

ДЕКСАМЕТАЗОНОМ ИНДУКОВАНА СЕКРЕЦИЈА ХОРМОНА РАСТА У БОЛЕСНИКА СА ХИПЕРТИРЕОЗОМ: ЕФЕКАТ ХРОНИЧНЕ ТЕРАПИЈЕ

А. Кендерешки, Д. Мицић, М. Шумарац, С. Зорић, Ђ. Мацут,
Г. Цвијовић, F. Casanueva

УВОД

У оболелих од хипетиреозе нађен је ослабљен, нормалан или наглашен одговор хормона раста (GH) на фармаколошке стимулусе: егзогени GHRH, инсулин, аргинин итд. (1,2). Још увек није познат патофизиолошки механизам измењене секреције хормона раста у хипертиреози. Тиреоидни хормони утичу на секрецију хормона раста директним дејством на ћелије аденохипофизе или путем хипоталамичких регулаторних пептида, као што су соматостатин и GHRH. Претпоставља се да тиреоидни хормони делују на секрецију GH, углавном, на нивоу хипоталамуса.

С друге стране, од недавно познато је да акутна примена кортикостероида снадно стимулише секрецију хормона раста (3), вероватно снижавајући тонус соматостатина (4).

Циљ нашег рада је да се испита да ли промене у концентрацији тиреоидних хормона утичу на дексаметазоном (DEX) стимулисану секрецију GH у хипертиреоидних болесника, пре и после хроничне терапије.

Болесници и методе

Испитано је тринаест хипертиреоидних болесника (11 дена, 2 мушкарца; 43.53 ± 3.72 g; ИТМ: 22.88 ± 0.62 kg/m²) пре (Т4: 287 ± 20.8 nmol/l; TSH < 0.5 mU/l) и после (Т4: 124.93 ± 11.66) хроничне терапије (Тиамазол 20-40 mg/дан током 12 ± 0.9 месеци), као и одговарајућа контролна група (7 дена, 1 мушкарац; 42.5 ± 5.1 g; ИТМ: 24.83 ± 3.52 kg/m²; Т4: 106.93 ± 13.59 nmol/l; TSH: 1.25 ± 0.19 mU/l). Одговор GH (RIA, Delphia, mU/l) на стимулацију DEX упоређен је са одговором на GHRH пре и после терапије. Тестови су започињани у 9 h . Узорци за одређивање хормона раста узимани су у 0, 30, 60, 90, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270 и 300-том минути после примене Dexamethasona (4 mg i.v. у 0 мин., Fortecortin, Merck, Spain), у Ђ30, 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минути после примене GHRH (1 mcg/kg iv. у 0 мин.; GHRH (1-29) NH₂, Geref, Serono, Spain). Подаци су дати као средња вредност \pm SE. За статистичку анализу коришћен је Студентов t-test. Површина под кривом (AUC) одређена је помоћу трапезоидног метода.

Резултати

Није било значајне разлике у одговору GH на GHRH (базна вредност: 2.01 ± 0.72 vs. 3.7 ± 0.98 mU/L; max: 22.54 ± 7.67 vs. 13.35 ± 2.19 mU/L; AUC: 1695.53 ± 537.95 vs. 1555.31 ± 214.48 mU/l/min; $p > 0.05$) и на DEX (базна вредност: 1.48 ± 0.45 vs. 2.15 ± 0.66 mU/L; max: 11.16 ± 2.72 у 180-ом минути vs. 7.84 ± 1.78 mU/L у 165-ом минути; AUC: 1604.74 ± 284.55 vs. 1384.79 ± 211.89 mU/l/min; $p > 0.05$) између контролне групе и хипертиреоидних болесника. Одговор GH на GHRH (базна вредност: 3.78 ± 2.42 mU/L; max: 20.21 ± 11.46 mU/L; AUC: 1021.8 ± 349.57 mU/l/min) и на DEX (базна вредност: 0.91 ± 0.29 mU/L; max: 6.36 ± 1.79 mU/L;

AUC: 1008.2+/-175.94 mU/l/min) није се значајно разликовао пре и после терапије ($p > 0.05$).

Дискусија

У оболелих од хипертиреозе повећана је синтеза и депоновање GH у аденохипофизи, као и фреквенца и амплитуда GH секреторних пулсева (5). Поред тога, тиреоидни хормони могу утицати на синтезу и/или дејство GHRH и соматостатина из хипоталамуса. Могуће је да се дејство тиреоидних хормона на хипоталамус остварује преко холинергичких мускаринских рецептора, и то повећањем њиховог броја и активности ацетилхолин трансферазе, који регулишу GH секрецију модулацијом ослобађања соматостатина из хипоталамуса (6). Према томе, измењена секреција хормона раста у хипертиреоидних болесника може бити последица повећаног хипоталамичког холинергичког тонуса или снижене хипоталамичке GHRH секреције.

Сматра се да је акутна стимулација GH кортикостероидима сигуран и јефтин стимулус GH секреције, али одговор GH на DEX у различитим обољењима, првенствено ендокриним, није још увек испитан (3).

Показали смо да DEX стимулише секрецију хормона раста у хипертиреоидних болесника, као и у здравих особа. Максимални одговор хормона раста на DEX јавио се раније у хипертиреоидних болесника него у здравих особа, што се може објаснити сниженим тонусом соматостатина. Одговор GH на DEX био је несигнификантно нижи у оболелих од хипертиреозе у поређењу са здравим особама. Имајући у виду повећан ендогени холинергички тонус и последично снижен тонус соматостатина који је нађен у хипертиреоидних болесника (5), овај налаз је неочекиван. У испитаних хипертиреоидних болесника нађен је несигнификантно нижи одговор GH, не само на DEX, него и на стимулацију са GHRH. Наши резултати указују на комбиновани дефект у синтези и секрецији GH: 1) снижен одговор соматотрофа на GHRH; и 2) поремећај регулације секреције GH на нивоу хипоталамуса. Наиме, могуће је да због сниженог тонуса соматостатина дође до повећања укупне 24 h секреције GH, и сниженог одговора на стимулисану GH секрецију. С друге стране, могуће је да се овакав налаз може објаснити и сниженом ендемоном секрецијом GHRH у хипертиреози.

Испитали смо и да ли дуготрајно еутиреоидно стање успостављено хроничном терапијом Tiamazolom има утицаја на одговор GH у претходно хипертиреоидних болесника. Нормализација тиреоидних хормона током хроничне терапије Tiamazolom, вероватно је повећала тонус соматостатина и проузроковала несигнификантно нижи одговор GH на DEX у еутиреоидном стању у односу на исте болеснике пре терапије.

Максимални одговор GH на GHRH у испитаних болесника, после хроничне терапије, није се разликовао у поређењу са контролном групом, а површина под кривом одговора GH на GHRH била је несигнификантно нижа у болесника после хроничне терапије у поређењу са здравим особама.

Други аутори нашли су да се 24-h профил хормона раста не разликује значајно у хипертиреоидних болесника пре и два месеца по успостављању еутиреоидног стања тиреосупресивном терапијом, као ни између хипертиреоидних болесника и контролне групе (7).

Познато је да пол, старост и гојазност утичу на секрецију GH. Са годинама, посебно у дена, због пада концентрације естрадиола, долази до смањења секреције GH. Већина испитаних болесника, у нашој студији, биле су дене, што може допринети нидим концентрацијама GH које смо нашли. Ипак, максимални одговор GH на GHRH у наших болесника, не разликује се од публикованих резултата у здравих особа у петој декади дивота (8). Наши испитаници имали су нормалан индекс телесне масе, чиме је искључен утицај прекомерне телесне тедине на секрецију GH.

ЗАКЉУЧАК

Повећана концентрација тиреоидних хормона није утицала на одговор хормона раста на стимулацију Dexamethasonом. Дуготрајна терапија Tiamazolom такође није имала утицаја на одговор хормона раста на стимулацију Dexamethasonом у претходно хипертиреоидних болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giustina G., Reschini E., Valentini F. i sar.: Growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxicosis. *J.Clin. Endocrinol.Metab.*, 1971; 32: 571-574.
2. Valcavi R., Dieguez C., Zini M. i sar.: Influence of hyperthyroidism on growth hormone secretion. *Clin.Endocrinol.*, 1993; 38: 515-522.
3. Casanueva F., Burguera B., Muruais C. i sar.: Acute administration of corticosteroids: A new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 70: 234-237.
4. Muruais C., Cordido F., Morales M.J. i sar.: Corticosteroid-induced growth hormone secretion in normal and obese subjects. *Clin. Endocrinol.*, 1991; 35: 485-490.
5. Iranmanesh A., Lizarralde G., Johnson M. i sar.: Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 72: 108-115.
6. Casanueva F., Villanueva L., Dieguez C. i sar.: Atropine blockade of growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH secretion in man is not exerted at pituitary level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986; 62: 186-191.
7. McCulloch, Johnston D., Burrin J. i sar.: Diurnal metabolic profiles in hyperthyroidism. *Europ. J. Clin. Invest.*, 1982; 12: 269-276.
8. Shibasaki T., Shizume K., Nakanara M. i sar.: Age related changes in plasma growth hormone response to growth-hormone releasing factor in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984; 58: 212-213.