

بررسی محور هیپوفیز- تیروئید در بیماران گرفتار آکرومگالی

دکتر حسین اسدیان* و دکتر اکبرو شیماتزو**

* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** دانشگاه کیوتو ژاپن

خلاصه

محور هیپوفیز- تیروئید در ۱۲ بیمار دچار آکرومگالی بررسی شد. سرم بیماران جهت اندازه‌گیری توتال و آزاد T_3 و T_3 معکوس (rT_3) و TSH، هورمون رشد و پرولاکتین، قبل و بعد از تحریک با TRH گرفته شد. سطح سرمی TSH بیماران ($0/07-1/90$ و $0/76$ میلی‌یونیت در لیتر) به روش IRMA مشخص شد که با مقایسه ۴۰ فرد کنترل ($0/41-2/0$ و $1/40$ میلی‌یونیت در لیتر) کمی پایین‌تر، و از نظر آماری با اهمیت بود ($P < 0/01$). T_4 توتال نیز پایین بود ($69-106$ و 84 نانومول در لیتر و 100 VS ($72-156$ نانومول در لیتر و 100 VS) ($P < 0/01$) و به طور چشمگیری رابطه داشت ($R = 0/69$ و $P < 0/02$). با جواب TSH به TRH که پیشنهاد کننده هیپوتیروئیدی مرکزی خفیف بود. افراد آکرومگالی سطح سرمی T_3 توتال طبیعی داشتند ($2/52$ و $1/22$ و $1/79$ نانومول در لیتر) در صورتی که گروه کنترل ($0/78-2/84$ نانومول در لیتر و $1/74$ ، $P < 0/01$) بود. میزان سرمی T_4 آزاد، T_3 آزاد و T_3 معکوس بین افراد دچار آکرومگالی و گروه کنترل تفاوت مشابهی را نشان می‌داد. در تمام بیماران آکرومگالی سطح سرمی TSH، GH و پرولاکتین بعد از تزریق TRH بالا رفت. رابطه مثبتی بین جواب TSH و GH ($R = 0/59$ ، $P < 0/05$) رابطه مثبتی نشان داده شد ولی بین این دو و میزان جواب پرولاکتین به TRH رابطه‌ای مشخص نشد. با این یافته‌ها مشخص شد که مهار مرکز، دویم، تیروئید، TSH و GH در بیماران آکرومگالی. و حد دارد که احتمالاً به خاطر آزاد

مقدمه

به طور یقین مشخص شده است که در بیماران آکرومگالی که تیروئید درستکار دارند اغلب و بدون دلیل خاص پاسخ TSH به تزریق سیاهرگی TRH کند است (۶ و ۷). این پدیده ممکن است به علت نارسایی نسبی هیپوفیز در مورد TSH و یا به وسیله هیپرتیروئیدی دیررس (که اغلب در بیماران آکرومگالی اتفاق می‌افتد) یا به وسیله ممانعت ترشحی TSH از راه مرکزی باشد. به کار بردن روش رادیوایمونواسی برای اندازه‌گیری TSH که قبلاً بررسی شد در ۵ نفر از ۱۲ بیمار گرفتار آکرومگالی TSH به TRH پاسخ نداد و میزان قابل اندازه‌گیری TSH حدود ۰/۶ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر بود. در این مطالعه ما از سیستم حساس اندازه‌گیری TSH یعنی رادیوایمونواسی TSH با میزان قابل اندازه‌گیری TSH ۰/۰۵ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر را در ۱۲ بیمار آکرومگالی بررسی کرده، رابطه این نتیجه را با جواب و سطح سرمی GH و پرولاکتین مقایسه کردیم. ۴۰ فرد طبیعی را به عنوان کنترل برگزیدیم.

روش بررسی

در این مطالعه، ۱۲ بیمار گرفتار آکرومگالی (۷ زن و ۵ مرد) که سن آنان بین ۳۷-۸۰ سال بود مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران در مرحله فعال آکرومگالی بودند. از نظر علائم بالینی و سطح هورمون رشد بیش از ۱۲ میلی‌واحد بین‌المللی در لیتر و این که توسط گلوکز خوراکی مهار نشد، تمام بیماران در گذشته به صورت دوره‌های کوتاه و دراز مدت با بروموکریپتین تحت درمان بودند و این درمانها بین ۳-۱۲ ماه قبل از مطالعه قطع شد. حدود ۵-۲۰ سال قبل از این مطالعه هیپوفیز چهار بیمار پرتودرمانی شد ولی هیچ کدام اثری روی علائم و هیپوفیز نگذاشته بودند. همه بیماران از بیماران

۴۰ فرد طبیعی در جدول ۱ نوشته شده است. بیماران در حالت خوابیده قرار گرفتند و از ۹ تا ۱۲ صبح آزمایش انجام شد. ۲۰۰ میکروگرم TRH به شکل سیاهرگی تزریق شد و ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق نمونه خون گرفته شد و نمونه‌های جدا شده سرم در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. غلظت TSH سرم به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. شیوه پادتن تک دودمانی antiTSH با میزان قابل اندازه‌گیری TSH ۰/۰۵ میلی واحد بین‌المللی در لیتر بود. intraassay variation coef. ۷٪، ۵٪ و ۳٪ به ترتیب در ۴۰ درصد ۲ و ۲۴ میلی‌واحد بین‌المللی بود. غلظت پرولاکتین و GH به وسیله رادیوایمونواسی بررسی شد و غلظت T_4 ، T_3 ، T_3 کامل، T_3 ، rT_3 کامل به روش رادیوایمونواسی مشخص شد (۴ و ۹).

میزان طبیعی TSH سرم و یدوتیروئین‌ها در هر فرد و ۴۰ فرد طبیعی به صورت یک روش بررسی شد (جدول ۱). میزان صفر دقیقه به عنوان بازال و پاسخ به TRH (Δ MAX) مشخص شد. یعنی میزان ماکزیم منهای میزان بازال. نتایج به صورت میان و Range استفاده شد و آزمون Spearman به کار گرفته شد.

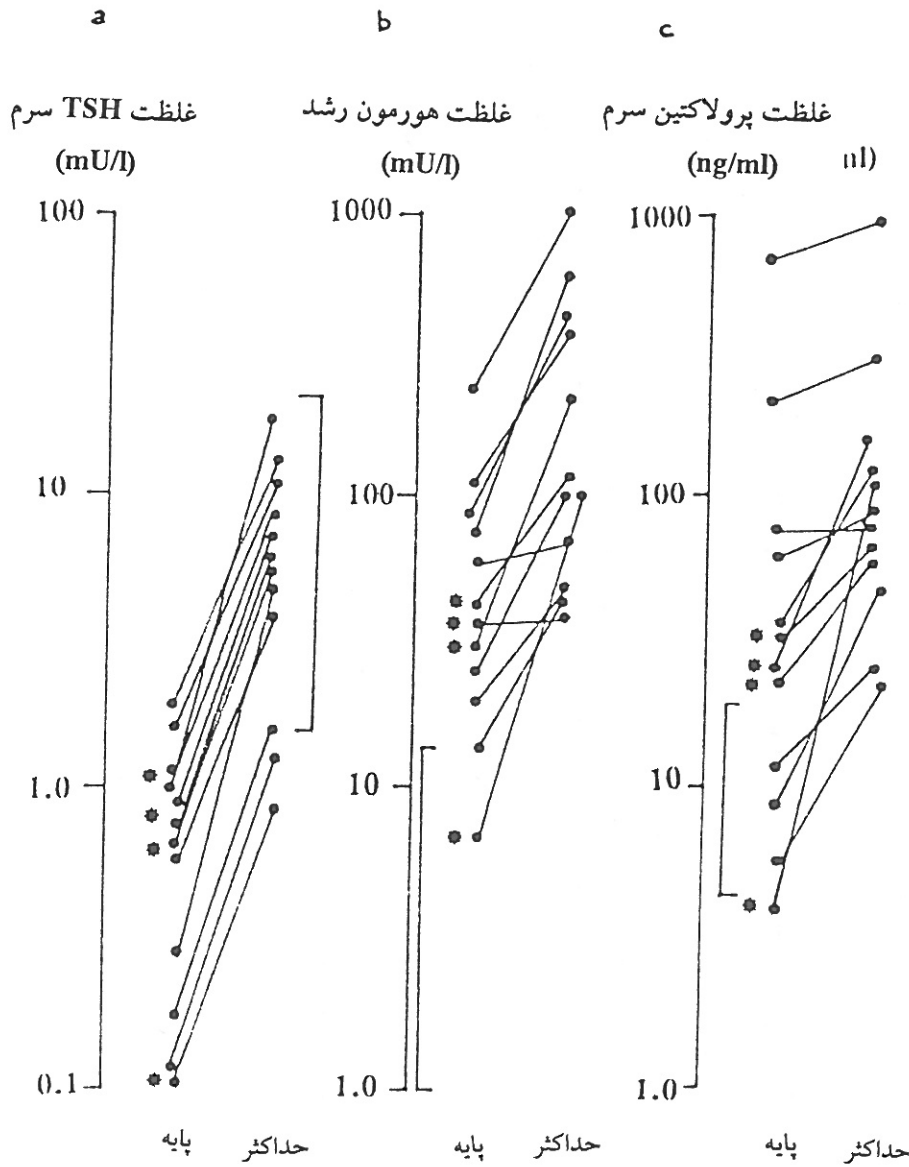
نتایج

سطح TSH بازال در ۱۲ بیمار گرفتار آکرومگالی (با $P < ۰/۰۱$) به طور محسوسی پایین‌تر از سطح ۴۰ فرد کنترل بود (جدول ۱). میزان T_4 آزاد و T_4 کامل؛ rT_3 آزاد، rT_3 کامل به طور چشمگیری پایین بودند ($P < ۰/۰۱$) - با مقایسه افراد طبیعی در صورتی که سطح T_3 آزاد و T_3 کامل طبیعی بود (جدول ۱).

در تمام بیماران جواب TSH به TRH زیاد شد حتی ۶-۷ مرتبه بیشتر از حالت متوسط سطح سرمی TSH به نسبت افراد طبیعی. در تمام بیماران

جدول ۱) غلظت سرمی TSH و میزان آزاد و توتال یدوتیروئین در ۱۲ بیمار دچار آکرومگالی و ۴۰ فرد طبیعی

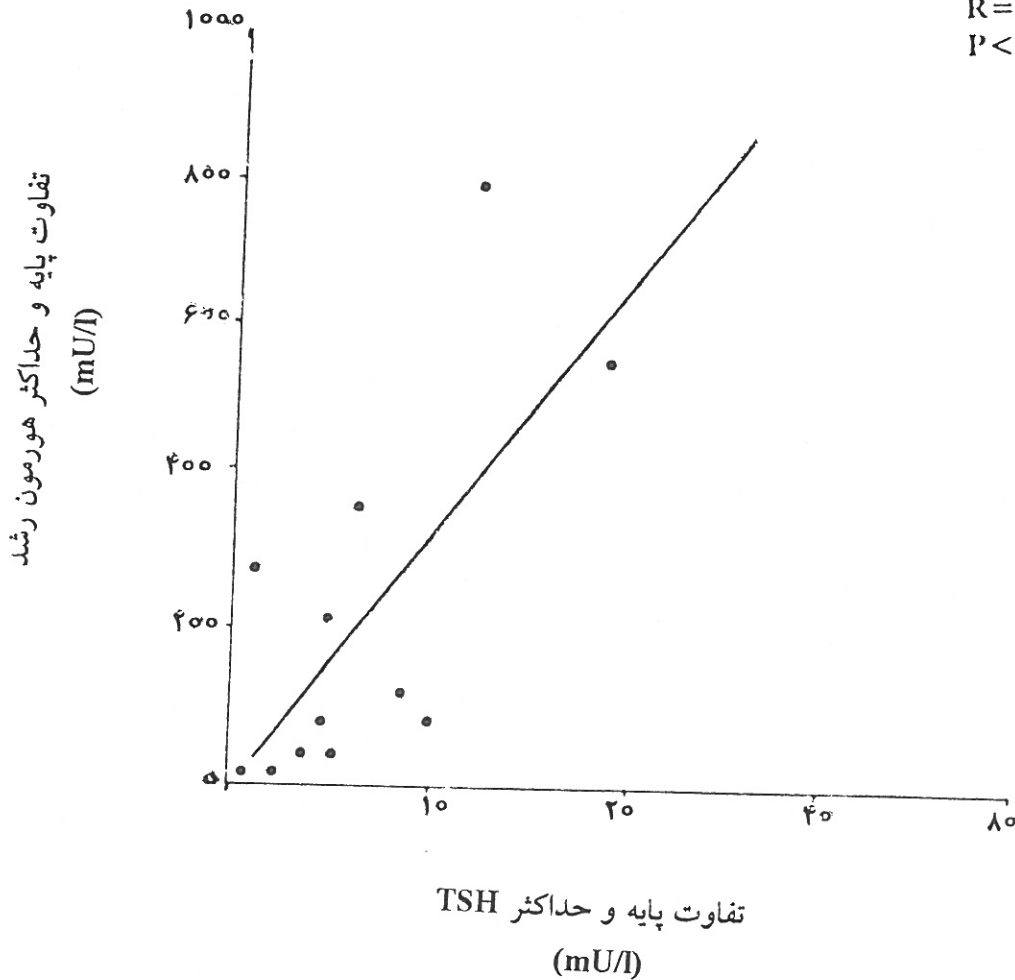
گروه	سن و جنس	سرم TSH	میلی واحد بین المللی در لیتر	T ₄ توتال (nmol/l)	T ₄ آزاد (pmol/l)	T ₃ توتال (nmol/l)	T ₃ آزاد (pmol/l)	rT ₃ توتال (pmol/l)
آکرومگالی	۷ زن و ۵ مرد متوسط	۰/۷۶*	۱/۹۰-۰/۰۷	۸۴*	۲۵*	۱/۷۹	۵/۴۵	۰/۱۷۳*
	۸۰-۳۷ سال			۱۰۶-۶۹	۲۹-۱۲	۲/۵۲-۱/۲۳	۷/۴۲-۳/۶۹	۰/۷۷-۰/۴۳
افراد طبیعی	۱۷ زن و ۲۳ مرد متوسط	۱/۴		۱۰۰	۳۰	۱/۷۴	۴/۷۹	۰/۳۶۸
	۷۴-۱۹ سال	۲/۵۰-۰/۴۱		۱۵۶-۷۲	۶۷-۱۷	۲/۸۴-۰/۷۸	۹/۳۸-۲/۵۸	۰/۵۸۴-۰/۱۵۴



نمودار ۱) میزان بازال و ماکزیمم (از نظر لگاریتمی) TSH سرم (۱a) اندازه‌گیری TSH ایرما، (۱b) GH سرم و (۱c) پرولاکتین سرم بعد از تزریق ۲۰۰ میکروگرم TRH سیاهرگی در ۱۲ بیمار گرفتار آکرومگالی. ۵ بیمار با بازال سرمی TSH کمتر از ۰/۶ میلی واحد بین‌المللی در لیتر در شکل (۱a) TSH به TRH جواب نداده است وقتی که از طریق رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شود.

* علامت در شکل یعنی بیمارانی که قبلاً هیپوفیز آنان با پرتودرمانی تحت مداوا قرار گرفته بودند، میزان پاسخ افراد طبیعی در داخل گروه مشخص شده است.

$R = 0.54$
 $P < 0.05$



نمودار ۲) رابطه بین سطح سرمی پاسخ TSH و GH (Δ Max) بعد از تزریق TRH به ۱۲ بیمار گرفتار آکرومگالی

رابطه‌ای وجود نداشت. در مورد جواب به TRH بیمارانی که TSH پایین داشتند نشان داده شد که به داشتن جواب پایین GH هم تمایل داشتند با یک رابطه

پاسخ بازال هورمون رشد و پرولاکتین بالاتر از حد طبیعی بود- بدون آنکه پرتودرمانی قبلی در بیماران موثر باشد (نمودار ۱b و ۱c). بیمارانی که سطح

بحث

این مطالعه مشخص کرد که هرگاه در مطالعات قبل جواب TSH به TRH در بیماران آکرومگالی غیرقابل اندازه‌گیری باشد این مسئله به علت استفاده از روش رادیوایمونواسی بوده است ولی در بررسی فعلی، ما از روش حساس IRMA استفاده کردیم و پاسخ TSH به TRH از نظر کیفی طبیعی بود.

احتمال پرکاری تیروئید در این بیماران رد می‌شود زیرا که سطح T_3 ، T_4 یا طبیعی یا پایین‌تر از حد طبیعی است؛ و از طرفی در افراد پرکار مشخص است که با IRMA، TSH به TRH جواب نمی‌دهد (۲ و ۱۰). مجموعه پایین بودن T_4 و TSH بازال احتمال می‌رود که هیپوتیروئیدی ثانویه باشد.

امکان دارد هیپوپتیوریسم نسبی به علت فشار مکانیکی آدنوم باشد که آن هم باعث TSH پایین شده باشد (۱۳)؛ گرچه جواب کند TSH به TRH در بیماران دچار آکرومگالی دیده شد ولی در بیماران با پرولاکتینوما با همان اندازه تومور چنین جواب کندی دیده نشد. نابارو (Nabarro) مشخص کرد که سطح هورمون رشد به موازات بزرگ شدن تومور، زیاد می‌شود (۱۳) و این مسئله نشان می‌دهد که رابطه سطح GH و TSH عکس یکدیگرند؛ در صورتی که در بررسی ما این مسئله کاملاً برعکس بود و بین GH و پرولاکتین رابطه مستقیمی وجود داشت. این می‌رساند که فرضیه کم شدن TSH در بیماران گرفتار آکرومگالی به علت فشار تومور (آدنوم) غیرمحتمل است.

بنابراین اثر نفوذی هیپوتالاموس را باید در نظر گرفت. پیدایش رابطه مستقیم بین پاسخ TSH و GH به TRH و فقدان رابطه این دو فراسنج با جواب پرولاکتین به TSH نشان می‌دهد که عامل ممانعت کننده‌ای در کار است. مثل زیاد شدن ترشح سوماتوستاتین. مشخص شده است که سوماتوستاتین از ترشح GH و TSH جلوگیری می‌کند بدون اینکه اثری روی ترشح پرولاکتین داشته باشد (۵). بنابراین یافته ما بر این پیشنهاد است که زیاد شدن ترشح هورمون رشد در بیماران آکرومگالی جهت زیاد شدن ترشح سوماتوستاتین به عنوان یک محرک عمل می‌کند که این سوماتوستاتین از ترشح TSH جلوگیری به عمل می‌آورد. این فرضیه توسط گروه تسوشیا (Tsuchiya) هم ثابت شد. آنان نشان دادند که در بیماران گرفتار آکرومگالی بعد از عمل جراحی از راه سینوس اسفنوئید ترشح هورمون رشد طبیعی است و ترشح TSH هم طبیعی شد. کم شدن ترشح TSH در بیماران گرفتار آکرومگالی نتیجه می‌شود که ترشح T_4 هم کم شود اما درستکار بودن تیروئید این بیماران به علت زیاد شدن تبدیل خارج تیروئیدی T_4 به T_3 است. این مسئله با پایین بودن سطح T_3 معکوس در بیماران آکرومگالی به اثبات رسید. سطح سرمی T_3 معکوس به علت کم شدن تبدیل T_4 به T_3 معکوس است زیرا که به میزان چشمگیری T_4 به T_3 تبدیل شد. شایان ذکر است که جهت مشخص شدن این سازوکارها به مطالعات بیشتری نیاز است.

مراجع

- 1) Eskildsen PC, Kikegaard CB, et al. The influence of thyroid disorders on the dopaminergic regulation of prolactin, Thyrotropin and growth hormone J Endocrinol Invest 1985; 8:427-432.
- 2) Evans PJ, Weks MR, Wood Head JS, et al. The circadian variation of Thyrotropin in patients with primary thyroidal disease. Clin Endocrinol 1986; 24:343-348.
- 3) Faber JT, Friis CB, Kirkegaard K, et al. Radioimmunoassay of 3, 3, 5-Triiodothyronine (revers T₃) on small resuable Sephadex columns. Acta Endocrinol 1987; 87:313-319.
- 4) Faber JP, Rogowski CB, Kirkegaard k, et al. Serum free T₄, T₃, rT₃, 3, 3' diiodothyronine and 3', 5'-diiodothyronine measured by ultrafiltration. Acta Endocrinol 1984; 107:357-365.
- 5) Gomes-Pan A, Hall R, et al. Somatostatin (growth hormone-release inhibiting hormone). Clin Endocrinol Metab 1977; 6:181-200.
- 6) Hall RB Ormston GM, Besser RJ, et al. The Thyrotropin-releasing hormone Test in disease of the pituitary and hypothalamus. Lancet 1972; 1:759-763.
- 7) Hershman J. Clinical application of Thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1974; 200:886-890.
- 8) Jackson IMD, et al. Thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1982; 306:145-155.
- 9) Kolendorf KB, Moller B, Rogowskip, et al. The influence of chronic renal failure on serum and urinary Thyroid hormone levels. Acta Endocrinol 1981; 89:80-88.
- 10) Martino EG, Bambini L, Bartaienac, et al. Human serum Thyrotropin measurement by ultrasensitive immunoradiometric assay as first line test in evaluation of Thyroid function. Clin Endocrinol 1986; 24:141-148.
- 11) Nabarro JD, et al. Acromegaly. Clin Endocrinol 1987; 26:481-512.
- 12) Reichlins. Somatostatin. N Engl J Med 1983; 309:1495-1501.
- 13) Tsuchiya H, Omishi T, Mori S, et al. Normalization of thyroid stimulating hormone levels in acromegalic patients after selective adenomectomy. Endocrinol Jap 1984; 31:687-695.

The Pituitary-thyroid axis in acromegaly

Assadian H*, Sheematzo A**

* Shaheed Beheshti University of Medical Sciences & Health Services

** Kyoto University of Japon

SUMMARY

The pituitary-Thyroid axis of 12 Acromegalic patients was evaluated by measurement of the concentration (Total and free of thyroxine T_4 , T_3 and revers T_3 (rT_3) and TSH, GH and prolactin before and after in stimulation with TRH. Using an ultra-sensitive method of TSH measurement (IRMA) basal serum TSH levels of patients (0.76, 0.07-1.90 mIU/L) were found slightly but significantly ($P < 0.01$), lower than in 40 healthy controls (1.40, 0.41-2.50 mIU/L). The total T_4 levels (TT_4) were also reduced (84, 69-106 nmol/l; VS 100, 72-156 nmol/l, $P < 0.01$) and significantly correlated ($P < 0.02$, $R = 0.69$) to the TSH response to TRH, suggesting a slight central hypothyroidism. The Acromegalics had, however normal serum levels of TT_3 (1.79, 1.23-2.52 nmol/l;

VS 1.74, 0.78-2.84 nmol/l, $P < 0.01$) compared to the controls. The serum concentrations of the (FT_4 , FT_3 , FrT_3) showed similar differences between acromegalics and normal controls. All the acromegalics showed a rise of serum TSH, GH and PR, after TRH. Positive correlation ($P < 0.05$, $R = 0.59$) was found between the TSH response, but not between these two parameters and the PRL response to TRH. These findings may be explained by the existence of a central suppression of the TSH and GH secretion in acromegalic subjects. possibly exerted by somatostatin. Euthyroidism might be maintained by and increase extra thyroid conversion of T_4 to T_3 .