

Ocena stężeń insuliny, insulinopodobnego czynnika wzrostu I, śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń i gastryny u chorych z polipami i rakiem jelita grubego

Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor I, vascular endothelial growth factor and gastrin in patients with colon adenomas and colorectal cancer

Aleksandra Kaczka¹, Anna Kumor², Mirosława Pietruczuk², Ewa Matecka-Panas¹

¹Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prz Gastroenterol 2012; 7 (4): 216–222

DOI: 10.5114/pg.2012.30505

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu I, gastryna, śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń.

Key words: colon cancer, insulin, insulin-like growth factor I, gastrin, vascular endothelial growth factor.

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Kaczka, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 94-125 Łódź, Polska, tel.: +48 42 678 64 80, e-mail: akaczka@wp.pl

Streszczenie

Wstęp: Kancerogeneza jelita grubego jest procesem wieloetapowym, w który zaangażowane są liczne czynniki wzrostu.

Cel: Ocena stężenia wybranych czynników wzrostowych w surowicy pacjentów z polipami gruczolakowatymi i rakiem jelita grubego (RJG).

Materiał i metody: U 23 chorych na RJG, 36 pacjentów z gruczolakami jelita grubego (GJG) i 16 zdrowych osób oznaczono stężenia insuliny, insulinopodobnego czynnika wzrostu I (*insulin-like growth factor I* – IGF-I), śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i gastryny.

Wyniki: Stężenie VEGF u chorych na RJG było większe w porównaniu z wartościami obserwowanymi u zdrowych osób (624,81 ±113,99 pg/ml vs 331,43 ±52,87 pg/ml; $p < 0,05$) i pacjentów z GJG (426,18 ±59,71 pg/ml). Duże stężenia VEGF stwierdzono w szczególności u chorych na RJG w stopniu C i D według klasyfikacji Duke'a (788,82 ±178,85 pg/ml vs 453 ±74,83 pg/ml dla stopnia A i B według Duke'a; $p < 0,05$) i nie różniły się one w zależności od stopnia zróżnicowania czy lokalizacji guza. Średnie stężenie gastryny było istotnie statystycznie większe u chorych na RJG w porównaniu z pacjentami z GJG i osobami zdrowymi (odpowiednio: 98,25 ±15,91 μU/ml vs 64,72 ±6,14 μU/ml i 67,86 ±8,13 μU/ml; $p < 0,05$). Znamienne statystycznie większe stężenia gastryny występowały u chorych z dystalną lokalizacją guza w porównaniu z proksymalną (115,46 ±23,26 μU/ml vs 68,13 ±23,26 μU/ml; $p < 0,05$) oraz w guzach w stopniu zaawansowania A i B według Duke'a. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniach insuliny i IGF-I między badanymi grupami.

Abstract

Introduction: Colon carcinogenesis is a multi-step process in which many growth factors are involved.

Aim: Evaluation of the serum concentrations of selected growth factors in patients with colonic adenomas (CA) and colon cancer (CC).

Material and methods: In 23 patients with CC, 36 patients with CA and in 16 healthy persons serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), vascular endothelial growth factor (VEGF) and gastrin were analysed.

Results: The VEGF serum levels were elevated in patients with CC compared with healthy patients (624.81 ±113.99 pg/ml vs. 331.43 ±52.87 pg/ml; $p < 0.05$) and patients with CA (426.18 ±59.71 pg/ml). Elevated VEGF levels were observed particularly in Duke's C and D stage (788.82 ±178.85 pg/ml vs. 453 ±74.83 pg/ml for Duke's A i B; $p < 0.05$). Mean gastrin concentration was significantly higher in patients with CC than in patients with CA and in the control group (respectively: 98.25 ±15.91 μU/ml vs. 64.72 ±6.14 μU/ml and 67.86 ±8.13 μU/ml; $p < 0.05$). Significantly higher mean concentrations of gastrin were observed in patients with distal tumour localisation compared with proximal (115.46 ±23.26 μU/ml vs. 68.13 ±23.26 μU/ml; $p < 0.05$) and in tumours at Duke's A and B stage. There were no significant differences observed in mean serum concentrations of insulin and IGF-I between all groups of patients.

Conclusions: VEGF plays an important role particularly in the late stage of colon carcinogenesis. Increase of serum gastrin concentration in patients with CC concerns exclusively distal tumour localisation. Measurement of gastrin

Wnioski: Istnieje korelacja pomiędzy stężeniem VEGF w surowicy a stopniem zaawansowania RJG. Rola gastryny w kancerogenezie dotyczy w szczególności dystalnej części jelita grubego. Oznaczenie stężenia gastryny może mieć znaczenie prognostyczne na etapie zaawansowanej kancerogenezy.

Wstęp

Kancerogeneza jelita grubego jest wieloetapowym procesem, na który wpływ mają czynniki genetyczne i środowiskowe. W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono roli czynników wzrostowych w patogenezie tego nowotworu, takich jak insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu I (*insulin-like growth factor I* – IGF-I), śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i gastryna.

Analiza wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnich 20 latach przyniosła obserwację, że rak jelita grubego (RJG) i cukrzyca typu 2 wiążą się z tymi samymi czynnikami ryzyka, takimi jak dieta bogatokaloryczna, bogatotłuszczowa i ubogobłonnikowa, niska aktywność fizyczna i siedzący tryb życia, otyłość oraz androidalny typ rozkładu tkanki tłuszczowej [1, 2]. Wyniki badań wskazują, że to właśnie hiperinsulinemia może odgrywać rolę zarówno w patogenezie cukrzycy typu 2, jak i w procesie kancerogenezy RJG, jednak dokładny mechanizm tego ostatniego działania nie został jeszcze poznany. Insulina pobudza proliferację zarówno komórek nabłonka, jak i komórek RJG, jednak badania *in vitro* wskazują, że jest ona słabym mitogenem i wywiera swój wpływ jedynie w bardzo dużych stężeniach [3, 4].

Insulinopodobny czynnik wzrostu I jest jednoczynnikowym polipeptydem o budowie homologicznej do struktury proinsuliny. Odgrywa on istotną rolę w regulacji procesów wzrostu, proliferacji komórek i ich transformacji. Jest także znaczącym czynnikiem hamującym apoptozę wielu typów komórek. W konsekwencji zwiększone stężenie IGF-I może prowadzić do przetrwania komórek nieprawidłowych, z licznymi mutacjami, które normalnie uległyby zaprogramowanej śmierci [5]. Insulinopodobny czynnik wzrostu I może także indukować wytwarzanie VEGF i w ten sposób oddziaływać na progresję guza poprzez wpływ na tworzenie naczyń krwionośnych [6]. Rola IGF-I w promowaniu transformacji nowotworowej wydaje się dość dobrze udokumentowana na poziomie komórkowym, jednak wciąż nie jest znany udział w kancerogenezie IGF-I krążącego we krwi.

Śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń jest jedną z cytokin najsilniej wpływających na angiogenezę. Powoduje on wzrost przepuszczalności naczyń, co umożliwia przechodzenie białek osocza do przestrzeni poza-

naczyniowej, przez co powstaje środowisko sprzyjające angiogenezie i rozwojowi guza. Ponadto VEGF jest czynnikiem silnie stymulującym proliferację komórek śródbłonka, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń krwionośnych [7]. Znaczny wzrost ekspresji mRNA VEGF stwierdzono w wielu nowotworach złośliwych, np. raku płuc, piersi i jelita grubego [7]. W przypadku tego ostatniego ekspresja VEGF w tkankach guza jest podwyższona oraz wykazuje dodatnią korelację z rozmiarem guza, jego unaczynieniem oraz obecnością przerzutów i jest złym czynnikiem rokowniczym [8].

Gastryna jest czynnikiem troficznym, wpływającym na wzrost zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo komórek [9]. Ekspresję progastryny, glicynowych pochodnych gastryny i gastryny wykazano w tkankach wielu guzów, np. RJG, raka płuc, jajnika czy guzach neuroendokrynych [10, 11]. Kontrowersje wzbudza znaczenie stężenia gastryny i jej pochodnych w surowicy chorych na RJG oraz pacjentów z polipami gruczolakowatymi. Przeprowadzane badania przynoszą sprzeczne rezultaty, ponadto w wielu z nich nie uwzględniano czynników wpływających na stężenie tego hormonu, takich jak zakażenie *Helicobacter pylori* czy stosowanie szeroko rozpowszechnionych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego. Nieliczne są zwłaszcza prace dotyczące znaczenia stężenia gastryny w surowicy pacjentów z gruczolakami jelita grubego (GJG).

Gastryna jest czynnikiem troficznym, wpływającym na wzrost zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo komórek [9]. Ekspresję progastryny, glicynowych pochodnych gastryny i gastryny wykazano w tkankach wielu guzów, np. RJG, raka płuc, jajnika czy guzach neuroendokrynych [10, 11]. Kontrowersje wzbudza znaczenie stężenia gastryny i jej pochodnych w surowicy chorych na RJG oraz pacjentów z polipami gruczolakowatymi. Przeprowadzane badania przynoszą sprzeczne rezultaty, ponadto w wielu z nich nie uwzględniano czynników wpływających na stężenie tego hormonu, takich jak zakażenie *Helicobacter pylori* czy stosowanie szeroko rozpowszechnionych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego. Nieliczne są zwłaszcza prace dotyczące znaczenia stężenia gastryny w surowicy pacjentów z gruczolakami jelita grubego (GJG).

Cel

Celem pracy jest ocena stężenia insuliny, IGF-I, VEGF i gastryny w surowicy chorych na RJG i z GJG oraz poszukiwanie korelacji pomiędzy stężeniami tych czynników a lokalizacją, stopniem zróżnicowania i stopniem zaawansowania RJG, a także lokalizacją, utkaniem, stopniem dysplazji i rozmiarem polipów gruczolakowatych jelita grubego.

Materiał i metody

Badaniem objęto kolejne osoby zgłaszające się do Kliniki Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, u których na podstawie badania kolonoskopowego wykryto polipy gruczolakowate lub RJG.

Z badań wyłączone osoby chorujące na cukrzycę, chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy, po zabiegach chirurgicznych w obrębie żołądka, przyjmujące preparaty inhibitorów pompy protonowej lub antagoni-

stów receptorów H, pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, ze stwierdzonymi uchyłkami jelita grubego, z chorobą nowotworową w wywiadzie, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku RJG, osoby z innymi ciężkimi chorobami towarzyszącymi, nadużywające alkoholu, kobiety w ciąży i karmiące.

Badaniem objęto 23 osoby (12 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku 46–85 lat (średnia: 69,8 ±12,0 lat) chore na RJG, ponadto 36 osób (24 kobiety i 12 mężczyzn) w wieku 45–90 lat (średnia: 63,0 ±10,0 lat) z GJG. W przypadku osób z mnogimi polipami w dalszej analizie uwzględniano tylko jeden polip o najwyższym stopniu dysplazji, pomijając pozostałe.

Do grupy porównawczej zakwalifikowano 16 osób (10 kobiet i 6 mężczyzn) w wieku 30–77 lat (średnia: 62,3 ±13,8 roku), u których w pełnym badaniu kolonoskopowym nie wykazano żadnych patologicznych zmian makroskopowych.

Pacjenci, u których podczas kolonoskopii stwierdzono polipy jelita grubego, zostali poddani polipektomii endoskopowej. Od pacjentów, u których w badaniu kolonoskopowym podejrzewano RJG, pobierano liczne wycinki ze zmiany. Uzyskany materiał (polipy i wycinki) przesyłano do Zakładu Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego.

Chorych ze stwierdzonym RJG po konsultacji chirurgicznej i kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego kierowano na oddział chirurgiczny w celu dalszego leczenia. Od wszystkich chorych z polipami i RJG oraz u osób z grupy porównawczej pobierano na czczo, po kolonoskopii, próbkę krwi. Materiał po opracowaniu zamrażano do temperatury –20°C i przechowywano do dalszych oznaczeń.

Oznaczenie stężenia w surowicy insuliny, IGF-I, VEGF oraz przeciwciał przeciwko *Helicobacter pylori* wykonano metodą ELISA w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z użyciem dostępnych komercyjnie zestawów, odpowiednio: DakoCytomation Insulin firmy Dako (Dania), IGF-I ELISA Kit firmy DRG International, Inc. (USA), Quantikine Human VEGF firmy R&D Systems, (USA) i test *H. pylori* IgG ELISA firmy IBL Hamburg (Niemcy). Oznaczenie stężenia gastryny w surowicy wykonano w Zakładzie Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi metodą RIA z użyciem zestawu GASK-PR firmy Cisbio international (Francja).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/47/06/KE z 21 lutego 2006 roku.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej w celu porównania wartości średnich w trzech badanych grupach (chorzy na RJG,

pacjenci z GJG i grupa porównawcza) zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA, a następnie test *post hoc* – test NIR (LSD). Za istotne statystycznie przyjęto różnice na poziomie $p < 0,05$. Podczas porównania dwóch grup zastosowano test wariancji F-Snedecora, a następnie test *t*-Studenta. Dla zbadania zależności pomiędzy badanymi parametrami w wybranej grupie zastosowano analizę korelacji i obliczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Istotność korelacji określono za pomocą testu *t*-Studenta, a dla istotnych korelacji wyznaczono równanie regresji liniowej.

Wyniki

W grupie 36 pacjentów z GJG u 6 (16,7%) polip zlokalizowany był w części proksymalnej jelita grubego, a u 30 (83,3%) – w części dystalnej. Ponadto u 5 osób wykryto polipy mnogie w liczbie 1–3 o wielkości 2–3 mm, o utkaniu polipa hiperplastycznego lub gruczolaka cewkowego z małą dysplazją, które pominięto w dalszej analizie. W badaniu histopatologicznym stwierdzono 15 (41,7%) polipów o utkaniu cewkowym, 3 (8,3%) polipy o utkaniu kosmkowym, natomiast utkanie mieszane, cewkowo-kosmkowe, występowało w 18 (50%) gruczolakach. W badanej grupie stwierdzono 14 (38,9%) gruczolaków wykazujących dysplazję małego stopnia, a dysplazja dużego stopnia występowała w 22 (61,1%) polipach. Rozmiary polipów zawierały się w zakresie 4–40 mm, średnio 16 ±8,3 mm. Polipy wielkości poniżej 15 mm stwierdzono u 18 pacjentów, podobnie polipy większe lub równe 15 mm występowały u połowy pacjentów z tej grupy.

W grupie 23 chorych na RJG u 14 (60,9%) guz zlokalizowany był w dystalnej części jelita grubego, natomiast u 9 (39,1%) – w części proksymalnej. W badaniu histopatologicznym raka o stopniu zróżnicowania G1 stwierdzono w 7 (30,4%), natomiast o stopniu zróżnicowania G2 – w 16 (69,6%) przypadkach. Na podstawie oceny stopnia zaawansowania według Dukesa, raka w stopniu zaawansowania A rozpoznano u 4 (17,4%) chorych, w stopniu zaawansowania B – u 9 (39,1%), w stopniu zaawansowania C – u 7 (30,4%), a w stopniu zaawansowania D – u 3 chorych (13,0%). Ze względu na niewielką liczebność grup badanych w dalszych etapach analizowano łącznie wyniki chorych na RJG w stopniu zaawansowania A i B oraz łącznie C i D.

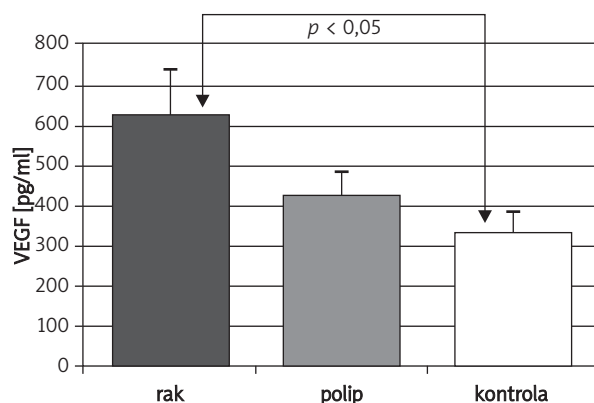
Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania przeciwciał przeciwko *H. pylori* pomiędzy badanymi grupami. W grupie chorych na RJG dodatni wynik przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori* stwierdzono u 11 (47,8%) osób, w grupie pacjentów z GJG – u 23 (63,9%), natomiast w grupie porównawczej – u 9 (56,2%).

Średnie stężenie insuliny u chorych na RJG wynosiło $54,52 \pm 7,87$ pmol/l i nie różniło się istotnie statystycznie od wartości obserwowanych u pacjentów z GJG i osób zdrowych (odpowiednio $52,64 \pm 6,47$ pmol/l i $55,74 \pm 9,10$ pmol/l). Nie obserwowano też różnic w zakresie średnich stężeń IGF-I u chorych na RJG w porównaniu z pacjentami z GJG oraz grupą kontrolną. Wartości te wynosiły odpowiednio $96,88 \pm 14,92$ ng/ml dla RJG, $102,21 \pm 11,57$ ng/ml dla GJG i $89,35 \pm 14,02$ ng/ml u osób zdrowych.

Średnie stężenie VEGF w grupie chorych na RJG wynosiło $624,81 \pm 113,99$ pg/ml i było istotnie większe niż w grupie porównawczej, gdzie wartość ta wynosiła $331,43 \pm 52,87$ pg/ml ($p < 0,05$). Ponadto stężenie VEGF u chorych na RJG było większe niż u osób z GJG ($426,18 \pm 59,71$ pg/ml), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$) (ryc. 1.).

Z kolei średnie stężenie gastryny u chorych na RJG wynosiło $98,25 \pm 15,91$ μU/ml i było istotnie większe od stężeń gastryny zarówno u pacjentów z polipami gruczolakowymi jelita grubego, jak i u osób z grupy porównawczej, które wynosiły odpowiednio $64,72 \pm 6,14$ μU/ml i $67,86 \pm 8,13$ μU/ml ($p < 0,05$) (ryc. 2.).

Wśród pacjentów z GJG obserwowano znamienne większe stężenia badanych czynników w przypadku lokalizacji dystalnej polipa w porównaniu z proksymalną dla insuliny (odpowiednio stężenia $57,01 \pm 5,65$ pmol/l vs $33,74 \pm 7,64$ pmol/l, $p < 0,05$) oraz IGF-I (odpowiednio $108,14 \pm 13,33$ ng/ml vs $72,61 \pm 16,10$ ng/ml, $p < 0,05$). Ponadto stwierdzono większe stężenia VEGF u chorych z polipami o wielkości powyżej 15 mm. Większe stężenia gastryny obserwowano u pacjentów z gruczolakami o utkaniu cewkowym niż kosmkowym.



Ryc. 1. Średnie stężenia VEGF w surowicy pacjentów z polipami jelita grubego i chorych na raka jelita grubego

Fig. 1. Mean serum concentrations of VEGF in patients with colon cancer and colon adenomas

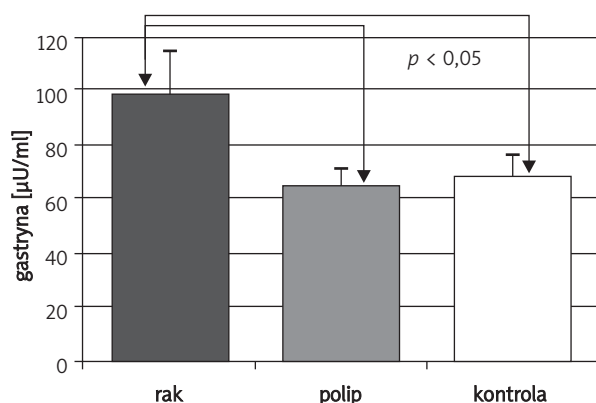
U chorych na RJG istotnie większe stężenia VEGF wykazano dla guzów o większym stopniu zaawansowania (stopień C i D według Dukesa) w porównaniu z obserwowanymi u pacjentów z chorobą mniej zaawansowaną (stopień A i B według Dukesa) – odpowiednio: $788,82 \pm 178,85$ pg/ml i $453,52 \pm 74,83$ pg/ml.

Z kolei istotnie większe stężenia gastryny obserwowano u pacjentów z mniej zaawansowanym RJG (stopień A i B według Dukesa) w porównaniu z chorobą o większym stopniu zaawansowania (C i D według Dukesa) – $119,29 \pm 24,58$ μU/ml vs $67,85 \pm 14,64$ μU/ml, $p < 0,05$. Ponadto wykazano istotnie większe stężenia gastryny u chorych z dystalną lokalizacją guza w porównaniu z proksymalną (odpowiednio: $115,46 \pm 23,26$ μU/ml i $68,13 \pm 23,26$ μU/ml, $p < 0,05$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniach badanych czynników w zależności od stopnia zróżnicowania raka.

Omówienie

Opublikowane dotychczas prace badające znaczenie insuliny i IGF-I w patogenezie RJG przynoszą niejednokrotnie sprzeczne rezultaty. Wynika to prawdopodobnie z dużego zróżnicowania badanych czynników, różnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, odmiennej metodologii oraz analizy badanych zjawisk. W niniejszej pracy nie wykazano istotnych różnic w stężeniach insuliny i IGF-I w surowicy u chorych na RJG w porównaniu z grupą osób zdrowych. Podobnie nie obserwowano różnic w stężeniach powyższych czynników w zależności od stopnia zaawansowania choroby, stopnia zróżnicowania guza czy jego lokalizacji. Podobne wyniki uzyskali Tripkovic i wsp., którzy nie stwierdzili różnic w stężeniach insuliny i glukozy mierzonych na czczo



Ryc. 2. Średnie stężenia gastryny w surowicy pacjentów z polipami jelita grubego i chorych na raka jelita grubego

Fig. 2. Mean serum concentrations of gastrin in patients with colon cancer and colon adenomas

wśród chorych na RJG w porównaniu z osobami zdrowymi [12]. Ci sami autorzy wykazali także istotnie statystycznie większe stężenia IGF-I u chorych na RJG, natomiast podobnie jak w poprzedniej pracy nie zaobserwowali różnic pomiędzy stężeniami hormonu wzrostu, insuliny i C-peptydu w badanych grupach [13].

Zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem insuliny w surowicy oraz zwiększonym wskaźnikiem insulinooporności HOMA a zwiększonym ryzykiem rozwoju RJG obserwowano w badaniu Limburga i wsp. obejmującym prawie 30 tys. palących mężczyzn [14]. W badaniu Kaaksa i wsp. obejmującym jedynie kobiety obserwowano większe stężenia IGF-I u chorych na raka w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak nie była to różnica istotna statystycznie [15]. Z kolei Palmqvist i wsp. w prospektywnym badaniu obejmującym reprezentatywną populację północnej Szwecji wykazali zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem IGF-I a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka okrężnicy. Zależność ta nie występowała w przypadku raka odbytnicy [16].

Znane są jedynie pojedyncze doniesienia na temat związku stężenia insuliny i IGF-I z częstością występowania polipów gruczolakowatych jelita grubego i dotyczą one głównie pacjentów z akromegalią, u których w przebiegu choroby podstawowej występuje zwiększone stężenie IGF-I. W badaniu Terzolo i wsp. wykazano większą częstość występowania GJG u pacjentów z akromegalią niż u osób zdrowych. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w stężeniach IGF-I i hormonu wzrostu u chorych na akromegalię, u których wykryto GJG w porównaniu z tymi, u których polipów nie stwierdzano [17]. Z kolei w badaniu Jenkinsa i wsp. zaobserwowano istotnie statystycznie większe stężenie IGF-I u chorych, u których w powtórnej kolonoskopii ponownie wykryto pojedynczy polip gruczolakowaty lub mnogie polipy. Autorzy postulują, że powyższe dane mogą świadczyć o roli IGF-I zwłaszcza we wczesnym etapie kancerogenezy RJG [18]. Również w badaniu Matyi i wsp. wykryto dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IGF-I w surowicy a liczbą polipów gruczolakowatych i hiperplastycznych u pacjentów z akromegalią [19].

Prowadzenie dalszych badań nad wpływem insuliny i IGF-I na kancerogenezę jelita grubego może mieć szczególne znaczenie ze względu na zwiększającą się zachorowalność na cukrzycę w krajach wysoko rozwiniętych.

W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi ocena stężenia VEGF w surowicy chorych na RJG i jego związek z cechami histopatologicznymi guza oraz ze stopniem zaawansowania choroby. Pomiar stężenia VEGF w surowicy jest prostszy niż pomiar ekspresji

tego czynnika wzrostu w tkankach, co stwarza większe możliwości wykorzystania tego oznaczenia w diagnostyce RJG.

W niniejszej pracy obserwowano istotnie większe stężenie VEGF w surowicy u chorych na RJG w porównaniu z grupą osób zdrowych. Ponadto większe stężenie tego czynnika było obecne u osób z GJG niż w grupie porównawczej, jednak nie była to różnica znamienne statystycznie. W badaniu własnym stężenie VEGF nie różniło się w zależności od lokalizacji i stopnia zróżnicowania guza. Wykazano natomiast istotnie statystycznie większe stężenie VEGF u osób z RJG w stopniu zaawansowania C i D według klasyfikacji Duke'a w porównaniu z chorobą w stopniu A i B. W przedstawionej pracy znamienne większe średnie stężenie VEGF obserwowano także w przypadku polipów wielkości powyżej 15 mm.

W większości dostępnych doniesień z piśmiennictwa stwierdzano podobne zależności dotyczące RJG. W pracy Landrisciny i wsp. obserwowano wyższą ekspresję VEGF w tkankach guza i większe jego stężenie we krwi pobranej z żyły kręzkowej podczas zabiegu chirurgicznego oraz we krwi obwodowej. Ponadto parametry te wykazywały dodatnią korelację ze stopniem zaawansowania choroby [20]. Podobnie większe stężenia VEGF obserwowano w surowicy chorych na RJG w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w badaniu Werthera i wsp. [21]. W szczególności dotyczyło to RJG w stopniu zaawansowania D oraz guzów zlokalizowanych proksymalnie.

Dotychczas opublikowano jedynie pojedyncze prace na temat wartości stężeń VEGF u osób z GJG. W badaniu Hyodo i wsp. większe stężenia tego czynnika stwierdzono u osób z polipami gruczolakowatymi w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak nie była to różnica istotna statystycznie, w związku z czym nie analizowano tych wartości w zależności od stopnia dysplazji, utkania, wielkości czy lokalizacji gruczolaka [22]. W badaniu Fujisaki i wsp. stwierdzono natomiast jedynie istotnie większe wartości stężeń VEGF u chorych na RJG w porównaniu z pacjentami z GJG i osobami zdrowymi. Nie analizowano stężeń VEGF w zależności od cech charakterystycznych gruczolaków, ponadto grupa ta była nieliczna [23].

W niniejszej pracy wykazano istotnie statystycznie większe stężenie gastryny w surowicy u chorych na RJG w porównaniu z pacjentami z GJG i osobami zdrowymi. Ponadto znamienne większe stężenia gastryny obserwowano u chorych ze stopniem zaawansowania RJG A i B według klasyfikacji Duke'a w porównaniu ze stopniem C i D. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Seitza i wsp., nie zaobserwowano natomiast wpływu stopnia zaawansowania choroby i lokalizacji guza na stężenie tego hormonu [24].

W przedstawionej pracy wykazano także istotnie statystycznie większe stężenia gastryny u chorych z guzem wykrytym w dystalnej części jelita grubego w porównaniu z lokalizacją proksymalną. Podobne wyniki dotyczące większego stężenia gastryny w przypadku raka zlokalizowanego w części dystalnej jelita grubego uzyskano w badaniach przeprowadzanych w ośrodku autorów niniejszej pracy przez Bombskiego i wsp. [25]. Autorzy ci badali użyteczność pomiaru stężenia gastryny jako potencjalnego markera nowotworowego. Obserwowali zmniejszenie jej stężenia po zabiegu chirurgicznym z powodu RJG w porównaniu z wartością przed zabiegiem. Ponadto wykazali korelację stężenia tego hormonu z poziomem CEA [26]. Thorburn i wsp. przeprowadzili duże badanie prospektywne obejmujące ponad 120 tys. osób w celu analizy zależności pomiędzy stężeniem gastryny a ryzykiem rozwoju RJG. Średnie stężenie gastryny u chorych na RJG nie różniło się od średniego stężenia w grupie porównawczej, jednak wykazano, że stężenie hormonu powyżej wartości prawidłowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tego nowotworu [27]. Z kolei w pracy Kikendalla i wsp. oraz dwóch pracach z ośrodków niemieckich: Kaufmanna i Ottenjanna oraz Imdahla i wsp., a także w badaniu Siddheshwara i wsp. nie wykazano różnic pomiędzy stężeniem gastryny u chorych na RJG i u osób zdrowych [28–31]. W większości wymienionych badań nie uwzględniano wpływu szeroko rozpowszechnionej terapii inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptorów H_2 , które mogą wpływać na stężenie gastryny.

W niniejszej pracy nie stwierdzono różnic w średnich stężeniach gastryny u pacjentów z GJG w porównaniu z osobami zdrowymi. Podobne wyniki uzyskali Kikendall i wsp., Imdahl i wsp. oraz Kaufman i Ottenjann [29–31]. Większe stężenia gastryny u pacjentów z GJG obserwowano natomiast w badaniach Seitz i wsp. oraz Georgopoulou i wsp. [24, 32]. Wydaje się, że określenie znaczenia gastryny we wczesnych etapach kancerogenezy jelita grubego wymaga dalszych badań.

Wnioski

W omawianym badaniu u chorych na RJG obserwowano zwiększone stężenia VEGF i gastryny w porównaniu z osobami zdrowymi. Wzrost stężenia gastryny w surowicy dotyczył zwłaszcza chorych na raka dystalnej części jelita grubego. W badanej grupie stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem VEGF w surowicy a stopniem zaawansowania RJG.

Wydaje się, że VEGF odgrywa istotną rolę zarówno w rozwoju RJG, jak i GJG, a oznaczenie stężenia gastryny może mieć prognostyczne znaczenie na etapie zaawansowanej kancerogenezy. Wpływ insuliny oraz

IGF-I na powstawanie i rozwój gruczolaków oraz RJG wymaga dalszych badań.

Praca finansowana z prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 145-56.
2. Jacobs ET, Thompson PA, Martínez ME. Diet, gender, and colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 731-46.
3. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-80.
4. Komninou D, Ayonote A, Richie JP Jr, et al. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 396-405.
5. Pavelić J, Matijević T, Knezević J. Biological and physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. *Indian J Med Res* 2007; 125: 511-22.
6. Reinmuth N, Liu W, Fan F, et al. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3259-69.
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814.
8. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al. Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3964-8.
9. Sobhani I, Lehy T, Laurent-Puig P, et al. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology* 1993; 105: 22-30.
10. Ciccotosto GD, McLeish A, Hardy KJ, et al. Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 109: 1142-53.
11. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L. Gastrin in human bronchogenic carcinomas: constant expression but variable processing of progastrin. *Cancer Res* 1989; 49: 2840-3.
12. Tripkovic I, Tripkovic A, Ivanisevic Z, et al. Insulin increase in colon cancerogenesis: a case-control study. *Arch Med Res* 2004; 35: 215-9.
13. Tripkovic I, Tripkovic A, Strnad M, et al. Role of insulin-like growth factor-1 in colon cancerogenesis: a case-control study. *Arch Med Res* 2007; 38: 519-25.
14. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Vierkant RA, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1514-21.
15. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1592-600.
16. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3,

- and risk of colorectal cancer: a prospective study in Northern Sweden. *Gut* 2002; 50: 642-6.
17. Terzolo M, Tappero G, Borretta G, et al. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1272-6.
 18. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3218-21.
 19. Matyja V, Kos-Kudla B, Foltyn W, et al. Detection of colorectal lesions by using autofluorescence colonoscopy in acromegalics and their relation to serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 639-43.
 20. Landriscina M, Cassano A, Ratto C, et al. Quantitative analysis of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 765-70.
 21. Werther K, Christensen IJ, Brünner N, Nielsen HJ. Soluble vascular endothelial growth factor levels in patients with primary colorectal carcinoma. The Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 657-62.
 22. Hyodo I, Doi T, Endo H, et al. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2041-5.
 23. Fujisaki K, Mitsuyama K, Toyonaga A, et al. Circulating vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 249-52.
 24. Seitz JF, Giovannini M, Gouvernet J, et al. Elevated serum gastrin levels in patients with colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 541-5.
 25. Bombski G, Gasiorowska A, Orszulak-Michalak D, et al. Differences in plasma gastrin, CEA, and CA 19-9 concentration in patients with proximal and distal colorectal cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 31: 155-63.
 26. Bombski G, Gasiorowska A, Orszulak-Michalak D, et al. Elevated plasma gastrin, CEA, and CA 19-9 levels decrease after colorectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 148-52.
 27. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-80.
 28. Siddheshwar RK, Gray JC, Kelly SB. Plasma levels of progastrin but not amidated gastrin or glycine extended gastrin are elevated in patients with colorectal carcinoma. *Gut* 2001; 48: 47-52.
 29. Kikendall JW, Glass AR, Sobin LH, et al. Serum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1394-7.
 30. Kaufmann HP, Ottenjann R. Fasting blood gastrin levels in colon adenomas and colorectal carcinomas. *Z Gastroenterol* 1991; 29: 527-8.
 31. Imdahl A, Michalski Y, Eggstein S, et al. Serum gastrin level in patients with colorectal adenoma or carcinoma. *Zentralbl Chir* 1992; 117: 439-43.
 32. Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-6.