

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Marcin Kałużny<sup>1</sup>, Joanna Stankiewicz-Olczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu  
<sup>2</sup>Poradnia Endokrynologiczna Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie

# Stężenia rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sICAM-1) i E-selektyny u chorych na akromegalię. Doniesienie wstępne

Concentrations of soluble intercellular adhesive molecule-1 (sICAM-1) and E-selectin in patients suffering from acromegaly. Preliminary report

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 2, s. 39–42

## STRESZCZENIE

WSTĘP. Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) przez gruczolaka przysadki z czym wiąże się zwiększona zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. W przypadku tych ostatnich istotną rolę przypisuje się zaburzeniom czynności śródbłonna. Stężenia w surowicy rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sICAM-1, *intercellular adhesive molecule-1*) i E-selektyny mogą odzwierciedlać zaburzenia czynności śródbłonna. Celem niniejszej pracy była ocena stężeń sICAM-1 i sE-selektyny w surowicy u chorych na akromegalię w różnych stadiach choroby.

MATERIAŁ I METODY. Stężenia w surowicy sICAM-1 i sE-selektyny zbadano za pomocą metody ELISA u 18 chorych na czynną akromegalię i 14 wyleczonych z akromegalii.

WYNIKI. Między grupami chorych na akromegalię nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń sICAM-1 i sE-selektyny. Nie wykazano zależności między badanymi wskaźnikami funkcji śródbłonna a wynikami badań hormonalnych (GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 [IGF-1, *insulinlike growth factor-1*]).

WNIOSEK. Stężenia w surowicy molekuł adhezyjnych będących pośrednimi wykładnikami dysfunkcji śródbłonna (sICAM-1 i sE-selektyna) nie różnicują chorych z czynną akromegalię i chorych po skutecznym wyleczeniu tej choroby.

**Słowa kluczowe:** akromegalia, sICAM-1, sE-selektyna, śródbłonek

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

tel.: 071 784 27 40, faks: 071 327 09 57

e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Copyright © 2006 Via Medica

Nadesłano: 17.05.2006 Przyjęto do druku: 21.06.2006

Praca częściowo zrealizowana w ramach grantu uczelnianego nr 1075

## ABSTRACT

INTRODUCTION. Acromegaly is a rare disease caused by excessive growth hormone (GH) secretion from pituitary adenoma which is accompanied by increased morbidity and mortality due to cardiovascular diseases. Important role of endothelium dysfunction is suggested. Serum concentrations of soluble intercellular adhesive molecule-1 (sICAM-1) and E-selectin might reflect endothelial

dysfunctions. The aim of the study was to assess serum concentrations of sICAM-1 and sE-selectin in patients with acromegaly in various stages of the disease.

**MATERIAL AND METHODS.** Serum concentrations of sICAM-1 and sE-selectin using ELISA were analyzed in 18 patients with active acromegaly and 14 ones cured from the disease.

**RESULTS.** No differences in sICAM-1 and sE-selectin levels between

groups of patients studied were shown. No correlations between endothelial function markers and hormonal results (GH, IGF-1) were observed.

**CONCLUSION.** Serum concentrations of adhesive molecules reflecting endothelial dysfunction (sICAM-1 and sE-selectin) do not differentiate patients with active acromegaly from cured patients.

**Key words:** acromegaly, sICAM-1, sE-selectin, endothelium

## Wstęp

Akromegalia jest rzadką chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) przez gruczolaka przysadki. Hormon wzrostu i jego obwodowy mediator — insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1, *insulinlike growth factor-1*) powodują wiele niekorzystnych następstw metabolicznych. Należą do nich także zmiany w układzie sercowo-naczyniowym związane z przewlekłą niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym i arytmia. Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zwiększonej śmiertelności wśród chorych na akromegalię [1, 2]. Z badań epidemiologicznych wynika, że połowa pacjentów z akromegalią umiera przed 60. rokiem życia. W przypadku braku lub nieskutecznego leczenia śmiertelność w tej chorobie jest 2 razy większa niż w populacji ogólnej [3, 4].

W związku z powyższym istotnym elementem postępowania z chorymi na akromegalię stała się ocena ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia. Do od dawna uznanych czynników ryzyka należą nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowy profil lipidowy, otyłość oraz palenie tytoniu. W wielu badaniach wykazano istotną rolę śródbłonna naczyń, którego dysfunkcję obserwowano u chorych z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi [5–7]. Zainteresowanie badaczy skupia się na wielu związkach, takich jak naczyniowa cząsteczka adhezyjna (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*), międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (ICAM, *intercellular adhesion molecule*), endotelina 1 (E-1), cząsteczka trombomoduliny (TM, *thrombomodulin*), E-selektyna (antygen z grupy HLA — CD62E, ELAM-1, *endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*), cytokiny na przykład czynnik martwicy guza typu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), czynnik krzepnięcia von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), biorących udział w komunikacji śródbłonna z innymi komórkami organizmu. Spośród wymienionych molekuł adhezyjnych ICAM-1 wiąże się z procesami migracji komórek, a E-selektyna odgrywa rolę w adhezji [8–10]. Zmiany stężeń wymienionych mo-

leku obserwowano między innymi w miażdżycy, cukrzycy oraz w zespole wielotorbielowatych jajników (PCO, *polycystic ovary syndrome*) [10–13].

Celem niniejszej pracy była ocena stężeń sICAM-1 i E-selektyny w surowicy u chorych na akromegalię w różnych stadiach choroby.

## Materiał i metody

### Pacjenci

Badanie wykonano u 32 chorych na akromegalię (22 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku  $54,0 \pm 12,3$  roku. Pacjentów zakwalifikowano do grupy z czynną postacią choroby (grupa I — 18 osób, w tym 11 kobiet i 7 mężczyzn) lub wyleczonych (grupa II — 14 osób: 11 kobiet i 3 mężczyzn). Za kryterium nieaktywnej (wyleczonej) akromegalii przyjęto średnie stężenie w surowicy GH w ciągu doby niższe niż 2,5 ng/ml lub minimalne stężenie GH w teście hamowania (75 g glukozy doustnie i oznaczenie GH w 0., 30., 60. i 120. minucie testu) niższe lub równe 1 ng/ml oraz stężenie w surowicy IGF-1 w granicach normy dla wieku i płci. Spośród wyleczonych, 9 osób wyleczono dzięki operacyjnemu usunięciu guza przysadki wydzielającego GH, u 4 osób wystąpiła remisja w czasie długotrwałego podawania analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu, natomiast 1 osobę wyleczono radioterapią. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej we Wrocławiu. Wszyscy badani wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu.

### Metody

Stężenie GH w surowicy oznaczano metodą RIA przy użyciu zestawu *Double Antibody hGH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)*, natomiast stężenie IGF-1 — metodą RIA (*radioimmunoassay*) przy użyciu zestawu *IGF-1 by extraction (Nicols Institute Diagnostics)*. Stężenia sICAM-1 i E-selektyny oznaczano metodą ELISA, używając zestawów *human sICAM-1* i *human sELAM-1* (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych grup: chorych w czynnej fazie akromegalii (grupa I) i wyleczonych (grupa II)

	Grupa I	Grupa II	p
Wiek (lata)	52,67 ± 14,53	55,71 ± 11,12	0,52
Masa ciała [kg]	80,6 ± 16,9	80,6 ± 14,8	0,99
Wzrost [cm]	170,8 ± 11,9	165,1 ± 7,9	0,13
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,5 ± 3,16	29,6 ± 4,81	0,13
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	133,2 ± 15,1	137,1 ± 16,7	0,39
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	84,5 ± 7,0	85,5 ± 7,5	0,56
Czas trwania choroby (lata)	12,17 ± 6,26	12,0 ± 4,76	0,93
Czas aktywności (lata)	11,94 ± 6,38	7,29 ± 3,62	<b>0,02</b>
Czas remisji/wyleczenia (lata)	0,22 ± 0,73	4,71 ± 3,05	<b>0,000001</b>
Cholesterol (mg/dl)	215,8 ± 44,9	228,6 ± 45,9	0,44
Triglicerydy (mg/dl)	139,1 ± 51,6	126,3 ± 58,4	0,52

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

### Analiza statystyczna

Porównanie badanych parametrów (średnia ± odchylenie standardowe) przeprowadzono za pomocą testu *t*-Studenta, a analizę korelacji — metodą Pearsona. Za próg istotności statystycznej przyjęto  $p$  niższe niż 0,05.

### Wyniki

W badaniu stwierdzono statystycznie istotnie większe stężenie zarówno GH, jak i IGF-1 w grupie I (czynna faza akromegalii) niż u chorych wyleczonych z akromegalii ( $p < 0,05$ ). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stężeniach sICAM-1 ani sE-selektyny między analizowanymi grupami chorych na akromegalię (tab. 2).

Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego nie różniły się między grupami badanych chorych na akromegalię.

Nie stwierdzono również statystycznie istotnych korelacji między stężeniami GH lub IGF-1 a sICAM-1 ani sE-selektyny. Wykazano natomiast statystycznie istotne korelacje między stężeniami GH i IGF-1 ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), a także między stężeniami sICAM-1 i sE-selektyny ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

### Omówienie

W niniejszym badaniu porównano stężenia w surowicy sICAM-1 i sE-selektyny jako wskaźników funkcji śródbłonna u chorych z aktywną akromegalią oraz u wyleczonych. Założeniem badania było porównanie stężeń badanych cząsteczek między grupami chorych. Nie porównywano ich ze stężeniami w grupie kontrol-

nej, gdyż trudno dobrać odpowiednią grupę kontrolną do grup badanych. Ponadto grupy badane nie różniły się między sobą pod względem wieku, masy ciała, czasu od zachorowania, stężeń cholesterolu i triglicerydów, a zatem można założyć, że jedynym czynnikiem różnicującym była aktywność procesu chorobowego.

Badanie stężeń krążących cząsteczek adhezyjnych oraz zależnego od przepływu rozkurczu naczynia (FMD, *flow-mediated dilatation*) stanowi pośrednią ocenę dysfunkcji śródbłonna, jednak takich badań u chorych na akromegalię dotychczas nie przeprowadzono [14–16]. Wartości stężeń sICAM-1 u badanych pacjentów z akromegalią nie odbiegają od wartości podawanych przez innych badaczy dla osób zdrowych (grup kontrolnych), natomiast były one większe u chorych na cukrzycę, PCO czy chorobę Gravesa-Basedowa [12, 17–20]. Podobnie przedstawiały się wartości stężeń sE-selektyny u badanych przez autorów niniejszej pracy chorych na akromegalię w porównaniu z wynikami innych badań [13, 18–20].

Wykazany we wstępnym doniesieniu autorów prezentowanego badania brak różnic stężeń sICAM-1 i sE-selektyny między chorymi z aktywną akromegalią a wyleczonymi może wskazywać na możliwość utrwalenia się zmian miażdżycowych w akromegalii lub mniejszą użyteczność tych molekuł w ocenie funkcji śródbłonna w akromegalii. Brak zależności między GH i IGF-1 a sICAM i sE-selektyną może też przemawiać za brakiem niezależnego, uszkadzającego wpływu GH i IGF-1 na śródbłonek. Mała liczebność grup, wynikająca z rzadkości schorzenia, przemawia jednak za ostrożnym formułowaniem takich wniosków.

Poza stężeniami GH, IGF-1, czasem aktywnej choroby i czasem wyleczenia (remisji) badane grupy nie różniły się między sobą pod względem wieku, masy

**Tabela 2. Wyniki badań stężeń hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), rozpuszczalnej śródkomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sICAM-1) i sE-selektyny u chorych w czynnej fazie akromegalii (grupa I) i wyleczonych (grupa II)**

	Grupa I	Grupa II	p
GH [ng/ml]	6,67 ± 0,42	0,79 ± 3,13	<b>0,000000</b>
IGF-1 [ng/ml]	1085 ± 335,9	361,1 ± 82,2	<b>0,000000</b>
sICAM-1 [ng/ml]	261,1 ± 32,0	254,7 ± 47,6	0,67
sE-selektyna [ng/ml]	28,97 ± 15,67	24,78 ± 15,33	0,45

GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu; IGF-1 (*insulinlike growth factor-1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu-1; sICAM-1 (*intercellular adhesive molecule-1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1

ciała, wzrostu, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), wartości ciśnienia tętniczego, czasu trwania choroby od początku jej ujawnienia oraz stężeń cholesterolu czy triglicerydów. Stwierdzona statystycznie istotna zależność między wartościami sICAM-1 a sE-selektyny z jednej strony oraz GH a IGF-1 z drugiej strony wskazuje na wiarygodność oznaczeń obu wskaźników (sICAM-1, sE-selektyna) oraz na prawidłowy podział grup pod względem aktywności akromegalii (GH, IGF-1).

W związku z powyższymi wynikami autorzy rozszerzyli badania o inne wskaźniki. Obserwacje autorów

nijszego badania wskazują na możliwość wykorzystania innych wskaźników dysfunkcji śródbłonka (FMD, sVCAM-1) u chorych na akromegalię [21].

## Wnioski

Stężenia w surowicy molekuł adhezyjnych będących pośrednimi wykładnikami dysfunkcji śródbłonka (sICAM-1 i sE-selektyna) nie różnicują chorych z czynną akromegalią i chorych po skutecznym wyleczeniu tego schorzenia.

## Piśmiennictwo

- Bengtsson B.A., Eden S., Ernest I., Oden A., Sjogren B.: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med. Scand.* 1988; 233: 327–335.
- Sacca L., Cittadini A., Fazio S.: Growth hormone and the heart. *Endocr. Rev.* 1994; 15: 555–573.
- Wright A.D., Hill D.M., Lowy C., Fraser T.R.: Mortality in acromegaly. *Q. J. Med.* 1970; 39: 1–16.
- Melmed S., Jackson I., Kleinberg D., Klibanski A.: Current treatment guidelines for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2646–2652.
- Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T., Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr., Lerman A.: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
- Chong A.Y., Blann A.D., Lip G.Y.H.: Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *Q. J. Med.* 2003; 96: 253–267.
- Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. i wsp.: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–196.
- Jansson J., Nilsson T.K., Johnson O.: Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br. Heart J.* 1991; 66: 351–355.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B., Stampfer M.J., Allen J.: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88–92.
- Tanne D., Haim M., Boyko V. i wsp.: Soluble ICAM-1 and risk of future ischemic stroke. A nested case-control study from the bezafibrate infarction prevention study cohort. *Stroke* 2002; 33: 2182–2186.
- Jude E.B., Douglas J.T., Anderson S.G., Young M.J., Boulton A.J.: Circulating cellular ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.* 2002; 13: 185–189.
- Nasiek M., Kos-Kudła B., Ostrowska Z. i wsp.: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 19: 208–215.
- Boulbou M.S., Koukoulis G.N., Vasiou K.G., Petinaki E.A., Gourgoulis K.I., Fezoulidis I.B.: Increased soluble E-selectin levels in type 2 diabetic patients with peripheral arterial disease. *Int. Angiol.* 2004; 23: 18–24.
- Arkowski J., Bolanowski M.: Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na akromegalię. *Endokrynol. Pol.* 2004; 55: 202–205.
- Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.: Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 102–152.
- Brevetti G., Marzullo P., Silvestro A. i wsp.: Early vascular alterations in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3174–3179.
- Mirończuk K., Okruszko A., Wawrusiewicz-Kuryłonek N., Krętowski A., Kinalska I., Górska M.: Interleukin 18 and sICAM-1 serum levels in families with type 1 diabetes mellitus. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005; 50: 151–154.
- Daroszewski J., Jędrzejuk D., Bolanowski M., Pelczar E.: The clinical and biochemical assessment of the course of endocrine ophthalmopathy in the Graves' disease patients treated with radioiodine. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13 (supl.1): 29–33.
- De Bellis A., Bizzarro A., Gattoni A. i wsp.: Behavior of soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelial-leukocyte adhesion molecule concentration in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy and in patients with toxic adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2118–2121.
- Jurgilewicz D.H., Rogowski F., Łebkowska U., Cítko A., Jaroszewicz E., Parfienczyk A.: E-selectin, L-selectin, ICAM-1 and IL-6 concentrations changes in the serum of patients with hyperthyroidism in the early period of radioiodine I-131 therapy. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 2002; 5: 39–42.
- Bolanowski M., Kałużny M., Daroszewski J., Szuba A.: Flow mediated dilatation and sVCAM as the markers of endothelial dysfunction in patients with acromegaly. *Endocrine Abstracts, 9<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Glasgow 2006, P 402.*