

ИНСУЛИНСКА СЕНЗИТИВНОСТ У БОЛЕСНИКА СА GRAVES-OVOM ОФТАЛМОПАТИЈОМ ТОКОМ ГЛИКОКОРТИКОИДНЕ ТЕРАПИЈЕ

М. Шумарац-Думановић, Д. Мицић, С. Зорић, Ђ. Мацут,
А. Кендерешки, Г. Цвијовић

УВОД И ЦИЉ РАДА

Повишене вредности гликемија наше и постпрандијално у хипертиреози описане су још пре једног века (1). Појава хипертиреозе у болесника са Diabetes mellitus-ом често претходи даљем оштећењу хомеостазе гликозе и повећању потреба за инсулином (2). У хипотиреози се потребе за инсулином смањују и постоји склоност ка хипогликемијама (3). На основу ових налаза, изгледа да тироидни хормони могу да модификују деловање инсулина у људи. Претпоставља се да се то одвија: преко повећања инсулинске резистенције, преко повећања оксидације слободних масних киселина (SMK) или због убрзаног прадњења делуца.

Гликозна толеранција у хипертиреози је годинама привлачила падњу истрадивача. Још раних тридесетих година Joslin и Lehz су у недијабетичара нашли гликозурију у 38,6% пацијената са хипертиреозом у поређењу са 13,6% у великом контролном узорку (4). Користећи тест оралног оптерећења гликозом нађен је дијабетични модел криве у оболелих од хипертиреозе (5, 6).

Да би се избегао утицај изменене интестиналне апсорпције гликозе у хипертиреози, коришћени су и тестови интравенског оптерећења гликозом. Резултати оваквог испитивања довели су до конфликтних закључака. Гликозна толеранција била је: нормална (7, 8), повећана (3) или значајно смањена (4).

Упркос нормалним или повишеним базним гликемијама, у бројним студијама је западена хиперинсулинемија у хипертиреози (9, 10, 12). Падњу су привукла западања да део инсулинске имунореактивности у хипертиреози припада повећаној секрецији проинсулина (11). Неке новије студије су демантовале ове налазе (12).

Посебно су проучавани ефекти инсулина у хипертиреози на адипоците. Нађена је смањена сензитивност на антилиполитичке ефекте инсулина, уз потенциране инсулинске ефекте на липогенезу. Иако је највероватнији утицај тироидних хормона на пострецепторске догађаје, могуће је да постоји разлика у концентрацији ендогених компоненти (као што су аденозин, простагландини или катехоламини), који теоретски могу да модулирају инсулинско дејство (13).

Клинички синдроми са вишком гликокортикоида (GK) (Cushingov синдром) су удружени са оштећеном толеранцијом гликозе, гојазношћу и хипертензијом. Делујући супротно инсулину GK могу да допринесу инсулинској резистенцији. У адипоцитима, преобладају липогени путеви, док се у скелетним мишићима углавном дешава оксидативни метаболизам (пирувата или масних киселина) или синтеза гликогена. Гликозни транспортер GLUT4 посебно је израден у скелетним мишићима, а липоротеинска липаза углавном у масном ткиву. Деловање GK (означено црном стрелицом) и инсулина (означено празном стрелицом) је показано или као позитиван (стрелица на горе) или као негативан ефекат (стрелица на доле). Главно дејство гликокортикоида моде да буде: смањење инсулином посредоване вазодилатације, смањење транслокације GLUT4 до ћелијске површине или потенцирање липолизе (модда индукујући локалну синтезу адреналина, при чему се јавља повећана конкуренција масних киселина са пируватом за митохондријални оксидативни метаболизам (Слика 1) (14). У јетри GK и инсулин имају углавном супротне ефекте када су у питању гликогенеза (деловањем на PEPCK ензим) и ослобађање гликозе или гликозо 6-фосфата. У другим процесима делују у истом смеру, посебно у започињању оксидативне гликозе и повећавању *turnovera* између гликозо-6-фосфата и гликогена (Слика 2) (14).

Имајући у виду утицај и тироидних и гликокортикостероида на инсулинску сензитивност, циљ овог рада био је да се процени ефекат високих доза кортикостероида (60

mg Prednisona per os током две недеље) датих у терапији Graves-ове офталмопатије (GO), на инсулинску сензитивност болесника у стању еутирозе.

Болесници и методе

Испитан је 21 болесник са GO (15 дена и 6 мушкараца), просечне старости 37,57 (145) 2,82 година и индекса телесне масе 25,71 (145) 1,15 kg/m². Компаративна група се састојала од 83 здраве особе. У свих испитаника одређиване су базне гликемије (mmol/l), базне инсулинемије (mU/l) као и гликемије и инсулинемије током теста оралног оптерећења гликозом (OGTT). Инсулин је одређиван стандардним радиоимуноесејом (RIA), INEP, Земун, mU/l). Инсулинска сензитивност је мерена преко неколико параметара: G/I (однос базне гликемије и базне инсулинемије) (15); FIRI (базна гликемија*базна инсулинемија / 25), НОМА модел (базна гликемија*базна инсулинемија / 22,5) (16).

Резултати

Базне гликемије (4,62 (145) 0,12 vs. 4,44 (145) 0,08), ни базне инсулинемије (14,25 (145) 1,74 vs. 14,52 (145) 1,17) се нису разликовале међу групама (p>0,05). Инсулинска сензитивност се такође није значајно разликовала између GO и контроле: G/I: 0,40 (145) 0,04 vs. 0,48 (145) 0,05; p>0,05; FIRI: 2,69 (145) 0,33 vs. 2,66 (145) 0,25, p>0,05; НОМА модел: 2,99 (145) 0,37 vs. 2,96 (145) 0,28, p>0,05. Није било разлике у површини под кривом гликемије (AUCG) 813,6 (145) 39 vs. 803,7 (145) 45 mmol/l/120min, p>0,05 нити у површини под кривом инсулинемије (AUCI) 8696,4 (145) 1618 vs. 8824,1 (145) 811 mU/l/120min, p>0,05. После две недеље кортикостероидне терапије, у болесника са Graves-овом офталмопатијом је дошло до статистички значајних промена: до пада базне гликемије 4,62 (145) 0,12 vs. 3,91 (145) 0,16 mmol/l, p<0,05 (Графикон 1);

Графикон 1. Базне гликемије пре и после ГК.

до пораста гликемије у 2h OGTT 5,26 (145) 0,36 vs. 6,48 (145) 0,63 mmol/l, p<0,05; до пораста базне инсулинемије 14,25 (145) 1,7 vs. 19,09 (145) 2,6 mU/l, p<0,05 (Графикон 2).

Графикон 2. Базне инсулинемије пре и после ГК.

Погоршање инсулинске сензитивности је детектовано као статистички значајно помоћу параметра G/I (0,40 (145) 0,04 vs. 0,29 (145) 0,04, $p < 0,05$) (Графикон 3).

Дискусија

Наши резултати потврђују нормалну инсулинску сензитивност у болесника са Graves-ovom болешћу у стању еутиреозе, као и погоршање инсулинске сензитивности после примене високодозадне кортикостероидне терапије у истих болесника.

Графикон 3. Инсулинска сензитивност (G/I) пре и после ГК.

Ови резултати потврђују и налазе једне од наших ранијих студија која је била спроведена у 7 новодијагностикованих болесника са Graves-ovom болешћу у стању клинички и биохемијски израдене хипертиреозе као и по увођењу у еуметаболичко стање (17). У ових болесника је рађен еугликемијски инсулински clamp у трајању од 120 min. (брзина инфузије инсулина од 0,1 IU /kg TM/h) и секвенцијални еугликемијски хиперинсулинемијски clamp са три дозе инсулина који је омогућио конструисање криве дозе одговор за инсулин. Базне инсулинемије су биле гранично повишене 23,71 +/- 13,11 пре терапије и након увођења у еутирозу 23,3 +/- 4,4 mU/L, а потрошња гликозе у еугликемијском clampу се незнатно побољшала по увођењу у еуметаболизам (4,47 +/- 1,71 пре и 5,53 +/- 3,38 mg/kg/min). Крива доза Ђ одговор за инсулин је била померена у лево након постизања еуметаболичког стања.

У болесника са клинички и лабораторијски израђеном хипертиреозом процена сензитивности периферних ткива за инсулин помоћу еугликемијске clamp технике показала је блади степен инсулинске резистенције, која се смањила после корекције вредности тироксинемije, а крива доза одговор за инсулин померила у лево.

Механизми одговорни за смањену толеранцију гликозе и смањењу инсулинску сензитивност у хипертиреози су још увек сасвим нејасни. У хипертироидних болесника су базални нивои слободних масних киселина (SMK) значајно повећани и негативно корелирају са инсулинском сензитивношћу и пре и након лечења (12, 6, 2). Међутим, пошто се повећани нивои SMK нагло супримују након акутног уноса гликозе, оштећење инсулинске сензитивности можда преодоминантно да буде не због оксидативне потрошње гликозе, већ због промена у неоксидативном путу, односно у складиштењу гликозе (2). Могућ је утицај и неких других фактора, нпр. катехоламина и глукагона. Нивои катехоламина нису повећани у болесника са хипертирозом (12), али постоје докази за оштећен метаболички одговор јетре и мишића на бета адренергичку стимулацију у хипертирози (18, 19). Нивои глукагона такође нису повећани, али је могућ и оштећен одговор ткива на глукагон у тиротоксикози (19).

У уводном делу су дискутовани могући механизми и места деловања гликостероида на инсулинску сензитивност. С тим је у вези интересантно, недавно објављено западање групе аутора (20). Они сматрају да особе са малом инсулинском сензитивношћу пре терапије ГК не показују повећање инсулинемија у серуму са даљим оштећењем инсулинске сензитивности. У ових особа се јавља манифестна хипергликемија. С друге стране особе са високом инсулинском сензитивношћу пре ГК терапије повећавају инсулинемије и одрдавају нормогликемију. Повећани инсулински одговор није директни ефекат ГК већ вероватније адаптабилни механизам (21).

Наши резултати потврђују нормалну инсулинску сензитивност болесника са Graves-ovom болести у стању еутиреозе као и погоршање инсулинске сензитивности после примене високодозадне кортиостероидне терапије у лечењу Graves-ove офталмопатије. Промена инсулинске сензитивности се можда детектовати и пратити одређивањем односа базне гликемије и инсулинемије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dumnonpallier A.: Goitre exophtamique et glycosurie chez lameme malade. *Cr. Soc. Biol.*, 1867; 4: 116Б118.
2. Randin J. P., Tappy L., Scazziga B., Jequier E., Felber Jp.: Insulin senitivity and exogenous insulin clearence in Graves Disease. Measurement by the glucose clamp technique and continous indirect calorimetry. *Diabetes* 1986; 35: 178Б181.
3. Lamberg B. A., Glucose metabolism in thyroid disease. *Acta Med Scand* 1965; 178: 351Б362.
4. Andersen O. O., Friis T., Ottesen B.: Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1977; 84: 576Б587.
5. Hales C. N., Hyams D. E.: Plasma contentations of glucose, nonesterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet* 1964; 2: 69Б72.
6. Doar J. W. H., Tamp T. C. B., Wynn V., Audhya T. K.: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis, studies of plsma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvatre levels. *Diabetes* 1969; 18: 633Б640.
7. Amatuzzio D. S., Schultz A. L., Vanderbilt M. J., Romes E. D., Nesbitt S.: The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test. *J. Clin. Invest.* 1964; 33: 97Б101.
8. Andreani D., Menzinger G., Fallucca F., Aliberti G., Amburrano G., Cassano C.: Insulin levels in thyrotoxicosis and primary myxoedema: response to intravenous glucose and glucagon. *Diabetologia* 1970; 6: 1Б5.
9. Dimitridis G., Baker B., Marsh H., Mandarino L., Rizza R., Bergman R., Haymond M., Gerich J.: Effect of thyroid hormone excess on action, secretion and metabolism of insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: E593БE601.
10. Bratusch-Marrain P. R., Gasic S., Waldhausl W. K.: Glucose metabolism in noninsulin depmendent diabetic patietnts with experimental hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 60: 1063–1068.
11. Sestoft L., Heading L. G.: Hypersecretion of proinsulin in thyrotoxicosis. *Diabetologia* 1981; 21: 103Б107.
12. Pestell R., Alford F., Ramos R., Sawyer S., Best J., Ward G.: Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: A minimal model analysis. *Clin. Endocrinol.* 1990; 33: 481Б493.
13. Wennlund A., Arner P., Ostman J.: Changes in the effects of insulin on human adipose tissue metabolism in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 53: 631Б635.
14. R. C. Andrews & B. R. Walker: Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 1999, 96: 513Б523.
15. Legro RS, Kunselman A., Dodson W. C.: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84: 165Б169.
16. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C.: Homeostasis model assesment: measurement of insulin resistance and – cell function in man. *Diabetologia* 1985, 28: 412Б419.
17. Мицић Д., Поповић В., Шумарац М., Кендерешки А., Вујовић М., Вујовић С., Манојловић Д., Мицић Ј.: Процена инсулинске сензитивности у хипертиреози применом еугликемијске кламп технике. *Endocrinol. Iugoslavica*, 1990; 1–2: 19–28.
18. Gonzalo M. A., Grant C., Moreno I., Garcia F. J., Suarez A. I., Herrera-Pombo J. L., Rovira A.: Glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in normal and overweight hyperthyroid women. *Clin. Endocrinol.* 1996; 45: 689Б697.
19. Bech K., Damsbo P., Eldrup E., Beck-Nielsen H., Roder ME, Hartling S. G., Volund A., Masbad S.: Betta cell function and glucose and lipid oxidation on Graves disease. *Clin. Endocrinol.* 1996; 44: 59Б66.
20. Fryer L. G.: Selective modification of insulin action in adipose tissue by hyperthyroidism. *J. Endocrinol.* 1997; 154: 513Б22.
21. H. Larsson & B. Ahren: Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethson-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 1999, 42: 936Б943.