również badania, które wykazują przeciwną zależność tj. zwiększony wskaźnik BMI w grupie homozygot CC w porównaniu do heterozygot GC [171]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Gouda i wsp. stwierdzono, że wystąpienie polimorfizmu Pro12Ala było związane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [75]. Badanie przeprowadzone przez Radha i wsp. potwierdziło, że obecność allele G działa protekcyjnie na wystąpienie cukrzycy typu 2 w populacji kaukaskiej, w

populacji azjatyckiej nie stwierdzono takiej zależności [189]. Ponadto dostępne są również publikacje, które nie wykazały wpływu polimorfizmu rs1801282 na rozwój cukrzycy typu 2 [84,110]. W pracy badającej związek polimorfizmu rs1801282 z występowaniem cukrzycy ciężowej wykazano, że allel G wiąże się z jej zmniejszonym ryzykiem w populacji azjatyckiej, jednocześnie nie stwierdzono wpływu polimorfizmu rs1801282 częstość zachorowań na cukrzycę ciężową badając rasę kaukaską [117].

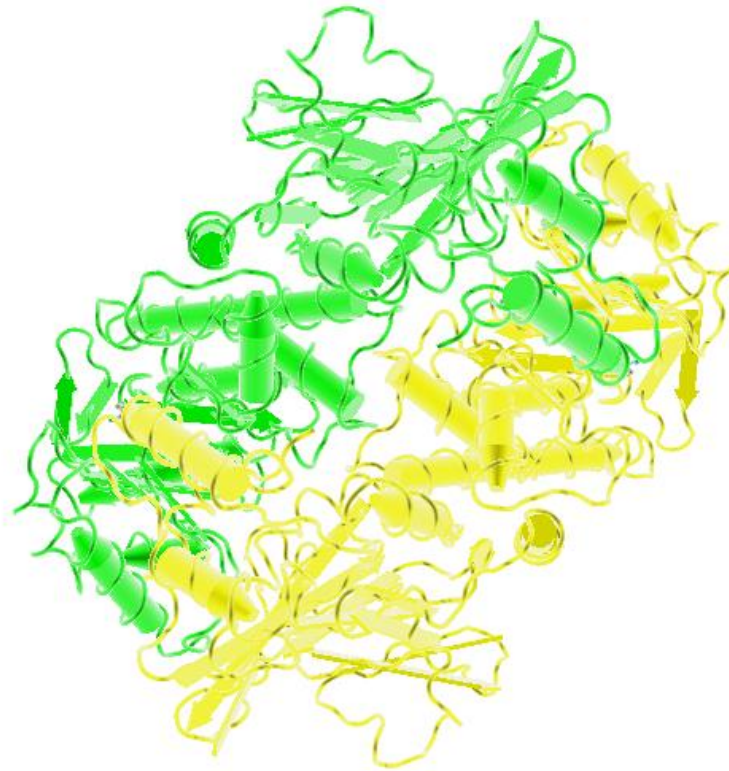
1.4 Wisfatyna

1.4.1 Wprowadzenie

Wisfatyna (visfatin), znana także jako czynnik stymulujący kolonię komórek pre-B (PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor) lub fosforybozylotransferaza nikotynamidu (NAMPT, nicotinamide phosphoribosyltransferase) jest białkiem o kilku sugerowanych funkcjach [44]. NAMPT występuje w dwóch izoformach: wewnątrzkomórkowej (intracellular NAMPT, iNAMPT) i zewnątrzkomórkowej (extracellular NAMPT, eNAMPT), w obu pełniąc funkcję enzymu biorącego udział w biosyntezie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺, nicotinamide adenine dinucleotide). Forma zewnątrzkomórkowa białka pierwotnie odkryta została jako cytokina promująca dojrzewanie kolonii komórek pre-B (PBEF). W 2005 r. Fukuhara i wsp. jako pierwsi wyizolowali adipokinę o strukturze identycznej do PBEF. Adipokinę nazwaną wisfatyną, nazwa odnosiła się do tkanki tłuszczowej trzewnej, ponieważ wyniki badania zasugerowały, że wisfatyna jest produkowana głównie przez komórki trzewnej tkanki tłuszczowej [67,154,160].

1.4.2 Budowa

Gen PBEF po raz pierwszy został wyizolowany w 1994 r. przez Samalą i wsp., mRNA miało długość około 2,4 kb zasad i kodowało białko o masie 52 kDa [164]. Gen jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 7 (7q22.2) [147]. Wisfatyna składa się z 491 aminokwasów [4]. Białko pozakomórkowo występuje w formie dimeru. Wisfatyna jest zbudowana z dwóch domen, w obrębie których występują antyrównoległe struktury β -harmonijki oraz α -helisy (Rycina 2) [29,175].



Rycina 2. Struktura krystaliczna wisfatyny w formie dimeru.
Opracowano na podstawie Kim i wsp. [105]

1.4.3 Występowanie

Wisfatyna jest produkowana głównie przez adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej, ale również przez infiltrujące tkankę tłuszczową makrofagi. Jednak ekspresję genu i syntezę wisfatyny zidentyfikowano także w komórkach podskórnej tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych, kardiomiocytach, wątrobie, mózgu, nerkach, płucach, szpiku kostnym i łożysku [44,45]. Badania wykazały, że stężenie wisfatyny dodatnio koreluje z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, natomiast nie stwierdzono takiej zależności z podskórną tkanką tłuszczową [67,165].

1.4.4 Mechanizm działania i funkcje wisfatyny

Ze względu na swoją charakterystykę wisfatyna może wywierać aktywność biologiczną jako enzym oraz jako adipokina. Wisfatyna może wykazywać działanie endokryne, ale także parakryne i autokryne. Fukuhara i wsp. zasugerowali insulinomimetyczne działanie wisfatyny w komórkach wątroby, gdy w badaniach *in vitro* po podaniu egzogennej wisfatyny obserwowano zahamowanie uwalniania glukozy z hepatocytów linii H4IIEC3. Ponadto badanie zademonstrowało insulinomimetyczne działanie wisfatyny w innych tkankach tj. zwiększony wychwyt glukozy w miocytach linii L6 i adipocytach linii 3T3-F442A. W badaniu przeprowadzonym na szczurach Skop

i wsp. wykazali, że autokryny efekt wisfatyny wpływa pozytywnie na kontrolę insulinowrażliwości hepatocytów. Zasugerowano, że działanie wisfatyny wzmagające wrażliwość wątroby na insulinę jest związane z kluczową rolą w szlaku biosyntezy NAD⁺ [161,172]. Pomimo wieloletnich badań nad wisfatyną nie został dotychczas odkryty jej receptor. Udowodniono, że wisfatyna może łączyć się z receptorami insulinowymi, jednak nie zajmuje miejsca wiążącego dla insuliny, tym samym nie wpływając na jej zdolność do wiązania z receptorem. Wisfatyna, podobnie do insuliny, powoduje kaskadę fosforylacji białek: receptorów insulinowych, IRS-1 (insulin receptor substrate-1), IRS-2, PI3K, kinazy białkowej B oraz MAPK [4]. Mechanizm insulinomimetycznego działania wisfatyny podważyli Revollo i wsp. prezentując w swoim badaniu model zależnego od NAMPT szlaku biosyntezy NAD⁺, który pełni istotną rolę dla prawidłowego funkcjonowania komórek β trzustki i utrzymania homeostazy glukozy [154].

Wisfatyna, tak jak inne adipokiny, może wyzwać odpowiedź zapalną w obrębie tkanki tłuszczowej oraz innych narządów. Powoduje zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych TNF- α , IL-6, IL-1 β . Nasilenie stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, wątrobie wiąże się z rozwojem insulinooporności i zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z otyłością [57,85].

U osób zdrowych, bez zaburzeń tolerancji glukozy bodźcami powodującymi wzrost stężenia wisfatyny w surowicy są: głodzenie, dożylny wlew glukozy, a także deksametazon. Natomiast obniżenie stężenia wisfatyny powodowały insulina, glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1) oraz hormon wzrostu. Zaobserwowano również, że przyjęcie 75 g glukozy w OGTT znacznie zmniejszyło stężenie wisfatyny u osób otyłych [2,9].

1.4.5 Rola wisfatyny w chorobach metabolicznych i nowotworowych

Pleiotropowe działanie wisfatyny spowodowało, że stała się ona atrakcyjnym celem terapeutycznym i tematem badań dotyczących licznych jednostek chorobowych. Zwiększone stężenie wisfatyny jest związane z występowaniem chorób metabolicznych, a także nowotworowych. Najlepiej poznany jest udział wisfatyny w patofizjologii otyłości, cukrzycy, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [31].

1.4.5.1 Otyłość, insulinooporność oraz cukrzyca

Zwiększone stężenie wisfatyny u osób otyłych, z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej może wskazywać, że jest to mechanizm kompensacyjny służący do utrzymania homeostazy glukozy. Jednak po przekroczeniu pewnego progu wisfatyna powoduje uwalnianie prozapalnych cytokin, co sprzyja rozwojowi insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [2]. Wyniki badań nad związkiem

wisfatyny z otyłością i cukrzycą typu 2 są niejednoznaczne. Część ukazuje dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a otyłością, inne wykazują odwrotną zależność. Większość doniesień demonstrowuje zwiększone stężenie wisfatyny u osób otyłych z cukrzycą typu 2 w porównaniu do osób z otyłością bez rozpoznanej cukrzycy. Sugeruje to silniejszy związek wisfatyny z cukrzycą typu 2 niż z otyłością [2,45]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Chang i wsp. wykazano, że otyłość, cukrzyca typu 2 oraz zespół metaboliczny wiążą się z większym stężeniem wisfatyny w surowicy. Ponadto stwierdzono również pozytywną korelację stężenia wisfatyny z insulinoopornością. Dalsze badania nad wisfatyną mogą doprowadzić do uzyskania wczesnego biomarkera rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2, szczególnie użytecznego u pacjentów z otyłością [2,36]. Przeprowadzane są również liczne badania nad wisfatyną w innych typach cukrzycy tj. w cukrzycy ciążowej, cukrzycy typu 1. Większość z nich potwierdza, że stężenie wisfatyny jest większe u pacjentów cukrzycą typu 2 oraz z długo trwającą cukrzycą typu 1 względem pacjentów bez cukrzycy lub ze świeżo rozpoznaną cukrzycą. Istnieją także doniesienia o pozytywnej korelacji stężenia wisfatyny ze stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w cukrzycy typu 2 [45,161]. U pacjentów z cukrzycą typu 1 wyniki badań są niejednoznaczne, część wykazuje, że w tej grupie stężenie wisfatyny jest mniejsze i koreluje negatywnie z HbA1c [163,184]. Nie obserwuje się istotnych różnic stężenia wisfatyny u kobiet z cukrzycą ciążową w porównaniu do ciężarnych z prawidłową tolerancją glukozy. Mimo to sugeruje się istotną rolę wisfatyny w rozwoju cukrzycy ciążowej. Dalsze badania nad ekspresją i regulacją wydzielania wisfatyny w łożysku i adipocytach są niezbędne do lepszego zrozumienia udziału adipokiny w patogenezie cukrzycy ciążowej [93]. Zespół policystycznych jajników (PCOS, polycystic ovary syndrome) jako choroba wiążąca się z otyłością, insulinoopornością oraz zaburzeniami lipidowymi jest ciekawym modelem do badań nad wisfatyną. Liczne prace wykazały, że stężenie wisfatyny w surowicy u pacjentek z PCOS jest większe niż w grupach kontrolnych. Stężenie wisfatyny pozytywnie korelowało ze stężeniem glukozy i insuliny na czczo, stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL, trójglicerydów, wolnego testosteronu i insulinoopornością [11,45,186].

1.4.5.2 Choroby układu sercowo-naczyniowego

Za zwiększone stężenie wisfatyny w procesie aterogenezy istotnie odpowiadają komórki piankowate, które wykazują się silną ekspresją adipokiny. Wzrost stężenia wisfatyny powoduje nagromadzenie się prozapalnych cytokin, prowadzi do dysfunkcji śródbłonna naczyń, proliferacji komórek mięśni gładkich w ścianach naczyń krwionośnych, sprzyja rozwojowi płytek miażdżycowych [2,46]. Najnowsze badania demonstrowują wzrost stężenia wisfatyny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz ostrym zespołem wieńcowym. U chorych z niestabilną dławicą

piersiową obserwowano większe stężenie wisfatyny w porównaniu do pacjentów ze stabilną dławicą. Podobne zależności obserwowano porównując pacjentów poddawanych endarterektomii tętnic szyjnych. Chorzy, u których występowały objawy niedokrwienne przez zabiegiem charakteryzowali się większym stężeniem wisfatyny od pacjentów bezobjawowych [161]. Badania w grupie chorych po udarze niedokrwinnym mózgu wskazują, że zwiększone stężenie wisfatyny może być rozpatrywane jako czynnik ryzyka wystąpienia udaru [2,89]. W metaanalizie Yu i wsp. wykazano zwiększone stężenie wisfatyny w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i po udarach niedokrwiniowych mózgu. Ponadto wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a wartościami ciśnienia tętniczego [206].

1.4.5.3 Choroby wątroby

W eksperymencie przeprowadzonym na komórkach linii HepG2 Heo i wsp. zaprezentowali, że wisfatyna indukuje produkcję cytokin prozapalnych IL-6, IL-1 β , TNF- α oraz zaburza szlak sygnalizacyjny insuliny poprzez wpływ na aktywność JAK2/STAT3 i NF- κ B [85]. Wyniki badań nad wpływem wisfatyny na nasilenie procesów zapalenia i insulinooporności w hepatocytach, skutkującymi rozwojem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) są niejednoznaczne [62]. Ismaiel i wsp. w swojej metaanalizie nie wykazali związku pomiędzy stężeniem wisfatyny a występowaniem NAFLD, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) lub włóknieniem wątroby [91].

1.4.5.4 Choroby nowotworowe

Adipokiny, wśród nich również wisfatyna, stały się atrakcyjnym celem badań w wielu chorobach nowotworowych, w których udowodnionym czynnikiem ryzyka jest otyłość [151]. Rola wisfatyny jest szeroko analizowana w procesie progresji nowotworów jelita grubego, jajnika, piersi, żołądka, endometrium oraz prostaty [3,151,196]. NAMPT/wisfatyna jako enzym biosyntezy NAD⁺ wpływa na kontrolę wzrostu, apoptozy i angiogenezy komórek. W wielu nowotworach wykazano zwiększoną ekspresję NAMPT/wisfatyny, w związku z tym możliwe, że stanie się ona w przyszłości użytecznym biomarkerem służącym do wczesnego wykrywania procesów nowotworowych. Natomiast inhibitory wisfatyny mogłyby mieć zastosowanie jako skuteczne leki przeciwnowotworowe [18]. Wykazano już, że wisfatyna wpływa hamująco na efekt chemioterapeutyczny 5-fluorouracylu (5-FU), leku stosowanego w terapii raka jelita grubego. Wprowadzenie do terapii inhibitora wisfatyny mogłoby dać przełomową metodę leczenia skutkującą redukcją oporności raka jelita grubego na 5-FU [209].

1.4.6 Wisfatyna w akromegalii

Badania analizujące wisfatynę w akromegalii są nieliczne, a uzyskane wyniki badań niejednoznaczne. Większość publikacji wykazuje, że stężenie wisfatyny jest większe w grupie pacjentów z akromegalią, ale jedno badanie nie potwierdza takiej zależności. W poszczególnych badaniach różny jest też podział chorych na podgrupy, a część bierze pod uwagę tylko grupę chorych z aktywną akromegalią. Ponadto w żadnej z prac nie dokonano jednocześnie kompleksowej analizy zależności wisfatyny z parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi.

Olarescu i wsp. badając grupę pacjentów z aktywną akromegalią wykazali zwiększone stężenie wisfatyny w analizowanej grupie. Ponadto stwierdzono korelacje wisfatyny z procentową zawartością tkanki tłuszczowej (ujemna) i procentową zawartością beztłuszczowej masy ciała (dodatnia). Nie wykazano natomiast żadnych zależności z parametrami metabolicznymi [139]. Piskinpasa i wsp. w swoim badaniu analizowali wisfatynę jako potencjalny marker rozwoju miażdżycy w akromegalii. Stężenie wisfatyny było większe w grupie akromegalii i dodatkowo korelowało z HbA1c, GH oraz IGF-1. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu wisfatyny pomiędzy pacjentami w grupie aktywnej i kontrolowanej akromegalii [144]. W badaniu Ciresi i wsp. wykazano, że stężenie wisfatyny jest większe w grupie z akromegalią de novo w porównaniu do pacjentów leczonych farmakologicznie. Ponadto stwierdzono zależności pomiędzy wisfatyną i IGF-1 (dodatnią) oraz wyznaczonym metodą klamry euglikemicznej wskaźnikiem insulino-wrażliwości M (ujemną) [39]. W badaniu Sucunzy i wsp. analizowano związek między gęstością mineralną kości (BMD, bone mineral density) a stężeniem wisfatyny. Nie wykazano większego stężenia wisfatyny w akromegalii, odnotowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a BMD [177].

1.5 PPAR- γ i wisfatyna

Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania analizujące związek pomiędzy aktywnością PPAR- γ a ekspresją wisfatyny. W eksperymencie przeprowadzonym na łożyskowej linii komórkowej BeWo wykazano, że IL-6 wpływała hamująco na ekspresję mRNA PPAR- γ oraz wisfatyny, a agonista PPAR- γ pioglitazon indukował ekspresję wisfatyny. Sugeruje to, że wisfatyna jest jednym z genów docelowych dla PPAR- γ , a ponadto szlak PPAR- γ może być zaangażowany w kontrolę ekspresji wisfatyny poprzez IL-6 [208]. W badaniu Mayi i wsp. wykazano, że aktywacja PPAR- γ powoduje wzrost ekspresji wisfatyny w ludzkich makrofagach, także w makrofagach tkanki tłuszczowej, zmian ekspresji wisfatyny nie stwierdzono w adipocytach [126]. W badaniach przeprowadzanych na szczurach obserwowano hamowanie ekspresji wisfatyny w trzewnej tkance tłuszczowej i obniżenie jej stężenia w surowicy pod wpływem pioglitazonu [120]. Natomiast stosowanie pioglitazonu u pacjentów z cukrzycą typu 2 nie powodowało zmian stężenia wisfatyny w surowicy [54].

2 Założenia i cele pracy

Akromegalia jest chorobą charakteryzującą się występowaniem licznych zaburzeń metabolicznych, które w prowadzą do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego będących przyczyną zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych. Tkanka tłuszczowa poza funkcją magazynowania energii, uczestniczeniu w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, cechuje się również aktywnością sekrecyjną, a więc produkcją adipokin, substancji o działaniu para-, auto- i endokrynnym. Jednym z centralnych regulatorów metabolizmu adipocytów jest receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ . Stała ekspozycja na nadmierne stężenia GH i IGF-1 na tkankę tłuszczową powoduje jej dysfunkcję, może wpływać na aktywność PPAR- γ i zmianę profilu wydzielania adipokin, skutkuje to rozwojem stanu zapalnego i insulinooporności. Adipokiny są przedmiotem stałych badań, w grupie tych związków znajduje się również wisfatyna. Celem pracy jest analiza wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ oraz stężenia wisfatyny w surowicy u pacjentów z akromegalią na zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Cele pracy:

1. Ocena stężenia wisfatyny u osób chorujących na akromegalię w porównaniu do grupy kontrolnej oraz analiza związku między stężeniem wisfatyny a wydzielaniem GH i IGF-1 w akromegalii.
2. Analiza zależności między stężeniem GH i IGF-1 a wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi.
3. Analiza zależności stężenia wisfatyny z wybranymi parametrami antropometrycznymi i metabolicznymi.
4. Analiza wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na wybrane parametry antropometryczne i metaboliczne.
5. Ocena wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ na stężenie wisfatyny.

3 Materiał i metody

3.1 Materiał

Badanie zostało przeprowadzone w grupie 168 osób, w tym u 104 pacjentów chorujących na akromegalię (64 kobiety i 40 mężczyzn w wieku od 24 do 83 lat) oraz u 64 osób z grupy kontrolnej (40 kobiety i 24 mężczyzn w wieku od 32 do 85 lat). Wszystkie osoby, które wzięły udział w badaniu były pacjentami Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu. Od każdego z uczestników uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badawczy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Pacjentów z akromegalią na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań hormonalnych (GH oraz IGF-1) podzielono na trzy grupy: z aktywną chorobą (aktywna akromegalia – AA) – 16 osób (11 kobiet i 5 mężczyzn), z chorobą kontrolowaną farmakologicznie (kontrolowana akromegalia – KA) – 56 osób (29 kobiet i 27 mężczyzn) oraz grupę pacjentów wyleczonych (wyleczona akromegalia – WA) – 32 osoby (24 kobiety i 8 mężczyzn). Za kryteria aktywnej akromegalii przyjęto podwyższone stężenie IGF-1 (powyżej 1,3 górnej granicy normy odpowiedniej 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 włączono pacjentów z prawidłowym stężeniem IGF-1 (do 1,3 górnej granicy normy odpowiedniej dla płci i wieku), w trakcie stosowania oktreotydu o przedłużonym działaniu (LAR), w dawce 20-40 mg domięśniowo, co 28 dni lub lanreotydu o przedłużonym działaniu w dawce 120 mg podskórnie, co 28 albo 42 dni lub pasyreotydu w dawce 40-60 mg domięśniowo, co 28 dni. Do grupy WA zakwalifikowano pacjentów po skutecznej operacji gruczolaka przysadki, z prawidłowym stężeniem IGF-1 (do 1,3 górnej granicy normy w odniesieniu do płci i wieku) i/lub GH nadir $< 1 \mu\text{g/L}$ w teście doustnego hamowania 75 g glukozy. U wszystkich uczestników na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego oraz wykonanych badań laboratoryjnych wykluczono niewyrównane zaburzenia hormonalne w zakresie osi tyreotropowej, adrenokortykotropowej, a także zaburzenia funkcji wątroby oraz nerek.

Analizę statystyczną wykonano względem dwóch różnych podziałów uczestników badania. W pierwszej analizie (podział nr 1) wyodrębniono dwie grupy: pacjentów z akromegalią (AA+KA+WA) oraz grupę kontrolną (GK). W drugiej analizie (podział nr 2) uczestników badania rozdzielono na 4 grupy: AA, WA, KA i GK. Ogólną charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku i wzrostu pomiędzy badanymi grupami, niezależnie od przyjętego podziału ($p > 0,05$) (Tabela 2 i 3). Nie obserwowano znamienych różnic w zakresie płci pomiędzy badanymi grupami, w każdym z przyjętych podziałów ($p > 0,05$). Przy zastosowanym podziale numer 1 tj. AA+KA+WA vs GK istotna statystycznie była różnica średniej masy ciała i BMI ($p < 0,001$ i $p < 0,001$) (Tabela 2). Średnia masa ciała była największa w grupie KA i różnica względem grupy GK była istotna statystycznie ($p = 0,002$). Istotna statystycznie była różnica średniej wartości BMI między grupą KA a GK ($p = 0,002$), a także różnica średniej wartości BMI pomiędzy AA vs GK ($p = 0,004$) (Tabela 3).

Tabela 2. Ogólna charakterystyka badanych grup (podział nr 1)

	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Wiek (lata)	AA+KA+WA	58,21	13,40	60,50	45,75; 70,00
	GK	57,47	11,92	58,50	49,75; 67,00
Wzrost (cm)	AA+KA+WA	168,77	10,51	166,50	162,00; 176,00
	GK	167,33	8,07	166,00	160,75; 172,50
Masa ciała (kg)	AA+KA+WA	83,52	16,56	83,25	70,00; 95,35
	GK	74,54	14,08	75,00	62,22; 82,93
BMI (kg/m²)	AA+KA+WA	29,24	4,90	29,43	26,08; 32,07
	GK	26,47	3,57	26,62	24,26; 28,97

Tabela 3. Ogólna charakterystyka badanych grup (podział nr 2)

	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Wiek (lata)	AA	54,62	15,41	57,50	41,25; 67,25
	KA	59,27	13,49	60,50	46,00; 71,00
	WA	58,16	12,26	60,50	46,25; 68,00
	GK	57,47	11,92	58,50	49,75; 67,00
Wzrost (cm)	AA	167,22	12,50	164,00	157,75; 173,00
	KA	170,04	10,68	170,00	163,50; 176,00
	WA	167,34	9,11	164,50	161,50; 171,25
	GK	167,33	8,07	166,00	160,75; 172,50
Masa ciała (kg)	AA	82,33	18,06	81,60	68,75; 95,35
	KA	84,82	15,51	86,45	73,80; 95,85
	WA	81,83	17,88	78,05	69,88; 91,95
	GK	74,54	14,08	75,00	62,22; 82,93
BMI (kg/m²)	AA	29,39	5,58	29,79	26,01; 31,36
	KA	29,23	4,14	29,60	25,98; 32,07
	WA	29,19	5,85	27,94	26,48; 31,70
	GK	26,47	3,57	26,62	24,26; 28,97

Rozpoznanie stanu przedcukrzycowego, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego stawiano w oparciu o wytyczne odpowiednio Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [125,188]. Insulinooporność stwierdzano na podstawie wartości wskaźnika HOMA-IR >2,1 u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy [180]. Hipercholesterolemię rozpoznawano przy stężeniu cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl lub LDL ≥ 115 mg/dl, natomiast dyslipidemię aterogenną przy stężeniu trójglicerydów ≥ 150 mg/dl i obniżonym HDL (odpowiednio < 40 mg/dl u mężczyzn i < 45 mg/dl u kobiet) [181]. Oczywiście u znacznej części pacjentów powyższe schorzenia zostały rozpoznane i były leczone już przed włączeniem do badania.

Analizując choroby współistniejące i zaburzenia metaboliczne przy podziale nr 1 tj. AA+KA+WA vs GK istotna statystycznie była różnica częstości występowania stanu przedcukrzycowego oraz nadciśnienia tętniczego ($p < 0,001$; $p = 0,041$, odpowiednio), a różnica w częstości występowania cukrzycy była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,090$). Przy zastosowanym podziale nr 2 cukrzyca występowała najczęściej w grupie KA, różnica w częstości

stwierdzanej cukrzycy była istotna statystycznie między grupami KA vs GK, KA vs WA ($p=0,043$; $p=0,043$). Stan przedcukrzycowy stwierdzany był najczęściej w grupie AA, a znamienne statystycznie była różnica między grupami AA vs GK, KA vs GK ($p=0,004$; $p<0,001$, odpowiednio). Dyslipidemię aterogenną najrzadziej stwierdzano w grupie KA, różnica w występowaniu tego zaburzenia była istotna statystycznie pomiędzy grupami AA vs KA, WA vs KA ($p=0,023$; $p=0,019$, odpowiednio). Analizując częstość stosowania statyn nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (Tabela 4). Analogi somatostatyny przyjmowało 62 pacjentów, 56 w grupie KA, a także 6 w grupie AA (Tabela 5).

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna badanych grup (współistniejące choroby i zaburzenia metaboliczne)

	AA	KA	WA	AA+KA+WA	GK
Nadciśnienie tętnicze	9 (56,25%)	33 (58,93%)	19 (59,38%)	61 (58,65%)	27 (42,19%)
Insulinooporność	9 (56,25%)	17 (30,36%)	8 (25,00%)	34 (32,70%)	20 (31,25%)
Stan przedcukrzycowy	7 (43,75%)	18 (32,14%)	7 (21,88%)	32 (30,77%)	7 (10,94%)
Cukrzyca	4 (25,00%)	21 (37,50%)	4 (12,50%)	29 (27,88%)	10 (15,62%)
Hipercholesterolemia	8 (50,00%)	46 (82,14%)	25 (78,12%)	79 (75,96%)	42 (65,62%)
Dyslipidemia aterogenna	4 (25,00%)	4 (7,14%)	7 (21,88%)	15 (14,42%)	8 (12,70%)
Stosowanie statyn	6 (37,50%)	19 (33,93%)	10 (31,25%)	35 (33,65%)	18 (28,13%)

Tabela 5. Leczenie farmakologiczne akromegalii w grupach AA i KA

	AA	KA
Oktreotyd 20 mg	0	6
Oktreotyd 30 mg	0	12
Oktreotyd 40 mg	2	8
Lanreotyd 120 mg	4	19
Pasyreotyd 40 mg	0	9
Pasyreotyd 60 mg	0	2

3.2 Metody

3.2.1 Oznaczenia laboratoryjne

Próbki krwi od każdego uczestnika badania zostały pobrane rano na czczo z żyły łokciowej. Uzyskany materiał posłużył do wykonania badań hormonalnych (stężenie GH, IGF-1, TSH, fT4, fT3, ACTH, kortyzolu i insuliny) oraz biochemicznych (lipidogram, glukoza, hemoglobina glikowana, aktywność enzymów wątrobowych, kreatynina, mocznik). U wszystkich badanych przeprowadzono identyfikację polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ oraz stężenia wisfatyny w surowicy. 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.

3.2.1.1 Badania hormonalne

Oznaczenia stężenia **GH** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił odpowiednio < 8 ng/ml dla kobiet i < 3 ng/ml dla mężczyzn, a czułość analityczna testu: 0,01 ng/ml.

Oznaczenia stężenia **IGF-1** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy był zależny od płci i wieku, zgodnie z danymi producenta, a czułość analityczna wynosiła 20,0 ng/ml.

Oznaczenia stężenia **insuliny** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił $< 29,1$ μ IU/ml, a czułość analityczna: 2,0 μ IU/ml.

Oznaczenia stężenia **TSH** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił 0,4-4,0 μ IU/ml, a czułość analityczna: 0,004 μ IU/ml.

Oznaczenia stężenia **fT4** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił 11,5-22,7 pmol/l, a czułość analityczna: 1,42 pmol/l.

Oznaczenia stężenia **fT3** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite

2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił 2,76-6,45 pmol/l, a czułość analityczna: 1,5 pmol/l.

Oznaczenia stężenia **ACTH** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Zakres normy wynosił < 46,0 pg/ml, a czułość analityczna: 5,0 pg/ml

Oznaczenia stężenia **kortyzolu** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu immunoenzymatycznego z zastosowaniem metody chemiluminescencji na analizatorze Architect i1000 (Abbott Laboratories, USA). Zakres normy wynosił odpowiednio: do godz. 10:00 3,7-19,4 µg/dl, po godz.18:00 2,9-17,3 µg/dl, a czułość analityczna: 1,0 µg/dl,

3.2.1.2 Badania biochemiczne

Oznaczenia stężenia **glukozy** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu enzymatycznego z zastosowaniem heksokinazy na analizatorze Architect c4100 (Abbott Laboratories, USA). Zakres normy wynosił 65-99 mg/dl.

Oznaczenia stężenia (odsetka) **hemoglobiny glikowanej (HbA1c)** zostały wykonane przy pomocy chromatografii cieczowej HPLC na analizatorze Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, USA). Zakres normy wynosił 4,5-6,2%.

Oznaczenia stężenia **cholesterolu całkowitego, frakcji HDL oraz trójglicerydów** w surowicy zostały wykonane przy pomocy testu enzymatycznego na analizatorze Architect c4100 (Abbott Laboratories, USA). Stężenie frakcji LDL zostało obliczone przy pomocy formuły Friedewalda: $LDL = \text{stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl)} - (\text{stężenie frakcji HDL (mg/dl)} + \text{stężenie trójglicerydów (mg/dl)})$.

Oznaczenia parametrów funkcji nerek i wątroby (mocznik, kreatynina, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i aminotransferaza alaninowa (AlAT), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP)) zostały wykonane przy pomocy rutynowo stosowanych metod laboratoryjnych.

3.2.1.3 Oznaczenia polimorfizmu rs1801282 genu PPAR-γ

Identyfikację polimorfizmu rs1801282 (Pro12Ala) genu PPAR-γ przeprowadzono w kilku etapach. Pierwszy etap polegał na izolacji genomowego DNA z pobranej od pacjentów krwi obwodowej. Izolację wykonano przy użyciu komercyjnego zestawu QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) zgodnie z protokołem producenta. W kolejnym etapie, przy pomocy metody reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, Polymerase Chain Reaction) zostały powielone

fragmenty DNA zawierające miejsce polimorficzne badanego genu. Amplifikację badanego fragmentu DNA przeprowadzono z użyciem zestawu HotStarTaq Master Mix Kit (Qiagen, Hilden, Germany) z zachowaniem następujących warunków reakcji:

wstępna denaturacja w 95°C przez 15 minut, następnie 40 cykli:

- denaturacja w temperaturze 95°C przez 30 sekund,
- reakcja przyłączania starterów w temperaturze 60°C przez 30 sekund,
- wydłużanie starterów w temperaturze 72°C przez 30 sekund;

etap końcowego wydłużania starterów w temperaturze 72°C przez 5 minut.

Reakcję wykonano w termocyklerze (Personal Thermocycler, Biometra GmbH, Göttingen, Germany) w obecności starterów (syntetyzowanych przez Generic Biotech, s.r.o. Hradec Králové, Czech Republic):

- forward: 5'-TTAACGGATTGATCTTTTGCT-3'
- reverse: 5'-ACAAACACAACCTGGAAGACA-3'

Otrzymane produkty reakcji PCR zostały oczyszczone z nadmiaru ilości starterów i nukleotydów (dNTPs) przy zastosowaniu mieszaniny enzymów: fosfatazy alkalicznej FastAP (której zadaniem jest usunięcie z roztworu nadmiaru dNTPs) oraz egzonukleazy ExoI (mającej na celu usunięcie pozostałości niezwiązanych starterów). Do reakcji oczyszczania zastosowano enzymy produkcji Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA.

Identyfikację alleli polimorfizmu badanego genu przeprowadzono za pomocą reakcji minisekwencjonowania (SNaPshot). Reakcję wykonano z wykorzystaniem fluorescencyjnie znakowanych dideoksynukleotydów (ddNTPs), zgodnie z protokołem zestawu ABI® PRISM SNaPshot™ Multiplex Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) w obecności startera: 5'-CAATGATGATTG AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC-3' (synteza - Generic Biotech, s.r.o. Hradec Králové, Czech Republic).

Znakowanie przeprowadzono w termocyklerze (TPersonal Thermocycler, Biometra GmbH, Göttingen, Germany) z zachowaniem następujących warunków reakcji obejmujących 25 cykli:

- denaturacja w temperaturze 96°C przez 10 sekund,
- przyłączanie starterów w temperaturze 50°C przez 5 sekund,
- wydłużanie łańcucha DNA w temperaturze 60°C przez 30 sekund.

Produkty reakcji zostały oczyszczone z nadmiaru ddNTPs przy zastosowaniu enzymu fosfatazy alkalicznej FastAP (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

W końcowym etapie przeprowadzono elektroforezę kapilarną w sekwenatorze ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), a otrzymane produkty reakcji poddano analizie za pomocą oprogramowania komputerowego GeneMapper® Software v.4.0

(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

Metoda identyfikacji polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ została opracowana i przeprowadzona w Pracowni Endokrynologii Molekularnej Katedry Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

3.2.1.4 Oznaczenia wisfatyny

W celu oznaczenia stężenia wisfatyny krew żylną od pacjentów pobierano do próbek z aktywatorem krzepnięcia. Po 30 minutach próbki poddano wirowaniu w temperaturze pokojowej przez 20 minut przy obrotach 1000xg. Odseparowaną surowicę zabezpieczono w temperaturze -70°C do czasu wykonania badania. Oznaczenie stężenia wisfatyny przeprowadzono z zastosowaniem metody immunoenzymatycznej ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) typu „sandwich“. Do badania wykorzystano zestaw Human Visfatin (Nampt) ELISA (BioVendor - Laboratorní medicína a.s., Brno, Czech Republic).

Pomiaru absorbancji dokonano na czytniku płytkowym BioTek EL800 (Bio-Tek Instruments, Inc., Vermont, USA) przy długości fali 450 nm. Stężenie badanych próbek odczytano z wykorzystaniem oprogramowania KC Junior (Bio-Tek Instruments, Inc., Vermont, USA). Dla zastosowanego zestawu do oznaczenia wisfatyny zakres testu obejmował stężenie 0,125 ng/ml – 8 ng/ml, natomiast czułość testu (granica wykrywalności) wynosiła 30 pg/ml. Badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem producenta.

3.2.2 Wskaźniki metaboliczne

3.2.2.1 Wskaźniki insulinoporności i insulinowrażliwości

Wartość wskaźnika insulinoporności **HOMA-IR** obliczono według wzoru: (stężenie insuliny w osoczu na czczo (μ IU/ml) x stężenie glukozy w surowicy krwi żyłnej na czczo (mmol/l))/22,5.

Wartość wskaźnika insulinowrażliwości **QUICKI** (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) obliczono według wzoru:

$1/(\log(\text{stężenie insuliny w surowicy krwi na czczo } (\mu\text{IU/ml})) + \log(\text{stężenie glukozy w surowicy krwi żyłnej na czczo } (\text{mmol/l})))$.

3.2.2.2 Wskaźniki aterogenności

Na podstawie przeprowadzonych oznaczeń lipidogramu obliczono wartości wskaźników aterogenności:

- **Castelli 1** = stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl)/stężenie frakcji HDL-c (mg/dl)
- **Castelli 2** = stężenie frakcji LDL-C (mg/dl)/stężenie frakcji HDL-c (mg/dl)
- **API (Atherogenic Index of Plasma)** = \log (stężenie trójglicerydów (mg/dl)/stężenie frakcji HDL-c (mg/dl))
- **AC (Atherogenic coefficient)** = (stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl) – stężenie frakcji HDL-c (mg/dl))/stężenie frakcji HDL-c (mg/dl).

3.2.3 Pomiary antropometryczne i badanie składu ciała

Pomiarów masy ciała (kg) i wzrostu (cm) dokonano przy użyciu atestowanej wagi ze wzrostomierzem o błędzie pomiaru odpowiednio 0,1 kg oraz 1 cm.

Analizę składu ciała wykonano za pomocą badania densytometrycznego - badanie całego ciała (total body) techniką absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DXA, dual X ray absorptiometry) aparatem Hologic. Podczas badania wyznaczono procentową zawartości tkanki tłuszczowej (%), masę tkanki tłuszczowej (g) oraz beztłuszczową masę ciała (g). Badania zostały przeprowadzone w Pracowni Densytometrycznej Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Na podstawie uzyskanych wyników obliczono zgodnie z poniższymi wzorami:

$$\text{BMI (body mass index)} = \text{masa ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$$

$$\text{FMI (fat mass index)} = \text{masa tkanki tłuszczowej ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$$

$$\text{FFMI (fat-free mass index)} = \text{beztłuszczowa masa ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$$

3.2.4 Analiza statystyczna

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu R dla Windows (wersja 4.2). Wszystkie analizowane zmienne zostały scharakteryzowane poprzez określenie średniej arytmetycznej, mediany, odchylenia standardowego, dolnego i górnego kwartyła lub liczb i procentów. Przy pomocy testu Shapiro-Wilka oceniano normalność rozkładu zmiennych opisujących grupy. Analiza różnic parametrów ilościowych przy podziale nr 1 (2 podgrupy: AA+KA+WA i GK), tak jak przy porównaniu genotypów PPAR- γ zostały przeprowadzone przy

pomocy testu Manna-Whitney'a. Dla podziału nr 2 (4 podgrupy AA, WA, KA i GK) przeprowadzono test Kruskala-Wallisa z analizą post-hoc z poprawką Holma. Różnice dotyczące cech jakościowych badano przy pomocy dokładnego testu Fishera. Analiza zależności pomiędzy parametrami ilościowymi została przeprowadzona przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana. Różnice i zależności uznawano za istotne statystyczne, gdy wartość p wynosiła $<0,05$, a w przedziale $0,05 \leq p < 0,1$ były na granicy istotności statystycznej. Rozkład genotypów polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ analizowano względem reguły Hardy'ego-Weinberga, przy pomocy kalkulatora HWE (<http://scienceprimer.com/hardy-weinberg-equilibrium-calculator>). Analizę różnic w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs 1801282 PPAR- γ przeprowadzono przy użyciu testu chi-kwadrat.

4 Wyniki

4.1 Różnice między parametrami w badanych grupach

4.1.1 Stężenia GH i IGF-1

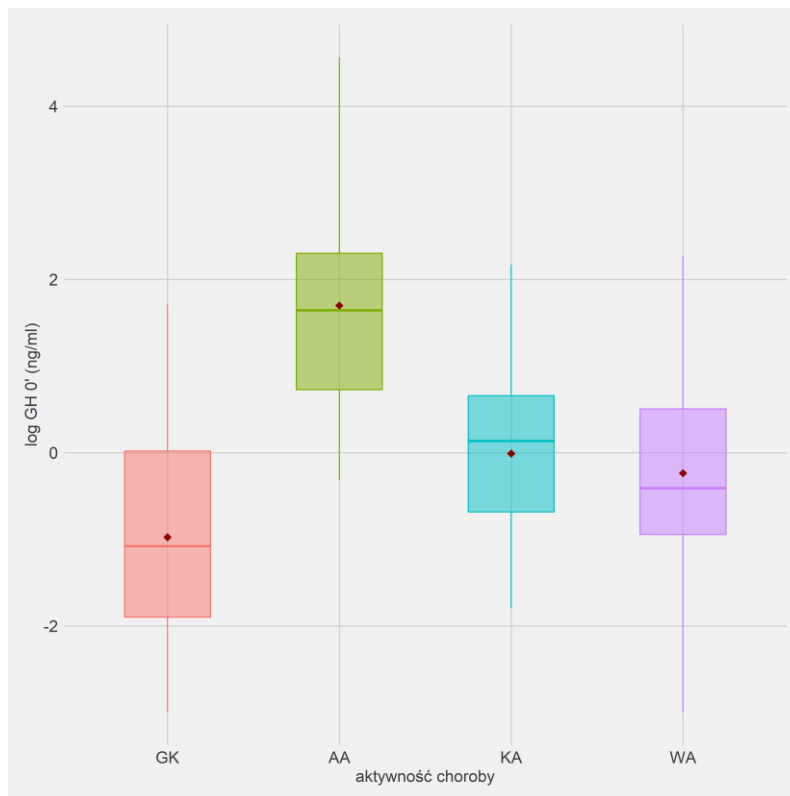
Średnie stężenie GH rano, na czczo (GH 0') było największe w grupie AA, a najmniejsze w GK. Różnice pomiędzy grupami AA vs GK, AA vs KA, AA vs WA, KA vs GK, WA vs GK oraz AA+KA+WA vs GK były istotne statystycznie ($p < 0,000$; $p < 0,000$; $p < 0,000$; $p < 0,000$; $p = 0,02$; $p < 0,001$ odpowiednio). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupą KA a grupą WA ($p > 0,05$) (Tabela 6 i Rycina 3).

Stężenia GH średnie oraz GH nadir były największe w grupie AA, a różnice pomiędzy grupami AA vs KA, AA vs WA były istotne statystycznie (dla GH średniego odpowiednio $p < 0,000$ i $p < 0,000$, dla GH nadir odpowiednio $p < 0,000$; $p < 0,000$). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupą KA a grupą WA ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Średnie stężenie IGF-1 było największe w grupie AA, zaś najmniejsze w grupie GK. Różnice pomiędzy grupami AA vs GK, AA vs KA, AA vs WA, KA vs GK oraz WA vs GK były istotne statystycznie (p dla wszystkich różnic: $< 0,000$). Stwierdzono również istotne statystycznie różnice stężeń IGF-1 pomiędzy AA+KA+WA vs GK ($p < 0,001$). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupą KA a grupą WA ($p > 0,05$) (Tabela 6 i Rycina 4).

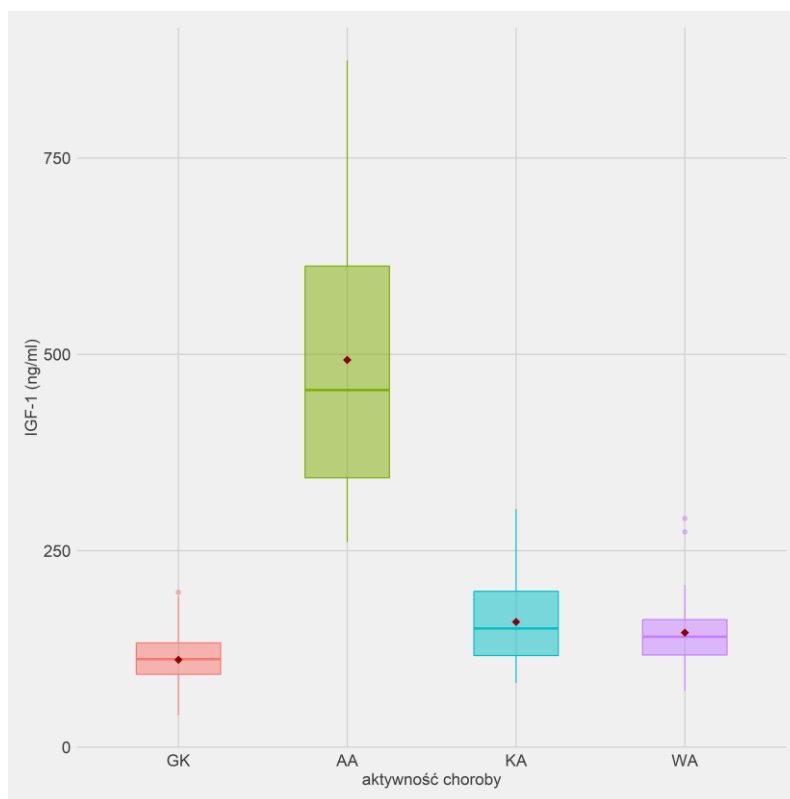
Tabela 6. Stężenia GH i IGF-1 w badanych grupach

	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
GH 0' (ng/ml)	AA	13,12	23,73	5,20	2,07; 10,10
	KA	1,46	1,43	1,15	0,50; 1,93
	WA	1,53	2,10	0,67	0,39; 1,68
	AA+KA+WA	3,28	10,11	1,20	0,50; 2,36
	GK	0,77	1,03	0,34	0,15; 1,02
GH średnie (ng/ml)	AA	18,46	25,63	6,75	4,50; 26,20
	KA	0,65	0,36	0,59	0,34; 0,84
	WA	0,88	0,86	0,52	0,36; 1,18
	AA+KA+WA	4,44	13,39	0,80	0,40; 1,82
GH nadir (ng/ml)	AA	13,15	17,93	5,30	3,58; 14,50
	KA	0,43	0,25	0,39	0,22; 0,60
	WA	0,32	0,32	0,20	0,09; 0,39
	AA+KA+WA	3,01	9,46	0,38	0,18; 0,93
IGF-1 (ng/ml)	AA	492,88	180,14	454,50	342,75; 612,25
	KA	159,35	55,06	151,00	116,50; 198,25
	WA	145,65	48,69	140,50	117,25; 162,25
	AA+KA+WA	206,45	148,85	154,00	121,75; 218,25
	GK	111,22	32,76	112,00	92,60; 132,50



Rycina 3. Stężenie GH 0' w badanych grupach (przedstawiono w postaci log GH 0')

AA vs GK ($p < 0,000$), AA vs KA ($p < 0,000$), AA vs WA ($p < 0,000$), KA vs GK ($p < 0,000$), WA vs GK ($p = 0,02$)



Rycina 4. Stężenie IGF-1 w badanych grupach

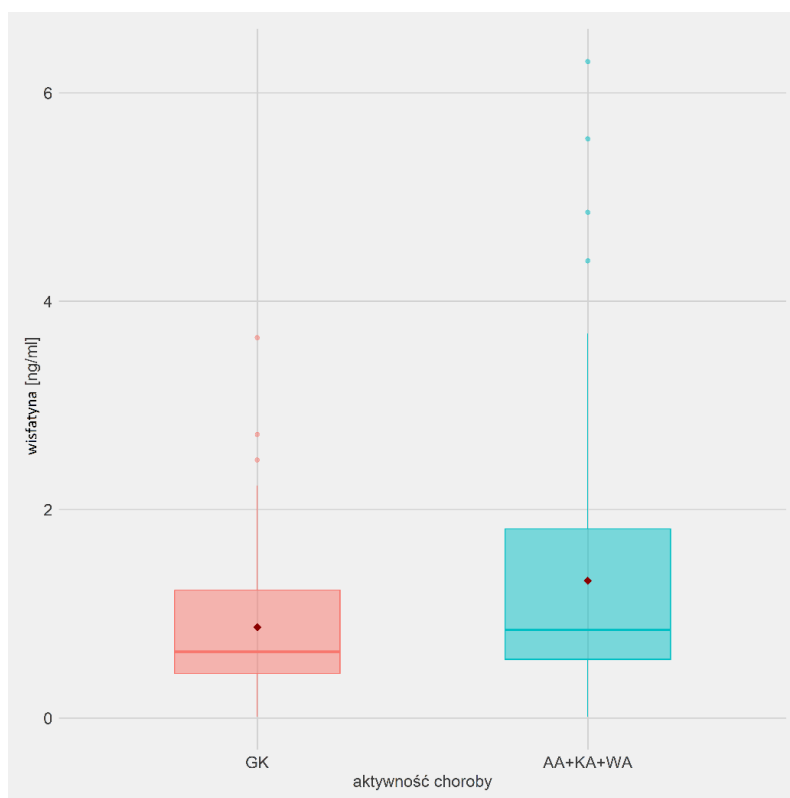
AA vs GK ($p < 0,000$), AA vs KA ($p < 0,000$), AA vs WA ($p < 0,000$), KA vs GK ($p < 0,000$), WA vs GK ($p < 0,000$)

4.1.2 Wisfatyna

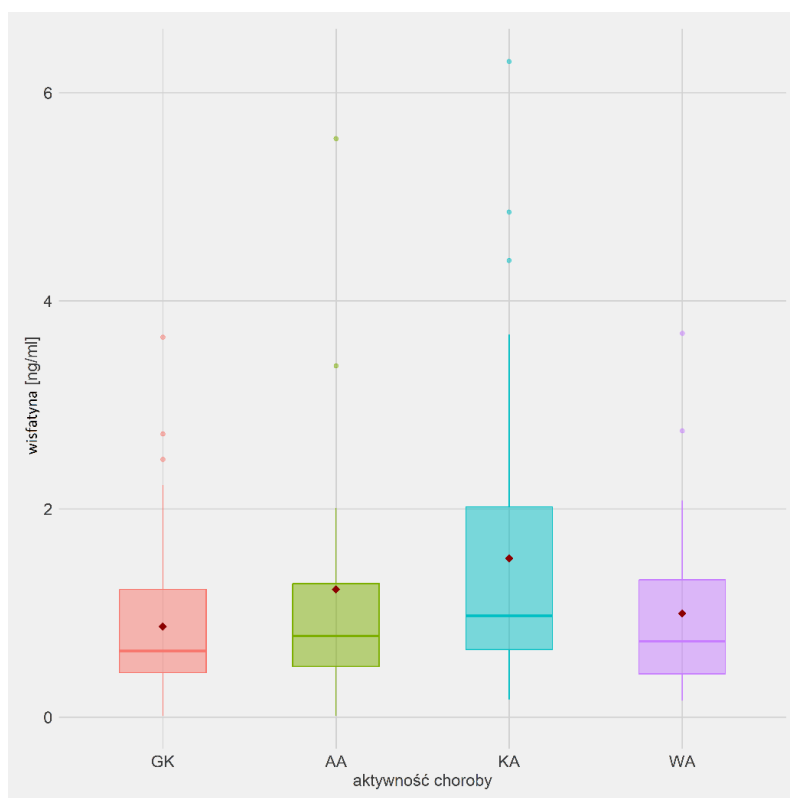
Średnie stężenie wisfatyny było największe w grupie KA, a najmniejsze w grupie GK. Różnice stężeń wisfatyny były istotne statystycznie pomiędzy AA+KA+WA vs GK oraz KA vs GK ($p=0,015$; $p=0,007$, odpowiednio) (Tabela 7, Rycina 5 i 6). Średnie stężenie wisfatyny było większe w grupach AA oraz WA w porównaniu do GK, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AA vs GK i WA vs GK. Także pomiędzy poszczególnymi podgrupami osób chorujących na akromegalię różnice nie były znamienne statystycznie ($p>0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7. Stężenie wisfatyny w badanych grupach

	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Wisfatyna (ng/ml)	AA	1,23	1,41	0,78	0,49; 1,28
	KA	1,53	1,28	0,97	0,65; 2,02
	WA	1,00	0,83	0,73	0,41; 1,32
	AA+KA+WA	1,32	1,20	0,85	0,56; 1,82
	GK	0,87	0,69	0,64	0,43; 1,23



Rycina 5. Stężenie wisfatyny w badanych grupach (wg podziału nr 1) AA+KA+WA vs GK ($p=0,015$)

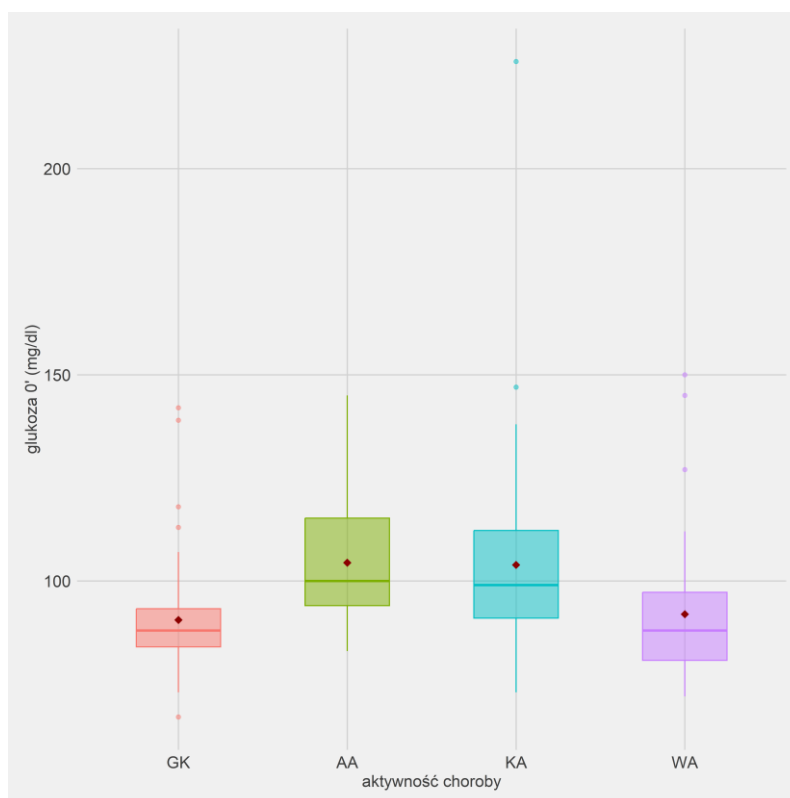


Rycina 6. Stężenie wisfaryny w badanych grupach (wg podziału nr 2)
KA vs GK (p=0,007)

4.1.3 Gospodarka węglowodanowa

Największe średnie stężenia glukozy i insuliny na czczo, insuliny w 60 min, glukozy i insuliny w 120 min testu OGTT oraz hemoglobiny glikowanej, a także największe wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR i najmniejsze wskaźnika insulinowrażliwości QUICKI występowały w grupie AA. Największe średnie stężenie glukozy w 60 min testu obciążenia glukozą występowało w grupie KA (Tabela 8). Różnice średniego stężenia glukozy na czczo były istotne statystycznie dla grup AA vs GK, KA vs GK, AA vs WA, KA vs WA, AA+KA+WA vs GK (p=0,003; p<0,000; p=0,011; p=0,003; p<0,001, odpowiednio) (Tabela 8, Rycina 7). Różnica średniego stężenia glukozy w 60 min testu OGTT była znamienna statystycznie dla grup KA vs GK, KA vs WA, AA vs WA oraz AA+KA+WA vs GK, natomiast dla AA vs GK różnica była na granicy istotności statystycznej (p=0,008; p=0,004; p=0,031; p<0,001; p=0,083 odpowiednio). Największe średnie stężenie glukozy w 120 min testu OGTT odnotowano w grupie AA, ale nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w tym zakresie (Tabela 8). Różnice średniego stężenia insuliny na czczo między grupami AA vs KA, AA vs WA oraz AA vs GK były istotne statystycznie (p=0,008; p=0,019; p=0,049 odpowiednio) (Tabela 8, Rycina 8). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia insuliny w 60 i 120 minucie testu OGTT pomiędzy poszczególnymi

grupami (Tabela 8). Różnice średniego stężenia hemoglobiny glikowanej były istotne statystycznie pomiędzy grupami AA vs GK, KA vs GK, AA vs WA, KA vs WA, AA+KA+WA vs GK ($p < 0,001$; $p < 0,000$; $p = 0,002$; $p = 0,003$; $p < 0,001$, odpowiednio). Różnice w zakresie wskaźnika HOMA-IR między grupami AA vs KA, AA vs WA i AA vs GK były istotne statystycznie ($p = 0,013$; $p = 0,005$; $p = 0,015$ odpowiednio) (Tabela 8, Rycina 9 i 10). W zakresie wskaźnika QUICKI również różnice pomiędzy grupami AA vs KA, AA vs WA, AA vs GK były znamienne statystycznie ($p = 0,012$; $p = 0,002$; $p = 0,017$, odpowiednio) (Tabela 8).

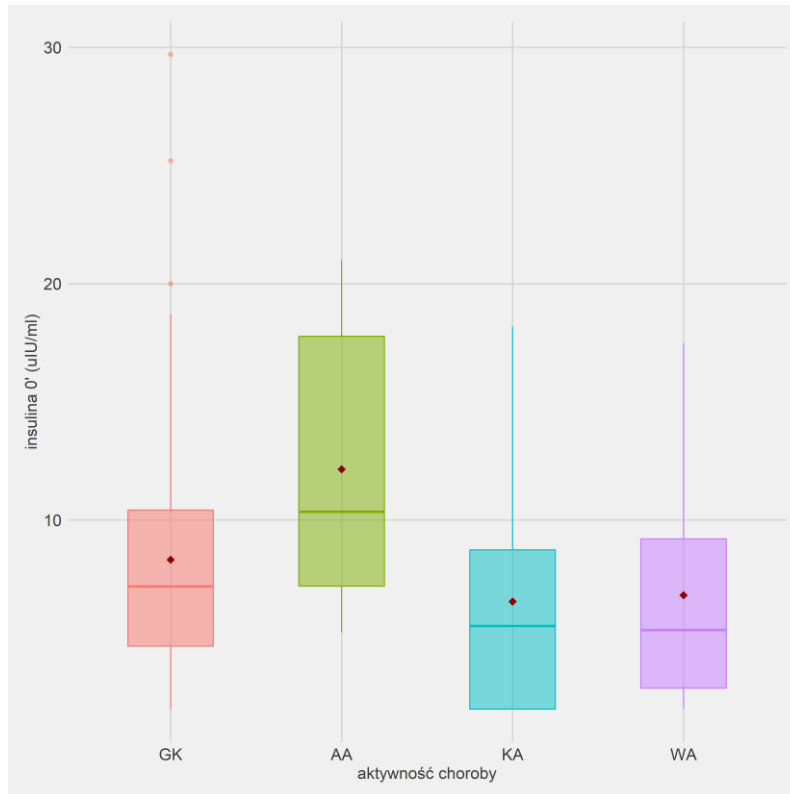


Rycina 7. Średnie stężenie glukozy w surowicy na czczo w badanych grupach.

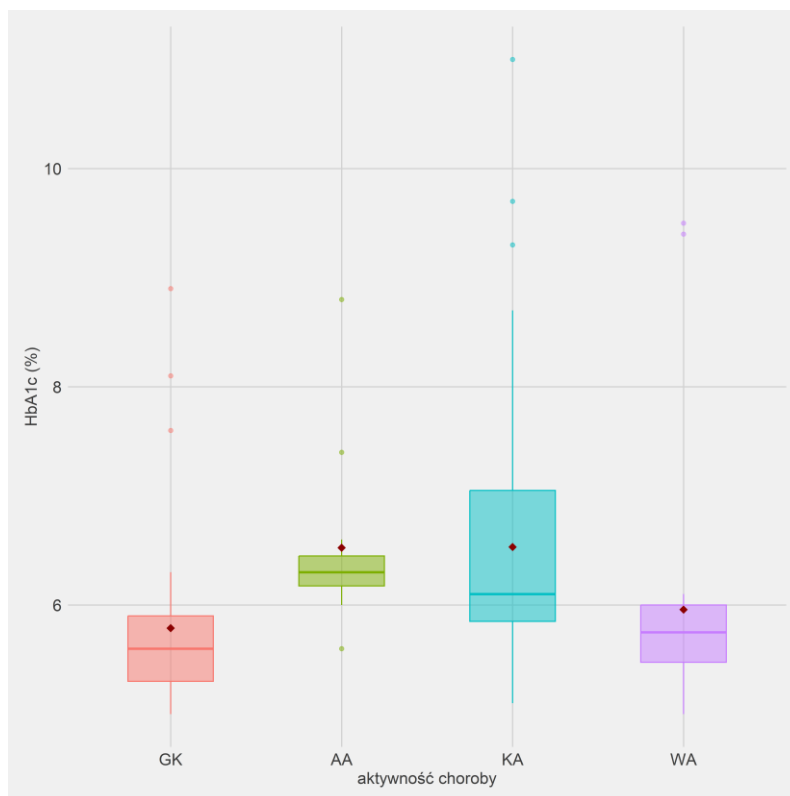
AA vs GK ($p = 0,003$), KA vs GK ($p < 0,000$), AA vs WA ($p = 0,011$), KA vs WA ($p = 0,003$)

Tabela 8. Parametry gospodarki węglowodanowej w badanych grupach

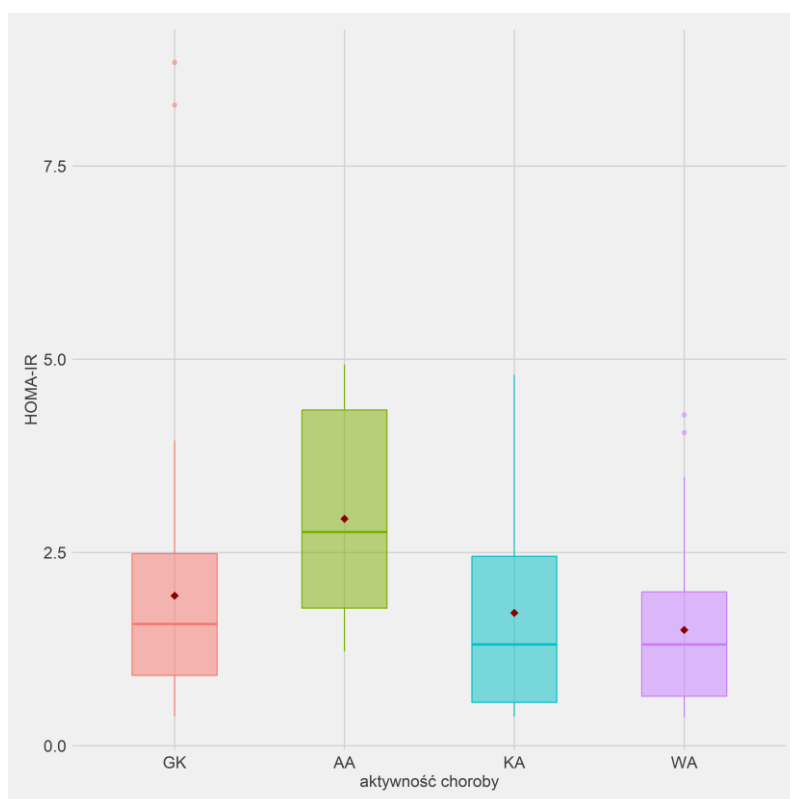
	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Glukoza na czczo (mg/dl)	AA	104,44	16,77	100,00	94,00; 115,25
	KA	103,89	22,87	99,00	91,00; 112,25
	WA	91,94	18,62	88,00	80,75; 97,25
	AA+KA+WA	100,30	21,35	96,50	87,75; 111,00
	GK	90,55	12,95	88,00	84,00; 93,25
Glukoza 60 min (mg/dl)	AA	169,30	39,42	186,00	142,50; 192,25
	KA	175,85	49,29	166,00	142,50; 213,00
	WA	127,62	33,93	129,50	105,50; 150,25
	AA+KA+WA	154,90	47,39	153,00	122,00; 187,50
	GK	139,37	41,56	136,00	104,00; 161,00
Glukoza 120 min (mg/dl)	AA	121,09	37,12	130,00	99,00; 143,00
	KA	105,90	43,70	93,00	82,00; 112,50
	WA	97,58	30,12	100,00	73,00; 116,25
	AA+KA+WA	105,18	38,26	101,50	82,00; 122,25
	GK	101,64	36,67	97,50	76,25; 117,75
Insulina na czczo (μIU/ml)	AA	12,15	5,96	10,35	7,20; 17,77
	KA	6,55	4,68	5,52	2,00; 8,74
	WA	6,82	4,70	5,35	2,89; 9,20
	AA+KA+WA	7,49	5,23	6,69	2,93; 10,10
	GK	8,32	5,34	7,20	4,66; 10,43
Insulina 60 min (μIU/ml)	AA	69,06	32,33	75,50	50,80; 86,50
	KA	58,58	60,51	44,50	29,20; 59,32
	WA	62,42	50,84	53,60	33,62; 72,50
	AA+KA+WA	61,27	53,51	46,70	32,10; 73,65
	GK	65,97	33,49	57,80	41,30; 79,30
Insulina 120 min (μIU/ml)	AA	61,86	56,83	38,80	34,20; 50,80
	KA	45,80	46,77	29,20	17,15; 48,80
	WA	40,46	26,08	34,75	22,88; 53,95
	AA+KA+WA	45,11	40,27	33,80	21,75; 53,38
	GK	51,62	34,82	46,50	25,00; 56,90
Hemoglobina glikowana HbA1c (%)	AA	6,53	0,83	6,30	6,18; 6,45
	KA	6,53	1,18	6,10	5,85; 7,05
	WA	5,96	1,12	5,75	5,47; 6,00
	AA+KA+WA	6,37	1,14	6,00	5,70; 6,50
	GK	5,79	0,77	5,60	5,30; 5,90
HOMA-IR	AA	2,94	1,34	2,76	1,78; 4,34
	KA	1,72	1,33	1,31	0,56; 2,45
	WA	1,50	1,11	1,31	0,64; 1,99
	AA+KA+WA	1,83	1,34	1,43	0,70; 2,51
	GK	1,94	1,54	1,58	0,91; 2,49
QUICKI	AA	0,33	0,02	0,33	0,31; 0,35
	KA	0,38	0,05	0,37	0,33; 0,42
	WA	0,38	0,05	0,37	0,35; 0,42
	AA+KA+WA	0,37	0,05	0,36	0,33; 0,41
	GK	0,36	0,04	0,36	0,33; 0,39



Rycina 8. Średnie stężenie insuliny w surowicy na czczo w badanych grupach AA vs KA ($p=0,008$), AA vs WA ($p=0,019$), AA vs GK ($p=0,049$)



Rycina 9. Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w badanych grupach AA vs GK ($p<0,001$), KA vs GK ($p<0,000$), AA vs WA ($p=0,002$), KA vs WA ($p=0,003$)

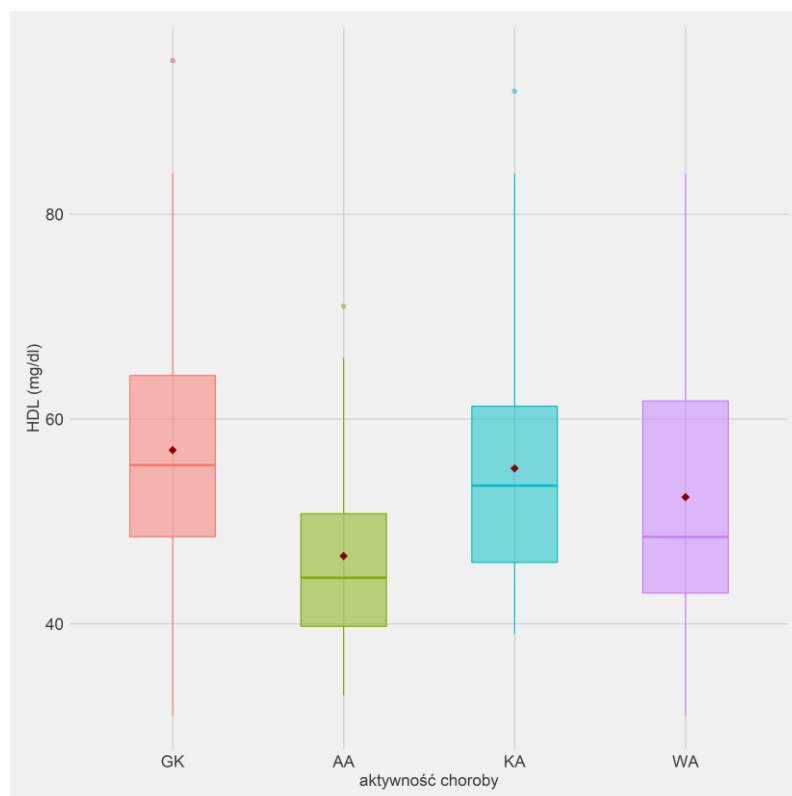


Rycina 10. Średnie wartości wskaźnika HOMA-IR w badanych grupach AA vs KA ($p=0,013$), AA vs WA ($p=0,005$), AA vs GK ($p=0,015$)

4.1.4 Gospodarka lipidowa

Największe średnie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i HDL były obserwowane w GK, najmniejsze stężenia cholesterolu całkowitego i LDL w grupie WA, natomiast najmniejsze średnie stężenie HDL w grupie AA. Ponadto największe średnie stężenia trójglicerydów, wartości wskaźników aterogenności (Castelli 1 i 2, AC, API) stwierdzono w grupie AA (Tabela 9). Różnice średniego stężenia cholesterolu całkowitego były istotne statystycznie wyłącznie pomiędzy grupą WA vs GK ($p=0,043$). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic średniego stężenia cholesterolu LDL (Tabela 9). Różnice w średnich stężeniach cholesterolu HDL były istotne statystycznie między grupami AA vs KA, AA vs WA, AA vs GK ($p=0,037$; $p=0,048$; $p=0,029$, odpowiednio), a pomiędzy grupami AA+KA+WA vs GK różnica była na granicy istotności statystycznej ($p=0,075$) (Tabela 9, Rycina 11). Znamieną statystycznie była różnica średniego stężenia trójglicerydów między grupami AA vs WA ($p=0,021$), natomiast pomiędzy grupami AA vs KA różnica była na granicy istotności statystycznej ($p=0,092$) (Tabela 9). Spośród wszystkich analizowanych wskaźników aterogenności różnice istotne statystycznie obserwowano jedynie przy wartościach wskaźnika API między grupami AA vs KA, AA vs WA oraz AA vs GK ($p=0,012$; $p=0,031$; $p=0,031$, odpowiednio) (Tabela 9, Rycina 12).

Średnia wartość tłuszczowej masy ciała, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wskaźnik FMI były największe w grupie WA, a najmniejsze w AA. Średnia wartość beztłuszczowej masy ciała oraz wskaźnik FFMI były największe w grupie AA, a najmniejsze w grupie GK. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic średniej masy tkanki tłuszczowej i wskaźnika FMI w badanych grupach (Tabela 9). Różnice średniej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej były istotne statystycznie między grupami AA vs WA, AA vs GK ($p=0,046$; $p=0,014$, odpowiednio), natomiast między grupami AA vs KA różnica była na granicy istotności statystycznej ($p=0,097$) (Tabela 9, Rycina 13). Istotna statystycznie była różnica średniej beztłuszczowej masy ciała pomiędzy grupami AA vs GK, KA vs GK, AA+KA+WA vs GK ($p=0,037$; $p=0,006$; $p<0,001$, odpowiednio) (Tabela 9). Różnice w zakresie wskaźnika FFMI między grupami AA vs GK, KA vs GK i AA+KA+WA vs GK były znamienne statystycznie ($p=0,004$; $p<0,001$; $p<0,001$ odpowiednio), a pomiędzy grupami AA vs WA różnice były na granicy istotności statystycznej ($p=0,098$) (Tabela 9, Rycina 14).

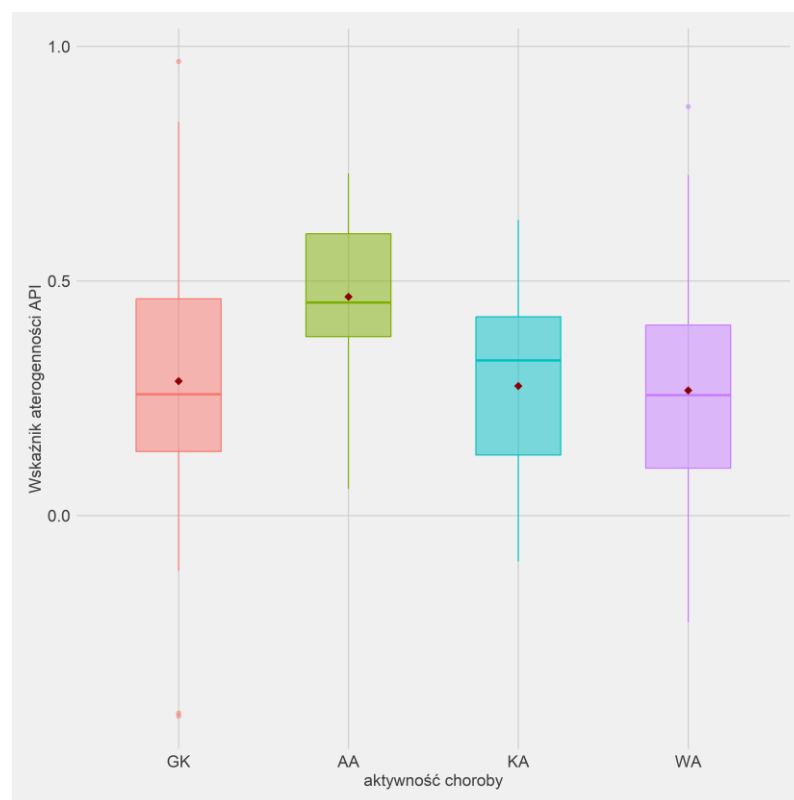


Rycina 11. Średnie stężenie cholesterolu HDL w surowicy w badanych grupach AA vs KA ($p=0,037$), AA vs GK ($p=0,029$), AA+KA+WA vs GK ($p=0,075$)

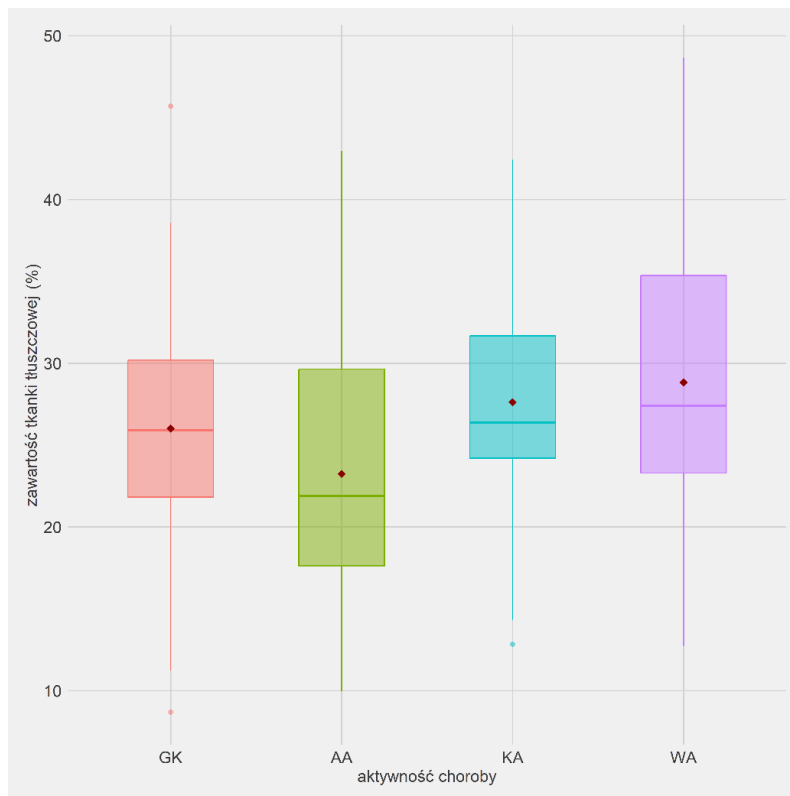
Tabela 9. Parametry gospodarki lipidowej w badanych grupach

	Grupa	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
cholesterol całkowity (mg/dl)	AA	191,38	46,27	182,00	156,75; 217,50
	KA	196,41	49,14	192,50	158,75; 226,50
	WA	184,53	39,96	182,50	155,00; 211,75
	AA+KA+WA	191,98	45,93	187,00	156,75; 222,25
	GK	204,28	41,88	204,50	176,00; 230,50
LDL (mg/dl)	AA	117,19	40,21	110,50	83,00; 135,50
	KA	119,61	41,72	115,50	89,25; 141,50
	WA	113,66	35,43	116,00	86,25; 139,25
	AA+KA+WA	117,40	39,37	113,50	86,25; 138,50
	GK	123,75	36,08	117,50	96,50; 154,75
HDL (mg/dl)	AA	46,62	10,62	44,50	39,75; 50,75
	KA	55,18	11,77	53,50	46,00; 61,25
	WA	52,38	12,85	50,50	45,00; 61,75
	AA+KA+WA	53,00	12,21	50,50	43,75; 61,00
	GK	56,97	14,39	55,50	48,50; 64,25
Trójglicerydy (mg/dl)	AA	138,94	43,23	128,00	110,75; 153,00
	KA	107,95	35,69	110,50	79,25; 131,25
	WA	102,66	44,54	92,00	76,25; 124,25
	AA+KA+WA	111,09	41,20	108,50	81,75; 131,25
	GK	116,98	53,06	105,00	83,50; 142,00
Zawartość tkanki tłuszczowej (%)	AA	27,58	6,96	28,30	21,50; 33,20
	KA	32,95	7,34	33,30	27,05; 38,75
	WA	35,14	8,32	36,45	30,08; 39,20
	AA+KA+WA	32,85	7,91	33,35	27,92; 38,32
	GK	34,69	6,89	35,80	30,60; 40,03
Masa tkanki tłuszczowej (kg)	AA	23,25	9,04	21,89	17,63; 29,63
	KA	27,62	6,92	26,37	24,21; 31,68
	WA	28,84	9,82	27,39	23,28; 35,35
	AA+KA+WA	27,36	8,35	26,26	22,50; 31,60
	GK	26,02	7,12	25,89	21,83; 30,19
Beztłuszczowa masa ciała (kg)	AA	59,92	14,12	57,61	45,42; 74,41
	KA	57,15	13,56	57,30	47,74; 67,20
	WA	52,49	11,81	50,28	44,23; 56,85
	AA+KA+WA	56,07	13,23	52,89	44,99; 64,44
	GK	48,86	7,12	45,72	40,84; 57,27
FMI (kg/m²)	AA	8,26	3,48	7,19	5,64; 10,68
	KA	9,63	2,85	9,34	7,32; 11,19
	WA	10,23	3,69	9,71	8,40; 11,85
	AA+KA+WA	9,62	3,25	9,36	7,19; 11,29
	GK	9,28	2,46	9,22	7,99; 10,98
FFMI (kg/m²)	AA	20,81	3,41	20,76	19,84; 22,07
	KA	19,37	2,84	19,47	17,30; 21,37
	WA	18,27	2,74	17,63	16,29; 19,29
	AA+KA+WA	19,23	2,98	19,23	16,83; 21,10
	GK	17,25	2,47	16,79	15,39; 18,93

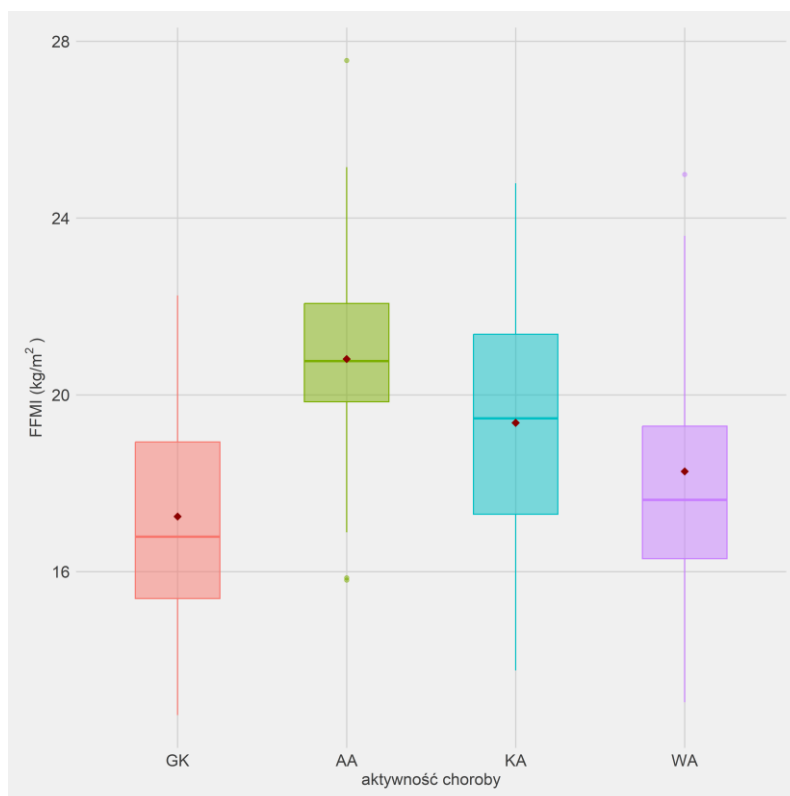
Castelli 1	AA	4,20	0,97	4,09	3,72; 4,53
	KA	3,62	0,88	3,48	2,98; 4,02
	WA	3,63	0,84	3,53	2,97; 4,19
	AA+KA+WA	3,71	0,90	3,59	3,04; 4,18
	GK	3,74	0,99	3,51	3,08; 4,30
Castelli 2	AA	2,57	0,81	2,46	2,10; 3,08
	KA	2,21	0,79	2,06	1,63; 2,52
	WA	2,21	0,71	2,01	1,75; 2,65
	AA+KA+WA	2,26	0,77	2,14	1,70; 2,65
	GK	2,28	0,79	2,13	1,69; 2,77
AC	AA	3,20	0,97	3,09	2,72; 3,53
	KA	2,62	0,88	2,48	1,98; 3,02
	WA	2,63	0,84	2,53	1,97; 3,19
	AA+KA+WA	2,71	0,90	2,59	2,04; 3,18
	GK	2,74	0,99	2,51	2,08; 3,30
API	AA	0,47	0,19	0,45	0,38; 0,60
	KA	0,28	0,19	0,33	0,13; 0,42
	WA	0,27	0,26	0,26	0,10; 0,41
	AA+KA+WA	0,30	0,23	0,35	0,15; 0,45
	GK	0,29	0,26	0,26	0,14; 0,46



Rycina 12. Średnie wartości współczynnika API w badanych grupach AA vs KA ($p=0,012$), AA vs WA ($p=0,031$), AA vs GK ($p=0,031$)



Rycina 13. Średnia procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w badanych grupach
AA vs WA ($p=0,046$), AA vs GK ($p=0,014$), AA vs KA ($p=0,097$)



Rycina 14. Średnia wartość FFMI w badanych grupach
AA vs GK ($p=0,004$), KA vs GK ($p<0,001$), AA vs WA ($p=0,098$)

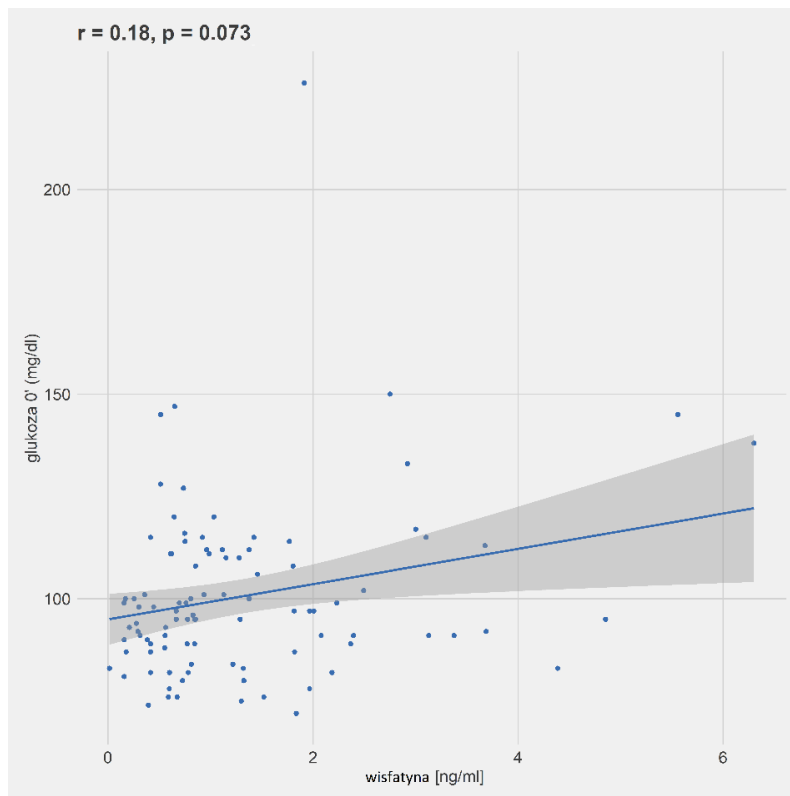
4.2 Korelacje między parametrami w badanych grupach

4.2.1 Korelacje stężeń wisfatyny

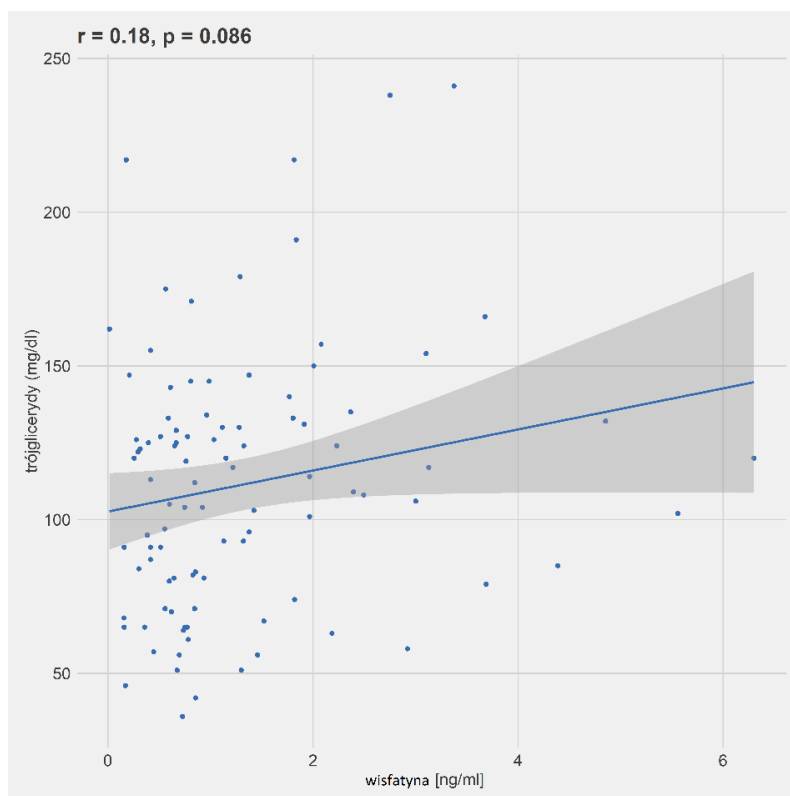
W grupie AA+KA+WA wykazano dodatnie, znajdujące się na granicy istotności statystycznej korelacje pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem glukozy na czczo, trójglicerydów oraz wartością współczynnika Castelli 2 (Tabela 10, Rycina 15 i 16). Ujemną zależność, na granicy istotności statystycznej, stwierdzono w grupie AA+WA+KA pomiędzy stężeniem wisfatyny i stężeniem insuliny 60'. W grupie AA ujemną zależność, na granicy istotności statystycznej, odnotowano pomiędzy stężeniem wisfatyny a wartością FFMI. Ujemna zależność na granicy istotności statystycznej została stwierdzona w grupie WA pomiędzy stężeniem wisfatyny i stężeniem cholesterolu LDL (Tabela 10).

Tabela 10. Korelacje stężeń wisfatyny z wybranymi parametrami w badanych grupach

Grupa	parametry	r	p
AA+KA+WA	wisfatyna i glukoza na czczo	0,180	0,073
AA+KA+WA	wisfatyna i insulina 60'	-0,250	0,086
AA+KA+WA	wisfatyna i trójglicerydy	0,180	0,086
AA+KA+WA	wisfatyna i Castelli 2	0,180	0,076
AA	wisfatyna i FFMI	-0,490	0,093
WA	wisfatyna i LDL	-0,360	0,054



Rycina 15. Korelacja pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem glukozy na czczo w grupie AA+KA+WA



Rycina 16. Korelacja pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem trójglicerydów w grupie AA+KA+WA

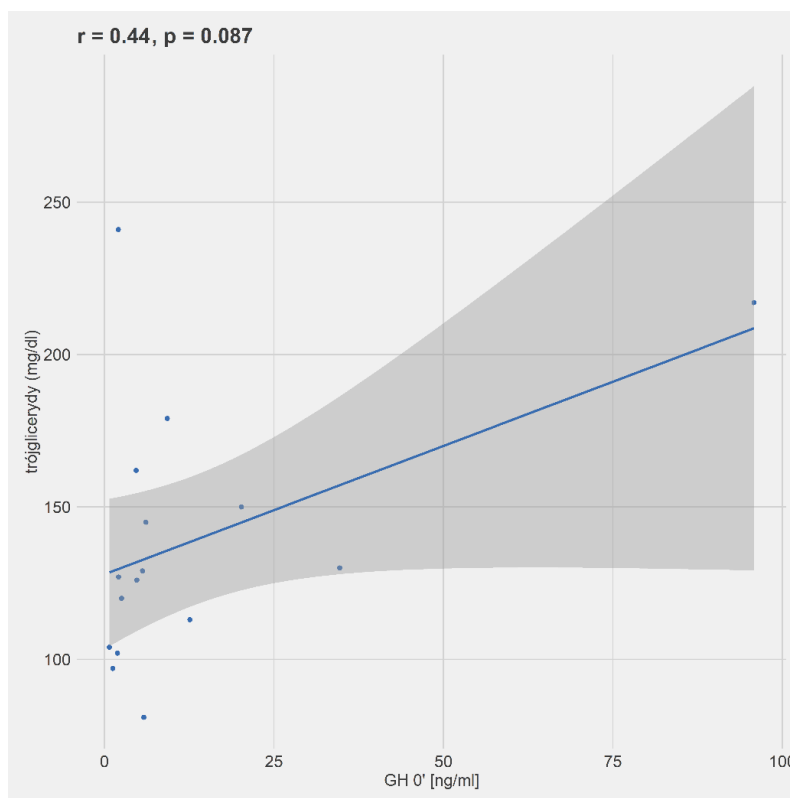
4.2.2 Korelacje stężeń GH i IGF-1

W grupie AA+KA+WA wykazano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH 0' a masą ciała, wartością BMI oraz średnią masą tkanki tłuszczowej. Dodatkowo istotne statystycznie korelacje w grupie AA+KA+WA stwierdzono między stężeniem GH 0' a GH nadir oraz IGF-1 (Tabela 11).

W grupie AA wykazano wykazano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH 0' a masą ciała, BMI i masą tkanki tłuszczowej. Ponadto w grupie AA odnotowano dodatkowo i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH 0' a GH nadir oraz stężeniem IGF-1, zależność stężenia GH 0' ze stężeniem trójglicerydów była na granicy istotności statystycznej (Tabela 11, Rycina 17).

W grupie KA stwierdzono ujemną i istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem GH 0' a masą ciała. Natomiast ujemne korelacje między stężeniem GH 0' a stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL oraz wartością wskaźnika Castelli 2 były na granicy istotności statystycznej.

W grupie WA odnotowano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH 0' a masą ciała oraz BMI. Stwierdzono ujemne, znajdujące się na granicy istotności statystycznej korelacje między stężeniem GH 0' a stężeniem glukozy na czczo oraz wartością wskaźnika API. Dodatkowo i istotną statystycznie korelację wykazano pomiędzy stężeniem GH 0' a GH nadir, natomiast zależność stężenia GH 0' z wartością wskaźnika QUICKI znajdowała się na granicy istotności statystycznej (Tabela 11).



Rycina 17. Korelacja pomiędzy stężeniem GH 0' a stężeniem trójglicerydów w grupie AA

Tabela 11. Korelacje GH 0' z wybranymi parametrami w badanych grupach

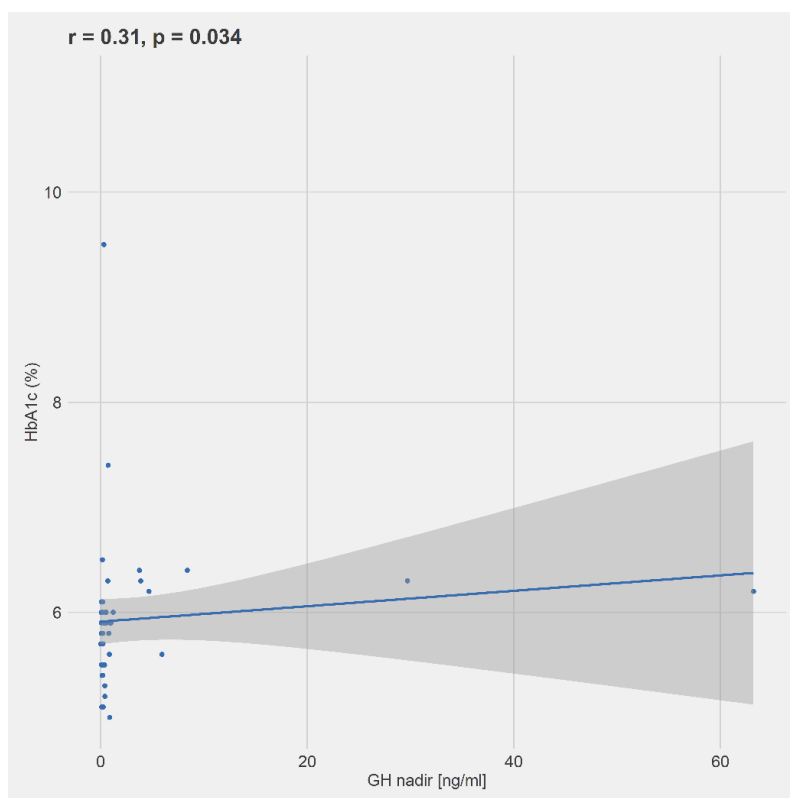
Grupa	Parametry	r	p
AA+KA+WA	GH 0' i masa ciała	-0,360	0,000
AA+KA+WA	GH 0' i BMI	-0,230	0,021
AA+KA+WA	GH 0' i masa tkanki tłuszczowej	-0,250	0,018
AA+KA+WA	GH 0' i GH nadir	0,690	0,000
AA+KA+WA	GH 0' i IGF-1	0,410	0,000
AA	GH 0' i masa ciała	-0,500	0,040
AA	GH 0' i BMI	-0,500	0,042
AA	GH 0' i masa tkanki tłuszczowej	-0,510	0,048
AA	GH 0' i GH nadir	0,940	0,000
AA	GH 0' i IGF-1	0,520	0,040
AA	GH 0' i trójglicerydy	0,440	0,087
KA	GH 0' i masa ciała	-0,400	0,002
KA	GH 0' i cholesterol całkowity	-0,240	0,069
KA	GH 0' i LDL	-0,280	0,059
KA	GH 0' i Castelli 2	-0,250	0,059
WA	GH 0' i masa ciała	-0,360	0,044
WA	GH 0' i BMI	-0,410	0,022
WA	GH 0' i GH nadir	0,410	0,035
WA	GH 0' i glukoza 0'	-0,330	0,063
WA	GH 0' i QUICKI	0,320	0,086
WA	GH 0' i API	-0,310	0,087

W grupie AA+KA+WA wykazano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH nadir a procentową zawartością tkanki tłuszczowej, masą tkanki tłuszczowej oraz FMI. Dodatkowo i istotne statystycznie korelacje w grupie AA+KA+WA stwierdzono między stężeniem GH nadir a stężeniem IGF-1, trójglicerydów oraz hemoglobiny glikowanej. Znajdującą się na granicy istotności statystycznej, ujemną korelację odnotowano między stężeniem GH nadir a masą ciała. Również na granicy istotności statystycznej była dodatnia zależność pomiędzy stężeniem GH nadir a wartością wskaźnika API (Tabela 12, Rycina 18).

W grupie WA wykazano wykazano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH nadir a procentową zawartością tkanki tłuszczowej, masą tkanki tłuszczowej, BMI i FMI (Tabela 12).

Tabela 12. Korelacje GH nadir z wybranymi parametrami w badanych grupach

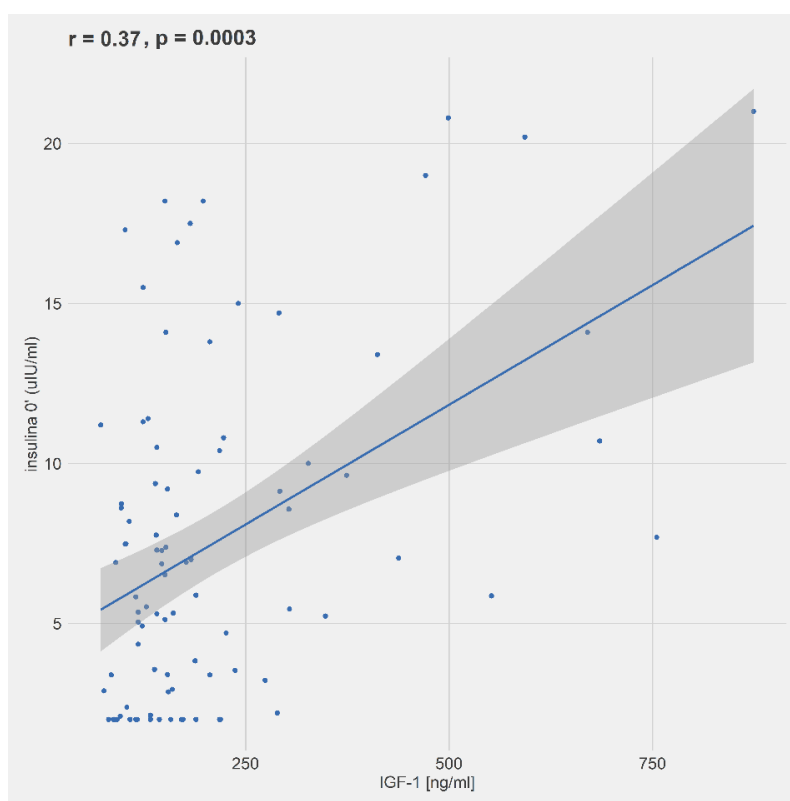
Grupa	Parametry	r	P
AA+KA+WA	GH nadir i masa ciała	-0,210	0,081
AA+KA+WA	GH nadir i % zawartość tk. tłuszczowej	-0,360	0,008
AA+KA+WA	GH nadir i masa tkanki tłuszczowej	-0,390	0,003
AA+KA+WA	GH nadir i FMI	-0,320	0,019
AA+KA+WA	GH nadir i IGF-1	0,480	0,000
AA+KA+WA	GH nadir i hemoglobina glikowana	0,310	0,034
AA+KA+WA	GH nadir i trójglicerydy	0,270	0,039
AA+KA+WA	GH nadir i API	0,240	0,075
WA	GH nadir i BMI	-0,430	0,026
WA	GH nadir i % zawartość tk. tłuszczowej	-0,490	0,013
WA	GH nadir i masa tkanki tłuszczowej	-0,530	0,007
WA	GH nadir i FMI	-0,550	0,004



Rycina 18. Korelacja pomiędzy stężeniem GH nadir a stężeniem hemoglobiny glikowanej w grupie AA+KA+WA

W grupie AA+KA+WA wykazano ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem HDL oraz wartością wskaźnika QUICKI, natomiast zależność stężenia IGF-1 z procentową zawartością tkanki tłuszczowej znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Dodatkowo i istotne statystycznie korelacje w grupie AA+KA+WA stwierdzono między stężeniem IGF-1 a FFMI, stężeniem insuliny na czczo, insuliny 60', trójglicerydów, wartością wskaźnika HOMA-IR, Castelli 1, Castelli 2, AC oraz API. Odnotowano również dodatnią zależność, na granicy istotności statystycznej, między stężeniem IGF-1 a beztłuszczową masą ciała (Tabela 13, Ryciny 19-21).

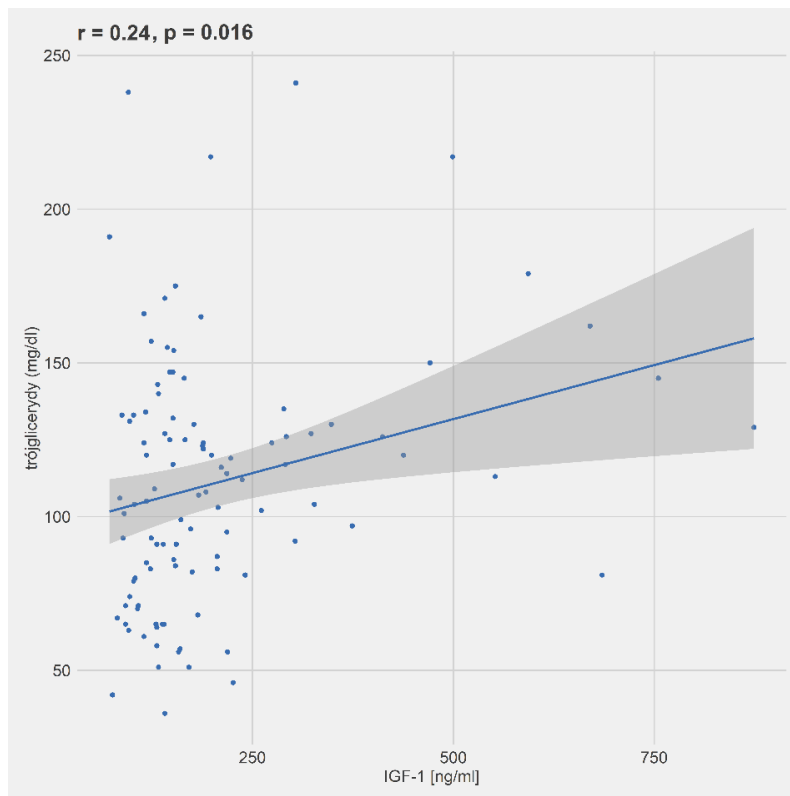
W grupie AA wykazano dodatnią i istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem hemoglobiny glikowanej, natomiast dodatnie zależności pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem insuliny na czczo oraz wartością wskaźnika HOMA-IR były na granicy istotności statystycznej. W grupie KA stwierdzona została dodatnia i istotna statystycznie zależność pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem insuliny na czczo, natomiast dodatnie zależności pomiędzy stężeniem IGF-1 a beztłuszczową masą ciała oraz wartością wskaźnika HOMA-IR były na granicy istotności statystycznej. Ponadto ujemna korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a wartością wskaźnika QUICKI znajdowała się na granicy istotności statystycznej. W grupie WA wykazano dodatnią, będącą na granicy istotności statystycznej zależność pomiędzy stężeniem IGF-1 a wartością wskaźnika Castelli 2 (Tabela 13).



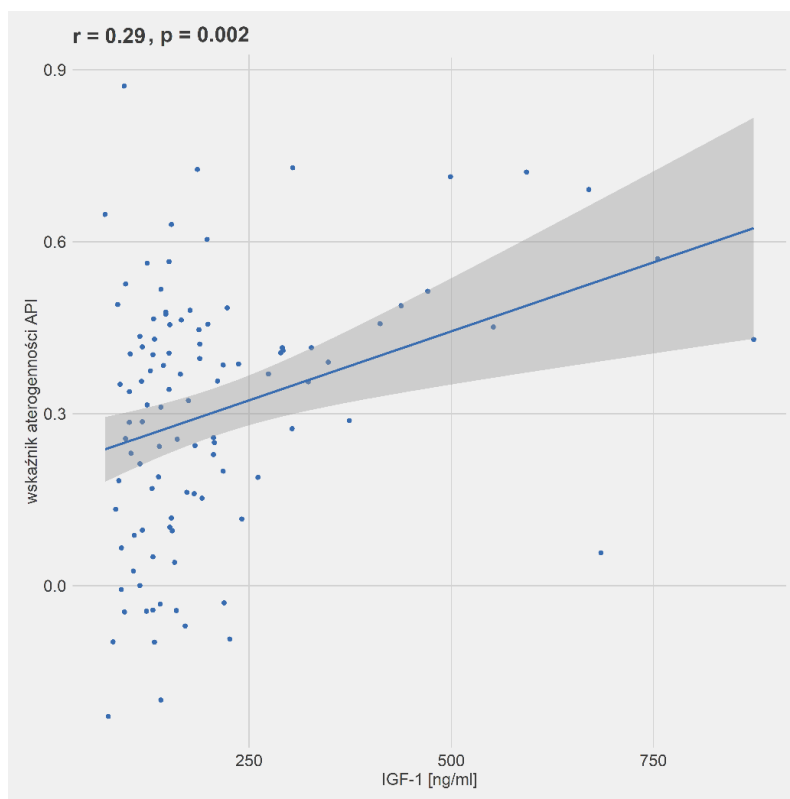
Rycina 19. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem insuliny 0' w grupie AA+KA+WA

Tabela 13. Korelacje IGF-1 z wybranymi parametrami w badanych grupach

Grupa	Parametry	r	p
AA+KA+WA	IGF-1 i % zawartość tkanki tłuszczowej	-0,190	0,081
AA+KA+WA	IGF-1 i beztłuszczowa masa ciała	0,200	0,063
AA+KA+WA	IGF-1 i FFMI	0,220	0,041
AA+KA+WA	IGF-1 i insulina 0'	0,370	0,000
AA+KA+WA	IGF-1 i insulina 60'	0,320	0,022
AA+KA+WA	IGF-1 i HOMA-IR	0,370	0,000
AA+KA+WA	IGF-1 i QUICKI	-0,350	0,001
AA+KA+WA	IGF-1 i HDL	-0,220	0,022
AA+KA+WA	IGF-1 i trójglicerydy	0,240	0,016
AA+KA+WA	IGF-1 i Castelli 1	0,290	0,002
AA+KA+WA	IGF-1 i Castelli 2	0,270	0,005
AA+KA+WA	IGF-1 i AC	0,290	0,002
AA+KA+WA	IGF-1 i API	0,290	0,002
AA	IGF-1 i insulina 0'	0,530	0,057
AA	IGF-1 i HOMA-IR	0,470	0,094
AA	IGF-1 i hemoglobina glikowana	0,620	0,031
KA	IGF-1 i beztłuszczowa masa ciała	0,280	0,060
KA	IGF-1 i insulina 0'	0,300	0,034
KA	IGF-1 i HOMA-IR	0,250	0,089
KA	IGF-1 i QUICKI	-0,260	0,077
WA	IGF-1 i Castelli 2	0,320	0,070



Rycina 20. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem trójglicerydów w grupie AA+KA+WA



Rycina 21. Korelacja pomiędzy stężeniem IGF-1 a wskaźnikiem API w grupie AA+KA+WA

4.3 Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ

4.3.1 Rozkład genotypów

W badanej grupie rozkład genotypów polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ nie odbiegał istotnie od prawa Hardy'ego-Weinberga zarówno w grupach AA+KA+WA, AA, KA, WA jak i w GK ($p>0,05$). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie genotypów pomiędzy grupą AA+KA+WA a GK (Tabela 14). Rozkład genotypów polimorfizmu rs1801282 oraz częstość allela rzadszego były podobne do raportowanych w innych populacjach, w szczególności zbliżone do rozkładu dla populacji europejskiej (wg danych <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801282>).

Tabela 14. Rozkład genotypów polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ w badanych grupach

	AA	KA	WA	AA+KA+WA	GK
CC	12 (75,00%)	39 (69,64%)	25 (78,13%)	76 (73,07%)	48 (75,00%)
GC	4 (25,00%)	16 (28,57)	7 (21,88%)	27 (25,96%)	15 (23,44%)
GG	0 (0%)	1 (1,79%)	0 (0%)	1 (0,96%)	1 (1,56%)
χ^2	0,337	0,200	0,474	0,693	0,064
p	0,562	0,655	0,491	0,405	0,800
MAF	0,13	0,16	0,14	0,14	0,18

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów z genotypem GG, dane chorych z genotypami GC oraz GG poddano dalszej analizie łącznie i uformowano dwie podgrupy: homozygoty allela głównego (CC) oraz nosiciele allela rzadszego (GC+GG). Wpływ polimorfizmu rs1801282 na zaburzenia metaboliczne analizowano porównując podgrupy CC i GC+GG odpowiednio w każdej badanej grupie tj. AA, KA, WA, AA+KA+WA oraz GK.

4.3.2 Charakterystyka ogólna

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wieku, wzrostu, masy ciała i BMI pomiędzy homozygotami (CC) a nosicielami allela rzadszego (GC+GG) w żadnej z badanych grup ($p>0,05$) (Tabela 15). Nie obserwowano znamiennych różnic w zakresie płci pomiędzy homozygotami (CC) a nosicielami allela rzadszego (GC+GG) w żadnej z badanych grup ($p>0,05$).

Tabela 15. Ogólna charakterystyka badanych z genotypami CC oraz GC+GG polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ w grupach AA+KA+WA i GK

	Grupa	Genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Wiek (lata)	AA+KA+WA	CC	58,52	13,69	61,00	45,00; 70,00
		GC+GG	56,46	12,93	59,00	45,25; 66,00
	GK	CC	57,00	12,29	57,00	49,00; 66,50
		GC+GG	59,50	10,74	61,00	65,50; 67,00
Wzrost (cm)	AA+KA+WA	CC	168,20	10,90	165,00	160,00; 174,00
		GC+GG	171,04	9,51	171,50	164,75; 176,50
	GK	CC	167,28	8,54	165,50	160,00; 174,75
		GC+GG	168,00	7,11	168,00	164,25; 171,00
Masa ciała (kg)	AA+KA+WA	CC	82,54	17,42	83,00	68,90; 95,80
		GC+GG	86,33	14,39	86,35	75,35; 94,30
	GK	CC	75,00	14,09	75,45	63,12; 82,97
		GC+GG	74,55	14,33	70,45	61,85; 83,53
BMI (kg/m ²)	AA+KA+WA	CC	29,10	5,27	29,57	25,62; 32,38
		GC+GG	29,43	3,96	28,82	27,15; 30,31
	GK	CC	26,66	3,60	26,62	24,38; 29,05
		GC+GG	26,23	3,47	26,68	23,97; 28,84

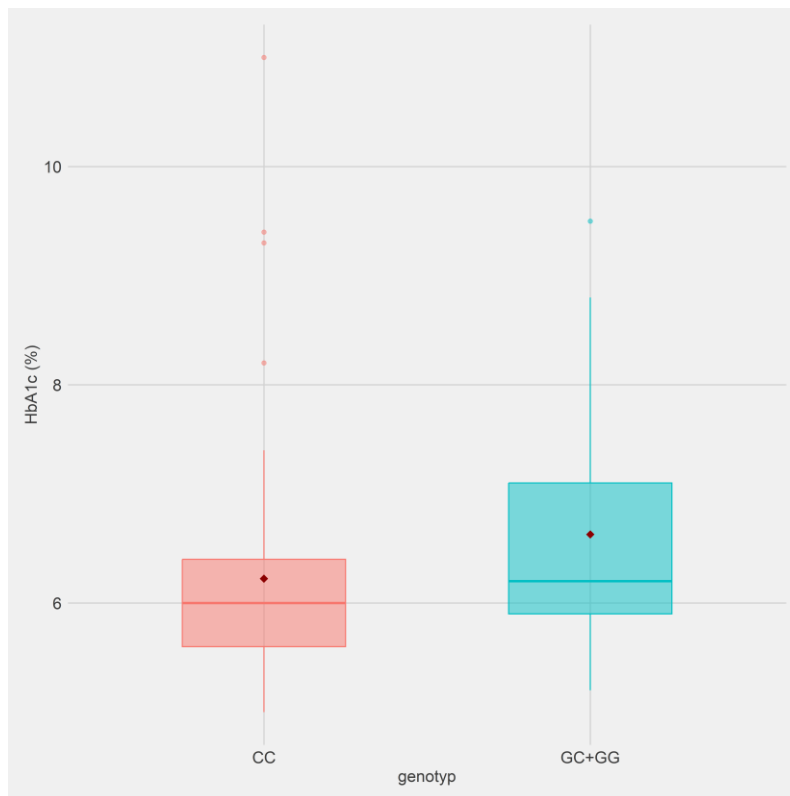
Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania chorób współistniejących pomiędzy homozygotami (CC) a nosicielami allele rzadszego (GC+GG) w żadnej z badanych grup.

4.3.3 Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia węglowodanowe

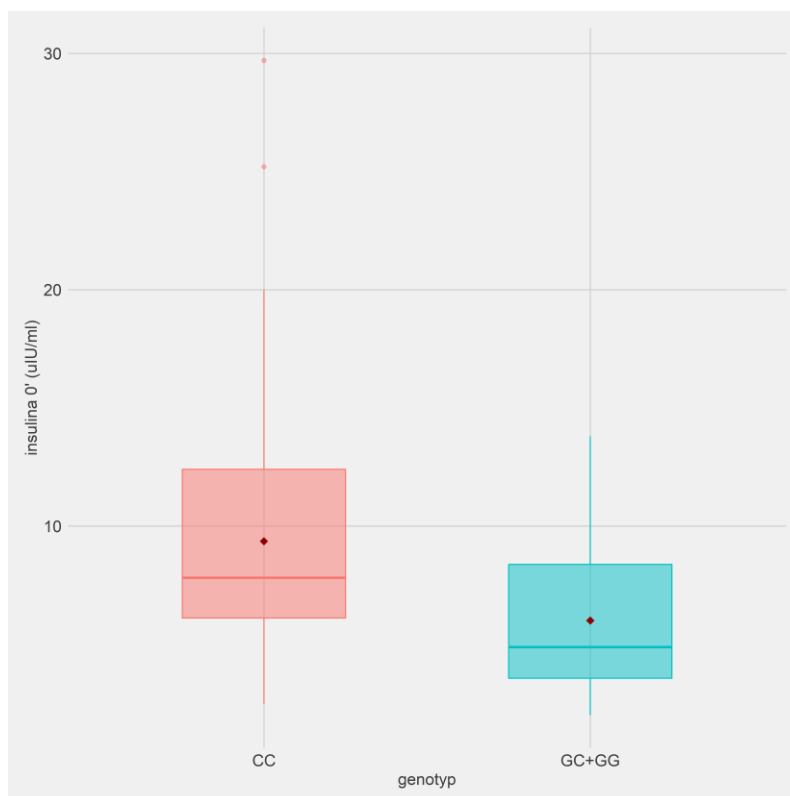
Różnice średniego stężenia hemoglobiny glikowanej pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA+KA+WA były istotne statystycznie ($p=0,049$), a większe wartości odnotowano w podgrupie GC+GG (Tabela 16, Rycina 22). Wykazano również istotne statystycznie różnice średniego stężenia insuliny na czczo, a także w zakresie wskaźników HOMA-IR i QUICKI pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie GK ($p=0,025$; $p=0,037$; $p=0,040$ odpowiednio). Większe wartości QUICKI odnotowano w podgrupie GC+GG, natomiast większe HOMA-IR oraz stężenie insuliny na czczo występowały w podgrupie CC (Tabela 16, Rycina 23 i 24). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia insuliny w 60 i 120 minucie testu OGTT, glukozy na czczo, w 60 i 120 minucie OGTT pomiędzy CC vs GC+GG w grupach AA+KA+WA oraz GK (Tabela 16).

Tabela 16. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia węglowodanowe w grupach AA+KA+WA i GK

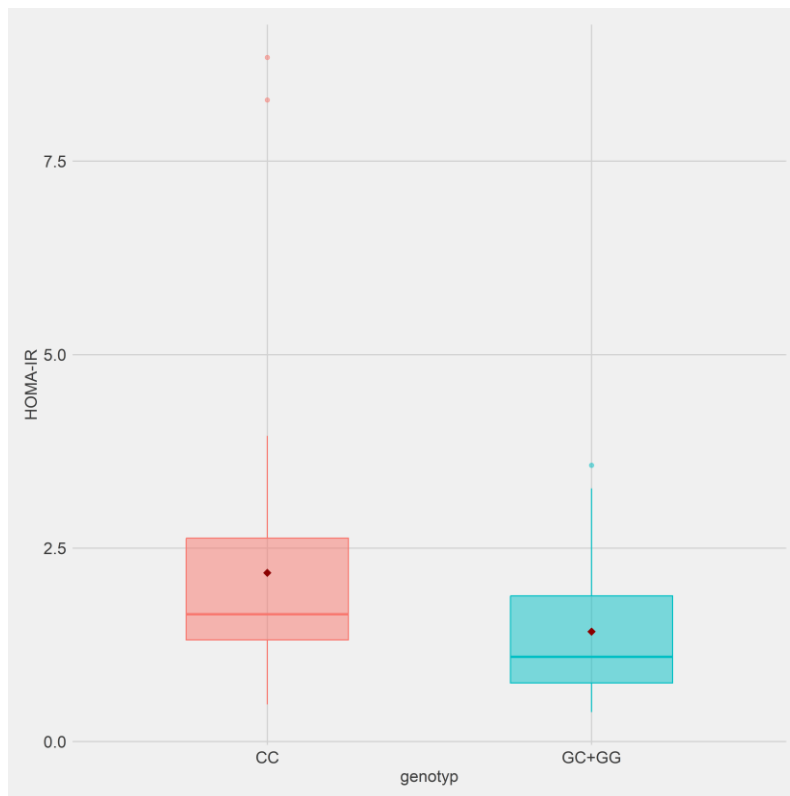
	Grupa	Genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
Glukoza na czczo (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	101,21	21,97	97,00	89,00;111,00
		GC+GG	98,64	19,46	96,00	82,75;111,25
	GK	CC	90,70	12,58	88,50	84,25;93,00
		GC+GG	91,19	14,82	87,50	84,00;94,50
Glukoza 60 min (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	152,74	47,71	149,50	114,00;187,75
		GC+GG	162,69	48,28	163,00	128,50;183,25
	GK	CC	143,83	44,01	141,00	114,00;161,50
		GC+GG	131,33	34,69	127,50	102,75;161,75
Glukoza 120 min (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	107,73	37,02	103,00	89,00;129,00
		GC+GG	100,17	42,20	83,00	73,75;115,50
	GK	CC	105,34	39,19	98,00	79,50;122,00
		GC+GG	91,46	31,26	95,00	68,00;111,00
Insulina na czczo (μIU/ml)	AA+KA+WA	CC	7,35	5,06	6,52	2,92;9,50
		GC+GG	7,92	6,01	5,83	3,04;11,25
	GK	CC	9,36	5,65	7,81	6,11;12,40
		GC+GG	6,00	3,32	4,88	3,56;8,38
Insulina 60 min (μIU/ml)	AA+KA+WA	CC	58,32	51,94	46,50	32,40;72,70
		GC+GG	69,15	61,16	59,40	31,80;86,50
	GK	CC	67,52	32,49	59,05	47,45;81,10
		GC+GG	68,26	36,82	55,30	39,85;86,00
Insulina 120 min (μIU/ml)	AA+KA+WA	CC	46,68	41,92	34,10	22,22;53,95
		GC+GG	42,92	37,85	34,20	23,10;44,55
	GK	CC	55,67	36,25	50,35	28,95;71,70
		GC+GG	44,77	31,74	30,90	25,50;48,30
Hemoglobina glikowana HbA1c (%)	AA+KA+WA	CC	6,22	1,07	6,00	5,60;6,40
		GC+GG	6,63	1,13	6,20	5,90;7,10
	GK	CC	5,73	0,76	5,50	5,30;5,90
		GC+GG	6,01	0,82	5,80	5,50;6,00
HOMA-IR	AA+KA+WA	CC	1,83	1,34	1,44	0,71;2,38
		GC+GG	1,89	1,44	1,37	0,61;2,73
	GK	CC	2,18	1,66	1,65	1,31;2,63
		GC+GG	1,42	0,96	1,10	0,76;1,88
QUICKI	AA+KA+WA	CC	0,37	0,05	0,36	0,34;0,41
		GC+GG	0,37	0,05	0,36	0,33;0,42
	GK	CC	0,35	0,03	0,35	0,33;0,37
		GC+GG	0,38	0,04	0,38	0,38;0,40



Rycina 22. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie HbA1c w grupie AA+KA+WA
CC vs GC+GG (p=0,049)



Rycina 23. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie insuliny 0' w grupie GK
CC vs GC+GG (p=0,025)

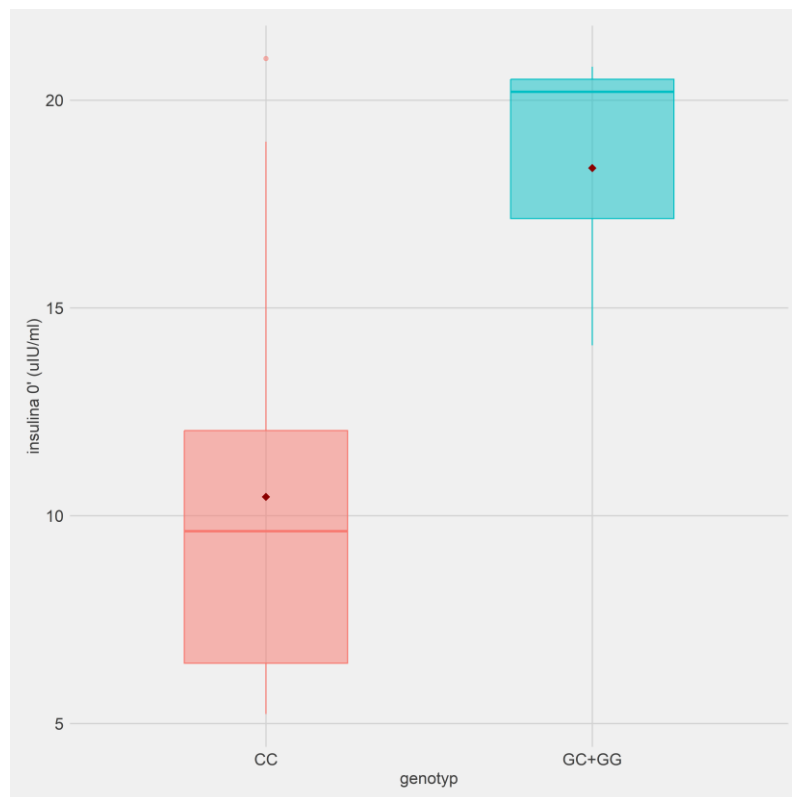


Rycina 24. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wartość wskaźnika HOMA-IR w grupie GK
 CC vs GC+GG (p=0,037)

Analizując wpływ polimorfizmu rs1801282 na zaburzenia gospodarki węglowodanowej w grupach AA, KA oraz WA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia insuliny w 60 i 120 minucie testu OGTT, glukozy na czczo, w 60 i 120 minucie OGTT, hemoglobiny glikowanej, wartości HOMA-IR oraz QUICKI pomiędzy CC vs GC+GG (Tabela 17). Różnice średniego stężenia insuliny na czczo pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA były na granicy istotności statystycznej (p=0,060), a większe wartości odnotowano w podgrupie GC+GG (Tabela 17, Rycina 25).

Tabela 17. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wybrane zaburzenia węglowodanowe w grupie AA

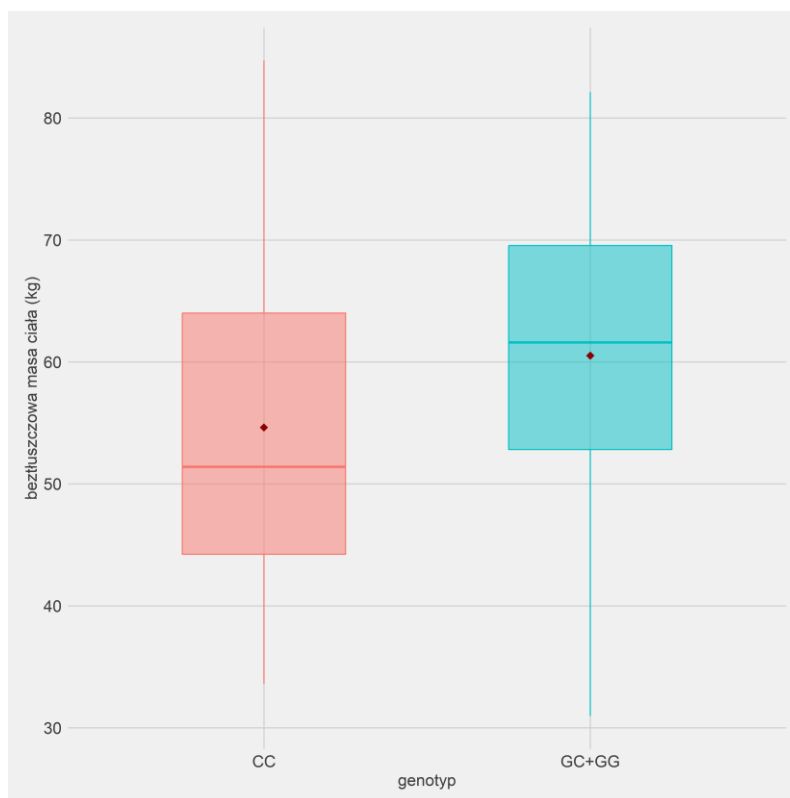
	Grupa	Genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartyl
Glukoza na czczo (mg/dl)	AA	CC	105,08	12,49	100,50	96,50;115,25
		GC+GG	102,50	28,77	91,00	86,00;107,50
Insulina na czczo (μ IU/ml)	AA	CC	10,45	5,35	9,63	6,45; 12,05
		GC+GG	18,37	3,71	20,20	17,15; 20,50
Hemoglobina glikowana HbA1c (%)	AA	CC	6,34	0,52	6,30	6,07; 6,45
		GC+GG	6,90	1,27	6,30	6,20; 7,00
HOMA-IR	AA	CC	2,64	1,30	2,09	1,70; 3,42
		GC+GG	4,03	1,00	4,47	3,68; 4,61
QUICKI	AA	CC	0,34	0,02	0,34	0,32; 0,35
		GC+GG	0,31	0,02	0,31	0,31; 0,32



Rycina 25. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie insuliny 0' w grupie AA CC vs GC+GG (p=0,060)

4.3.4 Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia lipidowe

Różnice średniej beztłuszczowej masy ciała oraz wskaźnika FFMI pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA+KA+WA były istotne statystycznie ($p=0,030$; $p=0,034$ odpowiednio), a większe wartości zarówno beztłuszczowej masy ciała, jak i FFMI odnotowano w podgrupie GC+GG (Tabela 18, Rycina 26 oraz 27). Różnice średniej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA+KA+WA były na granicy istotności statystycznej ($p=0,097$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, średniej masy tkanki tłuszczowej, FMI, wskaźników aterogenności (Castelli 1, Castelli 2, AC, API) pomiędzy CC vs GC+GG w grupach AA+KA+WA oraz GK (Tabela 18).



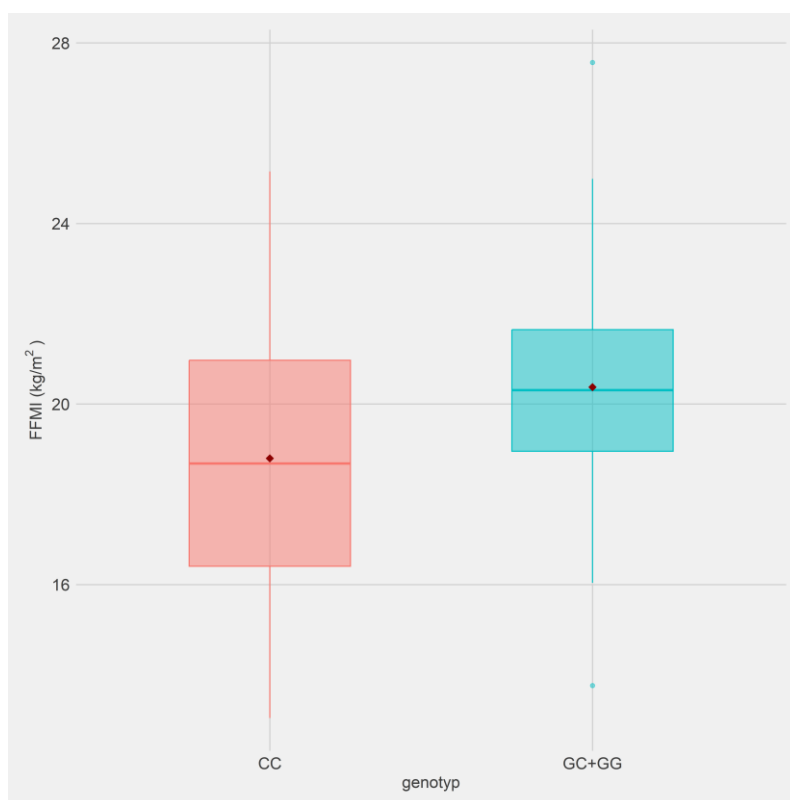
Rycina 26. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na beztłuszczową masę ciała w grupie AA+KA+WA

CC vs GC+GG ($p=0,030$)

Tabela 18. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na zaburzenia lipidowe w grupach AA+KA+WA i GK

	Grupa	genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
cholesterol całkowity (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	192,41	45,29	184,00	163,00;216,00
		GC+GG	194,36	49,32	203,50	152,75;228,75
	GK	CC	201,43	43,89	197,50	176,00;228,25
		GC+GG	209,62	37,14	214,00	179,75;239,75
LDL (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	118,73	38,30	114,00	95,00;138,00
		GC+GG	117,71	43,10	131,00	79,00;141,50
	GK	CC	120,76	37,11	111,00	94,25;148,25
		GC+GG	130,94	34,21	123,00	108,75;158,50
HDL (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	53,18	11,81	50,00	44,00;61,00
		GC+GG	52,50	12,97	50,00	43,00;59,25
	GK	CC	56,17	15,06	54,50	46,25;64,75
		GC+GG	56,50	10,98	55,50	52,50;60,25
Trójglicerydy (mg/dl)	AA+KA+WA	CC	107,08	40,83	105,00	79,00;129,00
		GC+GG	120,64	41,94	117,50	92,50;144,00
	GK	CC	121,17	57,49	110,50	84,00;145,75
		GC+GG	111,44	36,12	104,00	88,00;137,25
Zawartość tk. tłuszczowej (%)	AA+KA+WA	CC	33,53	7,49	34,20	28,87;38,45
		GC+GG	30,38	8,47	29,70	24,00;36,40
	GK	CC	34,46	6,95	35,20	30,90;39,80
		GC+GG	35,04	7,20	36,40	29,40;40,45
Masa tkanki tłuszczowej (kg)	AA+KA+WA	CC	27,50	8,09	26,49	22,50;31,87
		GC+GG	26,35	8,70	25,90	20,91;29,70
	GK	CC	26,06	7,36	25,13	21,82;30,05
		GC+GG	26,16	6,64	26,16	24,67;29,73
Beztłuszczowa masa ciała (kg)	AA+KA+WA	CC	54,63	13,59	51,41	44,23;64,00
		GC+GG	60,52	12,03	61,60	52,81;69,55
	GK	CC	49,33	10,18	46,82	41,40;57,56
		GC+GG	48,69	11,60	45,99	40,72;56,33
FMI (kg/m ²)	AA+KA+WA	CC	9,72	3,22	9,33	7,28;11,44
		GC+GG	9,05	3,22	8,66	6,99;10,47
	GK	CC	9,30	2,55	9,20	7,98;10,87
		GC+GG	9,26	2,28	9,48	8,31;10,85
FFMI (kg/m ²)	AA+KA+WA	CC	18,80	2,93	18,68	16,41;20,97
		GC+GG	20,38	2,99	20,31	18,96;21,65
	GK	CC	17,41	2,37	16,82	15,75;18,94
		GC+GG	17,06	2,78	16,69	14,87;19,26
Castelli 1	AA+KA+WA	CC	3,69	0,82	3,61	3,17;4,11
		GC+GG	3,82	1,07	3,57	2,97;4,54
	GK	CC	3,76	1,05	3,47	3,09;4,60
		GC+GG	3,79	0,79	3,87	3,12;4,30
Castelli 2	AA+KA+WA	CC	2,27	0,72	2,20	1,80;2,64
		GC+GG	2,31	0,92	2,07	1,56;2,92
	GK	CC	2,27	0,83	2,12	1,73;2,76
		GC+GG	2,38	0,71	2,36	1,69;3,00

AC	AA+KA+WA	CC	2,69	0,82	2,61	2,17;3,11
		GC+GG	2,82	1,07	2,57	1,97;3,54
	GK	CC	2,76	1,05	2,47	2,09;3,60
		GC+GG	2,79	0,79	2,87	2,12;3,30
API	AA+KA+WA	CC	0,28	0,22	0,32	0,12;0,43
		GC+GG	0,35	0,24	0,38	0,20;0,48
	GK	CC	0,31	0,27	0,29	0,16;0,47
		GC+GG	0,28	0,17	0,22	0,17;0,44



Rycina 27. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wartości wskaźnika FFMI w grupie AA+KA+WA

CC vs GC+GG ($p=0,034$)

Zwaracając uwagę na najczęściej obserwowane w akromegalii zaburzenia w zakresie lipidogramu (hipertrójglicerydemia, obniżenie stężenia HDL) odnotowano, iż w grupie AA występowanie allela rzadszego (podgrupa GC+GG) wiązało się z większym średnim stężeniem trójglicerydów i mniejszym HDL w porównaniu do homozygot (CC), jednak różnice były nieistotne statystycznie. Analizując wpływ polimorfizmu rs1801282 na zaburzenia gospodarki tłuszczowej w grupach AA, KA oraz WA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, średniej masy tkanki tłuszczowej, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała, FFMI, FMI, wskaźników aterogenności (Castelli 1, Castelli 2, AC, API) pomiędzy CC vs GC+GG (Tabela 19).

Tabela 19. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na wybrane zaburzenia lipidowe w grupie AA

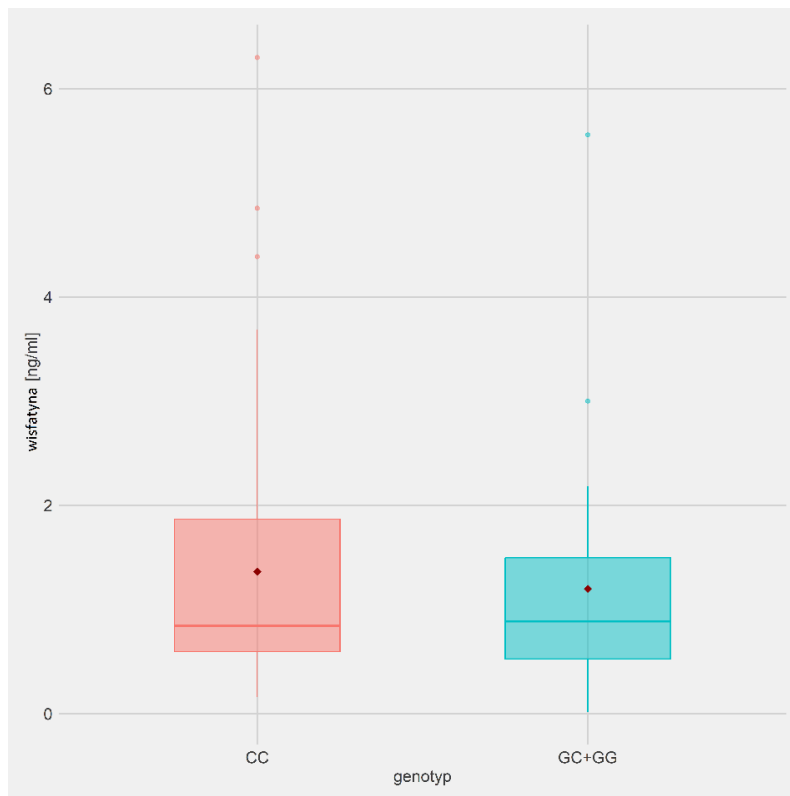
	Grupa	Genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
cholesterol całkowity (mg/dl)	AA	CC	199,50	47,49	184,00	173,50; 217,75
		GC+GG	167,00	37,11	152,00	146,50; 172,50
LDL (mg/dl)	AA	CC	126,08	39,86	116,50	100,00; 139,75
		GC+GG	90,50	31,52	77,50	71,50; 96,50
HDL (mg/dl)	AA	CC	47,58	9,24	45,50	40,00; 50,75
		GC+GG	43,75	15,37	38,00	33,75; 48,00
Trójglicerydy (mg/dl)	AA	CC	130,25	39,92	126,50	110,75; 133,75
		GC+GG	165,00	47,88	170,50	147,00; 188,50

4.4 Analiza wpływu polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny

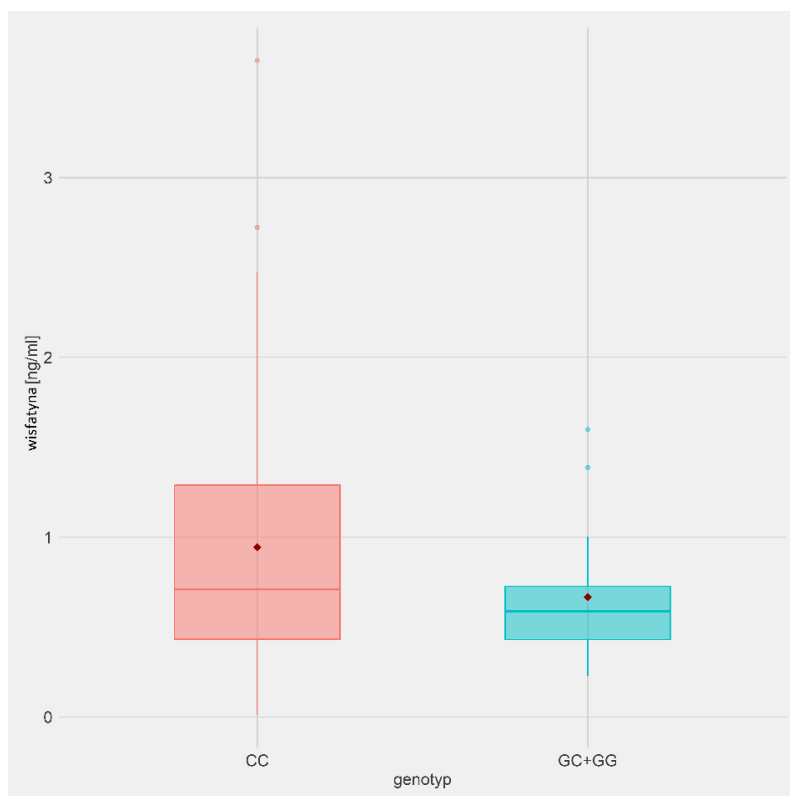
Ostatnim elementem pracy była ocena wpływu polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie pacjentów z akromegalią. Stwierdzono, że AA+KA+WA, KA, WA i GK z genotypem CC wiązało się większe średnie stężenie wisfatyny w porównaniu do GC+GG, natomiast w grupie AA zależność była odwrotna. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego stężenia wisfatyny pomiędzy homozygotami (CC) a nosicielami allele rzadszego (GC+GG) w żadnej z badanych grup ($p>0,05$) (Tabela 20, Rycina 28 i 29).

Tabela 20. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w badanych grupach

	Grupa	genotyp	Średnia arytmetyczna	SD	Mediana	Dolny i górny kwartył
wisfatyna (ng/ml)	AA	CC	1,05	0,87	0,78	0,54; 1,09
		GC+GG	1,76	2,59	0,79	0,14; 2,36
	KA	CC	1,67	1,41	0,99	0,70; 2,37
		GC+GG	1,17	0,81	0,96	0,59; 1,65
	WA	CC	1,01	0,91	0,70	0,40; 1,32
		GC+GG	0,95	0,51	0,78	0,59; 1,23
	AA+KA+WA	CC	1,36	1,22	0,89	0,59; 1,87
		GC+GG	1,20	1,14	0,85	0,53; 1,50
	GK	CC	0,94	0,76	0,71	0,43; 1,29
		GC+GG	0,67	0,39	0,59	0,43; 0,73



Rycina 28. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie AA+KA+WA CC vs GC+GG ($p=0,64$)



Rycina 29. Wpływ polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie GK CC vs GC+GG ($p=0,37$)

5 Dyskusja

Akromegalia jest rzadką chorobą, której przyczyną w ~98% przypadków jest gruczolak przysadki wydzielający autonomicznie GH, w konsekwencji prowadzący do nadprodukcji IGF-1 przez tkanki obwodowe, głównie wątrobę. Efektem przewlekłej ekspozycji na nadmierne stężenia GH i IGF-1 są liczne powikłania systemowe m.in. choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metaboliczne, 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 i wiąże się z przywróceniem oczekiwanej długości życia i poprawą jego jakości [68].

Hormon wzrostu działając na tkankę tłuszczową indukuje lipolizę. Istnieją badania dowodzące, iż jednym z mechanizmów odgrywających rolę w tym procesie jest oddziaływanie GH na aktywność PPAR- γ [169]. Ponadfizjologiczne stężenia powodują nie tylko utratę tkanki tłuszczowej, ale również zaburzają jej metabolizm i funkcję jako organu endokrynnego. Wydaje się, że PPAR- γ może być istotnym elementem w patofizjologii tkanki tłuszczowej u chorych na akromegalię. Ponadto w przeprowadzonych dotychczas badaniach eksperymentalnych uzyskano wyniki sugerujące wpływ aktywności PPAR- γ na ekspresję wisfatyny [126,208].

Założeniem pracy była ocena wpływu polimorfizmu rs1801282 genu PPAR- γ oraz stężenia wisfatyny w surowicy na zaburzenia metaboliczne u pacjentów z akromegalią. Dotychczas nie podjęto badań oceniających wpływ polimorfizmów PPAR- γ na gospodarkę węglowodanową i lipidową w akromegalii. Nieliczne opublikowane do tej pory prace dotyczące wisfatyny jako biomarkera zaburzeń metabolicznych w akromegalii nie przyniosły jednoznacznych wyników [39,139,144]. Ostatnią częścią pracy była ocena wpływu polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ na stężenie wisfatyny w grupie pacjentów z akromegalią.

5.1 Stężenia GH i IGF-1 w badanych grupach

W przeprowadzonym badaniu stężenia GH rano na czczo oraz IGF-1 były największe w grupie AA a najmniejsze w GK. Stężenia GH na czczo i IGF-1 w każdej z grup chorych z akromegalią, niezależnie od przyjętego podziału, były większe niż w GK, różnice między wszystkimi grupami pacjentów a GK były istotne statystycznie. W grupie AA stężenia GH na czczo, GH średnie, GH nadir i IGF-1 były większe w porównaniu do grup KA i WA, a różnice były istotne statystycznie. Powyższe wyniki potwierdzają prawidłowe przyporządkowanie pacjentów do poszczególnych grup. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stężeniach GH na czczo, GH średniego, GH nadir i IGF-1 pomiędzy grupami KA i WA. Fakt ten przemawia za odpowiednią farmakologiczną kontrolą

choroby w grupie KA.

W grupach AA+KA+WA oraz AA wykazana została dodatnia i istotna statystycznie korelacja pomiędzy stężeniem GH 0' a IGF-1, a w grupie AA+KA+WA także między GH nadir a IGF-1. Wiele badań potwierdza występowanie powyższych zależności w akromegalii, natomiast istnieją opracowania sugerujące, że stężenie IGF-1 wzrasta liniowo z GH tylko do wartości GH nieprzekraczających 4 ng/ml [140].

5.2 Stężenie wisfatyny w badanych grupach

W przedstawianej pracy największe stężenie wisfatyny stwierdzono w grupie KA, najmniejsze zaś w GK. Istotne statystycznie były różnice pomiędzy grupami KA i AA+KA+WA a GK. Natomiast nie wykazano znamienych statystycznie różnic stężeń wisfatyny pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów z akromegalią. W przeprowadzonych dotychczas nielicznych badaniach nad wisfatyną w akromegalii uzyskano niejednoznaczne wyniki. Sucunza i wsp. nie wykazali różnic stężeń wisfatyny pomiędzy chorymi na akromegalię a grupą kontrolną [177]. Rezultaty pozostałych badań potwierdzają występowanie zwiększonego stężenia wisfatyny w akromegalii. Jednak nie są zgodne w kwestii wpływu aktywności choroby na stężenie wisfatyny. W przeciwieństwie do wyników niniejszej pracy Ciresi i wsp. uzyskali rezultaty sugerujące, że istotnie większe stężenie wisfatyny towarzyszy aktywnej akromegalii, Piskinpasa i wsp. natomiast nie wykazali różnic względem aktywności choroby [39,139,144]. Fakt, że w przedstawianej pracy największe stężenie wisfatyny uzyskano w grupie pacjentów kontrolowanych farmakologicznie można uzasadnić supresyjnym wpływem analogów somatostatyny na sekrecję insuliny przez komórki β trzustki i wtórnym do tego zjawiska zwiększeniem stężenia wisfatyny, jako adipokiny o działaniu insulinomimetycznym [45].

Nie stwierdzono zależności między stężeniem wisfatyny a stężeniem GH i IGF-1. Choć Piskinpasa i wsp. wykazali słabą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a GH i IGF-1 to należy zwrócić uwagę, iż na wydzielanie wisfatyny ma wpływ wiele szlaków sygnałowych, cytokin prozapalnych i zwiększone stężenie wisfatyny u chorych z akromegalią prawdopodobnie nie zależy wyłącznie i bezpośrednio od nadprodukcji GH [144].

5.3 Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w badanych grupach

GH wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny. Wpływa na metabolizm glukozy poprzez zaburzenie wydzielania i działania insuliny. Nadmiar GH powoduje zmniejszenie wychwytu glukozy przez tkanki poprzez wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz

osłabienie ekspresji regulowanych przez insulinę transporterów glukozy GLUT1 i GLUT4. GH zaburza wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe aktywowane przez insulinę, a także nasila proces glukoneogenezy w wątrobie i nerkach. Zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych jest głównym mechanizmem rozwoju insulinooporności w akromegalii. Ponadto nadmiar GH wpływa na wzrost ekspresji adipocytokin: TNF- α , IL-6, IL-1 β , wisfatyny, co prowadzi do nasilenia stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i przyspiesza rozwój insulinooporności [68,85]. Warto dodać, że wisfatyna jest adipokiną pełniącą istotne fizjologiczne funkcje w metabolizmie, ujawnia swoje patologiczne działanie po przekroczeniu pewnego krytycznego progu [2]. Natomiast IGF-I powoduje zwiększenie wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe poprawiając insulinowrażliwość. U chorych na akromegalię balans pomiędzy efektami działania GH i IGF-1 określa indywidualne ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy i cukrzycy [68].

W przedstawianym badaniu największe stężenia glukozy i insuliny na czczo, insuliny w 60 min oraz glukozy i insuliny w 120 min testu OGTT, hemoglobiny glikowanej oraz największe wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR i najmniejsze wskaźnika insulinowrażliwości QUICKI występowały w grupie AA. Różnice średniego stężenia insuliny na czczo, wskaźników HOMA-IR i QUICKI między grupą AA a wszystkimi pozostałymi grupami były istotne statystycznie. Ponadto różnice średniego stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej pomiędzy AA i KA a pozostałymi grupami były znamienne statystycznie. Rozpoznanie cukrzycy lub stanu cukrzycowego odnotowano u ~70% chorych w grupach AA i KA. Zaburzenia metabolizmu glukozy w grupie AA wynikają z przewlekłego narażenia na ponadfizjologiczne stężenia GH skutkującego wzrostem insulinooporności wątrobowej i obwodowej (głównie w obrębie adipocytów i miocytów). Dochodzi do proliferacji i kompensacyjnego wzrostu aktywności komórek β , aby utrzymać homeostazę glukozy. Po pewnym czasie pogorszenie funkcji nadmiernie eksploatowanych komórek β może prowadzić do stanu przedcukrzycowego/cukrzycy. Zaburzenia tolerancji glukozy stwierdza się u ponad 50% pacjentów z aktywną akromegalią [7,191]. W grupie KA odnotowano najmniejsze stężenie insuliny na czczo i największe wartości wskaźnika QUICKI. Te rezultaty należy wiązać z poprawą insulinowrażliwości wynikającą z hamowania wydzielania GH przez analogi somatostatyny [76]. Z drugiej strony analogi somatostatyny wpływają hamująco na sekrecję insuliny, co wyjaśniałoby istotnie większe stężenia glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej w grupie KA w porównaniu do grup WA i GK. Przytoczone wyniki dotyczące grupy KA wydają się uprawdopodobniać hipotezę o zwiększaniu stężenia wisfatyny w celu utrzymania homeostazy glukozy, w odpowiedzi na supresję wydzielania insuliny przez analogi somatostatyny. Stosowanie oktreotydu i lanreotydu rzadko wiąże się z występowaniem zaburzeń tolerancji glukozy. Część badań dowodzi, że stosowanie analogów somatostatyny I generacji może powodować zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej. Stan przedcukrzycowy lub cukrzyca mogą ujawnić się u odpowiednio 7,9%

i 5,6% pacjentów. Częściej obserwowane jest pogorszenie lub utrzymanie na podobnym poziomie kontroli glikemii u pacjentów z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami metabolizmu glukozy [76]. Natomiast pasyreotyd wywołuje hiperglikemię u ~70% pacjentów, a u nawet 25-40% stosowanie pasyreotydu może przyczyniać się do rozwoju wtórnej cukrzycy [40,72]. W grupie WA odnotowano największe wartości współczynnika QUICKI, najmniejsze HOMA-IR oraz mniejsze stężenie glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej w porównaniu do grup AA i KA. Wyniki te są zgodne z konkluzjami metaanalizy Cozzolino i wsp. - skuteczne leczenie operacyjne akromegalii powoduje poprawę parametrów metabolizmu glukozy [42].

W omawianym badaniu w grupie AA+KA+WA obserwowano tendencję do dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem wisfatyny ze stężeniem glukozy na czczo, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Taka zależność może sugerować, że wzrost stężenia wisfatyny jest mechanizmem kompensacyjnym mającym na celu utrzymanie homeostazy glukozy. W dotychczas prowadzonych badaniach nad wisfatyną w akromegalii nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem tej adipokiny a stężeniem glukozy na czczo. Wyniki badań nad związkiem pomiędzy stężeniami wisfatyny i glukozy na czczo w innych jednostkach chorobowych są rozbieżne, a większość nie potwierdza istotnych statystycznie zależności. Dodatnią korelację stwierdzono w badaniu na grupie pacjentów z rozpoznaniem zespołu metabolicznego oraz insulinoopornością. Z kolei w grupie kobiet z cukrzycą ciążową wykazano zależność ujemną [116,136].

W grupie AA+KA+WA stwierdzono dodatnie istotne statystycznie korelacje między stężeniem GH nadir a stężeniem hemoglobiny glikowanej oraz pomiędzy IGF-1 a stężeniem insuliny na czczo, insuliny 60', wartością wskaźnika HOMA-IR, a także ujemną zależność pomiędzy stężeniem IGF-1 a wartościami QUICKI. Ponadto w grupie AA wykazano dodatnią i istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem hemoglobiny glikowanej. Powyższe zależności są potwierdzeniem niekorzystnego wpływ nadmiernego stężenia GH i IGF-1 na występowanie lub nasilanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

5.4 Zaburzenia gospodarki lipidowej w badanych grupach

Efektom oddziaływania GH na tkankę tłuszczową jest indukcja lipolizy, głównym źródłem pozyskiwanej energii zamiast węglowodanów i białek stają się tłuszcze. GH działając przeciwstawnie do insuliny zmienia aktywność lipazy lipoproteinowej i powoduje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych do surowicy, a także wpływa na redystrybucję tkanki tłuszczowej [68]. Zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych wpływa na wzrost insulinooporności obwodowej, zwłaszcza w zakresie mięśni. Dochodzi do tego poprzez hamowanie wychwytu glukozy oraz syntezy glikogenu. Wolne kwasy tłuszczowe powodują również nasilenie insulinooporności wątrobowej, wpływając na

glikogenolizę [20,21]. U chorych na akromegalię zahamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej i acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej pod wpływem GH i insulinooporności skutkuje wzrostem stężenia trójglicerydów i obniżeniem frakcji HDL [179]. IGF-1 wzmacnia wychwytywanie wolnych kwasów tłuszczowych przez tkankę tłuszczową i wątrobę, a także indukuje lipogenezę. Jednak wpływ IGF-1 na metabolizm lipidów wydaje się być mniej istotny niż GH [68].

W przeprowadzonym badaniu największe średnie stężenie trójglicerydów, wartości wskaźników aterogenności (Castelli 1 i 2, AC, API) oraz najmniejsze średnie stężenie HDL stwierdzono w grupie AA. Różnice w średnich stężeniach cholesterolu HDL między grupą AA a wszystkimi pozostałymi grupami były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie była różnica średniego stężenia trójglicerydów między grupami AA vs WA, natomiast pomiędzy grupami AA vs KA różnica była na granicy istotności statystycznej. Analizując wskaźniki aterogenności w grupie AA względem pozostałych grup wykazano istotnie statystycznie większe wartości jedynie w zakresie wskaźnika API. Ponadto w grupie WA odnotowano najmniejsze stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, ale różnice nie były znamienne statystycznie. Interpretując powyższe wyniki należy wziąć pod uwagę, że na uzyskane rezultaty wpływać mogła farmakoterapia statynami u części badanych, chociaż nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich stosowania pomiędzy poszczególnymi grupami. Wyniki niniejszego badania przedstawiają aterogeny profil lipidowy w grupie AA. Uzyskane rezultaty są zgodne z aktualnymi metaanalizami donoszącymi o typowych dla aktywnej akromegalii zaburzeniach lipidowych tj. zmniejszonym stężeniu HDL, zwiększonym stężeniu trójglicerydów i często również LDL. Aterogeny profil przekłada się na największe wartości wskaźników miażdżycowych w grupie AA w omawianej pracy. Warto zaznaczyć, że nadmiar GH przyczynia się do rozwoju miażdżycy nie tylko poprzez niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów. Powoduje również nasilenie wydzielania prozapalnych cytokin przez tkankę tłuszczową oraz komórki śródbłonna naczyniowego, a tym samym wzmacnia rozwój stanu zapalnego i insulinooporności [121,142,200]. Badania dowodzą, że skuteczne leczenie operacyjne, a także uzyskanie kontroli choroby przy użyciu analogów somatostatyny powodują normalizację parametrów lipidogramu (spadek stężenia trójglicerydów i LDL, wzrost HDL) i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Efektywne leczenie akromegalii prowadzi do hamowania wydzielania GH, ograniczenia insulinooporności i poprzez to wpływa na poprawę profilu lipidowego [42,121,142].

Analiza składu ciała wykazała, że średnie wartości masy tkanki tłuszczowej, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wartości wskaźnika FMI były najmniejsze w grupie AA. Natomiast średnie wartości beztłuszczowej masy ciała oraz wskaźnika FFMI były największe w grupie AA, a najmniejsze w grupie GK. Różnice średniej procentowej zawartości tkanki tłuszczowej były istotne statystycznie pomiędzy grupami AA vs WA i AA vs GK, natomiast między grupami AA vs KA różnica była na granicy istotności statystycznej. Istotna statystycznie była różnica średniej

beztłuszczowej masy ciała i FFMI pomiędzy GK a grupami AA i KA. Uzyskane wyniki są zgodne z dotychczasowymi obserwacjami nad wpływem GH na skład ciała w u chorych z aktywną akromegalią. Charakterystyczne jest zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej, które przebiega głównie poprzez utratę trzewnej tkanki tłuszczowej. Aktywna akromegalia wiąże się także ze zwiększoną beztłuszczową masą ciała, a u pacjentów z aktywną akromegalią wykazano również zwiększone gromadzenie tłuszczu śródmięśniowego. Pomimo, iż w aktywnej akromegalii dochodzi do utraty tkanki tłuszczowej to nasilają się zaburzenia metaboliczne. Indukowane przez GH dysfunkcja VAT i nagromadzenie tłuszczu śródmięśniowego odgrywają istotną rolę w rozwoju insulinooporności i zaburzeń tolerancji glukozy. Natomiast leczenie akromegalii skutkuje przyrostem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała w ciągu kilku miesięcy od uzyskania normalizacji GH [64,99,200]. Co ciekawe istnieją badania, których wyniki sugerują, że zmiany masy tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w obrębie VAT, są bardziej nasilone u mężczyzn. Postuluje się zwiększoną wrażliwość VAT na działanie GH u mężczyzn. Ponadto u mężczyzn z kontrolowaną farmakologicznie akromegalią obserwuje się utrzymywanie zwiększonej beztłuszczowej masy ciała mimo normalizacji GH i IGF-1. Takie zależności nie były obserwowane u kobiet. Możliwe, że różnice obserwowane między płciami w tym zakresie są spowodowane przez działanie testosteronu, który wzmacnia anaboliczny wpływ GH na tkankę mięśniową u mężczyzn [64,178]. Rozprawa nie podejmowała tematu różnic w składzie ciała pomiędzy kobietami a mężczyznami, ale nieodwracalność zmian w zakresie beztłuszczowej masy ciała u mężczyzn z kontrolowaną farmakologicznie akromegalią może tłumaczyć, że wartości FFMI i beztłuszczowej masy ciała w grupie KA były istotnie większe niż w GK i porównywalne do grupy AA.

W grupie AA+KA+WA obserwowano tendencje do dodatnich korelacji pomiędzy stężeniem wisfatyny a stężeniem trójglicerydów i wartością współczynnika Castelli 2, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Sugeruje to, że wisfatyna poprzez wpływ na indukowanie stanu zapalnego i insulinooporności sprzyja rozwojowi zaburzeń lipidowych oraz miażdżycy [85]. Istnieją coraz liczniejsze badania wykazujące zależność pomiędzy stężeniem wisfatyny a zaburzeniami lipidowymi i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, co sprawia, że wisfatyna może być rozpatrywana jako ich potencjalny biomarker [59,186].

We wszystkich grupach pacjentów z akromegalią, niezależnie od przyjętego podziału, wykazano ujemną i istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem GH na czczo a masą ciała. Ponadto w grupach AA+KA+WA oraz AA stwierdzone zostały ujemne i znamienne statystycznie zależności pomiędzy stężeniem GH na czczo a BMI i masą tkanki tłuszczowej. W grupie AA+KA+WA stwierdzono ujemne i istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem GH nadir a procentową zawartością tkanki tłuszczowej, masą tkanki tłuszczowej oraz FMI. W grupie AA+KA+WA wykazano tendencję do ujemnej zależności między IGF-1 a procentową zawartością

tkanki tłuszczowej, ale różnice nie były istotne statystycznie. Dodatnią i istotną statystycznie korelację w grupie AA+KA+WA stwierdzono między stężeniem IGF-1 a FFMI, tendencję do dodatniej korelacji między IGF-1 a beztłuszczową masą ciała. Powyższe zależności są zbliżone do wcześniejszych obserwacji nad składem masy ciała u pacjentów z akromegalią [64,200]. W niniejszym badaniu stężenie GH na czczo i GH nadir korelowały z masą ciała, BMI i parametrami charakteryzującymi tkankę tłuszczową (procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, masa tkanki tłuszczowej oraz FMI), natomiast stężenie IGF-1 wydaje się wykazywać związek z parametrami charakteryzującymi tkankę mięśniową (begtłuszczowa masa ciała, FFMI).

Dodatnią i istotną statystycznie korelację w grupie AA+KA+WA stwierdzono między stężeniem GH nadir a stężeniem trójglicerydów. Potwierdza to wpływ ponadfizjologicznych stężeń GH na występowanie/nasilenie hipertrójglicydemii w aktywnej akromegalii, a także obserwacje opisujące normalizację stężenia trójglicerydów po uzyskaniu biochemicznej kontroli akromegalii [68,179]. Dodatkowo korelacje w grupie AA+KA+WA stwierdzono także pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem trójglicerydów, wartościami wskaźników aterogennych (Castelli 1, Castelli 2, AC oraz API). Ponadto w grupie AA+KA+WA wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem IGF-1 a stężeniem HDL. Wpływ IGF-1 na tkankę tłuszczową jest podobny do działania insuliny, zwiększa wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych przez adipocyty i wątrobę, a także indukuje lipogenezę. Uzyskane zależności dowodzą zatem, iż wpływ IGF-1 na metabolizm tłuszczów jest mniej istotny, a aterogenny profil lipidowy w przebiegu akromegalii wynika z działania GH [68].

5.5 Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ

PPAR- γ pełni rolę kluczowego regulatora adipogenezy, homeostazy energetycznej, metabolizmu lipidów oraz glukozy, kontroluje rozwój reakcji zapalnych, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę. Z uwagi na wpływ na tak wiele istotnych procesów fizjologicznych PPAR- γ jest interesującym celem badań w chorobach metabolicznych i nowotworowych [194]. Liczne badania dowodzą, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu PPAR- γ odgrywają rolę w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów. Najbardziej rozpowszechnione są badania nad polimorfizmem rs1801282. Związek pomiędzy polimorfizmem rs1801282 genu PPAR- γ a rozwojem otyłości, zaburzeń metabolicznych jest obszernie analizowany, a wyniki wielu badań są niejednoznaczne, a nawet sprzeczne [52,84]. Dotychczas nie podejmowano badań nad wpływem polimorfizmu rs1801282 na zaburzenia metaboliczne i skład ciała w akromegalii.

W omawianej pracy uzyskano istotne statystycznie różnice średniego stężenia hemoglobiny glikowanej pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA+KA+WA, a większe wartości odnotowano w podgrupie GC+GG. Ponadto różnice średniego insuliny na czczo, pomiędzy

podgrupamy CC vs GC+GG w grupie AA były na granicy istotności statystycznej, a większe wartości odnotowano w podgrupie GC+GG. Wykazano również istotne statystycznie różnice średniego stężenia insuliny na czczo, a także w zakresie wskaźników HOMA-IR i QUICKI pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie GK. Większe wartości QUICKI odnotowano w podgrupie GC+GG, natomiast większe HOMA-IR oraz stężenie insuliny na czczo występowały w podgrupie CC. Wyniki uzyskane w grupie kontrolnej wykazują, że występowanie allela G wiąże się z mniejszym stężeniem insuliny na czczo i wartością HOMA-IR i większą wartością QUICKI. Sugeruje to, że obecność allela rzadszego łączy się z lepszymi parametrami metabolizmu glukozy, insulinowrażliwości. Jest to obserwacja podobna do wyników licznych badań wykazujących, że obecność allela G działa protekcyjnie na wystąpienie cukrzycy typu 2 [75,117,189]. Natomiast odmienne tendencje można zaobserwować w wynikach pacjentów z akromegalią. W grupie AA+KA+WA wykazano istotnie statystycznie większe średnie stężenie hemoglobiny glikowanej wiązało się z allelem G, w grupie AA stężenie insuliny na czczo było większe również u nosicieli allela rzadszego (różnica na granicy istotności statystycznej). Sugeruje to, że ponadfizjologiczne stężenia GH mogą wpływać odmiennie na aktywność PPAR- γ i powodować, że polimorfizm rs1801282 sprzyja rozwojowi zaburzeń tolerancji glukozy w akromegalii.

Różnice średniej beztłuszczowej masy ciała oraz wskaźnika FFMI pomiędzy podgrupami CC vs GC+GG w grupie AA+KA+WA były istotne statystycznie, a większe wartości zarówno beztłuszczowej masy ciała, jak i FFMI odnotowano w podgrupie GC+GG. Taka obserwacja sugeruje, że obecność allela rzadszego wiąże się z silniejszym działaniem anabolicznym GH. Nieliczne dotychczas prowadzone badania nad wpływem polimorfizmu rs1801282 na skład ciała nie przynoszą jednoznacznych wyników. Część wykazuje związek między występowaniem allela G a przyrostem masy ciała, masy tkanki tłuszczowej i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, ale są też badania wiążące obecność allela rzadszego z mniejszą procentową zawartością tkanki tłuszczowej i większą beztłuszczową masą ciała. Należy zaznaczyć, że obserwacje te dotyczą głównie badań nad otyłością [104,115,143,158]. Ponadto w grupie AA występowanie allela rzadszego wiązało się z większym średnim stężeniem trójglicerydów i mniejszym HDL w porównaniu do homozygot, czyli charakterystycznymi odchyleniami w profilu lipidowym dla aktywnej akromegalii, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Powyższe obserwacje sugerują, że allel G w polimorfizmie PPAR- γ może być rozpatrywany jako czynnik ryzyka zaburzeń metabolicznych w akromegalii. Potrzeba jednak dalszych badań na większych grupach pacjentów, żeby uzyskać silniejsze dowody.

5.6 Polimorfizm rs1801282 PPAR- γ a stężenie wisfatyny

W niniejszej pracy podjęto próbę powiązania polimorfizmu rs1801282 PPAR- γ ze stężeniem wisfatyny w grupie pacjentów z akromegalią. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego stężenia wisfatyny pomiędzy homozygotami (CC) a nosicielami allele rzadszego (GC+GG) w żadnej z badanych grup. Dotychczas jedynym badaniem próbującym wykazać zależność między polimorfizmem rs1801282 PPAR- γ a stężeniem adipokin była praca Grygiel-Górniak i wsp., która w grupie otyłych kobiet po menopauzie również nie wykazała wpływu badanego polimorfizmu na różnice w stężeniu wisfatyny [78]. Przemiawia to za złożonym mechanizmem kontroli wydzielania wisfatyny, w którym PPAR- γ może być tylko jednym z czynników.

5.7 Ograniczenia badania

Niewątpliwie istotnym ograniczeniem niniejszej rozprawy jest fakt, iż oznaczeń wisfatyny dokonano w krążeniu obwodowym. Ze względu na nie w pełni poznany, złożony mechanizm wydzielania wisfatyny, a także wyniki badań ukazujące istotną rolę w sekrecji adipokin przez infiltrujące tkankę tłuszczową komórki układu immunologicznego należy mieć na uwadze, że stężenie wisfatyny w surowicy może nie odzwierciedlać w pełni stanu w obrębie tkanki tłuszczowej [81]. Natomiast w temacie związku pomiędzy ekspresją PPAR- γ a wydzielaniem wisfatyny w literaturze dostępne są nieliczne doniesienia, potwierdzające taką zależność jedynie dla infiltrujących tkankę tłuszczową makrofagów oraz linii komorkowych BeWo [126,208].

Kolejnym ograniczeniem prezentowanego badania jest mała liczebność badanej grupy, w szczególności grupy pacjentów z aktywną akromegalią. Akromegalia należy do chorób rzadkich, częstość jej występowania ocenia się na 40-80 przypadków na milion mieszkańców, przy zachorowalności 3-5 przypadków/milion/rok [43]. Niewielka zachorowalność oraz dostęp do skutecznych metod leczenia (operacyjnego i farmakologicznego) powodują, że grupa pacjentów z aktywną akromegalią jest mniej liczna od grup pacjentów wyleczonych i kontrolowanych farmakologicznie. Należy zwrócić uwagę, iż większość badań nad pacjentami z akromegalią obejmuje zwykle kilkudziesięcioosobowe grupy chorych. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty badana grupa 104 pacjentów jest zatem względnie liczna. Nie zmienia to faktu, że liczebność grupy wpływa niekorzystnie na moc statystyczną, szczególnie w kontekście badań nad polimorfizmem rs1801282 PPAR- γ .

6 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.

7 Piśmiennictwo

1. Aagaard C., Christophersen A.S., Finnerup S., Rosendal C., Gulisano H.A., Ettrup K.S., Vestergaard P., Karmisholt J., Nielsen E.H., Dal J. The prevalence of acromegaly is higher than previously reported: Changes over a three-decade period. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97:773–782.
2. Abdalla M.M.I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World J Clin Cases* 2022;10:10840.
3. Al Abdulsalam E.A., Al Harithy R.N. Visfatin and global histone H3K9me levels in colon cancer. *Ann Med* 2021;53:647.
4. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15:1851–1862.
5. Agrawal N., Ioachimescu A.G. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary* 2020;23:582–594.
6. Akhanli P., Hepşen S., Uçan B., Düğer H., Bostan H., Kizilgül M., Sencar M.E., Çakal E. The evaluation of breast findings detected through different visualisation techniques in acromegaly patients — a retrospective study. *Turkish J Med Sci* 2021;51:3073–3081.
7. Alexopoulou O., Bex M., Kamenicky P., Mvoula A.B., Chanson P., Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary* 2014;17:81–89.
8. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol* 2022;33:6–26.
9. Bala M., Martin J., Kopp A., Hanses F., Buechler C., Schaffler A. In vivo suppression of visfatin by oral glucose uptake: evidence for a novel incretin-like effect by glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2493–2501.
10. Ballav S., Biswas B., Sahu V.K., Ranjan A., Basu S. PPAR- γ partial agonists in disease-fate decision with special reference to Cancer. *Cells* 2022 Oct 13;11(20):3215.
11. Bannigida D.M., Nayak S.B., Vijayaragavan R. Serum visfatin and adiponectin - markers in women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2020;126:283–286.
12. Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):101-22,
13. Bengtsson B., Edén S., Lönn L., Kvist H., Stokland A., Lindstedt G., Bosaeus I., Tölli J., Sjjijstrijm L., Isaksson O.G.P.I. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:309–317.
14. Berryman D.E., List E.O. Growth hormone's effect on adipose tissue: Quality versus Quantity.

Int J Mol Sci 2017 Jul 26;18(8):1621.

15. Berryman D.E., List E.O., Sackmann-Sala L., Lubbers E., Munn R., Kopchick J.J. Growth hormone and adipose tissue: beyond the adipocyte. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:113.
16. Bestepe N., Aydin C., Tam A.A., Ercan K., Ersoy R., Cakir B. Empty sella in a patient with clinical and biochemical diagnosis of acromegaly. *Acta Endocrinol* 2022;18:97–101.
17. Beuschlein F., Strasburger C.J., Siegerstetter V., Moradpour D., Lichter P., Bidlingmaier M., Blum H.E., Reincke M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *2000*;342:1871–1876.
18. Bi T.Q., Che X.M. Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer Biol Ther* 2010;10:119–125.
19. Biswal S., Srinivasan B., Dutta P., Ranjan P., Vaiphei K., Singh R.S., Thingnam S.S. Acromegaly caused by ectopic growth hormone: A rare manifestation of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg* 2008;85:330–332.
20. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:121–124.
21. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:139–143.
22. Bogusławska A., Korbonits M. Genetics of acromegaly and gigantism. *J Clin Med* 2021 Mar 29;10(7):1377.
23. Boguszewski C.L., Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol* 2016;175:147–156.
24. Bolanowski M., Boguszewski C.L., Colao A., Jawiarczyk-Przybyłowska A. Editorial: Health-related complications of acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:496.
25. Bolanowski M., Ruchała M., Zgliczyński W., Kos-Kudła B., Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2019;70:2–18.
26. Bolfi F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:59–71.
27. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:57–74.
28. Borson-Chazot F., Garby L., Raverot G., Claustrat F., Raverot V., Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:497–502.
29. Bułdak R.J., Poloniak R., Kukła M., Żwirska-Korczala K. Visfatin — an enzyme, a cytokine or an adipokine? Biological functions of visfatin in vitro. *Endokrynol Otyłość i Zaburzenia*

Przemiany Mater 2011;7:1.

30. Caballero B. Humans against Obesity: Who will win? *Adv Nutr* 2019;10:4–9.
31. Carbone F., Liberale L., Bonaventura A., Vecchié A., Casula M., Cea M., Monacelli F., Caffa I., Bruzzone S., Montecucco F., Nencioni A. Regulation and function of extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin. *Compr Physiol* 2017;7:603–621.
32. Carmichael J.D., Bonert V.S., Nuño M., Ly D., Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1825.
33. Caron P., Brue T., Raverot G., Tabarin A., Cailleux A., Delemer B., Renoult P.P., Houchard A., Elaraki F., Chanson P. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* 2019;63:120.
34. Carroll P.V., Joshi M.N. (2022) Acromegaly. *Endotext* 2022 Sep 7
35. Chandra V., Huang P., Hamuro Y., Raghuram S., Wang Y., Burris T.P., Rastinejad F. Structure of the intact PPAR- γ -RXR- α nuclear receptor complex on DNA. *Nature* 2008;456:350.
36. Chang Y.H., Chang D.M., Lin K.C., Shin S.J., Lee Y.J. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:515–527.
37. Chanson P., Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:17.
38. Chiloiro S., Bianchi A., Giampietro A., Pontecorvi A., Raverot G., Marinis L.D. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or pegvisomant? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36.
39. Ciresi A., Amato M.C., Pizzolanti G., Giordano C. Serum visfatin levels in acromegaly: Correlation with disease activity and metabolic alterations. *Growth Horm IGF Res* 2015;25:240–246.
40. Colao A., Auriemma R.S., Savastano S., Galdiero M., Grasso L.F.S., Lombardi G., Pivonello R. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: A 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2907–2914.
41. Corrêa L.L., Lima G.A.B., Paiva H.B. d. M., Silva C.M.D.S., Cavallieri S.A., Miranda L.C.D. d., Gadelha M.R. Prostate cancer and acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:963–968.
42. Cozzolino A., Feola T., Simonelli I., Puliani G., Hasenmajer V., Minnetti M., Giannetta E., Gianfrilli D., Pasqualetti P., Lenzi A., Isidori A.M. Metabolic complications in acromegaly after neurosurgery: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2020;183:597–606.
43. Crisafulli S., Luxi N., Sultana J., Fontana A., Spagnolo F., Giuffrida G., Ferrà F., Gianfrilli

- D., Cozzolino A., De Martino M.C., Gatto F., Barone-Adesi F., Cannavò S., Trifirò G. epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2021;185:251–263.
44. Dahl T.B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu Rev Nutr* 2012;32:229–243.
45. Dakroub A., Nasser S.A., Younis N., Bhagani H., Al-Dhaheri Y., Pintus G., Eid A.A., El-Yazbi A.F., Eid A.H. Visfatin: A possible role in cardiovasculo-metabolic disorders. *Cells* 2020 Nov 9;9(11):2444.
46. Dakroub A., Nasser S.A., Kobeissy F., Yassine H.M., Orekhov A., Sharifi-Rad J., Iratni R., El-Yazbi A.F., Eid A.H. Visfatin: An emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *J Cell Physiol* 2021;236:6282–6296.
47. Daly A.F., Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:19–25.
48. Daya R., Seedat F., Purbhoo K., Bulbulia S., Bayat Z. Acromegaly with empty sella syndrome. *Endocrinol diabetes Metab case reports* 2021 Jul 1;2021:21-0049.
49. Díez J.J., Sangiao-Alvarellos S., Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci* 2018 Mar 17;19(3):893.
50. Doga M., Bonadonna S., Burattin A., Giustina A. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2001;12 Suppl 2:89-94.
51. Donato J., Wasinski F., Furigo I.C., Metzger M., Frazão R. Central regulation of metabolism by growth hormone. *Cells* 2021;10:1–14.
52. Dong C., Zhou H., Shen C., Yu L.-G., Ding Y., Zhang Y.-H., Guo Z.-R. Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2015;6:654.
53. Dworakowska D., Grossman A.B. Colonic cancer and acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:390.
54. Erdem G., Dogru T., Tasci I., Bozoglu E., Muhsiroglu O., Tapan S., Ercin C.N., Sonmez A. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:214–218.
55. Ershadinia N., Tritos N.A. Diagnosis and treatment of acromegaly: An update. *Mayo Clin Proc* 2022;97:333–346.

56. Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., Najib J., Laville M., Fruchart J.C., Deeb S., Vidal-Puig A., Flier J., Briggs M.R., Staels B., Vidal H., Auwerx J. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *J Biol Chem* 1997;272:18779–18789.
57. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–919.
58. Ferrau F., Albani A., Ciresi A., Giordano C., Cannavò S. Diabetes secondary to acromegaly: physiopathology, clinical features and effects of treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:358.
59. Filippatos T.D., Tsimihodimos V., Derdemezis C.S., Gazi I.F., Saougos V., Mikhailidis D.P., Tselepis A.D., Elisaf M.S. Increased plasma visfatin concentration is a marker of an atherogenic metabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:330–336.
60. Fleseriu M., Langlois F., Suarez G.M. Updates in rare and not-so-rare complications of acromegaly: focus on respiratory function and quality of life in acromegaly. *F1000Res*. 2020 Jul 29;9:F1000 Faculty Rev-791.
61. Fougner S.L., Bollerslev J., Svartberg J., Øksnes M., Cooper J., Carlsen S.M. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2014;171:229–235.
62. Francisco V., Sanz M.J., Real J.T., Marques P., Capuozzo M., Ait Eldjoudi D., Gualillo O. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: Are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets? *Biology (Basel)* 2022;11:1237.
63. Franck S.E., Muhammad A., van der Lely A.J., Neggers S.J.C.M.M. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine* 2016;52:206.
64. Freda P.U. The acromegaly lipodystrophy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Sep 13;13:933039.
65. Freda P.U., Shen W., Heymsfield S.B., Reyes-Vidal C.M., Geer E.B., Bruce J.N., Gallagher D. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor 1 excess due to acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2334.
66. Frühbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008;456:1–22.
67. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramatsu R, Matsuzawa Y., Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin.

Science 2005;307:426–430.

68. Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update. *Endocr Rev* 2019;40:268–332.
69. Ghazi A.A., Amirbaigloo A., Dezfooli A.A., Saadat N., Ghazi S., Pourafkari M., Tirgari F., Dhall D., Bannykh S., Melmed S., Cooper O. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine* 2013;43:293.
70. Giralt M., Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013;154:2992–3000.
71. Giustina A., Barkan A., Beckers A., Biermasz N., Biller B.M.K., Boguszewski C., Bolanowski M., Bonert V., Bronstein M.D., Casanueva F.F., Clemmons D., Colao A., Ferone D., Fleseriu M., Frara S., Gadelha M.R., Ghigo E., Gurnell M., Heaney A.P., Ho K., Ioachimescu A., Katznelson L., Kelestimur F., Kopchick J., Krsek M., Lamberts S., Losa M., Luger A., Maffei P., Marazuela M., Mazziotti G., Mercado M., Mortini P., Neggers S., Pereira A.M., Petersenn S., Puig-Domingo M., Salvatori R., Shimon I., Strasburger C., Tsagarakis S., van der Lely A.J., Wass J., Zatelli M.C., Melmed S. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:937–946.
72. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., Ben-Shlomo A., Biermasz N., Biller B., Boguszewski C., Bolanowski M., Bollerslev J., Bonert V., Bronstein M.D., Buchfelder M., Casanueva F., Chanson P., Clemmons D., Fleseriu M., Formenti A.M., Freda P., Gadelha M., Geer E., Gurnell M., Heaney A.P., Ho K.K.Y., Ioachimescu A.G., Lamberts S., Laws E., Losa M., Maffei P., Mamelak A., Mercado M., Molitch M., Mortini P., Pereira A.M., Petersenn S., Post K., Puig-Domingo M., Salvatori R., Samson S.L., Shimon I., Strasburger C., Swearingen B., Trainer P., Vance M.L., Wass J., Wierman M.E., Yuen K.C.J., Zatelli M.C., Melmed S. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:667–678.
73. Giustina A., Mazziotti G., Torri V., Spinello M., Floriani I., Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One* 2012;7(5):e36411.
74. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: Fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts* 2017;10:207.
75. Gouda H.N., Sagoo G.S., Harding A.H., Yates J., Sandhu M.S., Higgins J.P.T. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:645.
76. Grasso L.F.S., Auriemma R.S., Pivonello R., Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1213–1226.

77. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J* 2014;13:17.
78. Grygiel-Górniak B., Kaczmarek E., Mosor M., Przysławski J., Bogacz A. Genetic background, adipocytokines, and metabolic disorders in postmenopausal overweight and obese women. *Biochem Genet* 2016;54:636.
79. Guerrero-Pérez F., Fajardo C., Torres Vela E., Giménez-Palop O., Lisbona Gil A., Martín T., González N., Díez J.J., Iglesias P., Robledo M., Villabona C. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med* 2019;69:14–19.
80. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:367.
81. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res* 2017;113:1009.
82. Hall J.A., Ramachandran D., Roh H.C., DiSpirito J.R., Belchior T., Zushin P.J.H., Palmer C., Hong S., Mina A.I., Liu B., Deng Z., Aryal P., Jacobs C., Tenen D., Brown C.W., Charles J.F., Shulman G.I., Kahn B.B., Tsai L.T.Y., Rosen E.D., Spiegelman B.M., Banks A.S. Obesity-linked PPAR γ S273 phosphorylation promotes insulin resistance through growth differentiation factor 3. *Cell Metab* 2020;32:665.
83. Hannon M.J., Barkan A.L., Drake W.M. The role of radiotherapy in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:42–49.
84. Hashemian L., Sarhangi N., Afshari M., Aghaei Meybodi H.R., Hasanzad M. The role of the PPAR γ (Pro12Ala) common genetic variant on type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord* 2021;20:1385.
85. Heo Y.J., Choi S.E., Jeon J.Y., Han S.J., Kim D.J., Kang Y., Lee K.W., Kim H.J. Visfatin induces inflammation and insulin resistance via the NF- κ B and STAT3 signaling pathways in hepatocytes. *J Diabetes Res* 2019 Jul 17;2019:4021623.
86. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89–95.
87. Holdaway I.M., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29–41.
88. Hozumi K., Fukuoka H., Otake Y., Takeuchi T., Uehara T., Sato T., Inoshita N., Yoshida K., Matsumoto R., Bando H., Hirota Y., Iguchi G., Taniguchi M., Otsuki N., Nishigori C., Kosaki K., Hasegawa T., Ogawa W., Takahashi Y. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1. *Endocr J* 2019;66:853–857.
89. Ilhan N., Susam S., Canpolat O., Belhan O. The emerging role of leptin, adiponectin and visfatin in ischemic/hemorrhagic stroke. *Br J Neurosurg* 2019;33:504–507.

90. Inacio I., Fonseca L., Amado A., Benido V., Ribeiro I., Dores J., Amaral C., Cardoso M.H. Characteristics and treatment outcomes of micromegaly - acromegaly with apparently normal basal GH: A retrospective study and literature review. *Endocr Regul* 2022;56:87–94.
91. Ismaiel A., Leucuta D.C., Popa S.L., Dumitrascu D.L. Serum visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:3029.
92. Jawiarczyk-Przybyłowska A., Halupczok-Żyła J., Syrycka J., Zembska A., Kuliczowska-Płaksej J., Bolanowski M. Trabecular bone score and osteoprotegerin as useful tools in the assessment of bone deterioration in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Apr 21;13:862845.
93. Jiang Y.K., Deng H.Y., Qiao Z.Y., Gong F.X. Visfatin level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem* 2021;127:468–478.
94. Kaldrymidis D., Papadakis G., Tsakonas G., Kaldrymidis P., Flaskas T., Seretis A., Pantazi E., Kostoglou-Athanassiou I., Peppas M., Roussou P., Diamanti-Kandarakis E. High incidence of thyroid cancer among patients with acromegaly. *J BUON* 2016;21:989–993.
95. Kałużny M., Polowczyk B., Bładowska J., Kubicka E., Bidlingmaier M., Bolanowski M. Acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by lung carcinoid. *Polish Arch Intern Med* 2020;130:685–687.
96. Kamenický P., Maione L., Chanson P. Cardiovascular complications of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82:206–209.
97. Kasuki L., Da P., Rocha S., Lambach E.B., Gadelha M.R. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:630–637.
98. Kasuki L., Maia B., Gadelha M.R. Acromegaly and colorectal neoplasm: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Jun 20;13:924952.
99. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary* 2009;12:136–142.
100. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548–2556.
101. Killinger Z., Payer J., Lazúrová I., Imrich R., Homérová Z., Kužma M., Rovenský J. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:713–720.
102. Kim B., Jang H.N., Chae K.S., Shin H.S., Kim Y.H., Kim S.J., Seong M.W., Kim J.H. A novel missense PRKAR1A variant causes Carney complex. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 2022;37:810–815.
103. Kim J., Hwang Y.A., Park Y.W., Moon J.H., Kim E.H., Hong J.W., Lee E.J., Ku C.R. Revisiting growth hormone nadir cut-offs for remission in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2022;186:657–665.

104. Kim K.S., Choi S.M., Shin S.U., Yang H.S., Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004;53:1538–1543.
105. Kim M.K., Lee J.H., Kim H., Park S.J., Kim S.H., Kang G.B., Lee Y.S., Kim J.B., Kim K.K., Suh S.W., Eom S.H. Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *J Mol Biol* 2006;362:66–77.
106. Koivikko M., Ebeling T., Mäkinen M., Leppäluoto J., Raappana A., Ahtiainen P., Salmela P. Acromegaly caused by a GHRH-producing pancreatic neuroendocrine tumor: a rare manifestation of MEN1 syndrome. *Endocrinol diabetes Metab case reports* 2022 Feb 1;2022:21-0079.
107. Kong X., Gong S., Su L., Howard N., Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBioMedicine* 2018;27:94.
108. Kong Y., Kong X., He C., Liu C., Wang L., Su L., Gao J., Guo Q., Cheng R. Constructing an automatic diagnosis and severity-classification model for acromegaly using facial photographs by deep learning. *J Hematol Oncol* 2020 Jul 3;13(1):88.
109. Kopchick J.J., Berryman D.E., Puri V., Lee K.Y., Jorgensen J.O.L. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:135.
110. Kruzliak P., Haley A.P., Starcevic J.N., Gaspar L., Petrovic D. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (rs1801282) and its coactivator-1 (rs8192673) are associated with obesity indexes in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:42.
111. Kyriakakis N., Trouillas J., Dang M.N., Lynch J., Belchetz P., Korbonits M., Murray R.D. Diagnostic challenges and management of a patient with acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion from a bronchial carcinoid tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2017:16-0104.
112. Laganà A.S., Vitale S.G., Nigro A., Sofo V., Salmeri F.M., Rossetti P., Rapisarda A.M.C., La Vignera S., Condorelli R.A., Rizzo G., Buscema M. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17:999.
113. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A.H., Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017;20:4–9.
114. Li D., Zhang F., Zhang X., Xue C., Namwanje M., Fan L., Reilly M.P., Hu F., Qiang L. Distinct functions of PPAR γ isoforms in regulating adipocyte plasticity. *Biochem Biophys Res*

Commun 2016;481:132.

115. Li S., He C., Nie H., Pang Q., Wang R., Zeng Z., Song Y. G allele of the rs1801282 polymorphism in PPAR γ gene confers an increased risk of obesity and hypercholesterolemia, while T allele of the rs3856806 polymorphism displays a protective role against dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Jun 29;13:919087.
116. Liang Z., Wu Y., Xu J., Fang Q., Chen D. Correlations of serum visfatin and metabolisms of glucose and lipid in women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016;7:247.
117. Lin P.C., Chou P.L., Wung S.F. Geographic diversity in genotype frequencies and meta-analysis of the association between rs1801282 polymorphisms and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:15–23.
118. Liu H., Bravata D.M., Olkin I., Friedlander A., Liu V., Roberts B., Bendavid E., Saynina O., Salpeter S.R., Garber A.M., Hoffman A.R. Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern Med* 2008;148:747–758.
119. Lugo G., Pena L., Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012;540398.
120. Lv Q., Wang Y., Wang W., Wang L., Zhou X. Effect of pioglitazone on visfatin expression in 3T3-L1 adipocytes and SD rats. *Endocr Res* 2009;34:130–141.
121. Maffei P., Dassie F., Wennberg A., Parolin M., Vettor R. The endothelium in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:437.
122. Manahan M.A., Dackiw A.P.B., Ball D.W., Zeiger M.A. Unusual case of metastatic neuroendocrine tumor. *Endocr Pract* 2007;13:72–76.
123. Marcelin G., Gautier E.L., Clement K. Adipose tissue fibrosis in obesity: Etiology and challenges. *Annu Rev Physiol* 2022;84:135–155.
124. Van Marken Lichtenbelt W. Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:547–552.
125. Mastalerz-Migas A., Czupryniak L., Fabian W., Kłoda K., Kowalska I., Ledwoch J., Małeck M., Strojek K., Tomasik T., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Wytyczne rozpoznawania i leczenia cukrzycy dla lekarzy rodzinnych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Lek POZ* 2022;8:229–252
126. Mayi T.H., Duhem C., Copin C., Bouhleb M.A., Rigamonti E., Pattou F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Visfatin is induced by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human macrophages. *Febs J* 2010;277:3308.
127. Mazziotti G., Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary* 2010;13:60–67.

128. Mazziotti G., Lania A.G.A., Canalis E. Management of endocrine disease: Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol* 2019;181:45-56.
129. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009;119:3189.
130. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020;382:937–950.
131. Mirza A.Z., Althagafi I.I., Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem* 2019;166:502–513.
132. Mitsuya K., Nakasu Y., Nioka H., Nakasu S. Ectopic growth hormone-releasing adenoma in the cavernous sinus-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:380–385.
133. Mizera Ł., Elbaum M., Daroszewski J., Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol* 2018;14:365.
134. Murawska-Ciałowicz E. Adipose tissue - morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2017;71:466–484.
135. Nachtigall L.B., Guarda F.J., Lines K.E., Ghajar A., Dichtel L., Mumbach G., Zhao W., Zhang X., Tritos N.A., Swearingen B., Miller K.K., Thakker R.V. Clinical MEN-1 among a large cohort of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Jun 1;105(6):e2271–81.
136. Nourbakhsh M., Nourbakhsh M., Gholinejad Z., Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:183–188.
137. Ogedegbe O.J., Cheema A.Y., Khan M.A., Junaid S.Z.S., Erebo J.K., Ayirebi-Acquah E., Okpara J., Bofah D., Okon J.G., Munir M., Alugba G., Ezekiel A., Okun O., Ojo T.K., Mejulu E.O., Jimoh A. A comprehensive review of four clinical practice guidelines of acromegaly. *Cureus* 2022 Sep 3;14(9):e28722.
138. Oikonomou E.K., Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:83–99.
139. Olarescu N.C., Ueland T., Lekva T., Dahl T.B., Halvorsen B., Aukrust P., Bollerslev J. Adipocytes as a source of increased circulating levels of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin in active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1355–1362.
140. Oldfield E.H., Jane J.A., Thorner M.O., Pledger C.L., Sheehan J.P., Vance M.L. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *J Neurosurg* 2017;126:1959–1966.
141. Ozkaya M., Sayiner Z.A., Kiran G., Gul K., Erkutlu I., Elboga U. Ectopic acromegaly due to a growth hormone-secreting neuroendocrine-differentiated tumor developed from ovarian mature cystic teratoma. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:491–493.
142. Parolin M., Dassie F., Martini C., Mioni R., Russo L., Fallo F., Rossato M., Vettor R., Maffei

- P., Pagano C. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2018;21:653–662.
143. Pihlajamäki J., Vanhala M., Vanhala P., Laakso M. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene regulates weight from birth to adulthood. *Obes Res* 2004;12:187–190.
 144. Piskinpasa H., Okuturlar Y., Dogansen S.C., Akdeniz Y.S., Esen A., Sadri S., Pirhan O., Gemici A.A., Serin S.O., Gedikbasl A., Adas M., Mert M. Visfatin levels may be an early marker of atherosclerosis in patients with acromegaly. *Horm Metab Res* 2019;51:649–654.
 145. Prencipe N., Floriani I., Guaraldi F., Di Giacomo S.V., Cannavo S., Arnaldi G., Berton A., Torri V., Spinello M., Arvat E., Ghigo E., Grottoli S. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:380–385.
 146. Puglisi S., Terzolo M. Hypertension and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:779–793.
 147. Radzicka S., Pietryga M., Iciek R., Brazert J. The role of visfatin in pathogenesis of gestational diabetes (GDM). *Ginekol Pol* 2018;89:518–521.
 148. Ramírez C., Hernández-Ramirez L.C., Espinosa-De-Los-Monteros A.L., Franco J.M., Guinto G., Mercado M. Ectopic acromegaly due to a GH-secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013 Oct 12;6:4116.
 149. Rasul F.T., Jaunmuktane Z., Khan A.A., Phadke R., Powell M. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:141–146.
 150. Ratku B., Sebestyén V., Erdei A., Nagy E.V., Szabó Z., Somodi S. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary* 2022;25:211.
 151. Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41:211.
 152. Reka A.K., Goswami M.T., Krishnapuram R., Standiford T.J., Keshamouni V.G. Molecular cross-regulation between PPAR- γ and other signaling pathways: Implications for lung cancer therapy. *Lung Cancer* 2011;72:154.
 153. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet (London, England)* 2004;363:1346–1353.
 154. Revollo J.R., Körner A., Mills K.F., Satoh A., Wang T., Garten A., Dasgupta B., Sasaki Y., Wolberger C., Townsend R.R., Milbrandt J., Kiess W., Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates

- insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6:363–375.
155. Reyes-Farias M., Fos-Domenech J., Serra D., Herrero L., Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol* 2021;192:114723.
 156. Reyes-Vidal C.M., Mojahed H., Shen W., Jin Z., Arias-Mendoza F., Fernandez J.C., Gallagher D., Bruce J.N., Post K.D., Freda P.U. Adipose tissue redistribution and ectopic lipid deposition in active acromegaly and effects of surgical treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2946–2955.
 157. Riccio L., Donofrio C.A., Tomacelli G., De Blasi R., Melatini A. Ectopic GH-secreting pituitary adenoma of the clivus: systematic literature review of a challenging tumour. *Pituitary* 2020;23:457–466.
 158. Rodrigues A.P.S., Rosa L.P.S., Silveira E.A. PPARG2 Pro12Ala polymorphism influences body composition changes in severely obese patients consuming extra virgin olive oil: a randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2018;15:1–13.
 159. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., Margantinis G., Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3484–3489.
 160. Romacho T., Sánchez-Ferrer C.F., Peiró C. Visfatin/Nampt: An adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013;2013:946427.
 161. Saddi-Rosa P., Oliveira C.S., Giuffrida F.M., Reis A.F. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:21.
 162. Salenave S., Boyce A.M., Collins M.T., Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1955–1969.
 163. El Samahi M.H., Ismail N.A., Matter R.M., Selim A., Ibrahim A.A., Nabih W. Study of visfatin level in type 1 diabetic children and adolescents. *Open access Maced J Med Sci* 2017;5:299–304.
 164. Samal B., Sun Y., Stearns G., Xie C., Suggs S., McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431.
 165. Sandeep S., Velmurugan K., Deepa R., Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007;56:565–570.
 166. Sansur C.A., Oldfield E.H. Pituitary carcinoma. *Semin Oncol* 2010;37:591–593.
 167. Sarkar S., Chacko A. Surgery for acromegaly. *Neurol India* 2020;68:44–51.
 168. Sharma M.D., Nguyen A.V., Brown S., Robbins R.J. Cardiovascular disease in acromegaly. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2017;13:64.

169. Sharma R., Luong Q., Sharma V.M., Harberson M., Harper B., Colborn A., Berryman D.E., Jessen N., Jørgensen J.O.L., Kopchick J.J., Puri V., Lee K.Y. Growth hormone controls lipolysis by regulation of FSP27 expression. *J Endocrinol* 2018;239:289.
170. Sharma V.M., Vestergaard E.T., Jessen N., Kolind-Thomsen P., Nellemann B., Nielsen T.S., Vendelbo M.H., Møller N., Sharma R., Lee K.Y., Kopchick J.J., Jørgensen J.O.L., Puri V. Growth hormone acts along the PPAR γ -FSP27 axis to stimulate lipolysis in human adipocytes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2019;316:34.
171. Silva R.S.B. da, Persuhn D.C., Barbosa F.K.L., Souza M.F. de, Sena K. de F., Costa M. da S., Franca G.A.M., de Assis C.S., Cardoso G.A., Silva A.S. Relationship of the Pro12Ala polymorphism on the PPAR γ 2 gene with the body composition of practitioners of cyclic exercises. *Front Physiol* 2020;11:633721.
172. Škop V., Kontrová K., Zídek V., Pravenec M., Kazdová L., Mikulík K., Sajdok J., Zídková J. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res* 2010;59:615–618.
173. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol Otyłość i Zaburzenia Przemiany Mater* 2005;1:21–29
174. Sokołowska M., Kowalski M., Pawliczak R. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów-g (PPAR- γ) oraz ich rola w immunoregulacji i kontroli reakcji zapalnej. *Postepy Hig Med Dosw* 2005;59:472–84
175. Sommer G., Garten A., Petzold S., Beck-Sickinger A.G., Blüher M., Stumvoll M., Fasshauer M. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:13–23.
176. Song Y., Li S., He C. PPAR γ gene polymorphisms, metabolic disorders, and coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med* 2022 Mar 23;9:808929.
177. Sucunza Alfonso N., Barahona M.J., Resmini E., Fernández-Real J.M., Ricart W., Farrerons J., Rodríguez Espinosa J., Marin A.M., Puig T., Webb S.M. A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3889–3896.
178. Sucunza N., Barahona M.J., Resmini E., Fernández-Real J.M., Farrerons J., Lluch P., Puig T., Wägner A.M., Ricart W., Webb S.M. Gender dimorphism in body composition abnormalities in acromegaly: males are more affected than females. *Eur J Endocrinol* 2008;159:773–779.
179. Szczepanek-Parulska E., Sokołowski J., Dmowska D., Klimek J., Stasikowski T., Zdebski P., Olejarz M., Gac A., Bartecki M., Ruchała M. Lipid profile abnormalities associated with endocrine disorders. *Endokrynol Pol* 2022;73:863–871.
180. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A., Szybiński Z., Huszno B. Insulin

resistance indices in population-based study and their predictive value in defining metabolic syndrome. *Przeegl Epidemiol* 2005;59:743–751.

181. Szymański F.M., Barylski M., Cybulska B., Wożakowska-Kapłon B., Krasieński Z., Mamcarz A., Widecka K., Płatek A.E., Dudek D., Mickiewicz A., Kobayashi A., Dzida G., Grajek S., Welnicki M., Zubilewicz T., Ufnal M., Hering D., Mizia-Stec K., Kasprzak J.D., Koziński M., Imiela J., Narkiewicz K., Gorczyca I., Postuła M., Jaguszewski M.J., Filipiak K.J. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopotcka: Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Chor Serca i Naczyń* 2018;15.
182. Teramoto S., Tange Y., Ishii H., Goto H., Ogino I., Arai H. Mixed gangliocytoma-pituitary adenoma containing GH and GHRH co-secreting adenoma cells. *Endocrinol diabetes Metab case reports* 2019 Oct 3;2019:19-0099.
183. Terzolo M., Puglisi S., Reimondo G., Dimopoulou C., Stalla G.K. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol* 2020;183:1–13.
184. Toruner F., Altinova A.E., Bukan N., Arslan E., Akbay E., Ersoy R., Arslan M. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009;72:33–37.
185. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013;93:1–21.
186. Tsouma I., Kouskouni E., Demeridou S., Boutsikou M., Hassiakos D., Chasiakou A., Hassiakou S., Baka S. Correlation of visfatin levels and lipoprotein lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovarian stimulation. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:516–519.
187. Tyagi S., Gupta P., Saini A., Kaushal C., Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2:236.
188. Tykarski A., Filipiak K.J., Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., Ostalska-Nowicka D., Widecka K., Kostka-Jeziorny K., Adamczak M., Buraczewska M., Szczepaniak-Chichel L., Chrostowska M., Czarnecka D., Dobrowolski P., Dzida G., Gaciong Z., Gąsowski J., Grodzicki T., Hering D., Wożakowska-Kapłon B., Kosiński P., Begier-Krasieńska B., Krekora J., Manitius J., Myśliwiec M., Niemirska A., Niklas A., Obrycki Ł., Olszanecka A., Prokurat S., Brzezińska-Rajszyz G., Rajzer M., Stolarz-Skrzypek K., Szadkowska A., Szymański F.M., Szyndler A., Więcek A., Wizner B., Wolf J., Zdrojewski T. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Prakt* 2019;5:1–

189. Radha V., Vimalaswaran K.S., Babu H.N., Abate N., Chandalia M., Satija P., Grundy S.M., Ghosh S., Majumder P.P., Deepa R., Rao S.M., Mohan V. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes Care* 2006;29:1046–1051.
190. Vekaria S., Chen F., Zan E., William C., Sen C., Lebowitz R., Zagzag D., Warren F.A., Brandler T.C., Agrawal N. Growth hormone secreting pituitary carcinomas: Case report and review of literature. *Growth Horm IGF Res* 2021;60–61.
191. Vila G., Jørgensen J.O.L., Luger A., Stalla G.K. Insulin resistance in patients with acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:509.
192. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., Lyra R., Naves L.A. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2016;20:22–32.
193. Vouzouneraki K., Esposito D., Mukka S., Granfeldt D., Ragnarsson O., Dahlqvist P., Olsson D.S. Carpal tunnel syndrome in acromegaly: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2021;184:209–216.
194. Wang S., Lin Y., Gao L., Yang Z., Lin J., Ren S., Li F., Chen J., Wang Z., Dong Z., Sun P., Wu B. PPAR- γ integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of Bmal1. *Theranostics* 2022;12:1589.
195. Wang T., Xu J., Yu X., Yang R., Han Z.C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:1–14.
196. Wang Y.Y., Hung A.C., Lo S., Yuan S.S.F. Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Lett* 2021;498:229–239.
197. Watts E.L., Goldacre R., Key T.J., Allen N.E., Travis R.C., Perez-Cornago A. Hormone-related diseases and prostate cancer: An English national record linkage study. *Int J cancer* 2020;147:803–810.
198. Weiss D.E., Vogel H., Lopes M.B.S., Chang S.D., Katznelson L. Ectopic acromegaly due to a pancreatic neuroendocrine tumor producing growth hormone-releasing hormone. *Endocr Pract* 2011;17:79–84.
199. Wolinski K., Czarnywojtek A., Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2014 Feb 14;9(2):e88787.
200. Wolters T.L.C., Netea M.G., Riksen N.P., Hermus A.R.M.M., Netea-Maier R.T. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:547.

201. Wondmkun Y.T. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2020;13:3611.
202. Yamamoto M., Takahashi Y. Genetic and epigenetic pathogenesis of acromegaly. *Cancers (Basel)* 2022;14.
203. Yang C., Li G., Jiang S., Bao X., Wang R. Preoperative somatostatin analogues in patients with newly-diagnosed acromegaly: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Sci Rep* 2019 Oct 1;9(1):14070.
204. Yang F.G., Zhang Z.W., Xin D.Q., Shi C.J., Wu J.P., Guo Y.L., Guan Y.F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands induce cell cycle arrest and apoptosis in human renal carcinoma cell lines. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:753–761.
205. Yoon J.H., Choi W., Park J.Y., Hong A.R., Kim S.S., Kim H.K., Kang H.C. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2021 Aug 30;21(1):177.
206. Yu P.L., Wang C., Li W., Zhang F.X. Visfatin level and the risk of hypertension and cerebrovascular accident: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2019;51:220–229.
207. Zendran I., Gut G., Kałużny M., Zawadzka K., Bolanowski M. Acromegaly caused by ectopic growth hormone releasing hormone secretion: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Jun 9;13:867965.
208. Zhang Y., Huo Y., He W., Liu S., Li H., Li L. Visfatin is regulated by interleukin-6 and affected by the PPAR- γ pathway in BeWo cells. *Mol Med Rep* 2019;19:400.
209. Zhao Q., Long Y., Cheng W., Huang Y., Li J., Li Y., Li X., Guo X., Li Y., Li G., Gong K., Zhang J. Visfatin inhibits colon cancer cell apoptosis and decreases chemosensitivity to 5-FU by promoting the SDF-1/CXCR4/Akt axis. *Int J Oncol* 2022;60:75.

8 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.

Material 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 znamiennej 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

9 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