

НОЋНА СЕКРЕЦИЈА ТИРЕОСТИМУЛИРАЈУЋЕГ ХОРМОНА (TSH) У БОЛЕСНИКА НАКОН ЗРАЧЕЊА CNS-а

С. Пекић, С. Дамјановић, М. Ђуровић, М. Петаков, М. Симић,
Д. Миљић, В. Поповић

УВОД

Хипопитуитаризам је једна од честих последица хипоталамо-хипофизних обољења која се лече медикаментно, хируршки и/или радиотерапијом (1). При томе, одрасли болесници су најчепће супституисани тироксином, хидрокортизоном и полним стероидима, али не и хормоном раста (HR). Недостатак хормона раста (HR) један је од првих поремећаја који се може јавити као касна последица зрачења централног нервног система (CNS), када се у пољу зрачења налази хипоталамо-хипофизна осовина. Многе студије показале су да је место оштећења узроковано зрачењем највероватније хипоталамус, у већој мери него хипофиза. При томе може доћи до поремећаја како спонтане пулсатилне секреције HR тако и стимулисаног одговора HR на различите провокационе стимулусе. У дијагностици недостатка HR описани су HR-ослобађајући пептиди (GHRP) који су снадни синтетски полипептиди који ослобађају HR, без структурне хомологије са GHRH (2, 3, 4, 5). GHRP делују посредством специфичних рецептора присутних у хипофизи и хипоталамусу. Клонирани су GHRP рецептор и детектован је његов природни лиганд, Ghrelin који припада фамилији гастроинтестиналних хормона. Први хексапептид који је проучаван је GHRP-6. Испољава сингеристичко деловање дат заједно са GHRH, што представља до сада најјачи описани стимулус за секрецију HR (6).

Хипопитуитарне одрасле особе са недостатком хормона раста имају измењен телесни састав са повећаном процентуалном заступљеношћу масног ткива (7). Недавно је описан хормон порекла адипоцита, лептин, који представља сигнал масног ткива хипоталамусу где су детектовани рецептори за лептин (припадају фамилији цитокинских рецептора). Постоји полни диморфизам секреције лептина (веће су концентрације код дена), секретује се пулзатилно, са циркадијалним ритмом, односно максимална концентрација лептина у циркулацији детектује се непосредно после поноћи (8). Чиниоци који регулишу ослобађање лептина из адипоцита код човека су: инсулин, HR, IGF-1, тиреоидни хормони, глукокортикоиди, полни стероиди, цитокини и β адренергички агонисти. Сматра се да смањење концентрације адреналина током ноћи омогућава да дође до повећања концентрације лептина, с обзиром да је показано да адреналин супримује експресију *ob* гена у адипоцитима миша.

Улога и значај лептина су вишеструки (9). Код глодара лептин активира симпатички нервни систем, регулише хематопоезу, имуни систем, крвни притисак, ангиогенезу и вадан је регулатор развоја мозга и хипофизе. Лептин има и централне ефекте, првенствено у регулацији апетита (посредством неуропептида Y), као и у регулацији потрошње енергије (10). Концентрација лептина у циркулацији директно је пропорционална укупној количини масног ткива. Код хипопитуитарних особа са недостатком HR показано је, поред измењеног телесног састава и повећање концентрације лептина у серуму (11, 12, 13, 14, 15).

Циљ студије

Циљ наше студије био је да процени утицај зрачења хипоталамо-хипофизне регије (NHR) на секреторну резерву хормона раста, као и на ноћну секрецију хормона раста, тиреостимулишућег хормона (TSH) и лептина у групи болесника лечених због примарних

тумора мозга ван ННР.

Пацијенти и методе

Студијом је обухваћен 21 болесник (7 дена и 14 мушкараца) узраста 23.7 ± 1.3 године, који су пре 7.7 ± 0.7 година примили средњу дозу зрачења од 53.5 ± 06 Gy у ННР. У време зрачења били су узраста 16.0 ± 1.3 године. Зрачење је било део терапијског протокола лечења тумора мозга локализованих изван ННР, и то медулобластома задње лобањске јаме ($n = 11$), пинеалома ($n = 5$) и епиндимомом ($n = 5$). Једино је једна болесница била у препуберталном добу у време радиотерапије (10 година), терапијски протокол је подразумевао зрачење и краниоцervикалног прелаза, те она једина није достигла нормалну висину у одраслом добу.

Ендокринолошка обрада ових болесника обухватала је следеће:

1 . базни хормонски статус (Т4, TSH, FSH, LH, тестостерон, естрадиол, кортизол, пролактин, IGF-1),

2 . два стимулациона теста за секрецију HR:

* тест инсулинске хипогликемије – ИТТ (0.15 U/kg брзоделујућег инсулина i.v. bolus; одређиван HR у 0, 30, 60, 90 и 120 минути),

* комбиновани тест GHRH+GHRP-6

(GEREF, Serono, Madrid, 90 μ g) плус GHRP-6 (Clinalfa Laufelfinger, Switzerland, 90 μ g i.v. bolus). Концентрација хормона раста је мерена флуороимуноесејом (Delphia, Wallac, turku, Finland; μ g/L) у -30, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минути. Анализирана је и приказана средња максимална концентрација хормона раста \pm SE.

3 . ноћна спонтана секреција HR, TSH (IRMA, Iner, Земун; mU/L) и лептина (RIA, Linco Research, St. Charles, MO; μ g/L) код 6 болесника (праћено у 15-минутним интервалима од 22 h до 06 h).

Резултати су приказани као средња вредност \pm SE. За статистичку анализу коришћен је t-тест. При анализирању ноћне спонтане секреције HR, TSH и лептина рачунати су средња и интегрисана ноћна секреција (area under the curve; AUC) HR, TSH и лептина применом трапезоидалног метода.

Резултати

I Базни хормонски стањус

Код испитиваних болесника није било поремећаја секреције других тропних хормона аденохипофизе, изузев код једне болеснице која је имала хиперпролактинемију. Код свих зрачених болесника код којих је одређивана концентрација лептина у серуму, нађена је значајно већа концентрација лептина у односу на здраве контролне испитанике (5.2 ± 1.5 μ g/L код зрачених мушкараца vs. 1.8 ± 0.5 μ g/L код здравих мушкараца истог узраста; $p < 0.01$).

II Сћимулисана секреција HR

С обзиром на максималне концентрације хормона раста (HR) током стимулаторног теста инсулинске хипогликемије (ИТТ; cut-off за потпуни недостатак HR је био 3 μ g/L), поделили смо болеснике у две групе: они са недостатком HR (GH deficient-GHD; $n=10$) и они са адекватном секрецијом HR (nonGH deficient-nGHD; $n=11$).

Средња максимална концентрација HR при ИТТ-у била је 1.26 ± 0.35 μ g/L у групи GHD vs. 12.8 ± 2.6 μ g/L у групи nGHD ($p < 0.01$; Фиг. 1). Средња концентрација IGF-1 је била 232.2 ± 23.5 ng/L у групи GHD vs. 295.6 ± 38.4 ng/L у групи nGHD ($p > 0.05$).

Током комбиноване примене GHRH+GHRP-6 средња максимална концентрација HR

била је $9.4 \pm 2.7 \mu\text{g/L}$ у групи GHD vs. $36.9 \pm 4.7 \mu\text{g/L}$ у групи nGHD ($p < 0.01$; Фиг. 1).

III Ноћна пулсатилна секреција HR, TSH и лептина

Код три анализирана болесника из GHD групе нису регистровани ноћни пулсеви секреције HR (један од болесника приказан – Фиг. 2), док су код остала три болесника са адекватном резервом секреције HR (група nGHD; један од болесника приказан – Фиг. 3) детектовани ноћни скокови HR ($3,8... 4,6... 5 \mu\text{g/L}$). Интегрисана ноћна концентрација HR (AUC) није се значајно разликовала између ове две групе испитаника ($406.9 \pm 127.7 \mu\text{g/L/8h}$ код GHD vs. $312.8 \pm 82.5 \mu\text{g/L/8h}$ код nGHD; $p > 0.05$).

Средња ноћна концентрација TSH у GHD групи није се разликовала у односу на nGHD (0.75 ± 0.27 vs. $1.9 \pm 0.4 \text{ mU/L}$; $p > 0.05$). Такође, није било значајне разлике у вредностима интегрисане ноћне секреције TSH (AUC) у ове две групе (608.1 ± 270.0 vs. $713.2 \pm 244.7 \text{ mU/L/8h}$; $p > 0.05$).

Средња ноћна концентрација лептина код GHD и nGHD болесника била је 5.15 ± 1.5 vs. $5.07 \pm 0.5 \mu\text{g/L}$ ($p > 0.05$). Интегрисана ноћна секреција (AUC) лептина код GHD и nGHD болесника била је 2482 ± 698.5 vs. $2433 \pm 237.3 \mu\text{g/L/8h}$ ($p > 0.05$).

Дискусија

Младе одрасле особе којима је зрачен централни нервни систем (CNS) у детињству због малигнитета мозга, често у одраслом добу имају недостатак HR, измењен телесни састав и повећану концентрацију лептина (16). При томе хипопитуитаризам не ремети полни диморфизам, пулзатилност и циркадијални ритам секреције лептина (17, 18). Терапија хормоном раста зрачене хипопитуитарне деце доводи до смањења концентрације лептина (19). Такође, код одраслих хипопитуитарних особа супституција хормоном раста доводи до промене телесног састава у смислу смањења процентуалне заступљености масног ткива и концентрације лептина (20). Закључено је да је утицај хормона раста на лептин индиректан и да се одиграва посредством промене телесног састава, односно, процента масног ткива, као и да интактна хипоталамо-хипофизна функција није неопходна за циркадијални ритам лептина (20).

Овом студијом показали смо да је стимулисани одговор HR на комбиновану примену GHRH+GHRP-6 редукован код 10 од укупно 21 испитаног болесника, те су они сврстани у групу болесника са недостатком HR. Такође, код три болесника са дефицитом HR не постоји ноћни скок секреције HR. Код болесника са адекватном секреторном резервом HR показаном при стимулационим тестовима постоји ноћни пораст секреције HR, али ипак мањи од нормалног ($7.7 \mu\text{g/L}$). Заједно ови подаци указују да је примарно место оштећења узрокованог зрачењем хипоталамус.

Хормон порекла адипоцита, лептин, регулише телесну тедину супримовањем уноса хране и/или повећањем потрошње енергије. Примена лептина код *ob/ob* миша доводи до смањења уноса хране и телесне тедине, као и до повећања термогенезе и потрошње енергије.

У регулацији потрошње енергије и термогенези вадну модулаторну улогу имају и тиреоидни хормони. Они регулишу активност ензима укључених у метаболизам липида и имају улогу у формирању телесног састава. Такође, показано је *in vitro* да T3 у физиолошким концентрацијама стимулише експресију и RNK за лептин као и секрецију лептина из културе адипоцита (21). Сматра се да лептин и тиреоидни хормони деловањем на групу митохондријалних транспортних протеина (uncoupling proteins, UCP3) који су експримирани у мишићима и браон масном ткиву, регулишу потрошњу енергије и термогенезу (22).

Уочено је да амплитуде диурналних варијација лептина значајно корелишу са амплитудама диурналних варијација телесне температуре. Максимална концентрација лептина током ноћи поклапа се са минималном вредношћу телесне температуре. Овај циркадијални ритам секреције лептина налази се под контролом ендогеног циркадијалног расатакега и модулатора као што су TSH и кортизол (23).

Стање недостатка HR код болесника који су у детињству примили кранијалну

радиотерапију карактерише се хиперлептинемијом уз очуван ендогени диурнални ритам и пулсатилност секреције лептина и TSH.

ЗАКЉУЧАК

Недостатак HR који се може јавити као последица зрачне терапије CNS-а највероватније услед оштећења хипоталамуса, није праћен променама пулсатилности нити средње ноћне секреције TSH и лептина.

Код одраслих болесника након кранијалне радиотерапије спроведене у детињству може се јавити стање хиперлептинемije уз очуван циркадијални ритам секреције. Ово се може објаснити или недостатком HR (и последичним повећањем процента масног ткива) или оштећењем хипоталамуса зрачењем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carrol, P., Christ, E. & GRS members (1998): Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement. A review. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 83: 382–395.
2. Casanueva, F. F., Popovic, V., Leal, A., et al. (1996): Growth hormone secretagogues in disease states associated with altered growth hormone secretion. *У: Growth hormone secretagogues*. B. B.: Bercu, R. F. Walker (Eds.). Springer-Verlag, New York; pp. 389–401.
3. Dieguez, C., Popovic, V., Micic, D., et al. (1999): Growth hormone secretagogues. Physiological role and clinical implications. *У: Growth hormone secretagogues. Basic findings and clinical implications*. E. Ghigo, M. Boghen, F. F. Casanueva, C. Dieguez. (Editors). Elsevier Science B. V., The Netherlands; pp. 209–224.
4. Ghigo E., Arvat, E., Muccioli, G. and Camanni, F. (1997): Growth hormone-releasing peptides. *Eur. J. Endocrinol*; 136: 445–460.
5. Bercu, B. and Walker, R. (1997): Novel growth hormone secretagogues: clinical applications. *The Endocrinologist*; 7: 51–64.
6. Leal-Cerro, A., Garcia, E., Astorga, R., et al. (1995): Growth hormone (GH) responses to the combined administration of GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6 in adults with GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol*; 132: 712–715.
7. Поповић, В., Мицић, Д., Дамјановић С., et al. (1997): Growth hormone secretagogues in pathological states: diagnostic implications. *Acta Paediatrica Supplement*; 423: 97–101.
8. Havel, P., Kasim-Karakas, S., Dubuc, G., et al.: Gender difference in plasma leptin concentrations. *Nat. Med*; 2: 949–950.
9. Flier, J. (1998): What's in a name? In search of Leptin's Physiologic Role. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 83: 1407–1413.
10. Kalra, S., Dube, M., Pu, S., et al. (1999): Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrin. Reviews*; 20: 68–100.
11. Casanueva, F., Dieguez, C. (1998): Interaction between body composition, leptin and growth hormone status *Bailliere Clinical Endocrinology and Metabolism*; 12: 297–314.
12. Al-Shoumer, K., Anaoku, V., Richmond, W., Johnston, D. (1997): Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 47: 153–159.
13. Gill, M., Toogood, A., O'Niell, P., et al. (1997): Leptin and body composition in healthy and GH deficient elderly subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 47: 161–167.
14. Janssen Y., Frolich M., Deurenberg P., Roelfsema F. (1997): Serum leptin levels during recombinant human GH therapy in adults with GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*; 137: 650–654.
15. Nystrom, F., Ekman, B., Osterlund M., et al. (1997): Serum leptin concentrations in normal population and in GH-deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 47: 191–198.
16. Brennan, B., Rahim, A., Blum, W., et al. (1999): Hyperleptinemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*;

50: 163–169.

17. Norrelund, H., Gravholt, C., Enlargo, P., et al. (1998): Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH deficient patients: lack of impact of different modes of GH administration. *Eur. J. Endocrinol.* 138: 644–652.
18. Koustak E., Chrisoulidou, A., Lawrence, N., et al. (1998): The circadian rhythm of leptin is preserved in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*; 48: 685–690.
19. Rauch, F., Westerman F., Enlargo, P., et al. (1998): Serum leptin is suppressed by growth hormone therapy in growth hormone-deficient children. *Horm. Res*; 50: 18–21.
20. Kristensen, K., Pedersen, S., Fisker, S., et al. (1998): Serum leptin levels and leptin expression in growth hormone (GH)-deficient and healthy subjects: influence of GH treatment, gender and fasting. *Metabolism*; 47: 1514–1519.
21. Yoshida, T., Momotani, N., Hazashi, M. et al. (1998): Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*; 48: 299–302.
22. Korbonits, M. (1998): Leptin and the thyroid – A puzzle with missing pieces. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*; 49: 569–572.
23. Simon, C., Gronfier, C., Schlienger, J. and Brandenberger, G. (1998): Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 83: 1893–1899.