

Συσχέτιση επιπέδων της GH και του σακχάρου σε μεγαλακρικούς ασθενείς

Περίληψη

Η. Ευθυμίου
Ν. Ποντικίδης
Μ. Μεϊδάνη
Θ. Καλτσάς
Φ. Παπαδοπούλου
Β. Μπαμπάσης
Κ. Παζαίτου

Είναι γνωστό ότι οι μεγαλακρικοί ασθενείς εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό σακχαρώδη διαβήτη και παθολογική ανοχή γλυκόζης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του σακχάρου του αίματος και της αυξητικής ορμόνης σε μεγαλακρικούς ασθενείς πριν από τη θεραπεία τους. Μελετήσαμε 31 ασθενείς, 15 άνδρες και 16 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 49 χρόνια (33-70), με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και σύγχρονη μέτρηση αυξητικής ορμόνης. Διαπιστώσαμε α) ότι 52% των ασθενών εμφάνιζαν διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων δηλαδή είτε σακχαρώδη διαβήτη (26%), είτε παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (26%), β) ότι υπήρξε ασθενής συσχέτιση της τιμής νηστείας του σακχάρου και της ελάχιστης τιμής της αυξητικής ορμόνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ($r = 0,42, p < 0,05$) και γ) ειδικά στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών, ότι υπήρξε μια επιπλέον συσχέτιση του αθροίσματος των τιμών του σακχάρου αίματος στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης τόσο με τη βασική τιμή της αυξητικής ορμόνης ($r = 0,39, p < 0,05$), όσο και με την ελάχιστη τιμή της στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ($r = 0,75, p < 0,01$). Συμπεραίνεται ότι, υπάρχει κάποια αιτιολογική συσχέτιση της βαρύτητας της μεγαλακρίας, όπως αυτή εκτιμάται από τον βαθμό καταστολής της αυξητικής ορμόνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και του βαθμού διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, που γίνεται πιο εμφανής στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών.

Η χρόνια υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) στη μεγαλακρία προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων σε υψηλό ποσοστό των αρρώστων που κυμαίνεται από 35-60%^{1,2,3,15}. Η διαταραχή αυτή ποικίλλει από παθολογική ανοχή γλυκόζης (ΠΑΓ) μέχρι κλινικά έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και αποδίδεται, παρά την υπάρχουσα υπερινσουλιναμία, σε αυξημένη περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, σε επίπεδο μετά τον υποδοχέα της^{2,4,16} (post receptor defect). Ωστόσο δεν παρουσιάζουν όλοι οι μεγαλακρικοί ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που δείχνει ότι η αυξημένη GH δεν είναι το αίτιο αλλά επιβαρυντικός παράγοντας. Αποκτά ως εκ τούτου ιδιαίτερη σημασία η ορθή αξιολόγηση των αυξημένων

τιμών της GH και ο τρόπος ερμηνείας της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση των τιμών της GH με τις τιμές του σακχάρου σε μεγαλακρικούς ασθενείς με ενεργό νόσο, πριν να υποβληθούν σε θεραπεία.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 31 άρρωστοι με ενεργό μεγαλακρία, 16 γυναίκες και 15 άνδρες με μέσο όρο ηλικίας (\pm SD) $49,2 \pm 9,4$ χρόνια, πριν από την έναρξη της θεραπείας τους. Η διάρκεια των συμπτωμάτων της νόσου (\pm SD) ήταν $12 \pm 5,1$ χρόνια (Πίν. 1). Οι άρρωστοι ταξινομήθηκαν σε 3 υποομάδες, σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ 1980, όπως τροποποιήθηκαν το 1985:

1) Άρρωστοι με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), 2) άρρωστοι με παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΠΑΓ) και 3) άρρωστοι με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης - μη διαβητικοί (ΜΔ). Ανάλογα δε με την ελάχιστη τιμή της GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) με 75 g, οι άρρωστοι χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες: α) άρρωστοι με ελάχιστη τιμή GH < 5 ng/ml και μεγαλύτερη από 3 ng/ml, β) άρρωστοι με επίπεδα GH μεταξύ 5 και 10 ng/ml και γ. άρρωστοι με ελάχιστη τιμή GH ≥ 10 ng/ml. Σ' όλους τους αρρώστους, αλλά και σε κάθε υποομάδα και κατηγορία αρρώστων έγινε συσχέτιση των πρωϊνών τιμών του σακχάρου αίματος νηστείας καθώς και του αθροίσματος των πέντε τιμών του σακχάρου στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, με τη βασική πρωϊνή τιμή της GH καθώς και με την ελάχιστη GH.

Επιπλέον έγινε συσχέτιση της βασικής τιμής της GH και της ελάχιστης τιμής GH με την ηλικία των ασθενών και τη διάρκεια των συμπτωμά-

των της νόσου. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το unpaired Student's test και ο συντελεστής συσχέτισεως (coefficient correlation).

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 1, 2 και 3. Οκτώ άρρωστοι (3Γ, 5Α) εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη, 8 (3Γ, 5Α) παθολογική ανοχή γλυκόζης και οι υπόλοιποι 15 άρρωστοι (10Γ, 5Α) είχαν φυσιολογική δοκιμασία. Ανάλογα με την ελάχιστη τιμή της GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, 5 άρρωστοι (3Γ, 4Α) είχαν ελάχιστη GH < 5 ng/ml (φυσιολογική καταστολή), 10 άρρωστοι (4Γ, 6Α) είχαν τιμή GH μεταξύ 5 και 10 ng/ml (μερική καταστολή) και 16 άρρωστοι (9Γ, 7Α) είχαν τιμές GH ≥ 10 ng/ml (απουσία καταστολής). Από τους 5 ασθενείς με ελάχιστη τιμή GH < 5 ng/ml, 2 παρουσίαζαν παθολογική ανοχή γλυκόζης (Εικ. 1), από τους 10 με τη μερική καταστολή της GH, 1 είχε σακχαρώδη διαβήτη και 3 παθολογική ανοχή γλυκόζης, ενώ στη κατηγορία των ασθενών με την απουσία καταστολής, 7 παρουσίαζαν διαβήτη και 3 παθολογική ανοχή γλυκόζης. Διαπιστώνεται δηλαδή ότι όσο μικρότερη είναι η καταστολή της GH σε αρρώστους με ενεργό μεγαλακρία, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των αρρώστων με διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Στατιστική ανάλυση δεν έδειξε διαφορές σημαντικές πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στις υποομάδες. Πάντως οι υψηλές τιμές της GH συνοδεύονται με διαβήτη, ενώ προοδευτική ελάττωσή τους με παθολογική και φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, αντίστοιχα. Επίσης το συνολικό ποσοστό διαταραχής του μεταβολισμού υδατανθράκων ήταν υψηλότερο στους άνδρες,

Πίνακας 1. Ασθενείς που μελετήθηκαν

	Ηλικία M.O. (\pm SD)	Διάρκεια νόσου (έτη) M.O. (\pm SD)	Βασική GH ng/ml M.O. (\pm SD)	Ελάχιστη GH ng/ml M.O. (\pm SD)
Άνδρες n = 15	48,5 (\pm 10,9)*	9,9 (\pm 4,1)*	18,3 (\pm 10,9)**	13,4 (\pm 10,5)**
Γυναίκες n = 16	49,9 (\pm 13,1)	13,1 (\pm 5,8)	23,8 (\pm 20,9)	15,1 (\pm 18,5)

Γυναίκες/Άνδρες: * p < 0,05, ** p < 0,01

Πίνακας 2. Θήλεις ασθενείς

A/A	Ηλικία	Διάρκεια νόσου (έτη)	ΣΔ	ΠΑΓ	ΜΔ	Βασική GH ng/ml	Ελάχιστη GH ng/ml
1	41	10			+	9,6	6,0
2	48	8	+			70,0	80,0
3	34	15			+	9,2	6,5
4	42	13	+			14,5	14,5
5	50	12			+	20,0	10,0
6	60	12			+	10,1	6,0
7	38	10			+	70,0	28,0
8	56	10		+		18,0	19,5
9	50	12			+	5,0	3,1
10	56	8			+	12,0	5,9
11	48	25			+	28,0	12,0
12	45	8			+	16,0	4,5
13	48	6		+		20,0	12,0
14	70	20	+			22,0	17,0
15	51	15			+	6,5	4,5
16	61	25		+		50,0	12,0

ΠΑΓ = Παθολογική ανοχή γλυκόζης

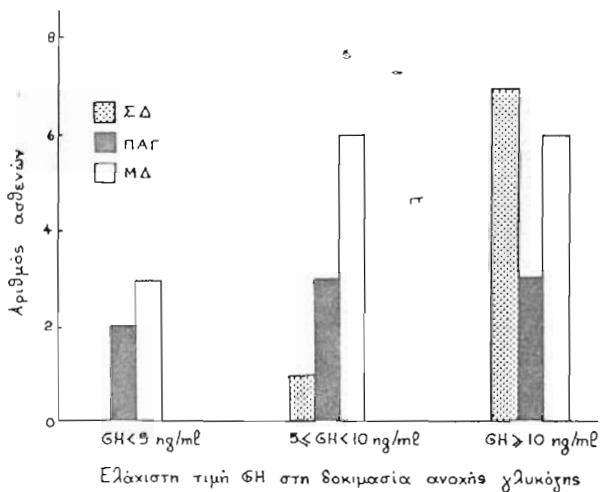
ΜΔ = Μη διαβητικοί

Πίνακας 3. Άρρενες ασθενείς

A/A	Ηλικία	Διάρκεια νόσου (έτη)	ΣΔ	ΠΑΓ	ΜΔ	Βασική GH ng/ml	Ελάχιστη GH ng/ml
1	64	15		+		5,8	3,0
2	43	10	+			32,0	30,0
3	40	10	+			36,0	22,0
4	50	15	+			28,0	14,0
5	49	6			+	35,0	35,0
6	59	6	+			30,0	30,0
7	49	10		+		11,0	6,2
8	46	20	+			9,4	8,6
9	67	15			+	10,0	6,5
10	48	10		+		10,5	7,5
11	43	6		+		6,4	4,3
12	65	12		+		15,0	6,2
13	33	10			+	17,3	10,7
14	48	12			+	9,5	6,5
15	33	6			+	19,0	11,0

ΠΑΓ = Παθολογική ανοχή γλυκόζης

ΜΔ = Μη διαβητικοί



Εικ. 1. Αριθμός ασθενών με ΣΔ, ΠΑΓ και ΜΔ στις τρεις υποομάδες.

10/15 (66,6%) συγκριτικά με τις γυναίκες 6/16 (37,2%). Στατιστική ανάλυση δεν έδειξε επίσης διαφορές σημαντικές πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στις υποομάδες. Από την ανάλυση των στοιχείων διαπιστώθηκε στο σύνολο των αρρώστων, μια μικρή συσχέτιση της βασικής πρωϊνής τιμής του σακχάρου αίματος με τη τιμή της ελάχιστης GH ($r = 0,42$, $p < 0,05$), όχι όμως και με τη βασική τιμή της GH (Εικ. 2). Η συσχέτιση αυτή δε διαπιστώθηκε στις υποομάδες των ασθενών. Στην υποομάδα ειδικά των αρρώστων με σακχαρώδη διαβήτη (3Γ, 5Α) διαπιστώθηκε επιπλέον πιθανώς σημαντική συσχέτιση ($r = 0,39$, $p < 0,05$) της βασικής τιμής της GH με το άθροισμα των πέντε τιμών του σακχάρου ($\bar{\Sigma}$ σακχάρου) στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και σημαντική συσχέτιση ($r = 0,75$, $p < 0,01$) της ελάχιστης τιμής GH με το $\bar{\Sigma}$ σακχάρου (Εικ. 3). Δε: διαπιστώθηκε συσχέτιση της GH με την ηλικία των αρρώστων και τη διάρκεια της νόσου.

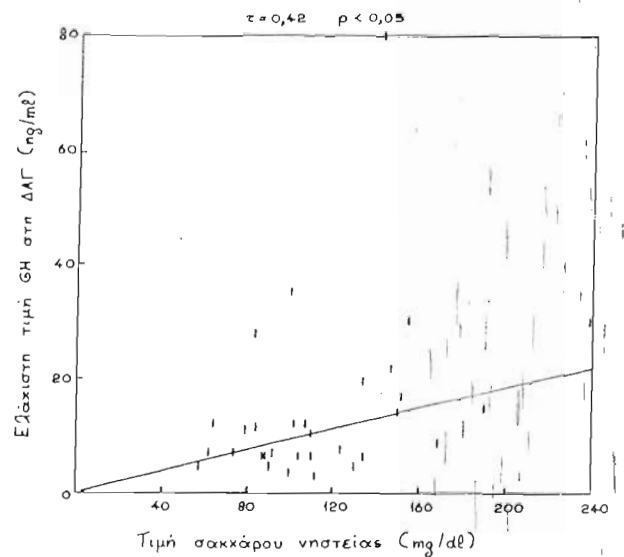
Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας είναι:

α) Η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώθηκε στους 16 από τους 31 μεγαλακρικούς αρρώστους (52%).

β) Η μικρή συσχέτιση του σακχάρου νηστείας, στο σύνολο των αρρώστων, με την ελάχιστη τιμή GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

γ) Η θετική συσχέτιση στην υποομάδα των διαβητικών αρρώστων του $\bar{\Sigma}$ σακχάρου με την



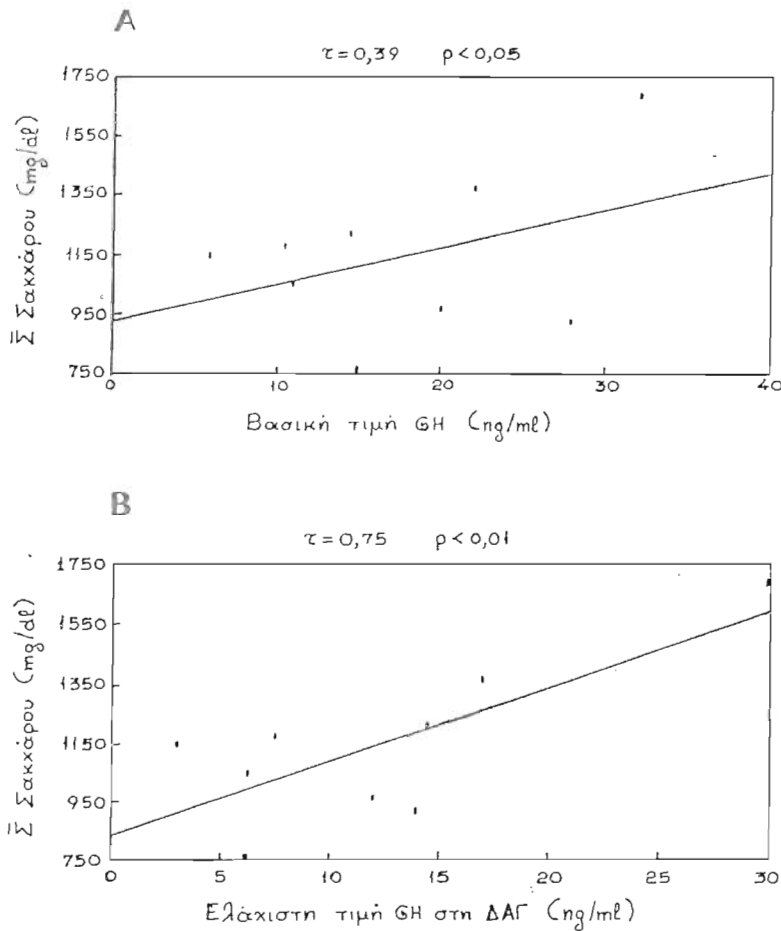
Εικ. 2. Συσχέτιση βασικής τιμής σακχάρου νηστείας και ελάχιστης τιμής GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης στο σύνολο των αρρώστων.

βασική τιμή της GH (ασθενής) και της ελάχιστης τιμής GH (ισχυρή) στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

δ) Όσο λιγότερο καταστέλλεται η GH κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Το ποσοστό διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώθηκε στους δικούς μας αρρώστους (52%) είναι σαφώς υψηλότερο του αναμενόμενου στον γενικό πληθυσμό, βρίσκεται όμως σε συμφωνία με τα αναφερόμενα ποσοστά στη βιβλιογραφία για τους μεγαλακρικούς αρρώστους (35-60%)^{1,2,3,16}. Μετά επιτυχή θεραπεία της μεγαλακρίας η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων αποκαθίσταται γρήγορα στους περισσότερους ασθενείς, σπάνια δε απαιτείται μακρύ χρονικό διάστημα (1-2 χρόνια)^{1,6,16}.

Η απουσία συσχέτισης των επιπέδων νηστείας του σακχάρου και της βασικής τιμής της GH, που έχει επιβεβαιωθεί και απ' άλλους ερευνητές^{3,7,8}, θα μπορούσε ν' αποδοθεί στις μεγάλες αυτόματες διακυμάνσεις της GH στον ορό των μεγαλακρικών αρρώστων στη διάρκεια του 24ώρου, λόγω κυρίως του αυτόνομου ρυθμού έκκρισής της^{9,10}. Αναφέρεται ότι ο μέσος όρος πολλών δειγμάτων της GH αντανακλά καλύτερα τον ημερήσιο ρυθμό έκκρισης της και σχετίζεται με ορισμένες παραμέτρους δραστηριότητας της



Εικ. 3. Συσχέτιση του αθροίσματος των 5 τιμών του σακχάρου στη ΔΑΓ ($\bar{\Sigma}$ σακχάρου) με τη βασική τιμή της GH (A) και την ελάχιστη τιμή της GH (B), στους διαβητικούς μεγαλακρικούς ασθενείς.

νόσου^{7,11}. Λόγω των μεγάλων διακυμάνσεων των επιπέδων νηστείας της GH αφενός και της δυσχέρειας λήψης πολλαπλών δειγμάτων αφετέρου, προς το παρόν ως καλύτερος δείκτης εκτίμησης της ενεργού μεγαλακρίας θεωρείται η τιμή της ελάχιστης GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης^{7,12}. Στη δική μας ομάδα, στο σύνολο των αρρώστων, η τιμή αυτή της GH παρουσίασε μικρή συσχέτιση με την βασική τιμή σακχάρου, εύρημα που διαπιστώθηκε και απ' άλλους ερευνητές^{7,16}, όχι όμως απ' όλους³.

Παρόλο, που όπως αναφέρθηκε, η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αποτελεί προς το παρόν την καλύτερη δοκιμασία ελέγχου της ενεργού μεγαλακρίας¹², είναι δυνατόν σε ορισμένο ποσοστό ασθενών να υπάρξουν δυσχέρειες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Όπως έχει τονισθεί από τον Daughaday¹³, δεν υπάρχουν σαφή όρια για το διαχωρισμό φυσιολογικών και μεγαλακρικών ατόμων με βάση την τιμή της GH στη δοκιμα-

σία. Σε ποσοστό 20-30% περίπου των ασθενών με ενεργό μεγαλακρία εμφανίζεται μερική ή φυσιολογική καταστολή της GH ή αντίθετα «παράδοξη» αύξησή της^{8,12}. Δέκα πέντε από τους δικούς μας ασθενείς (48,4%) εμφάνιζαν φυσιολογική ή μερική καταστολή (ελάχιστη GH < 10 ng/ml) στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Το αυξημένο αυτό ποσοστό θα μπορούσε ενδεχομένως να δικαιολογήσει την ανεύρεση ασθενούς μόνον συσχέτισης της ελάχιστης τιμής GH και της τιμής του σακχάρου νηστείας. Σε παρόμοια μελέτη διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα της ελάχιστης τιμής GH παρουσίαζαν ισχυρότερη συσχέτιση με το άθροισμα των πέντε τιμών του σακχάρου στη δοκιμασία ($\bar{\Sigma}$ σακχάρου) και ειδικά στους μη παχύσαρκους ασθενείς⁸. Παρόμοια ευρήματα είχαμε και εμείς στην υποομάδα των 8 διαβητικών ασθενών μας. Αξίζει να σημειωθεί πως στην υποομάδα αυτή, 7 στους 8 ασθενείς (87,5%) είχαν απουσία καταστολής της GH στη δοκιμασία ανοχής

γλυκόζης. Από τα ευρήματά μας φαίνεται πως υπάρχει κάποια αιτιολογική δυσχέτιση της βαρύτητας της μεγαλακρίας, όπως αυτή εκτιμάται από τον βαθμό καταστολής της GH στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και του βαθμού διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, που γίνεται πιο εμφανής στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών.

Abstract

Efthimiou E, Pontikides N, Meidani M, Kaltsas Th, Papadopoulou F, Babasis V, Pazaitou K. Correlation between blood glucose and growth hormone levels in acromegaly. Hellen Diabetol Chron 1989; 1: 49-54.

This study was undertaken to investigate the possible correlation between blood glucose and GH levels in 31 untreated acromegalic patients, before and after oral glucose tolerance test (OGTT). It was found that 52% of the patients had a disturbed carbohydrate metabolism either as diabetes mellitus (25%) or abnormal glucose tolerance (25%). In the whole group of patients fasting blood glucose correlated weakly ($r = 0,42$, $p < 0,05$) with the minimum glucose-suppressed GH value. In the subgroup of the diabetic patients the sum of the blood glucose concentrations during the OGTT correlated weakly with the basal GH ($r = 0,39$, $p < 0,05$) and significantly with the minimum GH levels ($r = 0,75$, $p < 0,01$).

Βιβλιογραφία

1. *Sonksen PH, Greenwood FS, Ellis JT, et al.* Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1418-1430.
2. *Emmer M, Gorden P, Roth J.* Diabetes in association with other endocrine disorders. *Med Clin N Am* 1971; 55: 1057-1064.

3. *Thalassinos N, Tzavara I, Angoustis C, et al.* Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in acromegaly, 23rd Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes. Leipzig, GDR. 15-19 September 1987; Abstract 542.
4. *Bratusch-Marrain PR, Douglas S, De Fronzo RA.* The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 973-982.
5. *WHO.* Diabetes Mellitus, Report of a WHO study group: technical report series 727. Geneva: WHO 1985.
6. *Elkeles RS, Wright AD, Lowy C, et al.* Serum insulin in acromegaly. *Lancet* 1969; 2: 615-618.
7. *Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridway EC, et al.* Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 1979; 301: 1138-1142.
8. *Rieu M, Francois G, Bricaire H, et al.* The importance of insulin-like growth factor (somatomedin) measurements in the diagnosis and surveillance of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 147-153.
9. *Cryer PE, Daughaday WH.* Regulation of growth hormone secretion in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 386-392.
10. *Lawrence AM, Goldfine ID, Kirsteins L.* Growth hormone dynamics in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 239-246.
11. *Barken A, Kelch RP, Beitens IZ.* Growth hormone secretion in acromegaly. Effects of somatostatin analogue: SMS 201-995. 68th Meeting Endocrine Society, Anaheim, California. 25-27 June 1986; Abstract 591.
12. *Abboud CF, Laws ER Jr.* Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinology Metabolism Clinics Am* 1988; 241-280.
13. *Daughaday WH.* New criteria for evaluation of acromegaly. *N Engl J Med* 1979; 301: 1175.
14. *Bratusch-Marrain PR.* Insulin-counteracting hormones: Their impact on glucose metabolism. *Diabetologia* 1983; 24 N:2: 74-79.
15. *Jadresik A, Banks LM, Child DP, et al.* The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 1982; 51: 189-204.
16. *Flier JS, Moses AC.* Diabetes in acromegaly and other endocrine disorders. In *Endocrinology*. De Groot LJ ed. WB Saunders Comp. Philadelphia. 1988; 1389-1399.

Πρόσθετοι όροι

Διαβήτης
Αυξητική ορμόνη
Μεγαλακρία

Key words

Diabetes
Growth hormone
Acromegaly