

# СТАЊЕ ФУНКЦИЈЕ СИСТЕМА РЕНИНЪАНГИОТЕНЗИНЪАЛДОСТЕРОН КОД БОЛЕСНИКА СА ПОРЕМЕЂАЈИМА ФУНКЦИЈЕ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Светлана Јелић, Синиша Димковић, Градимир Бојковић, Нада Костић, Зорица Чапаревић, Драгослав Кандић

## УВОД

Промене функције различитих органа и органских система код болесника са поремећајима функције штитасте длезде су одавно западене и детаљно испитане. О томе шта се дешава са системом ренинЪангиотензинЪалдостерон код ових болесника постоје сасвим оскудни литературни подаци. Неки од њих су експериментални (1), па се не могу са сигурношћу пренети и на клиничка истрадивања.

Зато је циљ нашег истрадивања, чије резултате овде приказујемо, био да проценимо функцију система ренинЪангиотензинЪалдостерон (RAAS) код болесника са хипертиреоидизмом и хипотиреоидизмом, у мировању и после стимулације двочасовним стајањем.

## Испитаници и методе

Плазма ренинска активност (PRA) и концентрације алдостерона у плазми (P-A) и урину (U-A) одређиване су, у ледећем полодају и после стимулације двочасовним стајањем, помоћу CISЪрадиоимуноесеја у следећим групама испитаника:

- (1) 10 (8 дена/2 мушкарца) болесника са хипертиреоидизмом, просечне (SD) старости 33(12) година;
- (2) 10 (6 дена/4 мушкарца) болесника са хипотиреоидизмом, просечне (SD) старости 44(9) година и
- (3) 10 здравих особа контролне групе (5 д/5 м), просечне (SD) старости 36(4) година.

Одговор плазма ренинске активности (PRA) и алдостерона у плазми (P-A), на двочасовно стајање, одређиван је као количник одговарајуће вредности у 2. часу и вредности у мировању.

За статистичку обраду је коришћен Statistica 4.5 програм (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Подаци су дати и обрађени као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. Коришћени су одговарајући параметријски тестови за испитивање значајности разлике и корелације међу групама.

## Резултати

Код болесника са хипертиреоидизмом су, у мировању, забеледене велике индивидуалне варијације вредности плазма ренинске активности (PRA) и концентрација алдостерона у плазми (P-A). Средња вредност PRA ових болесника се није значајно разликовала од исте вредности, одређене код здравих особа контролне групе ( $0.4036 \pm 0.3332$  vs.  $0.2812 \pm 0.0807$  pmol/L/sec,  $p = 0.274$ ). Средња вредност P-A је, међутим, била значајно већа код болесника са хипертиреоидизмом, у поређењу са здравим особама ( $0.7331 \pm 0.4564$  vs.  $0.2432 \pm 0.8358$  nmol/L,  $p = 0.0037$ ).

Код болесника са хипотиреоидизмом су, у поређењу са здравим особама контролне групе, забележене значајно снижене вредности PRA ( $0.198 \pm 0.0694$  pmol/L/sec,  $p = 0.024$ ) и P-A ( $0.168 \pm 0.0839$  pmol/L,  $p = 0.030$ ) (Графикон 1).

*Графикон 1. Вредности плазма ренинске активности (PRA) и концентрације алдостерона у плазми (P-A) у мировању код болесника са поремећајима функције шљивасте длезде у поређењу са здравим особама /HIPER = болесници са хипертиреозом; HIPO = болесници са хипотиреоидизмом/*

Код болесника са хипотиреоидизмом је, у мировању, западено и постојање статистички значајне позитивне линеарне корелације између вредности PRA и P-A ( $r = 0.6983$ ,  $p = 0.0247$ ) (Графикон 2).

*Графикон 2. Корелација вредности PRA и P-A у мировању код болесника са хипотиреоидизмом*

Концентрације алдостерона у урину (U-A) су, у мировању, биле безначајно повећане код болесника са хипертиреозом ( $32.4 \pm 22.25$  vs.  $24.75 \pm 4.53$  nmol/dU,  $p = 0.3$ ), а статистички значајно снижене код болесника са хипотиреоидизмом ( $12.89 \pm 3.38$  nmol/dU,  $p < 0.0001$ ), у поређењу са здравим особама (Графикон 3).

*Графикон 3. Концентрације алдостерона у урину (U-A) у мировању код болесника са поремећајима функције шљезде у поређењу са здравим особама*

Одговор PRA на двочасовно оптерећење стајањем био је очуван код болесника са хипертиреозом ( $4.663 \pm 2.55$  vs.  $4.675 \pm 1.52$ ,  $p = 0.989$ ), а редукован код болесника са хипотиреозом ( $3.18 \pm 1.91$ ), али без статистичке значајности ( $p = 0.069$ ) (Графикон 4).

*Графикон 4. Одговор PRA на двочасовно стајање код болесника са поремећајима функције шљезде у поређењу са здравим особама /HIPER = болесници са хипертиреозом; HIPO = болесници са хипотиреозом/*

Одговор P-A на двочасовно стајање, у овим групама болесника, прати одговор PRA (Графикон 5).

Графикон 5. Одговор P–A на двочасовно стајање код болесника са поремећајима функције штитасте длезде у поређењу са здравим особама /HIPER = болесници са хипертиреоидизмом; HIPO = болесници са хипотиреоидизмом

## Дискусија

Резултати и експерименталних студија на дивотињским моделима (1) и клиничких истраживања (2,3) показали су значајно није вредности плазма ренинске активности (PRA) и концентрације алдостерона у плазми (P–A), у мировању, код болесника са хипотиреоидизмом, у поређењу са здравим особама и болесницима са хипертиреоидизмом. Код наших болесника, западања су била идентична наведеним. Међутим, за разлику од *Saruta T. и сарадника* (2), који нису успели да докаду постојање корелације између PRA и P–A код ових болесника, ми смо запазили статистички значајну позитивну линеарну корелацију између ових параметара. Ово наше западање би говорило у прилог претпоставке да је супресија базалне активности система ренин-ангиотензин-алдостерон, код болесника са хипотиреоидизмом, највероватније, последица ретенције течности и последичног повећања волумена екстрацелуларне течности, а не међусобно независне дисфункције јукстагломерулских ћелија бубрега и ћелија зоне гломерулозе надбубредних длезда.

Изгледа да су код болесника са хипертиреоидизмом међусобни утицаји између вишка тиреоидних хормона и система ренин-ангиотензин-алдостерон, још слоденији и још слабије разјашњени. Наиме, код пацова, код којих је експериментално изазван хипертиреоидизам, западене су за око 47% веће вредности PRA, док су, међутим, концентрације P–A биле за око 39% није у односу на еутиреоидне дивотиње (1). У току клиничких истраживања, неки аутори су показали да је базална активност система ренин-ангиотензин-алдостерон стимулисана у хипертиреоидизму (3). Други су, пак, код болесника са хипертиреоидизмом запазили статистички значајно веће вредности PRA, док се концентрације P–A нису значајно разликовале у поређењу са здравим особама (4). У нашој групи хипертиреоидних болесника упадљиве су велике индивидуалне варијације вредности PRA и концентрација P–A. Њихове средње вредности су веће у односу на здраве особе, али је ова разлика достигла статистичку значајност само за P–A. Помоћ у објашњењу овог западања прудило нам је веома интересантно истраживање јапанских аутора (5). Они су доказали да је серумска активност ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE) значајно већа код болесника са хипертиреоидизмом ( $32.7 \pm 6.7$  U/ml,  $n=30$ ), у поређењу са здравим особама ( $22.5 \pm 3.4$  U/ml,  $n = 51$ ,  $p < 0.001$ ) и болесницима са хипотиреоидизмом ( $20.4 \pm 4.3$  U/ml,  $n = 7$ ,  $p < 0.001$ ). Доказано је и постојање значајне позитивне корелације између активности овог ензима и PRA ( $r = 0.524$ ,  $p < 0.01$ ) и P–A ( $r = 0.473$ ,  $p < 0.01$ ), али не и између његове активности и вредности T3 ( $r = 0.115$ ) и T4 ( $r = 0.143$ ). Зато ипак изгледа да је активност ACE, у хипертиреоидизму, под контролом система ренин-ангиотензин-алдостерон, а не под контролом хормона штитасте длезде.

Литературни подаци показују да је одговор система ренин-ангиотензин-алдостерон на стајање био очуван код хипертиреоидних, али не и код хипотиреоидних болесника (5). *Saruta T. и сарадници* (2) су, такође код болесника са хипотиреоидизмом, показали значајно слабији одговор PRA и P–A на примену 40 mg furosemida. Слично *Asmahu и сарадницима* (4), и ми смо код болесника, како са хипертиреоидизмом, тако и са хипотиреоидизмом, на убичајене стимулусе (двочасовно стајање, furosemid) добили одговор PRA и P–A, који се није значајно разликовао од одговора забележеног код здравих особа. Овде је, ипак, неопходно да истакнемо две чињенице. Прво, и у овом нашем и у истраживању *Asmaha и сарадника* ради се о релативно малим групама болесника са хипотиреоидизмом ( $n = 10$  односно 11). И друго, одговор PRA и P–A на стајање је код наших болесника са хипотиреоидизмом, ипак, био слабији у односу на одговор здравих особа, а разлика је била на самом нивоу статистичке значајности ( $p = 0.069$  за PRA;  $p = 0.055$  за P–A).

Сада, када поред инхибитора ACE, располадемо и лековима, који блокирају рецепторе за ангиотензин II, резултати експерименталне студије *Marchanta C. и сарадника* (1) из 1993. године буде нова интересовања. Они су, на пацовима, показали да се у стањима дис-

функције штитасте длезде густина подтипа 1 рецептора за angiotenzin II (AT1) значајно не мења, док је густина подтипа 2 ових рецептора (AT2) била 2 до 3 пута већа у хипертиреозидизму, а приближно за 168% већа у хипотиреоидизму. Још увек није познато, међутим, какве би резултате дала примена лекова, који блокирају ове рецепторе, код болесника са поремећајима функције штитасте длезде.

## ЗАКЉУЧАК

Базална активност система ренин-ангиотензин-алдостерон је супримирана код болесника са хипотиреоидизмом, највероватније, због ретенције течности и последичног повећања волумена екстрацелуларне течности. Код болесника са хипертиреозидизмом базалне вредности плазма ренинске активности су непромењене, али су концентрације алдостерона у плазми значајно више него код здравих особа, вероватно због неких поремећаја у кинетици и/или метаболизму овог хормона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marchant C., Brown L., Sernia C. J.: Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. - *Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: 449–455.
2. Saruta T., Kitajima W., Hayashi M., Kato E., Matsuki S.: Renin and aldosterone in hypothyroidism: - relation to excretion of sodium and potassium. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1980; 5: 483–489.
3. Matveenko E. G., Gorobets V. F., Dustov A. D.: State of the renin-angiotensin-aldosterone system in thyroid pathology based on the results of radioimmunoassay. *Ter. Arkh.* 1987; 59: 41–44.
4. Asmah B. J., Wan Nazaimoon W. M., Norazmi K., Tan T. T., Khalid B.A.: Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm. Metab. Res.* 1997; 11: 580–583.
5. Gotoh M., Mizuno K., Matsui J., Kunii N., Fukuchi S.: Serum angiotensin I converting enzyme activity in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: relation to renin and aldosterone. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1984; 60: 835–845.