

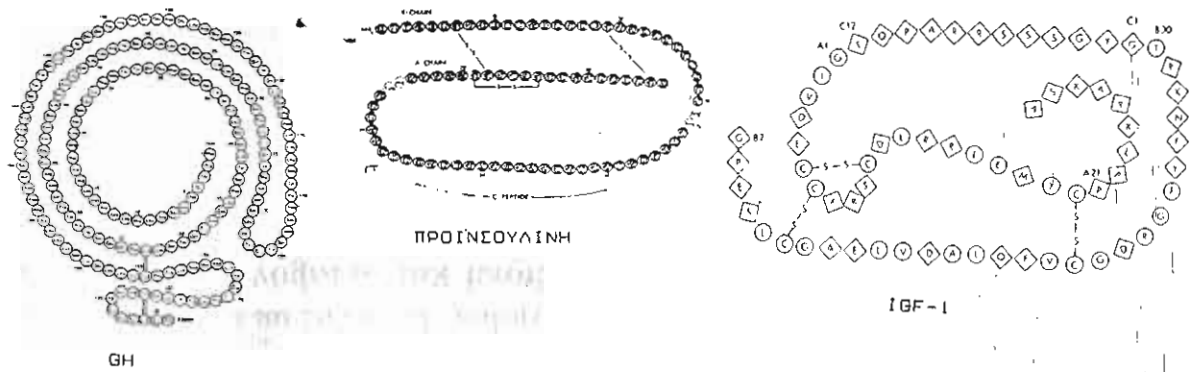
Αυξητική ορμόνη και μεταβολισμός γλυκόζης Διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης σε ενδοκρινοπάθειες

Περίληψη

Κ. Παπαμαργαρίτης
Α. Αβραμίδης

Η αυξητική ορμόνη (GH) εκκρίνεται κατά ώσεις από τα σωματοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης καθ' όλο το 24ωρο, κυρίως όμως κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου (στάδιο REM). Η δράση της GH ασκείται μέσω των IGF (insulin-like growth factors). Οι IGF έχουν ινσουλινική δράση. Η κύρια δράση της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι διαβητογόνος (αντι-ινσουλινική δράση) και αποτελεί μια από τις αντιρροπιστικές ορμόνες κατά της υπογλυκαιμίας, δράοντας στην όψιμη φάση. Η GH έχει και ινσουλινική δράση της οποίας η φυσιολογική σημασία δεν είναι διευκρινισμένη. Η έλλειψη GH στον υποφυσιογενή νανισμό οδηγεί σε ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης και σε παθολογική ανοχή γλυκόζης, που αποκαθίσταται με τη χορήγηση GH. Οι μεγαλακρικοί ασθενείς παρουσιάζουν παθολογική ανοχή γλυκόζης σε ποσοστό περίπου 60% και Σ.Δ. σε ποσοστό 15%. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στη διαβητογόνο δράση της GH που δημιουργεί αντίσταση στην ινσουλίνη με post-receptor μηχανισμό. Η θεραπεία της μεγαλακρίας οδηγεί σε αποκατάσταση της δυσανεξίας στη γλυκόζη. Ασθενείς με Σ.Δ. τύπου I χωρίς καλή ρύθμιση, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα GH στο πλάσμα, κι αυτό συμβάλλει περαιτέρω στην απορρύθμιση του διαβήτη. Η αυξημένη έκκριση της GH κατά τον ύπνο (συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα) έχει ενοχοποιηθεί στη δημιουργία του φαινομένου της αυγής (Dawn phenomenon), και η απάλειψη της υπερέκκρισης αυτής με ritenzepine προφυλάσσει από την εμφάνιση του φαινομένου αυτού. Η συμμετοχή της GH στη δημιουργία του φαινομένου Somogyi αποτελεί άλλο ένα παράδειγμα παρεμβολής της GH στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα GH στους διαβητικούς συμμετέχουν στη δημιουργία της μικροαγγειοπάθειας και της μικροαγγειοπάθειας.

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι ένα πολυπεπίδιο που αποτελείται από 191 αμινοξέα και εκκρίνεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Έχει Μ.Β. 22 kD (Σχ. 1). Είναι η ορμόνη της ανάπτυξης. Την δράση της αυτή την ασκεί μέσω πεπτιδίων που ονομάζονται σωματομεδίνες ή IGF (insulin-like growth factors). Επί του παρόντος διακρίνουμε τον IGF1 και τον IGF2. Ο IGF1 είναι πιο σημαντικός για την ανά-



Σχ. 1. Το μόριο της GH (αριστερά), της προΐνσουλίνης (μέσον) και του IGF1 (δεξιά). Φαίνεται η ομοιότητα της προΐνσουλίνης και του IGF-1.

πτύξη μετά τον τοκετό, ενώ ο IGF2 φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο για την ενδομήτριο ανάπτυξη.

Η έκκριση της GH κατά τη διάρκεια του 24ώρου δεν είναι συνεχής. Παρουσιάζει εκκριτικές αιχμές στα μεσοδιαστήματα των οποίων η έκκρισή της είναι ελάχιστη. Το ήμισυ σχεδόν της εκκρινόμενης GH σε 24 ώρες, εκκρίνεται κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου (στάδιο REM). Η έκκριση της GH βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο δύο υποθαλαμικών παραγόντων. Της GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone) που διεγείρει την έκκρισή της και της σωματοστατίνης (SRIF), που την αναστέλλει. Η εκκρινόμενη ανά πάσα στιγμή GH αποτελεί τη συνισταμένη των δράσεων των δύο αυτών παραγόντων. Παράλληλα, λειτουργεί μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης (feedback) που ασκείται αφ' ενός από την GH αφ' ετέρου από τον IGF1 (Σχ. 2).

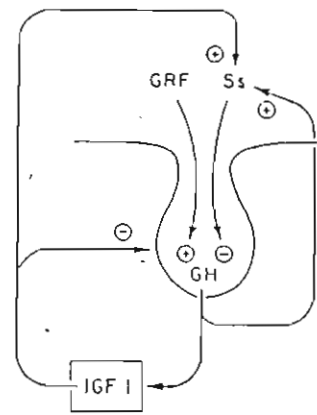
Οι IGF έχουν ινσουλινική (insulin-like) δράση, η σημασία της οποίας δεν είναι γνωστή επί

του παρόντος. Οφείλεται στην ομοιότητα του μορίου των IGF με το μόριο της προΐνσουλίνης (Σχ. 1). Είναι γνωστό άλλωστε πως οι υποδοχείς τύπου I των IGF έχουν την δυνατότητα να συνδέουν το μόριο της ινσουλίνης¹. Η ινσουλινική δράση των IGF είναι σημαντικά μικρότερη (20-150 φορές στον λιπώδη ιστό, 10-20 φορές στους μύς) από την ίδια την ινσουλίνη.

Διαβητογόνος (αντιινσουλινική) και ινσουλινική δράση της GH

Η επίδραση της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης μελετάται από έξη δεκαετίες. Το 1936, ο Houssay περιέγραψε σε πειραματόζωα των οποίων είχε αφαιρεθεί η υπόφυση ευαισθησία στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν πως η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη σε υποφυσεκτομηθέντα ζώα οφείλεται στην έλλειψη GH. Έτσι άνοιξε ο δρόμος για τη μελέτη της επίδρασης της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης².

Σήμερα γνωρίζουμε πως η κύρια δράση της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι διαβητογόνος (Antiinsulin-like δράση)^{4,8,10}. Η GH προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε πειράματα που έγιναν με έγχυση GH σε φυσιολογικά άτομα απεδείχθη η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη τόσο στο ήπαρ (αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ-αυξημένη γλυκογονόλυση) όσο και στους περιφερικούς ιστούς (ελαττωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης)^{5,8,9}. Η διαταραχή που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη ευρίσκεται μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της (post binding διαταραχή). Η εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη γίνεται 3-4 ώρες μετά την αύξησή της στο πλάσμα, είναι δηλαδή καθυστε-

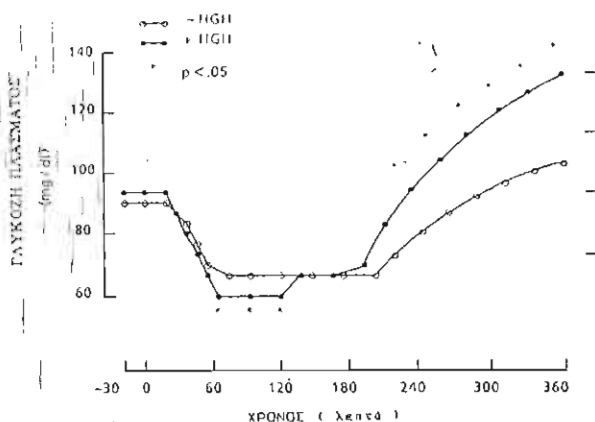


Σχ. 2. Μηχανισμός έκκρισης GH.

ρημένη. Προκειμένου να υπερνικηθεί η δημιουργούμενη αντίσταση στην ινσουλίνη η έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος αυξάνεται. Ωρισμένες μελέτες έχουν δείξει πως πιθανώς υπάρχει και άμεση επίδραση της GH στα β-κύτταρα για έκκριση ινσουλίνης^{6,7}. Το τελικό αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων GH στο πλάσμα είναι η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης^{3,4}.

Εκτός όμως από την διαβητογόνο δράση της η GH ασκεί και ινσουλινική δράση (insulin-like δράση)⁸. Μέχρι πρόσφατα υπήρχαν αμφιβολίες κατά πόσον η ινσουλινική δράση οφείλεται στην GH καθαυτή και όχι σε κάποιο άλλο πεπτιδίο του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Μετά τη χρησιμοποίηση βιοσυνθετικής κεκαθαρωμένης GH στις μελέτες, αποδείχθη ότι η ίδια η GH έχει και αυτή την δράση. Φαίνεται πως η ικανότητα για την ανάπτυξη της ινσουλινικής δράσης ευρίσκεται στο τμήμα 1-43 του μορίου της GH^{11,12}. Η ινσουλινική δράση προηγείται της διαβητογόνου¹³. Εμφανίζεται από τα πρώτα λεπτά της αύξησης της GH στο πλάσμα και διαρκεί περίπου 2 ώρες. Στη συνέχεια οι ιστοί εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλινική δράση της GH και η ινσουλινική δράση της GH εξαφανίζεται^{3,4} (Σχ. 3).

In vivo μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία της ινσουλίνης είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της ινσουλινικής δράσης της GH. Πιθανώς η πα-



Σχ. 3. Ινσουλινική και αντιϊνσουλινική δράση της GH: Τιμές γλυκόζης πλάσματος σε φυσιολογικά άτομα με έγχυση GH ●-● και χωρίς έγχυση GH ○-○. Έχει προηγηθεί χορήγηση σοματοστατίνης. Φαίνεται η ινσουλινική δράση της GH τα πρώτα 120' και η αντιϊνσουλινική δράση μετά τα 180'. Από: Mc Gorman LR, Rizza RA, Gerich JE: Physiological concentrations of GH exert insulin-like and insulin antagonistic effects on both hepatic and extrahepatic tissues in man. *J Clin Endocrinol. Metab.* 53: 556, 1981.

ρουσία της GH αυξάνει τη χημική συγγένεια της ινσουλίνης προς τους υποδοχείς της, δράση που περιέργως εξαφανίζεται στη συνέχεια.

Η ινσουλινική δράση της GH εμφανίζεται και σε φυσιολογικά άτομα, αλλά είναι πιο εμφανής σε άτομα με ανεπάρκεια GH. Η φυσιολογική σημασία της ινσουλινικής δράσης της GH δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη. Φαίνεται πως δεν έχει μεγάλη σημασία σε φυσιολογικά άτομα. Σε ασθενείς με υποφυσιογενή νανισμό ή χορήγηση GH θεραπευτικώς προκαλεί ήπια και παροδική (διάρκεια 1-2 ωρών) υπογλυκαιμία η οποία οφείλεται ακριβώς στην ινσουλινική δράση της GH.

Η GH ως αντιρροπιστική ορμόνη της υπογλυκαιμίας¹⁴

Κατά την υπογλυκαιμία παρουσιάζεται έκκριση ενός αριθμού ορμονών που σα στόχο έχουν την αντιρρόπηση της και την αποκατάσταση ευγλυκαιμίας. Οι ορμόνες αυτές είναι η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη. Με το μηχανισμό αυτό ο οργανισμός αμύνεται σε μια κατάσταση επικίνδυνη για την επιβίωση, όπως είναι η υπογλυκαιμία. Στην Κλινική Ενδοκρινολογία χρησιμοποιείται η πρόκληση υπογλυκαιμίας σαν μέθοδος έρευνας της επάρκειας έκκρισης GH.

Η διαβητογόνος δράση της GH κάνει την εμφάνισή της 3-4 ώρες μετά την έκκρισή της. Έτσι η συμμετοχή της GH στην αρχική φάση της αντιρρόπησης δεν είναι σημαντική. Η GH ασκεί τη δράση της στην όψιμη φάση της αντιρρόπησης. Επίσης φαίνεται να συμμετέχει σημαντικά στην αντιρρόπηση βραδέως εξελισσόμενης υπογλυκαιμίας. Είναι γνωστό πως σε καταστάσεις παρατεταμένης νηστείας, και στη νευρογενή ανορεξία η έκκριση της GH είναι αυξημένη.

Μεταβολικές διαταραχές γλυκόζης σε υποφυσιογενή νανισμό

Οι υποφυσιογενείς νάνοι παρουσιάζουν φυσιολογικές ή ολίγο ελαττωμένες τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Η κύρια διαταραχή που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί είναι δυσανεξία στη χορήγηση γλυκόζης. Αυτή οφείλεται σε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης (βασική ή μετά διέγερση με γλυκόζη ή τολβουταμίδη)^{15,17}.

Η έλλειψη GH φαίνεται πως οδηγεί σε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Στα φυσιολογικά άτομα η ύπαρξη GH οδηγεί σε κάποιου βαθμού

αντίσταση στην ινσουλίνη, που έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση μεγαλύτερου ποσού ινσουλίνης. Συνεπώς η έκκριση ινσουλίνης σε φυσιολογικά άτομα, οφείλεται μερικώς στην ύπαρξη GH. Η έλλειψη GH αντιθέτως, οδηγεί σε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης, οδηγεί στους υποφυσιογενείς νάνους σε αντιροπιστική αύξηση του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης (Ur regulation). Έτσι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν ευαισθησία στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.

Η θεραπεία με χορήγηση GH, αποκαθιστά την έκκριση ινσουλίνης. Μπορεί όμως οξέως να προκαλέσει ήπια και παροδική υπογλυκαιμία, η οποία οφείλεται στην ινσουλινική δράση της GH που είναι πιο εμφανής σε αυτά τα άτομα^{16,17}.

Μεγαλακρία και μεταβολισμός γλυκόζης

Οι μεγαλακρικοί ασθενείς παρουσιάζουν άλλοτε άλλου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή εκφράζεται σε πρώτο στάδιο με αυξημένη έκκριση ινσουλίνης προκειμένου να επιτυχει ο οργανισμός φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Στο στάδιο αυτό ευρίσκονται περί το 30% των μεγαλακρικών ασθενών. Σε ένα επόμενο στάδιο, παρά την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, η ανοχή γλυκόζης είναι παθολογική. Τότε ομιλούμε για χημικό διαβήτη. Στο στάδιο αυτό ευρίσκονται οι περισσότεροι μεγαλακρικοί ασθενείς. Τέλος, όταν τα β-κύτταρα εξαντληθούν εμφανίζεται ο Σ.Δ. της μεγαλακρίας.

Σε σειρές μεγαλακρικών ασθενών που έχουν ανακοινωθεί φαίνεται πως ο Σ.Δ. εμφανίζεται σε ποσοστό πάνω από το 15% των ασθενών, ενώ παθολογική ανοχή γλυκόζης εμφανίζουν περίπου 60% των ασθενών με μεγαλακρία. Στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης από το 1987 μέχρι σήμερα νοσηλεύτηκαν 13 ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία. Από αυτούς 3 ασθενείς (ποσοστό 23%) είχαν έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη, ενώ 8 ασθενείς συνολικά, (ποσοστό 61%) είχαν παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Η βαρύτητα της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν έχει τόσο σχέση με τις τιμές της GH στο πλάσμα, όσο με το χρόνο που διαρκεί η νόσος. Ο διαβήτης της μεγαλακρίας είναι ήπιος και ρυθμίζεται εύκολα με σχετικά μικρές δόσεις ινσουλίνης. Σπάνια έχουν αναφερθεί μεγαλακρικοί ασθενείς με δυσρρυθμιστο διαβήτη, ή με μεγάλες ανάγκες ινσουλίνης. Οι επιπλοκές του διαβήτη στους

ασθενείς αυτούς είναι σπάνιες. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι η διάρκεια του διαβήτη δεν είναι μεγάλη, αφού η διάγνωση και η θεραπεία (υποφυσεκτομή ή εξωτ. ακτινοβολία) στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί σε βελτίωση ή αποκατάσταση της υπεργλυκαιμίας.

Αντίθετα στην περίπτωση που προϋπάρχων Σ.Δ. επιπλακεί με μεγαλακρία, η ρύθμιση του διαβήτη γίνεται δύσκολη¹⁸. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται, χωρίς όμως επιτάχυνση των επιπλοκών του Σ.Δ. στους ασθενείς αυτούς, παρά το γεγονός ότι η GH ενέχεται στη δημιουργία μικρο-και μακροαγγειοπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς.

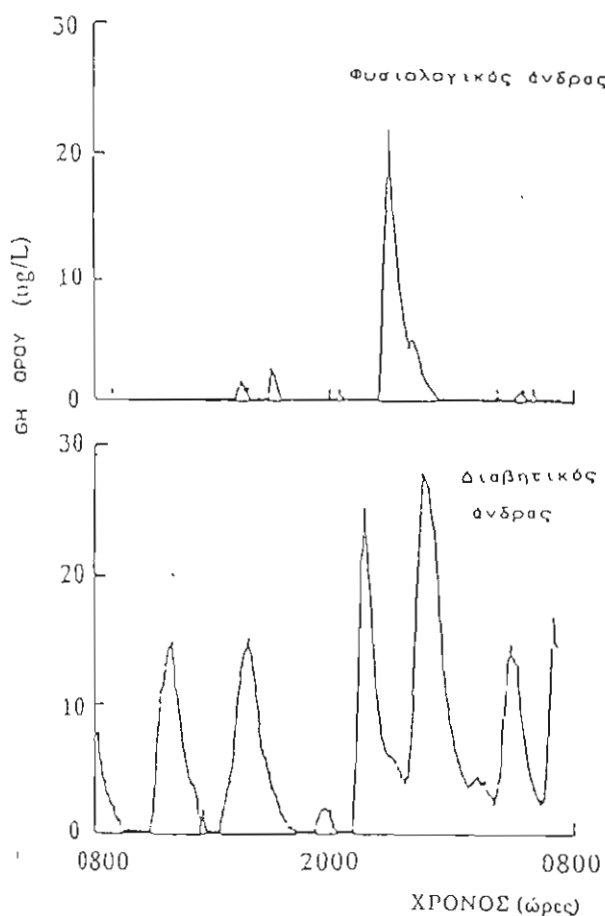
Προβλήματα στη ρύθμιση του Σ.Δ. σε μη μεγαλακρικούς διαβητικούς ασθενείς

1. Επίδραση του Σ.Δ. στη έκκριση GH

Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή της έκκρισης GH. Συγκεκριμένα, ενώ φυσιολογικά η αύξηση της γλυκόζης πλάσματος οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης GH, στους διαβητικούς ασθενείς αντίθετα η αύξηση της γλυκόζης οδηγεί σε αυξημένη έκκριση GH, όχι όμως σε επίπεδα μεγαλακρικού ασθενούς^{19,20} (Σχ. 4). Αυτή η διαταραχή δεν είναι ακόμη γνωστό που οφείλεται. Πιθανώς να οφείλεται σε ελαττωμένη παραγωγή IGF-1 με άγνωστο μέχρι τώρα μηχανισμό²¹. Άλλοι πιστεύουν πως η διαταραχή ευρίσκεται στον υποθάλαμο ή στα σωματοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Τα αυξημένα επίπεδα GH που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς καλή ρύθμιση του διαβήτη, περιπλέκουν περαιτέρω τη ρύθμιση του διαβήτη και συμμετέχουν στη δημιουργία του φαινομένου της αυγής, του φαινομένου Somogyi κ.λ.π. Η άριστη ρύθμιση του διαβήτη οδηγεί σε αποκατάσταση της διαταραχής στην έκκριση GH.

2. Επίδραση της GH στη δημιουργία του φαινομένου της αυγής: (Dawn φαινόμενο)

Το φαινόμενο της αυγής είναι η υπεργλυκαιμία που παρουσιάζουν ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς τις πρώτες πρωινές ώρες χωρίς να έχει προηγηθεί υπογλυκαιμία. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα πως το φαινόμενο της αυγής οφείλεται στην νυκτερινή έκκριση της GH που σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα αυξημένη²². Έτσι, η χορήγηση αναλόγων της σωματοστατίνης ή αντιχολινεργικών φαρμάκων (Pi-



Σχ. 4. Η ημερήσια έκκριση της GH ανά ώρα για 24 ώρες σε φυσιολογικό άνδρα (επάνω) και σε διαβητικό άνδρα (κάτω) της αυτής ηλικίας, ύψους και βάρους με μέτρια ρύθμιση του διαβήτη. Οι εκκριτικές αιχμές της GH στο διαβητικό ασθενή είναι μεγαλύτερες και πιο συχνές. Από: Asplin et al: Alterations in the Pulsatile Mode of Growth Hormone in Men and Women with IDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 239-245, 1989.

την zepine, atropine), τα οποία καταστέλλουν την έκκριση της GH κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου (Σχ. 5) οδήγησε σε βελτίωση ή εξάλειψη του φαινομένου της αυγής^{22,23,24,26}. Το μέλλον θα δείξει αν αυτά τα σκευάσματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν θεραπεία του φαινομένου. Βέβαια, τέτοια θεραπεία χρειάζεται πολύ προσοχή σε παιδιά στα οποία δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη, αφού αυτά τα φάρμακα μπορεί να την επιβραδύνουν.

3. Επίδραση της GH στη δημιουργία του φαινομένου Somogyi

Ως φαινόμενο Somogyi χαρακτηρίζεται η αντιδραστική υπεργλυκαιμία που ακολουθεί την

υπογλυκαιμία. Τελευταία μελετάται όλο και περισσότερο η συμμετοχή της GH (που εκκρίνεται κατά την υπογλυκαιμία) στο φαινόμενο αυτό. Από μελέτες που έγιναν με χορήγηση αναλόγων της σωματοστατίνης φαίνεται πως η αντίσταση στην ινσουλίνη που ακολουθεί την υπογλυκαιμία και που είναι η παθογενετική βάση του φαινομένου Somogyi, βελτιώνεται^{27,28}. Προφανώς η συμμετοχή της GH στη δημιουργία του φαινομένου αυτού είναι σημαντική. Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι στη δημιουργία του φαινομένου Somogyi εκτός της GH ενοχοποιούνται και άλλες ορμόνες που εκκρίνονται κατά την υπογλυκαιμία, όπως οι κατεχολαμίνες.

4. Επίδραση της GH στη δημιουργία μικροαγγειοπάθειας

Από παλιά έχει ενοχοποιηθεί η GH στη δημιουργία μικροαγγειοπάθειας²⁹. Έχει βρεθεί πως οι διαβητικοί ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένες τιμές GH σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσιάζουν την επιπλοκή αυτή. Η συνύπαρξη μικροαγγειοπάθειας και αυξημένης GH πιθανώς να οφείλεται σε κακή ρύθμιση του διαβήτη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση ασθενών με υποφυσιογενή νανισμό και Σ.Δ. που δεν παρουσίασαν μικροαγγειοπάθεια κατά τη διάρκεια παρακολούθησης δέκα ετών³⁰. Αυτά είναι στοιχεία που έμμεσα δείχνουν ότι η GH συμμετέχει με κάποιον τρόπο στη δημιουργία της μικροαγγειοπάθειας.

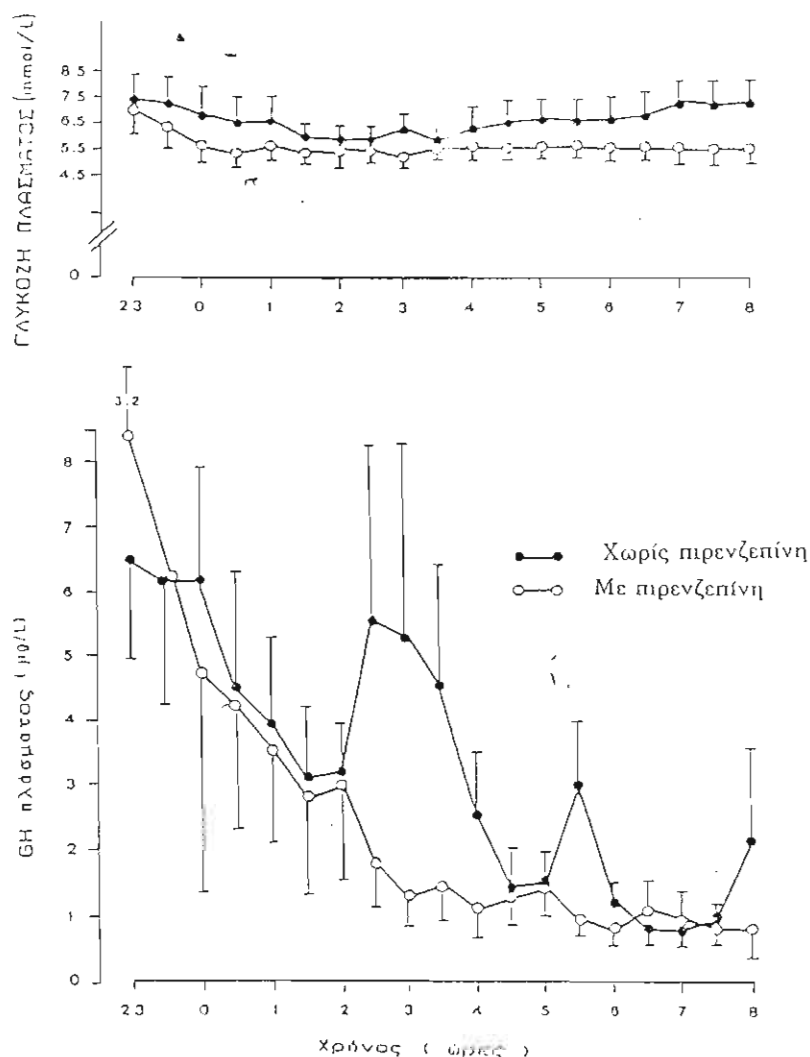
Παλαιότερα είχε χρησιμοποιηθεί η υποφυσεκτομή σαν μέσο για την αναστολή της προαγωγής της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μέθοδος όμως που έχει πλέον εγκαταλειφθεί.

Η δράση της GH στη δημιουργία της μικροαγγειοπάθειας στο Σ.Δ. δεν είναι άμεση. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με μεγαλακρία δεν παρουσιάζουν διαταραχές ανάλογες με τους διαβητικούς. Υπάρχουν δύο θεωρίες για τη δράση της GH στη δημιουργία της μικροαγγειοπάθειας.

1. Αυξάνει τη σύνθεση σορβιτόλης οδηγώντας σε βλάβη με ωσμωτικό μηχανισμό³¹.

2. Αυξάνει τη δράση των ηθκτικών παραγόντων του αίματος και αιμοπεταλίων στους διαβητικούς και προκαλεί απόφραξη των μικρών αγγείων³².

Πάντως σε ασθενείς με Σ.Δ., η ανάπτυξη μεγαλακρίας δεν οδηγεί σε επιτάχυνση της μικροαγγειοπάθειας. Χρειάζεται περισσότερη μελέτη για να διευκρινισθεί σε ποιο βαθμό και με ποιο



Σχ. 5. Τιμές γλυκόζης πλάσματος (επάνω) και GH πλάσματος (κάτω) σε ανά ώρα (από 11 μ.μ. έως 8 π.μ.) μέτρηση σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ., χωρίς ●—● και με ○—○ χορήγηση περινζεπίνης (100 mg p.os στη 11 μ.μ.). Από: Martina et al: Chronic treatment with Pirenzepine Decreases GH secretion In IDDM; J. Clin Endocrin. Metab. 1989; 68: 393-396.

μηχανισμό η GH συμμετέχει στη δημιουργία μικροαγγειοπάθειας.

Η GH συμμετέχει στη δημιουργία της μακροαγγειοπάθειας των ασθενών με Σ.Δ. χωρίς καλή ρύθμιση³³. Στους μεγαλακρικούς ασθενείς, η συχνότητα καρδιακών επεισοδίων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων που οφείλονται σε αθηρωμάτωση μετά την ηλικία των 45 ετών είναι διπλάσια από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτό δείχνει πως η GH προάγει την αθηρωμάτωση με άγνωστο προς το παρόν μηχανισμό και πιθανώς να συμμετέχει και στην δημιουργία αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς ασθενείς.

Από τα προαναφερθέντα φαίνεται ότι η επίδραση της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης

στους διαβητικούς είναι περισσότερο σημαντική απ' ότι μέχρι σήμερα επιστεύετο.

Summary

Papamargaritis C, Avramides A. GH and Glucose Metabolism. *Diabetol Chron* 1989; 2: 105-112.

Growth hormone (GH) is secreted by the anterior pituitary in a pulsatile fashion 24 hrs a day but its major part is secreted during sleep (REM). GH exerts its function through the production of IGFs (insulin like growth factors), which have insulin like action, hence their name.

The major action of GH on glucose metabolism is diabetogenic (antiinsulin) and GH is con-

sidered one of the counterregulatory hormones in hypoglycemia, its action being mainly manifested in the late phase.

Pituitary dwarfs who lack GH show diminished insulin secretion and abnormal glucose tolerance (GTT) which is brought back to normal when GH therapy is given.

60% of acromegalic patients have abnormal GTT but overt diabetes is manifested in only 15% of them. These changes in glucose metabolism in acromegaly are due to the diabetogenic action of GH which leads to insulin resistance at the postreceptor level. Successful treatment of acromegaly leads to restoration of glucose metabolism to normal. Patients with type I DM who are not under good control have high levels of GH despite their hyperglycemia, and this leads to further deterioration of their glucose control. Relative increase in GH levels during sleep in certain individuals is thought to be the pathogenetic reason for the manifestation of morning hyperglycemia (dawn phenomenon). Experiments with pirenzepine administration which abolishes this increase in GH at night led to amelioration of the dawn phenomenon. Somogyi phenomenon is another instance in which GH is thought to play a major part.

Finally, high levels of GH in diabetics are considered to contribute to the development of micro- and macroangiopathy in these patients.

Βιβλιογραφία

1. Zapf J, Froesch ER, and Humbel RE: The insulin-like growth factors of human serum: Chemical and biological characterization and aspects of their possible physiological role. *Cur. Top Cell Regul* 1981; 19: 257-309.
2. Houssay BA: The hypophysis and metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1936; 214: 961-986.
3. Davidson M: Effect of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Endocrine Reviews* 1987; 8: 115-131.
4. Press M: Growth Hormone and Metabolism. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1988; Vol. 4, No 4, 391-414.
5. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Effects of Growth Hormone on insulin action in man: Mechanisms of insulin resistance impaired suppression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982; 31: 663-669.
6. Rahmivitch A, Quigley C, and Rechler MM: Growth hormone stimulates islet B-cell replication in neonatal rat pancreatic monolayer cultures. *Diabetes* 1983; 32: 307-312.
7. Nielsen JH: Effects of growth hormone, prolactin and placental lactogen on insulin content and release, and DNA synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology* 1982; 110: 600-606.
8. Mc Gorman RL, Rizza RA, Gerich JE: Physiological concentrations of growth hormone exert insulin-like and insulin antagonistic effects on both hepatic and extrahepatic tissues in man. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53 (3) 556-9.
9. Hansen I, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R: Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol.* 1986; 250: 269-73.
10. Bratusch-Marrain, Douglas Smith, Ralph A. De Fronzo: The effect of Growth Hormone on Glucose Metabolism and Insulin Secretion in Man. *J Clin Endocrinol. Metab* 1982; 55: 973-82.
11. Salem MA: Effects of the amino-terminal portion of human growth hormone on glucose clearance and metabolism in normal, diabetic, hypophysectomized and diabetic-hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1988; 123 (3): 1565-76.
12. Lewis UJ, Frigeri LG, Sigel MB, Tutwiler GF: Multiple form of human growth hormone, in *Human Growth Hormone Raitis and Tolman RA, Eds. Plenum, New York, 1986, 439-447.*
13. Fineberg SE, Merimee TJ: Acute metabolic effects of human growth hormone. *Diabetes* 1974; 23: 499-513.
14. Gerich J, Gryer P, Rizza R: Hormonal Mechanisms in Acute Glucose Counterregulation: The relative Roles of Glucagon, Epinephrine, Norepinephrine, Growth Hormone and Cortisol Metabolism 1980; 29: 1164-1175.
15. Merimee TJ, et al: Glucose and lipid homeostasis in the absence of human growth hormone. *J Clin. Invest* 1971; 50: 574-579.
16. Costin G, et al: Effect of low dose human growth hormone on carbohydrate metabolism in children with hypopituitarism. *J. Pediatr.* 1972; 80: 796-801.
17. Bougneres PF, et al: Effects of hypopituitarism and growth hormone replacement therapy on the production and utilization of glucose in childhood. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 1152-1158.
18. Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA: The role of growth hormone in diabetes mellitus J. *Endocrinol* 1988; 118 (3): 353-64.
19. Asplin et al: Alterations in the Pulsatile Mode of Growth Hormone In Men and Women with IDDM. *J. Clin Endocrin. Metab* 1989; 69: 239-245.
20. Johansen K, et al: High 24 hour level of serum growth hormone in juvenile diabetics. *Br. Med. J.* 1969; 2: 356-62.
21. Horner JM, et al: Growth hormone and somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1981; 53 (6): 1148-53.
22. Davidson M, et al: Suppression of Sleep- induced Growth Hormone Secretion by Anticholinergic Agent Abolishes Dawn Phenomenon. *Diabetes* 1988; 37: 166-71.

23. *Martina V. et al.* Chronic Treatment with Pirenzepine Decreases Growth Hormone Secretion in IDDM. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 392-396.
24. *Campbell PJ, Bolli GB, Gerich JE.* Prevention of the Dawn phenomenon (early morning hyperglycemia) in IDDM by bedtime intranasal administration of a long acting somatostatin analog. *Metabolism* 1988; 37 (1): 34-7.
25. *Campbell PJ, Bolli GB, Gryer PE, Gerich JE.* Pathogenesis of the Dawn phenomenon in patients with insulin - dependent diabetes mellitus. Accelerated glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312 (23) 1473-9.
26. *Peters JR. et al.* Early morning hyperglycemia in Insulin Dependent Diabetes; Acute and sustained Effects of Cholinergic Blockade. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1989; 69: 390-395.
27. *Kollind M. et al.* Somatostatin reduces posthypoglycemic insulin resistance in insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol.* 1988 Jun; 118(2), 173-8.
28. *Kollind M. et al.* Importance of growth hormone for blood glucose regulation following insulin - induced nocturnal hypoglycemia in insulin - dependent diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 1988; 223 (2) 159-164.
29. *Lundbaek K. et al.* Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet* 1970; 2: 131-133.
30. *Merimee TJ.* A follow up study of vascular disease in growth hormone deficient dwarf with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1217-1222.
31. *Beaumont P, Schofield PJ. et al.* Growth hormone, sorbitol and diabetic capillary disease. *Lancet* 1971; 1: 579-581.
32. *Kohner EM.* Diabetic retinopathy. *Clin Endocrinol. Metab* 1977; 6: 345-349.
33. *Le det T.* Diabetic macroangiopathy and growth hormone. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl. 2), 14-18.

Πρόσθετοι όροι

Αυξητική ορμόνη
 Διαβήτης και αυξητική ορμόνη
 Μεγαλακρία
 Φαινόμενο Dawn
 Φαινόμενο Somogyi
 Υποφυσιογενής νανισμός

Key words

GH
 Diabetes and GH
 Acromegaly
 Dawn phenomenon
 Somogyi phenomenon
 Pituitary dwarfism