

# ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ**

**ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΜΕ ΣΗΨΗ**

*Παπαστάθη Χρυσούλα*

*Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας*

**Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"**

Επιβλέπων: Καθηγητής Σπύρος Ζακυνθινός

ΑΘΗΝΑ 2012

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

• Περιεχόμενα.....	2
• Βιογραφικό σημείωμα.....	4
• Δημοσιεύσεις.....	7
• Πρόλογος.....	12

### Γενικό μέρος

#### • Αυξητική ορμόνη

-Δομή και σύνθεση.....	15
-Έκκριση και μέθοδοι μέτρησης της παλμικής έκκρισης της αυξητικής ορμόνης.....	16
-Φυσιολογικοί ρυθμιστές της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης.....	22
-Υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης και πρωτεϊνικοί μεταφορείς.....	36
-Δράση.....	39

#### • Ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες (IGF-I, IGF-II)

-Δομή και σύνθεση.....	40
-Έκκριση.....	44
-Ενδοκρινής, παρακρινής και αυτοκρινής δράση των ινσουλινοειδών παραγόντων.....	44
-Ινσουλινοειδείς υποδοχείς.....	45

#### • Πρωτεϊνικοί μεταφορείς του IGF-I (IGFBPs)

-Δομή, σύνθεση και πρωτεόλυση.....	48
-Ρόλος και λειτουργίες.....	52

- **Ο σωματοτροπικός άξονας στην Εντατική Θεραπεία**

*-Ο σωματοτροπικός άξονας στην οξεία και στη χρόνια φάση νοσηλείας.....55*

*-Ο σωματοτροπικός άξονας σε διάφορα κλινικά σενάρια στην εντατική.....63*

- **Ο σωματοτροπικός άξονας στη σήψη**

*-Η σήψη στην εντατική και οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα.....70*

*-Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα και Σύνδρομο Επίκτητης Αντίστασης στη δράση της αυξητικής ορμόνης.....76*

- **Θεραπεία με ανασυνδυσασμένη GH ή/και IGF-I στην Εντατική Θεραπεία.....81**

*-Κλινικά προβλήματα και προοπτικές.....87*

### **Ειδικό μέρος**

- **Κλινική μελέτη.....90**

- **Παράρτημα.....108**

*-Πίνακες.....108*

*-Εικόνες.....113*

*-Abstract.....117*

- **Ευχαριστίες.....119**

- **Αναφορές.....120**

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΠΩΝΥΜΟ-ΟΝΟΜΑ :** ΠΑΠΑΣΤΑΘΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΤΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ.** 12/07/1979

**ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ:** ΕΛΛΗΝΙΚΗ

**ΓΕΝΟΣ:** ΘΗΛΥ

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** 142b WHITE LADIES BS8 2RS, BRISTOL UK

**ΤΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ, ΤΜΗΜΑ  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, BRISTOL ROYAL INFIRMARY, UNIVERSITY  
HOSPITALS OF BRISTOL, NHS, BRISTOL, UNITED KINGDOM.

**ΗΛ. ΔΙΕΥΘ:** [cpapastathi@yahoo.gr](mailto:cpapastathi@yahoo.gr)

**ΤΗΛ:** 00306974831528/ 00447800849056

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

07/03/2012→

Έμμισθη ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Μπρίστολ, Ηνωμένο Βασίλειο, θέση Registrar ST5. Διεξαγωγή κλινικής έρευνας: συνεχής μέτρηση υποδόριας ελεύθερης κορτιζόλης στην εντατική με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης.

Συνεργάτες: Prof Lightman, Dr K. Bradley.

01/05/2010-31/10/2011:

Έμμισθη ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λυών Γαλλίας, κέντρο αναφοράς της Νότιας Γαλλίας στις μεταμοσχεύσεις παγκρέατος και στην παχυσαρκία.

Εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη και στην παχυσαρκία.

Καθηγητές: Prof Thivolet, Prof Orgiazzi, Prof Laville.

08/05/2008-28/01/2010:

Έμμισθη ειδικευόμενη Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, Μαγνησίας.

18/01/2006-11/09/2007:

Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο Π.Ι Ραπτόπουλου Ευρυτανίας το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως άγονο.

14/06/2005-14/10/2005:

Έμμισθη αρχηγός ιατρικής αποστολής με τη μη κυβερνητική οργάνωση των Ιατρών του Κόσμου στη Σρι Λάνκα. Βοήθεια προς τους πληγέντες από το τσουνάμι πληθυσμούς.

01/09/2004-01/06/2005

Μεταφράσεις ιατρικών συγγραμμάτων από τα αγγλικά στα ελληνικά. Εταιρεία κ. Αποστολόπουλος.

01/09/2000-30/06/2004:

Εθελοντική εργασία στο πρόγραμμα 'Δρόμοι της Αθήνας', στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, με την μη κυβερνητική οργάνωση των Ιατρών του Κόσμου.

## **ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ:**

-Υπότροφος του Κληροδοτήματος Δ.Μαυροκορδάτου του Ελληνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) για το διάστημα 01/09/2001-30/06/2004, κατόπιν διαγωνισμού.

-Βραβείο Φιλολόγων Παγκύπριας Ένωσης Λογοτεχνών, κατόπιν διαγωνισμού, 1998.

-Αναπληρώτρια στην Α' θέση της Βουλής των Εφήβων, 1998

-Β' βραβείο στο Αγώνισμα ανωμάλου δρόμου στα 1500 μέτρα του Πανεπιστημίου Αθηνών, αγώνες διεξήχθησαν στο στάδιο της αρχαίας Ολυμπίας.

-Πολλαπλές διακρίσεις σε ερασιτεχνικούς αγώνες ανωμάλου δρόμου, ενδιάμεσες αποστάσεις.

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:**

11/09/1998-02/08/2004:

Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Ίδρυμα, τρόπος εισαγωγής με Πανελλαδικές εξετάσεις. Βαθμός 8.02 (Λίαν καλώς)

## **ΜΕΛΟΣ:**

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Μαγνησίας

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αγγλίας

Μέλος της Συνεχούς Ιατρικής Εκπαίδευσης Medscape στον τομέα της Ενδοκρινολογίας και των Μεταβολικών νοσημάτων

Μέλος της Society for Endocrinology

Μέλος της British Society of Neuroendocrinology

Μέλος της Societe Francaise d'Endocrinologie

Μέλος της Societe Franchophone du Diabete.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ:**

11/10/2012

Προφορική παρουσίαση και βράβευση Πόστερ κατόπιν διαγωνισμού, στο Ετήσιο τοπικό Συνέδριο Ενδοκρινολογίας στο Μπρίστολ με θέμα 'Επινεφριδικακή Ανεπάρκεια και Megestrol acetate'

22-25/03/2011

Προφορική παρουσίαση Πόστερ στο Ετήσιο Διαβητολογικό Συνέδριο της Γαλλικής Εταιρίας, στη Γενεύη με θέμα ' Σύγκριση της συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης αίματος με Holter και της κλασσικής μεθόδου σε διαβητικούς τύπου 1'.

01/04/2005- 01/04/2010

Επιστημονικός Συνεργάτης των εκδόσεων Περισκόπιο της Επιστήμης. Δημοσίευση 7 ιατρικών άρθρων.

01/06/2004

Εργασία στη Διαβητική Νεφροπάθεια.για το ΕΚΠΑ

01/06/2003

Εργασία στην υπεργλυκαιμία στην εντατική στο ΕΚΠΑ

## **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ:**

09/10/2012: Journal Club. Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας και υπερλιπιδαιμία.

02/10/2012: Journal Club. Σύνδρομα εκ γενετής και επίκτητης λιποδυστροφίας και θεραπεία.

28/05/2012: η γαλακτική οξέωση στην κετοξέωση. Παρουσίαση στο Μπρίστολ της Αγγλίας στο Grand Medical Rota.

01/05/2012: Παρουσίαση ενδιαφέρουσας κλινικής περίπτωσης με παρατεταμένη δυσαρθρία, σε διαβητική κετοξέωση.

01/04/2012: Journal Club. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης βελτιώνει το

λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά όχι την καρδιακή λειτουργία.

01/10/2011: Κλινική περίπτωση, λειτουργικού υποφυσιακού μακροαδενώματος με POMC. Cushing σύνδρομο.

01/09/2011: Journal Club, υπολειπόμενος κίνδυνος στους διαβητικούς μετά από την επίτευξη των στόχων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της LDL και της αρτηριακής πίεσης.

01/08/2011: Journal Club. Ο ρόλος των φιβράτων στην διαβητική ρετινοπάθεια, τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική νευροπάθεια.

01/07/2011: Journal Club. Guidelines της χορήγησης αυξητικής ορμόνης.

01/06/2011: Journal Club. Ρόλος της σωματορελίνης στην εκκριτική παλμικότητα της αυξητικής ορμόνης και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σε υγιείς εθελοντές.

01/05/2011: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Sheehan και διερεύνηση υπόθεσης άποιου διαβήτη.

01/04/2011: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Υπογλυκαιμίες νηστείας και μεταγευματικές.

01/03/2011: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Υπερκορτιζολαιμία, υποψία έκτοπης παραγωγής ACTH από ωθηκικό τεράτωμα.

01/02/2011: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Εμφάνιση άποιου διαβήτη σε επαγγελματία μποξέρ.

01/12/2010: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Έκτοπο Cushing.

01/11/2010: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Δευτεροπαθείς αμηνόρροια σε χρήστη ηρωίνης.

01/10/2010: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. Υπερασβεστιαμία και οξεία παγκρεατίτιδα.

## **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ:**

28/03/2012

Advanced Life Support (ALS) σεμινάριο στο Μπρίστολ, Ηνωμένο Βασίλειο

23-25/10/2009

Advanced Cardiac Life Support (ACLS) σεμινάριο της American Heart Association που διοργανώθηκε από το ΕΕΚΑ του Πανεπιστημίου Αθηνών

06-07/11/2009

Advanced Trauma Life Support (ATLS) σεμινάριο του American College of Surgeons που διοργανώθηκε από το Πανεπιστημικό Νοσοκομείο Λάρισας.

19/07/2012: Εκπαιδευτική Ημερίδα Ενδοκρινολογία και Μεταβολισμός. Μπρίστολ

21/06/2012: Εκπαιδευτική Ημερίδα, κατευθυντήριες οδηγίες για τη διεξαγωγή έρευνας. Μπρίστολ

20/06/2012: Εκπαιδευτική Ημερίδα στην Επείγουσα Παθολογία . Μπρίστολ

20/06/2011: Post American Diabetes Association (ADA) σεμινάριο, Παρίσι

24/05/2011: Εκπαιδευτική Ημερίδα Πώς να γράψετε και να δημοσιεύσετε ένα άρθρο σε ιατρικό περιοδικό. Λυών

22/03/2011-25/03/2011: Ετήσιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Γενεύη

13/01/2011-14/01/2011: Ημέρες Εκπαίδευσης στο Διαβήτη και στην Ενδοκρινολογία, Παρίσι

17/11/2010: Διαβητολογικό Συνέδριο, Παρίσι

22/06/2010: Post American Diabetes Association (ADA) σεμινάριο, Παρίσι

1-5/02/2010: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας «Γ.Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά, Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, Αθήνα

16-21/02/2009: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας «Γ.Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά, Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, Πειραιάς

11-15/02/2008: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας «Γ.Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά, Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, Αθήνα

**ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ** (επίπεδο σύμφωνα με την ευρωπαϊκή κατάταξη CEF level):

Γαλλικά: Επίπεδο C2

Αγγλικά: Επίπεδο C2

Ιταλικά: Επίπεδο A2

Ισπανικά: Επίπεδο A2

'Euphoria after victory is dangerous.

But what's even worse is arrogance.

You stop thinking and learning.'

Uri Gil

## Πρόλογος

Η φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στις στρεσογόνες για την ανθρώπινη ζωή απειλές, όλα τα προηγούμενα χρόνια, συνέβαινε χωρίς την παρέμβαση εξωγενών-υποστηρικτικών παραγόντων. Ως αρχική απάντηση λοιπόν στο οξύ τραύμα, στη σοβαρή ασθένεια και στον υποσιτισμό, επελέγη η ενεργοποίηση μεταβολικών και όπου χρειαζόταν, ανοσολογικών μηχανισμών που σκοπό είχαν την εξασφάλιση της απαραίτητης για επιβίωση ενέργειας και την καταπολέμηση του παθογόνου αιτίου. Η οξεία αυτή στροφή του μεταβολισμού, η οποία διατηρείται ανεξάρτητα από την προσφορά ή μη ενέργειας, αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό σε ενδοκρινολογικές αλλαγές και πιο συγκεκριμένα, στην ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Τα αθρόα προσφερόμενα ενεργειακά υποστρώματα, χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο από τα πλέον απαραίτητα για την επιβίωση όργανα, όπως ο εγκέφαλος και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Με την εξέλιξη της επιστήμης, έκαναν την εμφάνισή τους οι τεχνικές μηχανικής υποστήριξης της ανθρώπινης ζωής, χάρη στις οποίες γίνεται πλέον δυνατή η διατήρηση της ζωής, όταν οι λοιποί, εγγενείς προσαρμοστικοί μηχανισμοί αποτυγχάνουν. Στο παρελθόν, όταν η ανάρρωση καθυστερούσε, χωρίς σημεία βελτίωσης, πολλές από τις περιπτώσεις αυτές οδηγούνταν στο θάνατο, κάτι το οποίο συνεπάγεται την πλήρη απουσία 'φυσικά επιλεγμένων' μηχανισμών από τη στιγμή που η ζωή ξεκινά να υποστηρίζεται μηχανικά. Με άλλα λόγια, η ανθρώπινη παρέμβαση, άλλαξε το ρου της φυσικής ιστορίας της σοβαρής ασθένειας και η πορεία της νόσου στις μονάδες εντατικής θεραπείας αποτελεί σήμερα ένα σχετικά νέο πεδίο, τεράστιου επιστημονικού ενδιαφέροντος. Η ιατρική πρόοδος είναι πράγματι αλματώδης, ωστόσο, πολλές παθοφυσιολογικές πτυχές και αντιδράσεις παραμένουν αδιευκρίνιστες, η θνητότητα παραμένει υψηλή, ειδικά στους ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη και το κόστος νοσηλείας καθώς και οι διαρκώς αυξανόμενες ανάγκες για κλίνες στην εντατική αποτελούν πλέον ιδιαίτερη πρόκληση για το ιατρικό επάγγελμα.

Παρά το γεγονός ότι η απάντηση στο στρες είναι κυρίως συνδεδεμένη με τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, εντούτοις, πολλά στοιχεία τις τελευταίες 3 δεκαετίες καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο και των υπόλοιπων υποφυσιακών ορμονών στην εντατική θεραπεία. Στην παρούσα

μελέτη εξετάζονται οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική θεραπεία σε σηπτικούς ασθενείς.

Η ιδέα για αυτή την εργασία προέκυψε διότι παρά την εκτενή βιβλιογραφία γύρω από το αντικείμενο, με δεκάδες εργασίες για τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα σε πειραματικά μοντέλα σήψης, περιγραφικές μελέτες των μεταβολών των διαφόρων παραμέτρων του, με περισσότερες από 90 παρεμβατικές μελέτες χορήγησης ουσιών με αναβολικές ιδιότητες στην εντατική, οι γνώσεις μας γύρω από το πεδίο παραμένουν ελλιπείς και συχνά αντικρουόμενες. Ακόμη, δεν είναι σαφές εάν οι μεταβολές αυτές τελικά είναι επωφελείς ή επιζήμιες για την επιβίωση και το ερώτημα για περιθώρια παρέμβασης ή μη, παραμένει ακόμη ανοιχτό. Κοντολογίς, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία για τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των μεταβολών του σωματοτροπικού άξονα στην οξεία ασθένεια ούτε έχει βρεθεί οριστική απάντηση ως προς τη χρήση αυξητικών παραγόντων στην εντατική ή μη. Στόχος της μελέτης μας είναι να περιγράψουμε τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα στην οξεία φάση της σοβαρής ασθένειας, να κατανοήσουμε τους παράγοντες που εμπλέκονται και προσδιορίζουν το μέγεθος της απάντησης και να απαντήσουμε στο ερώτημα της χρησιμοποίησης παραμέτρων του σωματοτροπικού άξονα ως προγνωστικών παραγόντων της θνητότητας στην εντατική θεραπεία. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αποτελεί την απαρχή της δημιουργίας υποθέσεων για νέες θεραπευτικές προτάσεις και η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε προκειμένου να απαντήσει στο ερώτημα, αν υπάρχει επιστημονικό έδαφος για τη χρήση αυξητικών παραγόντων στην εντατική θεραπεία το οποίο ενδεχομένως να προλειάνει το έδαφος για μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες μελέτες στο μέλλον.

Πρέπει να αναφερθεί ότι αρχικά ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν διαφορετικός: αρχική φιλοδοξία μας ήταν η εκπόνηση μιας διπλά-τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης με τη χορήγηση μικρών δόσεων ανασυνδυσμένης αυξητικής ορμόνης σε σηπτικούς ασθενείς της εντατικής που νοσηλεύονταν πέραν των 7 ημερών. Ωστόσο, λόγω της πολυπλοκότητας αυτής της εργασίας, της αδυναμίας ανεύρεσης χρηματικών πηγών και κάποιων ηθικών ζητημάτων που θα αναλυθούν στη συνέχεια, η

φιλόδοξη αυτή εργασία, δεν έλαβε χώρα και αντί αυτής προέκυψε η παρούσα, περιγραφική μελέτη. Θα ήθελα εδώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ.Ζακυνθινό που ενέτεινε το ενδιαφέρον μου στο συγκεκριμένο αντικείμενο και να προσθέσω ότι το ταξίδι στη γνώση ήταν όπως το φανταζόμουνα, δύσκολο και προκλητικό. Η εργασία αυτή αποτέλεσε το αρχικό ερέθισμα για την καλλιέργεια του ενδιαφέροντός μου για την ενδοκρινολογία στην εντατική θεραπεία και το διαβατήριό μου για το εξωτερικό όπου εργάζομαι σήμερα, πάντα στον τομέα της ενδοκρινολογίας στην εντατική θεραπεία.

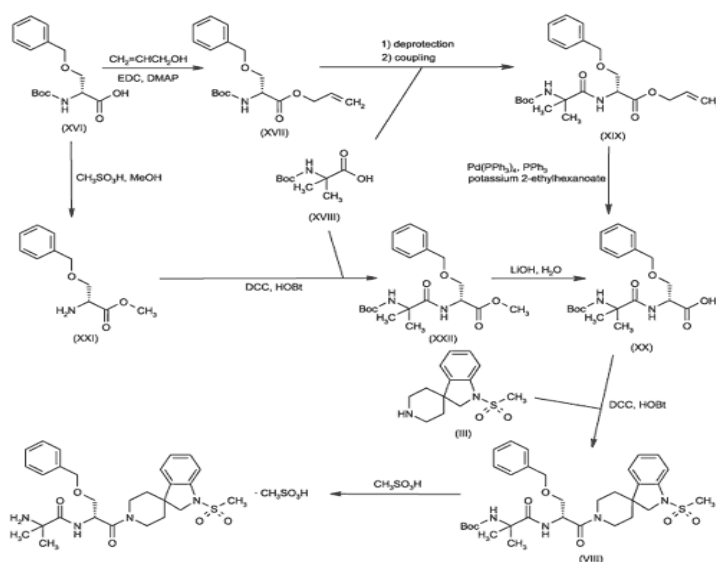
Στο γενικό μέρος, αναλύονται λεπτομερώς αρχικά τα επιμέρους στοιχεία του σωματοτροπικού άξονα και στη συνέχεια γίνεται ενδελεχής αναφορά των μεταβολών του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική θεραπεία και στη σήψη και τέλος, στο ειδικό μέρος, περιγράφεται η κλινική μας μελέτη στους σηπτικούς ασθενείς που βρίσκονται στην οξεία φάση της νόσου.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

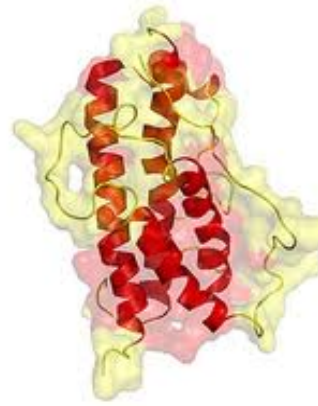
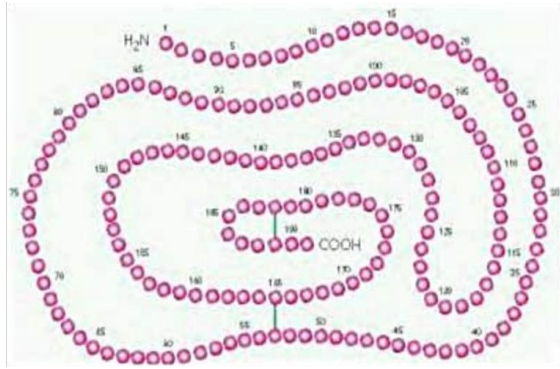
### ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

#### Δομή και σύνθεση

Η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH) είναι μία πρωτεΐνη 191 αμινοξέων με μοριακό βάρος 22.124 daltons. Η δομή της αποτελείται από τέσσερις έλικες, απαραίτητες για τη λειτουργική της σύνδεση στο μόριο του ειδικού της υποδοχέα. Φαίνεται ότι σε ό,τι αφορά τη δομή, η GH είναι το ομόλογο εξελικτικό μόριο της προλακτίνης (Prolactin-PRL) και της χοριακής σωματοτροπίνης, μιας μεταφραστικής παραλλαγής του γονιδίου της GH (hGH-V) που εκφράζεται από τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα. Παρά τις αξιοσημείωτες δομικές ομοιότητες της GH στα διάφορα είδη του ζωικού βασιλείου, μόνο η ανθρώπινη GH και η GH των πρωτεύοντων θηλαστικών ασκούν βιολογική δράση επί του ανθρώπινου είδους. Στις παρακάτω εικόνες φαίνεται ο χημικός τύπος, η δυσδιάστατη μορφή και η στερεοτακτική δομή της GH.



Εικόνα 1(Γ): ο χημικός τύπος της GH



**Εικόνα 2(Γ):** το μόριο της GH στη δυσδιάστατη και στερεοτακτική μορφή του

Η GH είναι η πιο άφθονη σε ποσότητα ορμόνη της πρόσθιας υπόφυσης και εκκρίνεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα που αποτελούν πάνω από το 50% του ολικού πληθυσμού των κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης. Τα ακτοσωματοτρόπα κύτταρα τα οποία εκφράζουν PRL και GH, μπορούν να αναγνωρισθούν χρησιμοποιώντας τεχνικές διπλής ανοσολογικής χρώσης.

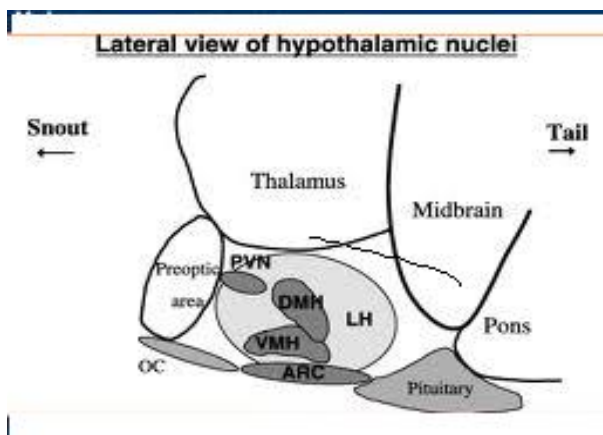
Η ανάπτυξη των σωματοτρόπων κυττάρων και η μεταγραφή της GH καθορίζονται από την έκφραση του κυτταρικού ειδικού πυρηνικού παράγοντα μεταγραφής Pit-1. Πέντε διακριτά γονίδια στο χρωμόσωμα 17q22 κωδικοποιούν την GH και τις σχετικές πρωτεΐνες. Το υποφυσιακό γονίδιο της GH (hGH-N), παράγει με εναλλακτική συρραφή δύο διακριτά προϊόντα: ένα μόριο GH μεγέθους 22-kDa (191 αμινοξέα) και σε μικρότερο βαθμό ένα μόριο GH μεγέθους 20-kDa με παρόμοια βιολογική δραστηριότητα, σε αναλογία 9:1. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε μία επιπλέον παραλλαγή της GH μεγέθους περίπου 23-24 kDa που ανιχνεύεται σε επάρκεια μετά τη σωματική άσκηση (Kohler et al, 2008). Η παραλλαγή αυτή δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί αλλά πιστεύεται ότι αφορά στην γλυκοζυλιωμένη μορφή της GH των 22 kDa (Bustamante et al. 2008).

### Έκκριση

Η έκκριση της GH από την πρόσθια υπόφυση ελέγχεται κυρίως από δύο υποθαλαμικά πεπτίδια που εκκρίνονται άμεσα στα πυλαία αγγεία του μίσχου της υπόφυσης: την Growth-Hormone-Releasing Hormone (GHRH), ένα πολυπεπτίδιο 44 αμινοξέων που παράγεται στον τοξοειδή πυρήνα (arcuate

nucleus), [βλέπε **Εικόνα 3(Γ)**] και τη σωματοστατίνη (παράγοντας αναστολής της έκκρισης σωματοτροπίνης, Somatotropin Release-Inhibiting Factor, SRIF) που συντίθεται στον περικοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (periventricular nucleus) αλλά και στον τοξοειδή πυρήνα και στον ιππόκαμπο. Εξάλλου, η σωματοστατίνη συντίθεται και στα D κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος και ασκεί ανασταλτική δράση σε διάφορες πεπτιδικές ορμόνες, σημαντικότερες των οποίων το γλυκαγόνο και η ινσουλίνη. Μέχρι σήμερα έχουν κλωνοποιηθεί πέντε τύποι υποδοχέων της σωματοστατίνης με σπουδαιότερους τους υποδοχείς II και V (Violet et al, 1995). Ο υποδοχέας V φαίνεται να διαδραματίζει τον κυριότερο ανασταλτικό ρόλο στην απελευθέρωση της GH. Η GHRH, μέσω του υποδοχέα της που εκφράζεται από τα υποφυσιακά κύτταρα, διεγείρει τη σύνθεση και την έκκριση της GH. Η σωματοστατίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της GH χωρίς να παρεμβαίνει στη σύνθεσή της.

Η GHRH εκκρίνεται κατά διακριτές αιχμές οι οποίες προκαλούν εκκριτικούς παλμούς της GH, ενώ η SRIF καθορίζει το βασικό τόνο της. Ποικίλα στοιχεία που επιβεβαιώνουν τον παραπάνω ισχυρισμό προέκυψαν από πειραματικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στις δεκαετίες του '80 και '90: πράγματι, αποκλεισμός της δράσης της GHRH μέσω αποκλειστών των υποδοχέων της ή με παθητική ανοσοποίηση σε τρωκτικά (Wehrenberg et al, 1982, Jaffe et al 1993), απεμπολεί τη χαρακτηριστική κατά ώσεις έκκριση της GH ενώ η χορήγηση πυριδοστιγμίνης, ενός αναστολέα της χολινεστεράσης που ελαττώνει τη δράση της SRIF, προκαλεί αύξηση της μέσης συγκέντρωσης της GH, παρουσία GHRH (Massara et al, 1986). Πιο πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν την αλληλεπίδραση των GHRH και SRIF στον υποθάλαμο μέσω συνεκτικών νευρώνων και πιο συγκεκριμένα την αναστολή της GHRH από την SRIF και την διέγερση της SRIF από την GHRH. Σε πειραματικά μοντέλα βρέθηκαν υποδοχείς της SRIF στους GHRH εκκριτικούς νευρώνες του υποθαλάμου ενώ η ριβονουκλεική έκφραση και η έκκριση της GHRH σε ποντίκια, όπου η δράση της SRIF ήταν κατηργημένη, ήταν ιδιαίτερα αυξημένες (Bertherat et al, 1991). Διαφαίνεται πως αυτές οι ενδοϋποθαλαμικές αλληλεπιδράσεις των δύο ρυθμιστικών πολυπεπτιδίων είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο της παλμικής έκκρισης της GH.

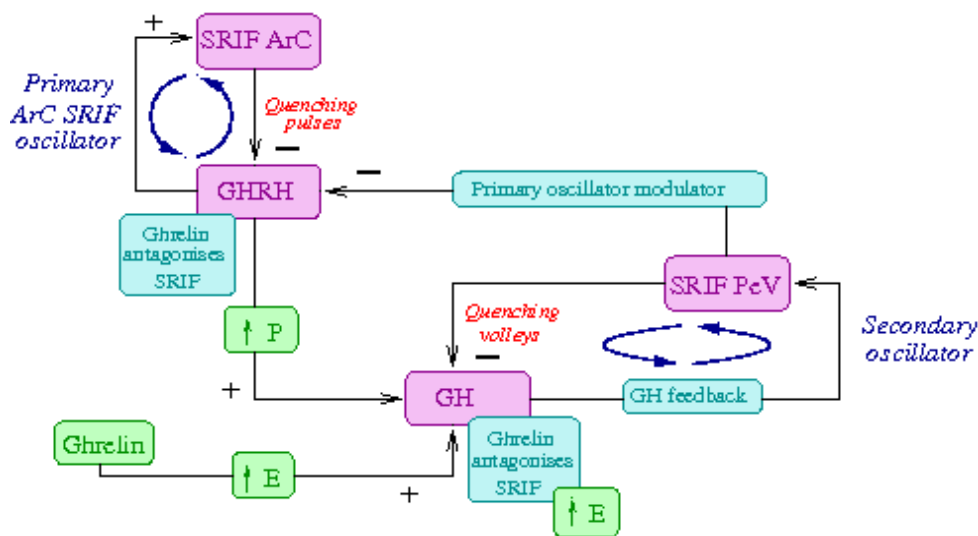


**Εικόνα 3 (Γ):** Η δομή του υποθαλάμου, πλάγια όψη: Διακρίνεται ο τοξοειδής πυρήνας (arcuate nucleus, ARC), ο παρακοιλιακός πυρήνας (PVN), που βρίσκεται στην περικοιλιακή ζώνη και δεν πρέπει να συγχέεται με τον περικοιλιακό πυρήνα-όπου και παράγεται η SRIF -και ο οποίος εδρεύει κάτω από την τρίτη κοιλία, ο μέσος κοιλιακός πυρήνας, (VMH, ventromedial hypothalamus) ο μέσος οπίσθιος υποθάλαμος (DMH, dorsomedial hypothalamus); η πρόσθια περιοχή του υποθαλάμου (LH, lateral hypothalamic area), το οπτικό χίασμα (OC), η υπόφυση (pituitary gland), ο μέσος εγκέφαλος (midbrain), η γέφυρα (pons) και ο θάλαμος (thalamus). Αναπαραγωγή από ιστοσελίδα Medscape.

Η γκρελίνη αποτελεί έναν ενδογενή παράγοντα απελευθέρωσης της GH που παράγεται κυρίως στην καρδιακή μοίρα του στομάχου, στα E κύτταρα του παγκρέατος, στον τοξοειδή πυρήνα και στον πλάγιο πυρήνα του υποθαλάμου. Η γκρελίνη δρα μέσω των υποδοχέων G-πρωτεΐνης της GH, παλαιότερα γνωστοί ως GHS (growth hormone secretagogue receptors). Η βιολογικώς ενεργή μορφή της γκρελίνης που συνδέεται στον υποδοχέα της GH τύπου I, είναι η σερίνη 3, αλκυλιωμένη γκρελίνη (Acylated Ghrelin-AG). Οι άλλοι υπότυποι των υποδοχέων της GH δεν είναι ειδικοί και αναγνωρίζουν επίσης την μη αλκυλιωμένη μορφή της γκρελίνης (Unacylated Ghrelin-UAG). Η UAG αποτελεί περίπου το 90% της συνολικής γκρελίνης που ανιχνεύεται στο πλάσμα και ευθύνεται για τη διέγερση των β-παγκρεατικών κυττάρων για την έκκριση ινσουλίνης και την

αύξηση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης στα κύτταρα, αλλά στερείται οποιασδήποτε δράσης επί της GH. Αντιθέτως, η AG είναι έναν ισχυρό διεγερτικό παράγοντας της έκκρισης της GH που επίσης εξουδετερώνει την UAG και έτσι εμποδίζει την απελευθέρωση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία και την διαθεσιμότητα της γλυκόζης ως ενεργειακό υπόστρωμα στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς.

Στο κάτωθι σχήμα [Εικόνα 4(Γ)] αναπαρίστανται οι πολύπλοκες ρυθμιστικές σχέσεις ανάμεσα στις GH, GHRH, SRIF και γκρελίνη



**Εικόνα 4(Γ):** Σχηματική απεικόνιση των πιθανών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στην GH, GHRH, SRIF στην μέση προοπτική περιοχή του υποθαλάμου (SRIF PeV) και της SRIF στον τοξοειδή πυρήνα (SRIF ArC), της γκρελίνης (ghrelin) και της αρνητικής ανατροφοδότησης της GH (GH feedback) στους ανθρώπους. Τα μικρά βέλη με πράσινο χρώμα υποδηλώνουν ενισχυμένη δραστηριότητα (P) ή αποτελεσματικότητα (E) στο γυναικείο φύλο.

#### Μέθοδοι μέτρησης της παλμικής έκκρισης της GH

Χρησιμοποιώντας πρότυπες αναλύσεις, στο 50% περίπου των τυχαίων δειγμάτων που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της ημέρας από υγιή άτομα, η GH ήταν μη ανιχνεύσιμη. Διαπιστώθηκε επίσης ότι με μεμονωμένες τυχαίες μετρήσεις δεν μπορούσαν να διακρίνουν τους ενήλικες με ανεπάρκεια GH,

από τα φυσιολογικά άτομα. Η GH, σε φυσιολογικές καταστάσεις, παρουσιάζει ένα σταθερό κερκαδιανό ρυθμό καθώς και διακυμάνσεις στην έκκρισή της κατά την διάρκεια της ημέρας (ουλτραδιανός ρυθμός), οι οποίες καθιστούν τις τυχαίες, μεμονωμένες μετρήσεις της GH, ακατάλληλες για οποιαδήποτε συμπεράσματα. Η ανάγκη λοιπόν για ακριβέστερη μέτρηση των συγκεντρώσεων της παλμικής έκκρισης της GH δημιούργησε νέες μεθόδους ανάλυσης του εκκριτικού της ρυθμού που χρησιμοποιούν πολύπλοκα μαθηματικά μοντέλα. Παρόμοια μοντέλα εξάλλου αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της θυλακιοτρόπου και ωχρινοτρόπου ορμόνης που βρίσκονται υπό τον έλεγχο του υποθαλαμικού πολυπεπτιδίου Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) ωστόσο, η εξάρτηση της GH από τρία πεπτίδια, την GHRH, την SRIF και τη γκρελίνη, καθιστούν την ανάλυσή της ακόμη πολυπλοκότερη.

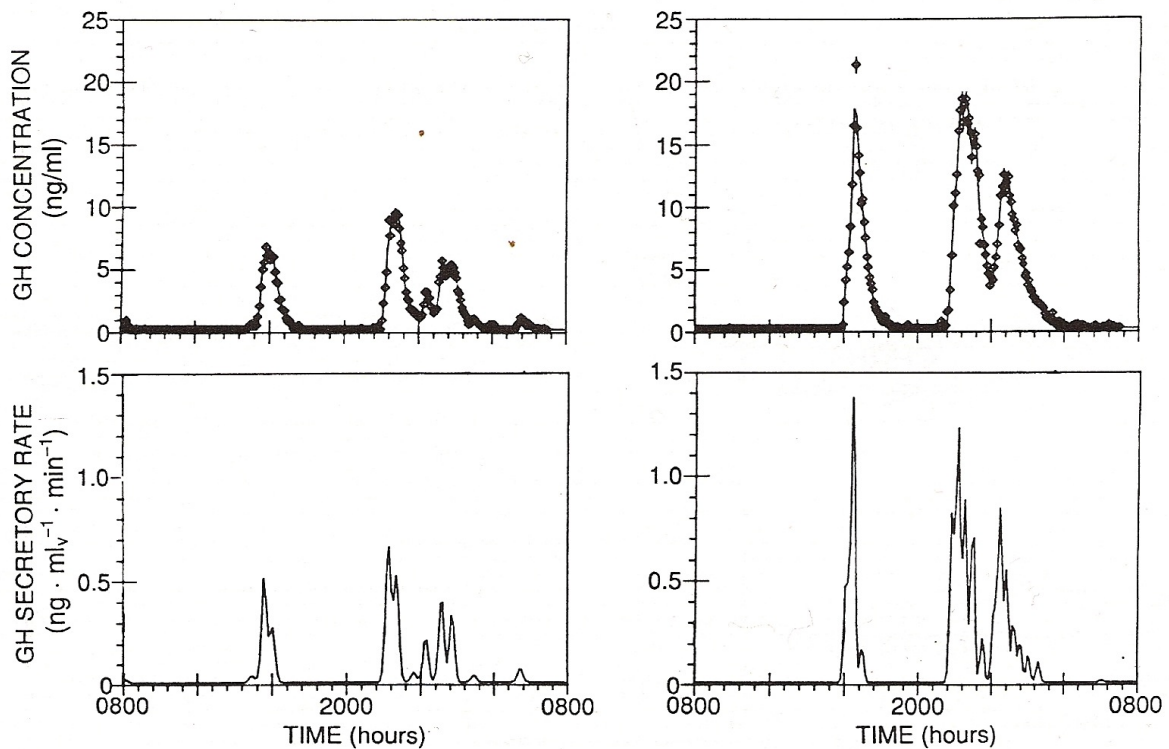
Τα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται χωρίζονται αδρά σε τρεις κατηγορίες:

1) μέθοδοι αντικειμενικής ανίχνευσης των εκκριτικών αιχμών και των συγκεντρώσεων της GH στο πλάσμα, με γνωστότερες την μέθοδο Ultra (Van Cauter et al 1981), τη μέθοδο Pulsar (Merriam et Wachter 1982) και την Detect (Veldhuis and Johnson 1986). Αυτά τα σύνθετα υπολογιστικά αλγοριθμικά μοντέλα, χρησιμοποιούν διαφορετικούς μαθηματικούς ορισμούς και προσεγγίσεις για την αναγνώριση των εκκριτικών παλμών της GH σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Το μειονέκτημα είναι ότι τα αποτελέσματα που προέρχονται από διαφορετικά μαθηματικά μοντέλα δεν μπορεί να είναι συγκρίσιμα. Η απόδοση αυτών των μεθόδων συνοψίζεται στην εργασία των Urban, Veldhuis and Johnson το 1989.

2) μέθοδοι αποσυνέλιξης που προσδιορίζουν τους εκκριτικούς ρυθμούς της ορμόνης και διακρίνονται με τη σειρά τους σε δύο μεγάλες κατηγορίες, α) μέθοδοι που λαμβάνουν την ημίσεια ζωής της GH ως δεδομένη και β) μέθοδοι που υπολογίζουν ταυτόχρονα το χρόνο ημίσειας ζωής και τις εκκριτικές αιχμές της ορμόνης. Οι μέθοδοι αποσυνέλιξης επέτρεψαν την ακριβή περιγραφή της συχνότητας των εκκριτικών παλμών, του εύρους, της διάρκειας και του μεγέθους των στο πλάσμα

σε ποικιλία φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. Στο **Σχήμα 1(Γ)** απεικονίζονται οι παραστάσεις των συγκεντρώσεων της GH με την κοινή συμβατική μέθοδο της δειγματοληψίας κάθε πέντε λεπτά και με τη μέθοδο της αποσυνέλιξης.

3) η μέθοδος υπολογισμού της κανονικότητας εκκρίσεως της GH σε σχέση με το χρόνο με βάση το στατιστικό μοντέλο της εντροπίας (Pincus, 1991). Το εν λόγω στατιστικό μοντέλο δεν λαμβάνει ως δεδομένη οποιαδήποτε εκκριτική μορφή και δεν επηρεάζεται από διαφορές στις μέσες συγκεντρώσεις της GH. Αυτή η μέθοδος είναι συμπληρωματική των δύο προηγούμενων και ως εκ τούτου πρόσθετες πληροφορίες προκύπτουν από τη χρήση της. Για παράδειγμα με αυτή τη μέθοδο έγινε φανερό ότι ενώ η GH εκκρίνεται κατά ώσεις τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε μεγαλακρικά άτομα, στους τελευταίους η έκκριση της GH είναι σημαντικά πιο 'άτακτη' σε σχέση με τους πρώτους γεγονός που υποδηλώνει ότι οι υπεύθυνοι για την πρόκληση αιχμών της GH μηχανισμοί διαφέρουν στην μεγαλακρία



**Σχήμα 1(Γ):** 24ωρο προφίλ της παλμικής έκκρισης της GH σε δύο υγιείς άνδρες. Για τον κάθε εθελοντή, στο άνω διάγραμμα διαγράφεται η συγκέντρωση της GH όπως υπολογίστηκε με συχνές δειγματοληψίες (κάθε 5 λεπτά) για ένα 24ωρο. Η συνεχής γραμμή που ενώνει τις τελείες στα άνω διαγράμματα αναπαριστά την καμπύλη που προκύπτει από τη χρήση της πολυπαραμετρικής μεθόδου αποσυνέλιξης. Στα κάτω διαγράμματα, ο εκκριτικός ρυθμός της GH (εκφράζεται σε ng ανά ml χορηγούμενου όγκου ml<sub>v</sub> ανά λεπτό) δίνεται σε συνάρτηση με την ώρα. Ο εκκριτικός ρυθμός υπολογίζεται μετά τη διόρθωση της εξάρτησης της ενδογενούς κάθαρσης της GH από τη νεφρική λειτουργία. (Αναπαραγωγή Hartman et al. 1991).

### Φυσιολογικοί ρυθμιστές της έκκρισης GH

#### *Νευρομεταγωγείς*

Η έκκριση της GH επάγεται με τη διέγερση των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων και με τη διέγερση των μουσκαρινικών-χολινεργικών υποδοχέων. Η ντοπαμίνη και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

(απομορφίνη) επάγουν την έκκριση της GH και εντείνουν την απάντηση της στη διέγερση με GHRH σε φυσιολογικά άτομα, πιθανόν μέσω αναστολής της SRIF. Η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης έχει αντίστοιχα αποτελέσματα. Η συγχορήγηση κλονιδίνης και L-Dopa, χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό τεστ προκλήσεως της GH για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της GH, όταν το τεστ πρόκλησης υπογλυκαιμίας αντενδείκνυται.

Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων ασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση επί της GH ενώ οι νικοτινικοί χολινεργικοί και οι α<sub>1</sub>-αδρενεργικοί υποδοχείς φαίνεται να διαδραματίζουν μικρότερο ρόλο στην έκκριση της GH. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών οδών επάγει τη βασική GH και αυξάνει την απελευθέρωσή της που προκαλείται από την GHRH.

Αν ωστόσο ο ρόλος των α-αδρενεργικών και μουςκαρινικών υποδοχέων είναι αδιαμφισβήτητος, οι γνώσεις μας σχετικά με ποιους μηχανισμούς επιτυγχάνεται η ενίσχυση της έκκρισης της GH, δηλαδή αν συμβαίνει μέσω ανενεργοποίησης της SRIF ή διέγερσης της GHRH ή και τα δύο, δεν έχουν προς το παρόν αποκρυσταλλωθεί.

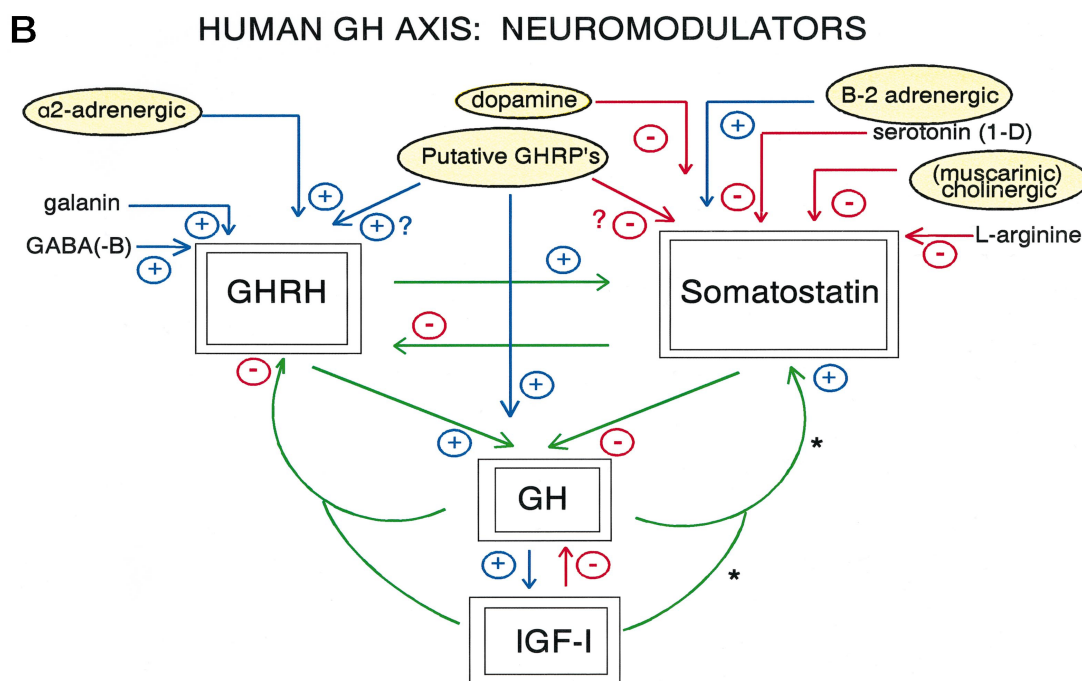
Άλλοι νευρομεταγωγείς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκκρισης της GH είναι η σεροτονίνη, το γάμμα υδροξυβουτυρικό, η N-μεθυλ-D-L ασπαρτάτη και η ισταμίνη, η τελευταία φαίνεται μάλιστα να ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση της GH.

Άλλα πεπτίδια που έχουν προταθεί επίσης ως ρυθμιστές της έκκρισης της GH, είναι η γαλανίνη (νευροπεπτίδιο που συνδέεται στους G-υποδοχείς και παράγεται στον εγκέφαλο, στο νωτιαίο μυελό και στο έντερο, με ποικίλες ρυθμιστικές αλλά προς το παρόν όχι απόλυτα κατανοητές δράσεις), η υποφυσιακή αδενοκυκλάση, τα οπιοειδή, η θυρεοτροπίνη (Thyroid Releasing Hormone-TRH) που ασκεί διεγερτική δράση αποκλειστικά σε παθολογικές καταστάσεις όπως η μεγαλακρία και ο διαβήτης, το νευροπεπτίδιο Υ, η μελατονίνη και η λεπτίνη (Guistina et Veldhuis, 1998).

Για πρώτη φορά, στη δεκατία του '80, αναπτύχθηκε ένα συνθετικό εξαπεπτίδιο His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> με ιδιότητες επαγωγής της έκκρισης της GH (Momany et al, 1981). Αυτό ήταν το πρώτο πεπτίδιο μιας μεγάλης οικογένειας που θα ονομαζόταν GH-releasing peptides (GHRPs) και που διεγείρουν την GHRH καθώς επίσης και άμεσα την απελευθέρωση της GH μέσω

ενεργοποίησης των G πρωτεϊνικών υποδοχέων. Η οδός μεταφοράς του συγκεκριμένου σήματος είναι διαφορετική από εκείνη της GHRH (Smith et al, 1997) και η συγχορήγηση GHRH, GHRP έχει συνεργική δράση. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση των GHRPs αυξάνει την παλμική έκκριση της GH, ενώ η έρευνα γύρω από νέα πεπτίδια όπως η τεζαμορελίνη (Takara et al, 2011) με λιπολυτικές ιδιότητες μέσω διέγερσης της GH που δεν επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βρίσκονται υπό μελέτη.

Στην **Εικόνα 5(Γ)**, παρουσιάζονται σχηματικά και απλουστευμένα οι σχέσεις ορισμένων νευρορρυθμιστών με την GHRH, τη σωματοστατίνη και τελικώς την GH και τον IGF-I.



**Εικόνα 5(Γ):** Αδρή αναπαράσταση των σχέσεων μεταξύ των κυριότερων νευροπεπτιδίων και νευρομεταγωγέων που μεταβάλλουν την έκκριση της GH στους ανθρώπους. (Αναπαραγωγή Guistina et Veldhuis, 1998).

Η απάντηση της GH στο stress φαίνεται να διενεργείται μέσω των α-αδρενεργικών υποδοχέων στο μεταίχμιακό σύστημα καθώς η παρεμπόδιση της σύνθεσης των κατεχολαμινών στα ποντίκια εμποδίζει την έκλυση της GH που προκαλείται μετά από ηλεκτρική διέγερση της περιοχής του

ιπποκάμπου και της βασοοπίσθιας αμυγδαλής (Martin, 1973). Το σύστημα της σεροτονίνης φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση στην έκκριση της GH κατά τη διάρκεια του ύπνου (Muller, 1987).

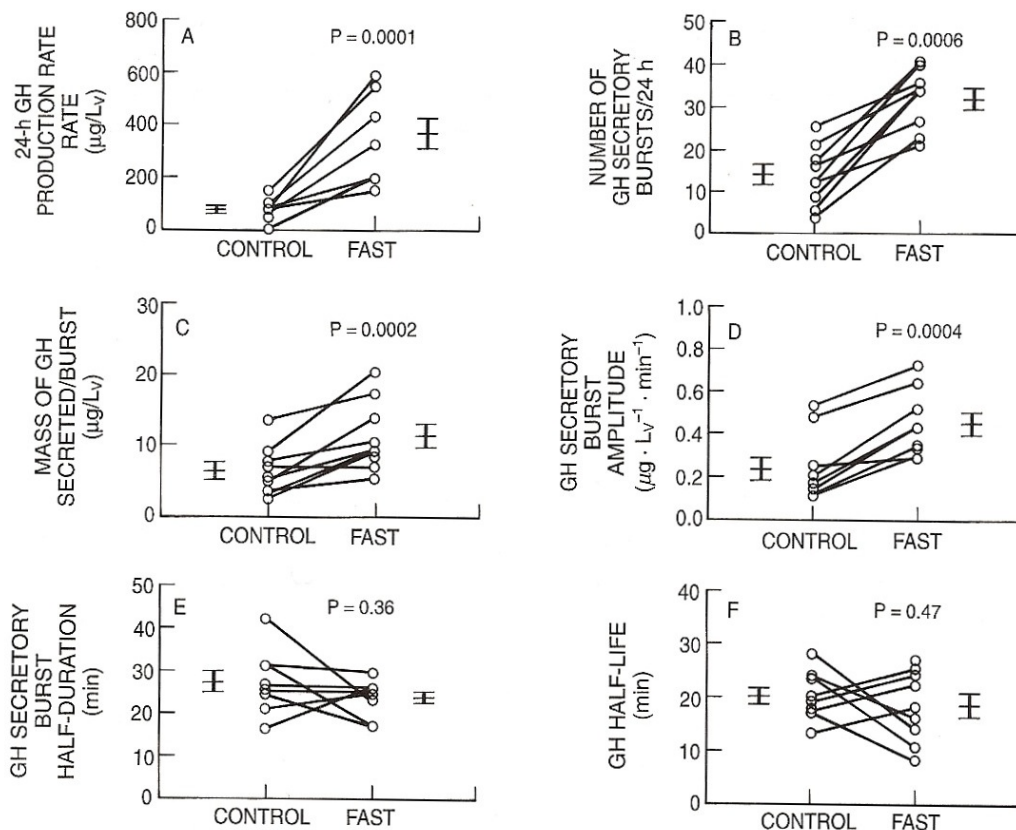
Ο ινσουλινοειδής παράγοντας I (IGF-I), η περιφερική ορμόνη στόχος της GH, αναστέλλει με μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης την GH, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, 60 λεπτά μετά την έγχυσή του. Η αρνητική ανάδραση παρατηρείται εξίσου στους νέους και στους ηλικιωμένους αλλά οι τελευταίοι φαίνονται να είναι λιγότερο ευαίσθητοι στη δόση των 3μg/kg του IGF-I που χρησιμοποιήθηκε από τους Charman et al, (1997). Ο υπεύθυνος μηχανισμός ωστόσο παραμένει αδιευκρίνιστος, ενδεχομένως ο IGF-I να ασκεί απευθείας δράση στην υπόφυση αλλά από στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες σε ανθρώπους διαφαίνεται πιθανή συμμετοχή του και στον υποθάλαμο και πιο συγκεκριμένα μέσω διέγερσης της SRIF και αναστολής της GHRH, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 5 (Γ)**.

#### *Διατροφή*

Η έκκριση της GH επηρεάζεται έντονα από τους διατροφικούς παράγοντες. Χρησιμοποιώντας νεότερες, περισσότερο ευαίσθητες αναλύσεις της GH που βασίζονται στη χημειοφωταύγεια, με ευαισθησία 0,002μg/L, διαπιστώθηκε ότι η φόρτιση με γλυκόζη μπορεί να καταστείλει την GH σε <0.7μg/L στη γυναίκα και σε <0.07μg/L στον άνδρα. Η δοκιμασία της προκαλούμενης per os υπεργλυκαιμίας με φόρτιση γλυκόζης που χρησιμοποιείται σήμερα για τη διάγνωση της μεγαλακρίας βασίζεται σε αυτή ακριβώς την παράδοξη αρχή. Κατά τη νηστεία εξάλλου, παρατηρείται πτώση των επιπέδων του IGF-I τα οποία επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την επανασίτιση όπως φάνηκε από την έρευνα των Hartman et al, (1992): μετά από 48 ώρες νηστείας σε υγιείς άνδρες, η 24-ωρη έκκριση της GH όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο αποσυνέλιξης, αυξάνεται κατά το τετραπλάσιο στο πλάσμα. Όπως φαίνεται από τα κάτωθι διαγράμματα στο **Σχήμα 2(Γ)**, υπεύθυνες για την αύξηση της συνολικής συγκέντρωσης της GH είναι η αύξηση της συχνότητας και του πλάτους των εκκριτικών αιχμών, ενώ δεν διαπιστώθηκαν

διαφορές σε ό,τι αφορά το χρόνο ημίσειας ζωής της ορμόνης.

Σε χρόνια υποθρεψία ή παρατεταμένη νηστεία αυξάνεται η συχνότητα των παλμών της GH και το ύψος των αιχμών της. Η GH επίσης διεγείρεται από τα πλούσια σε πρωτεΐνες γεύματα και από την L-αργινίνη ενώ καταστέλλεται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα για τα οποία θα γίνει λεπτομερέστερη ανάλυση παρακάτω.



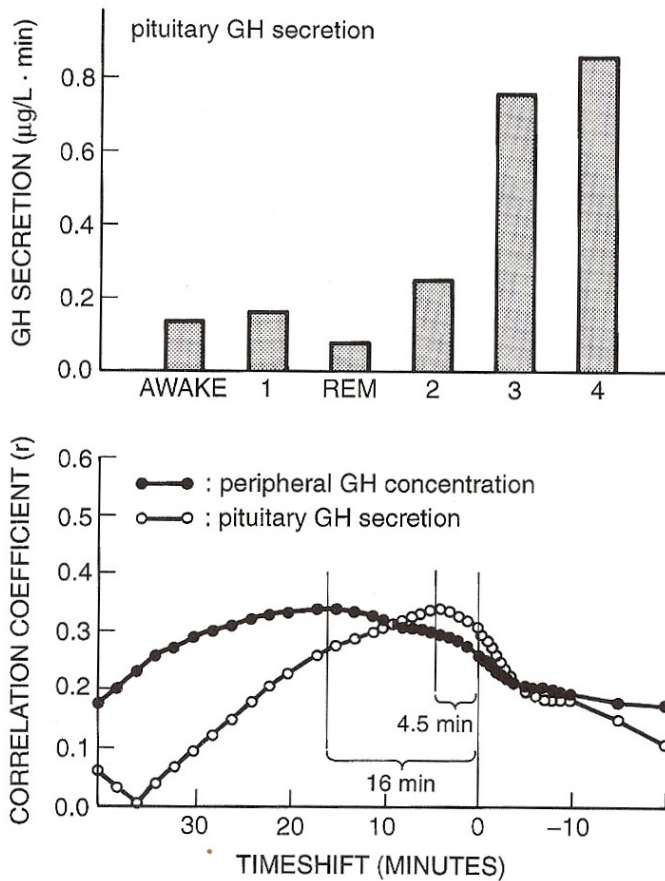
**Σχήμα 2(Γ):** Η επίδραση 48ωρης νηστείας στις εκκριτικές αιχμές και στο χρόνο ημίσειας ζωής της GH, όπως αυτή προέκυψε μετά από αναλύσεις με τη μέθοδο της αποσυνέλιξης των συγκεντρώσεων της GH που μετρούνταν κάθε 5 λεπτά για 24 ώρες σε εννέα υγιείς άνδρες. Για τον κάθε εθελοντή, ο ρυθμός της 24ωρης ενδογενούς παραγωγής της GH (Διάγραμμα A) εκφραζόμενος σε μg ανά λίτρο διατιθέμενου όγκου (μg/Lv), προέκυψε από τον ολικό αριθμό των εκκριτικών αιχμών (Διάγραμμα B) και τη μέση μάζα της εκκρινόμενης ανά αιχμή GH (Διάγραμμα C). Ο μέσος 24ωρος ρυθμός παραγωγής της GH υπολογίστηκε σε  $0.24 \pm 0.038$  (προ νηστείας) και  $1.1 \pm 0.16$  (νηστείας) mg/m<sup>2</sup> διορθωμένος με τη μέση επιφάνεια σώματος. Το πλάτος της εκκριτικής αιχμής (Διάγραμμα D)

αφορά στο μέγιστο παρατηρούμενο εκκριτικό ρυθμό της κάθε εκκριτικής αιχμής και η μέση διάρκεια της εκκριτικής αιχμής της GH (Διάγραμμα E) είναι η διάρκεια μιας εκκριτικής αιχμής κατά τη φάση του ενδιάμεσου του μεγίστου του πλάτους της. Στο Διάγραμμα F απεικονίζεται ο χρόνος ημίσειας ζωής της GH. (Αναπαγωγή από Hartman et al, 1992).

### Ύπνος

Στα φυσιολογικά άτομα, η έκκριση της GH κορυφώνεται τη νύχτα, όπου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της μέσα σε μια ώρα από την έναρξη του βαθύ ύπνου, που συμπίπτει με τα στάδια 3 και 4 του ύπνου (slow wave) (Holl et al, 1991), όπως φαίνεται στην **Σχήμα 3(Γ)**. Οι Van Gauster et al, (1992), παρατήρησαν ότι υπάρχει μια ποσοτική σχέση ανάμεσα στη διάρκεια των σταδίων των αργών κυμάτων του ύπνου και τη συγκέντρωση της GH κατά την ίδια περίοδο. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν τα αργά κύματα διεγείρουν την έκκριση της GH ή εάν τα δύο συστήματα μοιράζονται κοινές νευρικές οδούς που διεγείρουν ταυτόχρονα την έκκριση της GH και την εμφάνιση των αργών κυμάτων.

Οι Ocampo-Lim et al το 1996 έδειξαν ότι η έκκριση της GH κατά τη διάρκεια των σταδίων 3 και 4, εξαρτάται από την GHRH, καθώς η χορήγηση ανταγωνιστών της GHRH καταργεί την εν λόγω σχέση, ενώ άλλες μελέτες υπαινίσσονται το ρόλο της GHRH ως επαγωγέα του ύπνου. Επιπλέον, ανεξάρτητα από τη σχέση με τον ύπνο, η ενισχυμένη έκκριση της GH κατά τη διάρκεια της νύκτας οφείλεται και στον ενδογενή κερκαδιανό ρυθμό. Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα της GH κατά τα πρωινά (7.00π.μ με 12.00μ.μ) και τα απογεύματα (20.00-23.00) είναι δύο φορές μικρότερα σε σχέση με τα επίπεδά της κατά τις ώρες του συνήθους ύπνου (23.00-4.00), ακόμη και όταν το άτομο παραμένει άυπνο και τρεις φορές χαμηλότερα από τα επίπεδα της GH κατά τη διάρκεια του ύπνου, ακόμη και όταν η έναρξη του έχει καθυστερήσει μέχρι τις 4.00π.μ. (Van Cauter et al, 1992).



**Σχήμα 3(Γ):** Στο άνω διάγραμμα, παρουσιάζεται ο μέσος εκκριτικός ρυθμός της GH, όπως υπολογίστηκε με τη μέθοδο της αποσυνέλιξης, για το κάθε στάδιο του ύπνου μετά από μελέτες που έγιναν με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε νέους υγιείς άνδρες. Στο κάτω διάγραμμα, φαίνονται οι σχέσεις των σταδίων του ύπνου και της έκκρισης της GH από την υπόφυση (ο) και της GH στο πλάσμα (●). Οι θετικές τιμές του χρόνου (αριστερά στο κάτωθι διάγραμμα) παρουσιάζουν τις τιμές που καταγράφηκαν μετά τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα ενώ οι αρνητικές τιμές του χρόνου δεξιά, εκφράζουν τις τιμές που καταγράφηκαν πριν το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. (Αναπαραγωγή από Holl et al, 1991).

#### *Σωματική σύσταση, τοπική παχυσαρκία και παχυσαρκία*

Η έκκριση της GH είναι σημαντικά μειωμένη στην παχυσαρκία τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Στα παιδιά μάλιστα, τα επίπεδα της GH στην παχυσαρκία προσεγγίζουν εκείνα της ανεπάρκειας της GH. Η αύξηση του λιπώδους ιστού αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για τη

μείωση των επιπέδων της ορμόνης επηρεάζοντας τη συχνότητα και το πλάτος των εκκριτικών αιχμών της GH. Αφετέρου, η παχυσαρκία σχετίζεται με την αύξηση της κάθαρσης της GH γεγονός που συντείνει στη μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής, ενώ φαίνεται ότι οι υποδοχείς της GH και οι πρωτεΐνες που συνδέουν τον IGF-I (IGF binding proteins, IGFbps) διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση αυτού του φαινομένου. Η επίδραση του σωματικού βάρους στην GH είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά από νηστεία και την απώλεια λιπώδους μάζας.

Ο ρόλος της SRIF έχει προταθεί για την ερμηνεία της μειωμένης έκκρισης της GH στην παχυσαρκία: συγκεκριμένα, σε μελέτες που έγιναν σε παχύσαρκα και παιδιά με φυσιολογικό δείκτη σωματικής μάζας (Body Mass Index, BMI), η έκκριση της GH εξισώθηκε και στις δύο ομάδες μετά από χορήγηση αργινίνης, που πιστεύεται ότι λειτουργεί ως αναστολέας της SRIF. Ο ρόλος της GHRH αντιθέτως δεν έχει προς το παρόν τεκμηριωθεί σε παχύσαρκα πειραματόζωα άμεσες δειγματοληψίες από την πυλαία κυκλοφορία της υπόφυσης δεν έδειξαν διαφορές στα επίπεδα της GHRH. Εξάλλου, ο ρόλος της α-μελανοκορτίνης, της α-ορεξίνης και/ή του συστήματος κοκαΐνης-αμφεταμινών βρίσκεται στο μικροσκόπιο για τις πολύπλοκες επιδράσεις που ασκούν στον μεταβολισμό.

Τα επίπεδα του συνολικού και του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I στη παχυσαρκία παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις και εμφανίζονται από μειωμένα έως αυξημένα, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά σήμερα αμφισβητούνται λόγω μεθοδολογικών σφαλμάτων με τη χρήση της χρωματογραφίας η οποία φαίνεται να υπερεκτιμά τα επίπεδα των ελεύθερων κλασμάτων των ουσιών. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν φυσιολογικά επίπεδα του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I και μειωμένα έως φυσιολογικά επίπεδα του ολικού IGF-I (Sebastian JCM et al, 2011). Είναι δεδομένο ωστόσο ότι τα επίπεδα του IGF-I επανέρχονται στα φυσιολογικά όταν συντελείται απώλεια σωματικού βάρους όπως δηλαδή και τα επίπεδα της GH.

Ο ρόλος της γκρελίνης στην παχυσαρκία παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς δρα επίσης ως ορεξιγόνο. Η νηστεία αυξάνει τα επίπεδά της, ενώ η λήψη τροφής προκαλεί τη μείωσή της. Με την

εξάιρεση του συνδρόμου Prader-Willi όπου τα επίπεδα της γκρελίνης είναι υψηλά, οι υπόλοιπες περιπτώσεις παχυσαρκίας χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα γκρελίνης όπως επίσης και η περίπτωση της ανεπάρκειας της GH. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μετά από απώλεια σωματικού βάρους είτε με υγεινο-διαιτητικές μεθόδους είτε με τη συμβολή χειρουργικών παρεμβάσεων, τα επίπεδα της GH επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ οι συγκεντρώσεις της γκρελίνης παραμένουν χαμηλές. Μετά από συνεχή έγχυση γκρελίνης σε φυσιολογικά και παχύσαρκα άτομα, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της GH ήταν σημαντικά υποδεέστερη στα παχύσαρκα άτομα, γεγονός που καταρρίπτει τον ισχυρισμό ότι τα χαμηλά επίπεδα γκρελίνης ευθύνονται για τον υποσωματοτροπισμό στους παχύσαρκους (Tassonne F et al, 2003). Στην παχυσαρκία, η UAG και κατ'επέκταση η ολική γκρελίνη είναι μειωμένες ενώ τα επίπεδα της AG, παραμένουν αμετάβλητα. Σε πρόσφατες μελέτες που έγιναν σε παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και μη, διαπιστώθηκε ότι η ολική γκρελίνη και η UAG, ήταν μειωμένες σε όλες τις περιπτώσεις ενώ η AG μόνο στους ευαίσθητους στην ινσουλίνη παχύσαρκους. (St-Pierre DS et al, 2007, Takahashi K et al 2008, Davies JS et al, 2009).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι στα παχύσαρκα παιδιά και στους παχύσαρκους εφήβους παρατηρούνται μείωση τους πλάτους των αιχμών της έκκρισης της GH που σχετίζεται με την αύξηση του περιπλαχνικού λίπους, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων.

Ορισμένες περιφερικές δράσεις της ινσουλίνης ενδεχομένως εμπλέκονται στους μηχανισμούς της ελλειμματικής έκκρισης της GH κατά την παχυσαρκία. Η ινσουλίνη αναστέλλει τη σύνθεση της IGFBP-1, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I, τα οποία βελτιώνουν τη δράση της ινσουλίνης αλλά ασκούν ταυτόχρονα αρνητική ανατροφοδότηση στα επίπεδα της GH. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερινσουλιναιμία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των βασικών επιπέδων της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων που με τη σειρά τους ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην GH.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι ένας καλά αναγνωρισμένος κατασταλτικός παράγοντας του σωματοτροπικού άξονα και πιστεύεται ότι σε συνδυασμό με την υπερινσουλιναμία αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες της μειωμένης GH έκκρισης στις καταστάσεις του αυξημένου περιπλαγχνικού λίπους. Τα επίπεδά τους επανέρχονται στο φυσιολογικό βραδέως μετά την απώλεια σωματικού βάρους και η καμπύλη που ακολουθούν ομοιάζει με εκείνη της βραδείας αποκατάστασης των εκκριτικών αιχμών και του πλάτους των παλμών της GH κατά το αδυνάτισμα. Η έγχυση λιπαρών οξέων σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί άμεση αναστολή της έκκρισης GH, κάτι που φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω της SRIF. Η χορήγηση acipimox, ενός αντιλιπολυτικού φαρμάκου, βελτιώνει την ανταπόκριση της GH σε διάφορα ερεθίσματα αλλά παρά την άμεση δράση του στη μείωση των λιπαρών οξέων δεν φάνηκε ικανό να αυξήσει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της GH. Το acipimox παρεμποδίζει την απελευθέρωση της SRIF όπως διαπιστώθηκε μετά από τη χορήγηση πυριδοστιγμίνης και αργινίνης αλλά ασκεί και άμεση δράση στην υπόφυση όπως φάνηκε κατά τη χορήγηση GHRH ή GHRP-6. Συνοπτικά, η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, per se, δεν διεγείρει άμεσα την έκκριση της GH αλλά καταλύει πιθανότητα τη δράση άλλων ερεθισμάτων όπως της GHRH και της SRIF.

### *Σωματική άσκηση*

Η σωματική άσκηση είναι γνωστός διεγερτικός παράγοντας της έκκρισης GH. Η βασική συγκέντρωση της τελευταίας στο πλάσμα αυξάνει 10-20 λεπτά μετά την έναρξη της έντονης αεροβικής άσκησης, κορυφώνεται αμέσως μετά το πέρας της και διατηρείται σε υψηλά επίπεδα έως και 2 ώρες μετά το τέλος της. Η ένταση της άσκησης, η διάρκεια, το παραγόμενο έργο, η μυική μάζα, η φυσική κατάσταση και το ανδρικό φύλο φαίνεται να αποτελούν σημαντικές παραμέτρους στην αύξηση της GH κατά την άσκηση. Η επίδραση της άσκησης στον σωματοτροπικό άξονα φαίνεται να διενεργείται μέσω υποθαλάμου είτε με τη διέγερση της GHRH ή την αναστολή της SRIF. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος φαίνεται να είναι ένας σημαντικός διαμεσολαβητής της αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών νευρώνων. Η

απάντηση της GH στην άσκηση δεν φάνηκε να μεταβάλλεται σε πειραματικές καταστάσεις πρόκλησης υπογοναδισμού ή έγχυσης τεστοστερόνης (Fryburg, 1997), Τέλος, το μέγεθος της αύξησης της συγκέντρωσης της GH κατά την άσκηση μπορεί να υποεκτιμάται καθώς παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση της κάθαρσης της GH από το νεφρικό σύστημα.

### *Ηλικία*

Οι εκκριτικοί ρυθμοί της GH και ο IGF-I μειώνονται σαφώς με την ηλικία, έτσι ώστε η ορμονική παραγωγή στη μέση ηλικία να είναι περίπου το 15% εκείνης στην εφηβεία. Χαρακτηριστικά, οι άνδρες κάθε δεκαετία χάνουν το 14% του ρυθμού παραγωγής της GH. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν παράλληλα με τη σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ελεύθερης λίπους μυϊκής μάζας, τη μείωση της σωματικής άσκησης και τη μείωση των στεροειδικών ορμονών και αφορούν στη μείωση του πλάτους των εκκριτικών παλμών χωρίς να παρατηρούνται μεταβολές στη συχνότητά τους.

### *Σήψη*

Η μελέτη του σωματοτροπικού κατά τη σήψη, καθώς αποτελεί το ιδιαίτερο αντικείμενο αυτής της διατριβής, θα αναλυθεί με αναλυτικότερο τρόπο παρακάτω.

### *Ορμόνες*

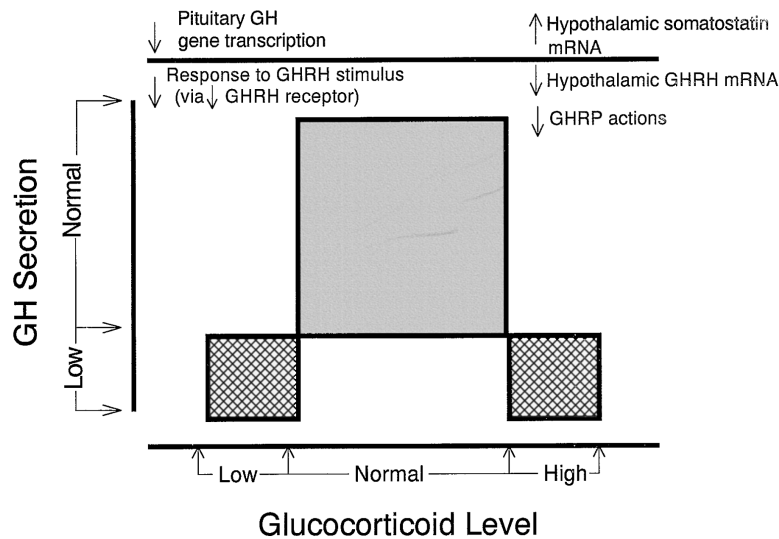
Ινσουλίνη: η επίδραση της ινσουλίνης στη ρύθμιση της έκκρισης της GH φαίνεται να διενεργείται τόσο μέσω του υποθαλάμου, όσο και μέσω της υπόφυσης και των περιφερικών ιστών. Με την πρόσδεσή της σε ειδικούς υποθαλαμικούς υποδοχείς, η ινσουλίνη προκαλεί την έκκριση κατεχολαμινών που εν συνεχεία προκαλούν την έκκριση SRIF μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων και συνεπώς μείωση της έκκρισης της GH. Ωστόσο ο κυριότερος ρυθμιστικός μηχανισμός της ινσουλίνης επί της GH φαίνεται να είναι η απευθείας ανασταλτική δράση της επί της υπόφυσης όπου φαίνεται πως υπάρχουν ειδικοί για την ινσουλίνη υποδοχείς οι οποίοι μάλιστα

διατηρούν την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη ακόμη και σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη (Luque and Kineman, 2006). Τέλος, η GH προάγει τη σύνθεση του IGF-I στο ήπαρ, ύπαρξη ινσουλίνης, η οποία αυξάνει την ευαισθησία του ήπατος στην GH. Πρόσφατες μελέτες εξάλλου (Leroith et al, 2003), θέλουν την ινσουλίνη να επάγει τη σύνθεση των υποδοχέων της GH (GHR) στο ήπαρ καθώς και την μετασυναπτική διαδικασία αντιγραφής των γονιδίων του IGF-I σε ηπατικό επίπεδο. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του IGF-I. Αναφέρθηκε ήδη εξάλλου η ανασταλτική της δράση επί της IGFBP-1. Η IGFBP-1 φυσιολογικά προσδένει τον IGF-I και αποτρέπει την απελευθέρωση του ελεύθερου, ενεργού κλάσματος του να ενεργήσει στη συστηματική κυκλοφορία.

Κορτικοειδή: ο ρόλος των κορτικοειδών στην έκκριση της GH είναι πολύπλοκος και εξαρτάται από το ρυθμό εγκατάστασης της βλάβης του κορτικοφλοιωτρόπου άξονα (Guistina et Veldhuis 1998). Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με Addison είναι περιορισμένες λόγω του επείγοντος χαρακτήρα της πάθησης. Στην υποξεία και στη χρόνια επινεφριδιακή ανεπάρκεια λόγω έλλειψης ACTH, η απάντηση της GH στην GHRH είναι μειωμένη και σχετίζεται με τα παρατεταμένα χαμηλά επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των κορτικοειδών λοιπόν, είναι απαραίτητες για την διατήρηση της εύρυθμης λειτουργίας του σωματοτροπικού άξονα. Η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή συνθετικών γλυκοκορτικοειδών (π.χ. δεξαμεθαζόνη) μπορεί να διεγείρει ή να παρεμποδίσει την έκκριση της GH ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση και την διάρκεια χορήγησής της, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 6(Γ)**, πιθανότατα μέσω μεταβολών της απαντητικότητας της ορμόνης στην GHRH και στην SRIF.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοειδή εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα GH. Στους ασθενείς με Cushing παρατηρείται χρόνια καταστολή του σωματοτροπικού άξονα με μείωση της μέσης συγκέντρωσης της GH στον ορό, μείωση του πλάτους των εκκριτικών αιχμών αλλά χωρίς μεταβολές στην παλμική συχνότητα μεταβολές οι οποίες παραδόξως παρατηρούνται μέχρι και 12 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία. Πιθανότατα οι μεταβολές αυτές να διενεργούνται μέσω της GHRH και της SRIF, ενώ ο ρόλος του IGF-I οι

συγκεντρώσεις του οποίου στην ασθένεια Cushing είναι φυσιολογικές έως χαμηλές, δεν μπορεί να εξαιρεθεί όπως επίσης και ο ρόλος της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων που είναι επίσης αυξημένος στο Cushing.



**Εικόνα 6(Γ):** σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου μοντέλου της διπλής-δοσοεξαρτώμενης επίδρασης των κορτικοειδών στην έκκριση της GH: φυσιολογικές ποσότητες κορτιζόλης είναι απαραίτητες για την μεταγραφή του γονιδίου της GH και των υποδοχέων της GHRH, ενώ η αυξημένη ή η χαμηλή συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών, αναστέλλει την έκκριση της GH μέσω αύξησης της SRIF και μείωση της GHRH.

Γονάδες: είναι γνωστό ότι τα ανδρογόνα, απουσία GH είναι ανεπαρκή για την εμφάνιση και ωρίμανση της εφηβείας καθώς τα αγόρια με υποφυσιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν τεστοστερόνη αλλά όχι ανάλογα GH εμφανίζουν παρατεταμένη εφηβεία (7-8 χρόνια σε αντίθεση με τα 3-4 χρόνια που είναι η φυσιολογική διάρκεια της εφηβείας). Ο σχετικός ανδρικός υπογοναδισμός που παρατηρείται με το πέρας της ηλικίας συμπίπτει χρονολογικά με την μείωση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Οι συγκεντρώσεις της ολικής τεστοστερόνης τόσο στα αγόρια που ξεκινούν την εφηβεία όσο και στην ανδρική 'εμμηνόπαυση' σχετίζονται θετικά με τις εκκριτικές αιχμές της

GH, τις συγκεντρώσεις και το πλάτος τους. Από νευροενδοκρινική άποψη, η παραπάνω παρατήρηση πιθανώς σχετίζεται με την αύξηση της σχέσης GHRH/SRIF υπό την επίδραση των ανδρογόνων.

Η φυσιολογική εφηβεία στα θήλεα χαρακτηρίζεται από αύξηση των συγκεντρώσεων της GH που συμπίπτει χρονικά και στατιστικά με την αύξηση της οιστραδιόλης. Μεταβολές στη μέση συγκέντρωση και στο πλάτος των εκκριτικών αιχμών της GH παρατηρούνται και κατά τη διάρκεια του κύκλου, με υψηλότερες-σχεδόν διπλάσιες-τιμές κατά την όψιμη θυλακιακή φάση σε σχέση με την μέση ωχρινική και πρόωρη θυλακιακή φάση. Το πλάτος των ώσεων της GH σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό και αρνητικά με τα επίπεδα της προγεστερόνης. Αντιθέτως, η απάντηση της GH στα τεστ προκλήσεως με αργινίνη ή GHRH, ήταν παρόμοια ασχέτως από τη φάση του κύκλου (Ovesen et al 1998). Τα επίπεδα της GH αυξάνονται κατά τη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Τέλος, κατά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα της GH μειώνονται σημαντικά.

Η συνολική 24ωρη έκκριση GH μετά από μετρήσεις που έγιναν με ευαίσθητες ανοσοραδιομετρικές μεθόδους (IFMA: ευαισθησία 0.01μg/l) βρέθηκε 2-3 φορές υψηλότερη στις γυναίκες. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γυναίκες εμφανίζουν ως και δύο φορές περισσότερους εκκριτικούς παλμούς οι οποίοι είναι μάλιστα πιο 'άτακτοι' σε σύγκριση με τους άνδρες όπως διαπιστώθηκε με τη βοήθεια της προσεγγιστικής μεθόδου της στατιστικής εντροπίας, που αναφέρθηκε παραπάνω. Οι αιτιολογικοί νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτόν τον διμορφισμό δεν έχουν ακόμη διαλευκανθεί και όπως φαίνεται, το ρυθμιστικό υποθαλαμικό πρότυπο στις γυναίκες είναι πιο πολύπλοκο σε σύγκριση με εκείνο των ανδρών.

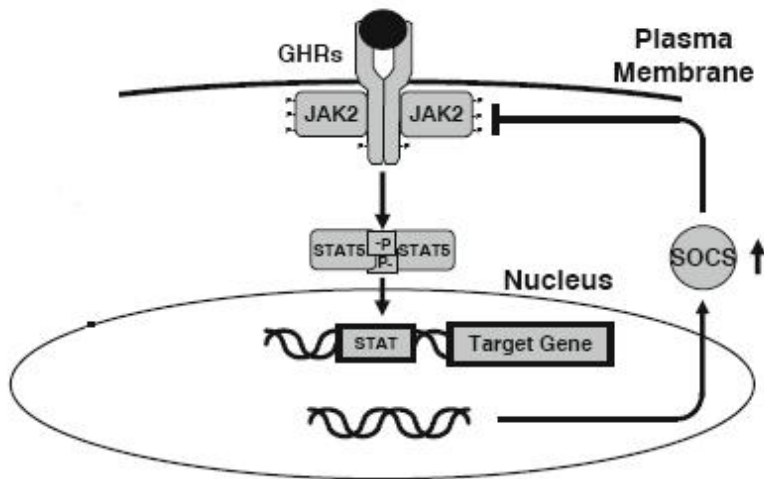
Θυρεοειδικές ορμόνες: ο υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από μειωμένες συγκεντρώσεις GH και IGF-I. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με T<sub>4</sub> επαναφέρει τις συγκεντρώσεις αυτές στα φυσιολογικά επίπεδα. Οι παρατηρούμενες μεταβολές στον σωματοτροπικό άξονα κατά τον υποθυρεοειδισμό πιστεύεται ότι είναι υποθαλαμικής αιτιολογίας ενώ παρατηρείται και ελλειμματική απάντηση της υπόφυσης στην GHRH.

Στον υπερθυρεοειδισμό, ο συνολικός 24ωρος ρυθμός έκκρισης της GH και η συνολική 24ωρη συγκέντρωση είναι μειωμένοι και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μόνον όταν επιτευχθεί ο ευθυρεοειδισμός. Έρευνες ωστόσο που χρησιμοποίησαν πιο ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης και προσδιορισμού της συγκέντρωσης της GH κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα, παρουσιάζοντας αύξηση ή στασιμότητα των συγκεντρώσεων της GH στον υπερθυρεοειδισμό. Κατά την θυρεοτοξίκωση τα επίπεδα του IGF-I είναι είτε αυξημένα είτε φυσιολογικά, ωστόσο η βιοδιαθεσιμότητά του είναι χαμηλή και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη θεραπεία.

#### Υποδοχέας της αυξητικής ορμόνης και πρωτεϊνικοί μεταφορείς

Η αυξητική ορμόνη δρα μέσω του περιφερικού της υποδοχέα (Growth Hormone Receptor-GHR) που ανήκει στην υπεροικογένεια των κυττοκινών/αιμοποιητικών παραγόντων, [Εικόνα 7(Γ)] και παρουσιάζει ομόλογη δομή με τον υποδοχέα της προλακτίνης και της λεπτίνης. Οι GHR υπάρχουν σε αφθονία στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό σε άλλους περιφερικούς ιστούς, με τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό να υπερέχουν στον αριθμό των υποδοχέων. Γενετικές μεταλλάξεις του GHR έχουν ως αποτέλεσμα την μερική ή ολική αντίσταση στην GH και εμφανίζονται κλινικά ως το σύνδρομο Laron (Daughaday et al, 1987) με χαρακτηριστικό χαμηλό ανάστημα και με βιολογικό προφίλ αυξημένης GH, μειωμένων συγκεντρώσεων των GHBP's και του IGF-I.

Τα ανάλογα της GH, τα οποία συνδέονται με τον υποδοχέα αλλά δεν έχουν την ίδια ικανότητα να διαμεσολαβούν στο διμερισμό του, είναι ισχυροί ανταγωνιστές της δράσης της GH και ερευνώνται για ενδεχόμενη χρήση στη θεραπεία της μεγαλακρίας (Pegvisomant) και της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας.



**Growth Hormone Receptor-Superfamily of Cytokines Receptors**

**Εικόνα 7(Γ):** Ο υποδοχέας της GH είναι μία διμερής πρωτεΐνη, 620 αμινοξέων και μοριακού βάρους 70-kd και αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα που συνδέεται με το μόριο της GH, ένα ενδομεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα. Η πρόσδεση της GH επάγει το διμερισμό του υποδοχέα και ακολουθεί ενεργοποίηση της οικογένειας Janus τυροσίνης-κινάσης (JAK2) που έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλιώση των ενδοκυττάρων μορίων STAT. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες STAT μεταβαίνουν στον πυρήνα όπου ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων-στόχων που ρυθμίζονται από την GH. Η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση της δράσης της GH αναστέλλεται με τη δράση των SOCS πρωτεϊνών μέσω αναστολής του σήματος τυροσίνης-κινάσης. *Αναπαραγωγή από το Medscape.*

Η αυξητική ορμόνη χρησιμοποιεί δύο διαφορετικές πρωτεΐνες (Growth Hormone Binding Proteins-GHBPs) για την πρόσδεσή της, μία πρωτεΐνη 20-kd που παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης ως προς την GH και μία μεγαλύτερου βάρους πρωτεΐνη, 60-kd με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης, η οποία παρουσιάζει την ίδια μοριακή δομή με το εξωκυττάριο τμήμα του ηπατικού υποδοχέα της GH και προσδένει το 50% της κυκλοφορούσας μορφής των 22-kd GH (Leung et al, 1987). Η υψηλής συγγένειας GHBP προκύπτει από την πρωτεολυτική δράση μιας μεταλλοπρωτεάσης, η οποία κατά ενδιαφέροντα τρόπο, είναι το μετατρεπτικό ένζυμο του Tumor Necrosis Factor A, TNF-a

(Schantl et al, 2004), όπως θα αναλυθεί διεξοδικότερα παρακάτω. Η χαμηλής συγγένειας GHBP προσδένει την μοριακή μορφή της GH των 20-kd (βλέπε Δομή) και δεν παρουσιάζει καμία ομοιότητα με τη μοριακή μορφή του υποδοχέα της GH.

Ο ρόλος των GHBPs είναι να αμβλύνουν τις μεγάλες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις της GH στη συστηματική κυκλοφορία που μπορεί να προκύψουν από τη ρυθμική έκκριση της τελευταίας, ενώ είναι γνωστό ότι στη νεφρική ανεπάρκεια, λόγω του ελαττωμένου ρυθμού κάθαρσης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της GH αυξάνεται ακριβώς λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης των GHBPs στην κυκλοφορία. Μαθηματικά μοντέλα έχουν υπολογίσει ότι στα φυσιολογικά άτομα ο χρόνος ημίσειας ζωής της GH είναι 19 λεπτά εκ των οποίων 9 λεπτά για το ελεύθερο κλάσμα της GH και 29 λεπτά για το συνδεδεμένο κλάσμα της. Ο ρυθμός αποδέσμευσης της GH από την κυρίως συνδετική πρωτεΐνη εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της πρώτης στο κλάσμα. Η υψηλής συγγένειας GHBP, συναγωνίζεται με το μόριο της GH για την πρόσδεσή τους στον υποδοχέα της GH, γεγονός με σημαντικές προεκτάσεις στην φαρμακοκινητική της GH. Η συγκέντρωση της κυρίαρχης πρωτεΐνης στον ορό είναι αρκετά σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας σε φυσιολογικές καταστάσεις και δεν φαίνεται να εξαρτάται από την GH. Σε ό,τι αφορά τις συγκεντρώσεις των GHBPs σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, αξίζει να σημειωθεί ότι είναι φυσιολογικές στη μεγαλακρία και στον υποφυσιακή ανεπάρκεια (Ho et al, 1993), μηδενικές στο σύνδρομο Laron, ελαττωμένες σε ορισμένες περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος (πιθανόν λόγω γενετικών ανωμαλιών στη δομή του GH υποδοχέα), (Goddard et al, 1995), στην κίρρωση, στον υποθυρεοειδισμό, στον υποσιτισμό, στη λήψη στεροειδικών ορμονών (ανδρογόνα ή γλυκοκορτικοειδή), (Ip et al, 1995), ενώ είναι αυξημένες στην παχυσαρκία, στην εγκυμοσύνη, στη λήψη οιστρογόνων και κατά την επανασίτιση (Rajkovic et al, 1994). Στην εντατική θεραπεία (Amit et al, 2000), τα επίπεδα των GHBPs είναι μειωμένα και ενδιαφέρουσες απόψεις έχουν διατυπωθεί ως το κατά πόσο ο πρωτεολυτικός μηχανισμός παραγωγής GHBPs ή μορίων υποδοχέα της GH (GHR) υπόκειται σε ανώτερους ή τοπικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς, εξασφαλίζοντας ανάλογα με τις ανάγκες τη στροφή προς την παραγωγή περισσότερων μορίων GHR στην εντατική θεραπεία.

## Δράση

Η GH είναι μία από τις σημαντικότερες ορμόνες στη ρύθμιση του μεταβολισμού και μαζί με την ινσουλίνη αποτελούν τις κυριότερες ορμόνες-ρυθμιστές του μεταβολισμού της γλυκόζης, του λίπους και των πρωτεϊνών σε καταστάσεις ασιτίας.

Η GH μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη, ανταγωνιζόμενη τη δράση της ινσουλίνης: αναστέλλει την οξείδωση της γλυκόζης και ευνοεί την παραγωγή της από το ήπαρ και ο ρόλος της είναι ιδιαίτερα σημαντικός κατά την υπογλυκαιμία όπου με την ενορχηστρωμένη απελευθέρωση και των άλλων ορμονών (γλυκαγόνο, γλυκοκορτικοειδή και κατεχολαμίνες), επιτυγχάνεται η διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Η ρύθμιση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών φέρει την υπογραφή της GH: η GH μειώνει τη σύνθεση της ουρίας, τη συγκέντρωσή της στη συστηματική κυκλοφορία και την απέκκρισή της από τους νεφρούς, επάγοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών. Είναι γεγονός ότι η πλειονότητα των παραπάνω δράσεων μεσολαβείται από τη δράση του IGF-I, όμως η GH διαδραματίζει επίσης και άμεσο ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Η σημαντικότερη όμως δράση της GH είναι εκείνη της προστασίας του καταβολισμού των πρωτεϊνών σε καταστάσεις ασιτίας όπου επάγεται η λιπόλυση, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Η GH λοιπόν διεγείρει επίσης τη λιπόλυση προκαλώντας αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων και την οξείδωσή τους, μείωση του επιπλοϊκού λίπους και αύξηση της ελεύθερης λίπους μυϊκής μάζας. Η δράση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε καταστάσεις πείνης, διότι προάγοντας αυτό το ενεργειακό υπόστρωμα από την κινητοποίηση του λιπώδους ιστού, μειώνεται ο καταβολισμός των πρωτεϊνών. Εξάλλου, διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της LDL χοληστερόλης, αυξάνοντας την κάθαρσή της μέσω αύξησης της έκφρασης των ηπατικών υποδοχέων της επαναπρόσληψης της LDL.

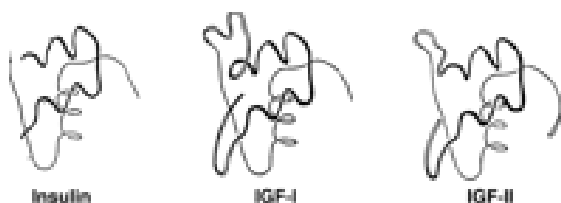
Τέλος, προάγει την κατακράτηση νατρίου, καλίου και ύδατος και αυξάνει τα επίπεδα του

ανόργανου φωσφορικού στον ορό. Η κατά μήκος οστική αύξηση συμβαίνει ως αποτέλεσμα πολύπλοκων δράσεων αυξητικών και ορμονικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του IGF-I. Η GH διεγείρει την επιφυσιακή διαφοροποίηση των προχονδροκυττάρων.

## ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΙΔΕΙΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### Δομή και σύνθεση

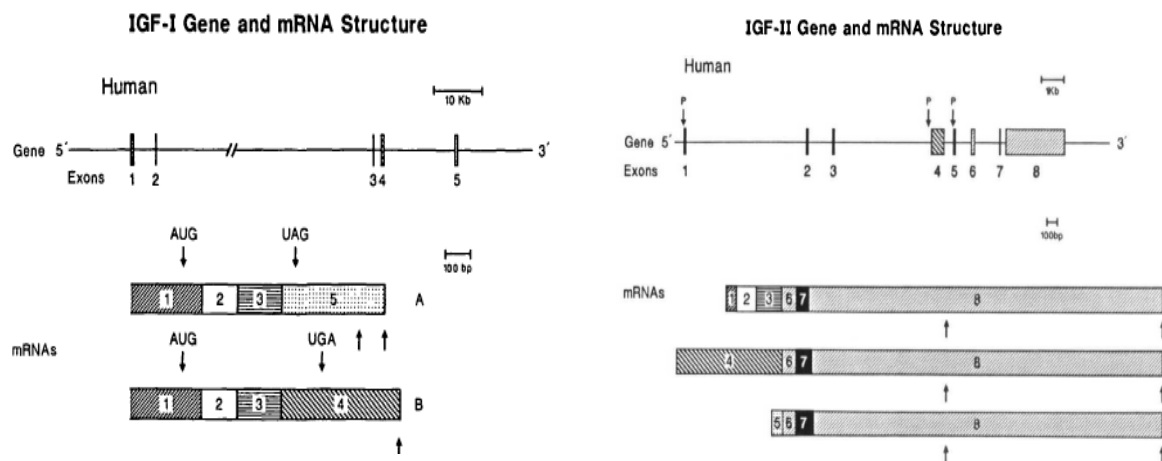
Το 1978 οι Rinderknecht and Humbel, απομόνωσαν στο εργαστήριο δύο νέα πεπτίδια, το πρώτο αποτελούταν από 70 αμινοξέα και έφερε ιδιότητες βάσης και το δεύτερο αποτελούταν από 67 αμινοξέα και ήταν ελαφρώς όξινο. Παρόλο που επρόκειτο για δύο σαφώς διακριτά μόρια, η μεταξύ τους αναλογία ως προς την ακολουθία των αμινοξέων ξεπερνούσε το 70% και επίσης τα δύο αυτά πεπτίδια εμφάνιζαν 50% ομόλογη δομή με το μόριο της προΐνσουλίνης, όπως φαίνεται στην παρακάτω **Εικόνα 8(Γ)**. Σε αυτή τους την ομοιότητα οφείλουν και τη μετέπειτα ονομασία τους-ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες, I+II (insulin growth factor I+II ή IGF-I+IGF-II).



**Εικόνα 8(Γ):** Οι ομοιότητες στις δομές της ινσουλίνης και των IGF-I, IGF-II. Αναπαραγωγή από το *Medscape*.

Οι IGF-I και IGF-II είναι τα δύο βασικά πεπτίδια που μετρώνται με την εργαστηριακή μέθοδο RIA, αλλά έχουν απομονωθεί και κάποιοι ακόμη ινσουλινοειδείς παράγοντες, μεγαλύτερου μοριακού βάρους που φαίνεται πως παίζουν ρόλο μόνο σε παθολογικές καταστάσεις. Έτσι, διακρίνουμε το 10-kd πεπτίδιο IGF-II, που φυσιολογικά αναλογεί για το λιγότερο από 10% της ολικής συγκέντρωσης του IGF-II, προέρχεται από το ίδιο γονίδιο με τον IGF-II, έχει αυξημένες μιτωτικές ιδιότητες και ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις (>75%) σε ευμεγέθεις όγκους των θηλαστικών και έχει την ιδιότητα να προκαλεί υπογλυκαιμία (Dauchaday et al, 1989).

Η σύνθεση των IGFs γίνεται από 2 διαφορετικά γονίδια τα οποία έχουν αποκωδικοποιηθεί (Ullrich et al, 1984). Το γονίδιο του IGF-I περιλαμβάνει 5 εξόνια, ενώ το γονίδιο του IGF-II, 8, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 9(Γ)**. Από τη μεταγραφή του γονιδίου του IGF-I, προκύπτουν 2 είδη mRNA με >95% ομοιότητα στην ακολουθία τους ενώ από τη μεταγραφή του γονιδίου του IGF-II, προκύπτουν 3 διαφορετικά mRNA. Η κλινική σημασία των διαφορετικών αυτών mRNA δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί.



**Εικόνα 9(Γ):** Το γονίδιο του IGF-I περιλαμβάνει 5 εξόνια, ενώ το γονίδιο του IGF-II, περιλαμβάνει 8 εξόνια. Αναπαραγωγή από τον ιστότοπο.

## Έκκριση

Παρόλο που η έκφραση του mRNA των ινσουλινοειδών παραγόντων αφορά σε όλους τους ιστούς, υπόκειται ωστόσο σε διαφορετικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Έτσι, ο κύριος ρυθμιστής της έκφρασης του IGF-I είναι η GH και η κύρια πηγή του κυκλοφορούντος IGF-I είναι το ήπαρ. Τα επίπεδα του mRNA του IGF-I βρίσκονται στο ζενίθ τους, 3-9 ώρες μετά την απελευθέρωση GH στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά το επίπεδό τους ποικίλει ανάλογα με τον ιστό. Η GH ορμόνη ωστόσο δεν αποτελεί τον μοναδικό επαγωγέα της έκκρισης του IGF-I. Τα οιστρογόνα φαίνεται να αυξάνουν την έκφραση του mRNA στην μήτρα θηλαστικών, αλλά να μειώνουν την ηπατική του έκφραση αν συγχρηγηθούν με GH για 10 ημέρες (Murphy et al, 1988). Η διατροφική κατάσταση είναι επίσης σημαντική, αφού κατά τους Emler and Schalch, η νηστεία 30ωρών φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του mRNA του IGF-I περισσότερο από 40% στη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία επανέρχονται στα φυσιολογικά πλαίσια, 6 ώρες μετά την επανασίτιση.

Σε αντίθεση με τον IGF-I, η ρύθμιση της έκκρισης του IGF-II, είναι λιγότερο κατανοητή. Φαίνεται πως ο ρόλος του τελευταίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός κατά την εμβρυική ανάπτυξη και μειώνεται δραστικά μετά τη γέννηση. Η έκκρισή του αποκτά σημασία σε παθολογικές καταστάσεις και ιδίως σε νεοπλασματικές παθήσεις (νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα, ραβδομυοβλάστωμα, καρκίνος του κόλουν, λειομύωμα, λειομυοσάρκωμα, φαιοχρωμοκύτωμα).

## Ενδοκρινής, αυτοκρινής και παρακρινής δράση των ινσουλινοειδών παραγόντων

Οι IGFs ασκούν τις δράσεις τους με ενδοκρινολογικό τρόπο (IGF-I δράση εξαρτώμενη από τη GH), με τοπικό, παρακρινικό τρόπο και αυτοκρινή τρόπο.

Κατά την εμβρυική ζωή στα θηλαστικά, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των IGFs είναι αναλογικά

πολύ μικρότερες σε σχέση με τις συγκεντρώσεις τους στους τοπικούς ιστούς, σε σύγκριση με ό,τι συμβαίνει μετά τη γέννηση, υποδηλώνοντας, την υπεροχή της παρακρινούς/αυτοκρινούς λειτουργίας σε σχέση με την ενδοκρινολογική κατά την ενδομήτριο ζωή (Maes et al, 1984). Αμέσως μετά, παρατηρείται αύξηση των ηπατικών υποδοχέων της GH και ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του IGF-I στη συστηματική κυκλοφορία (Gluckman et al, 1983). Στο ανθρώπινο είδος, φαίνεται πως η εμφάνιση ηπατικών υποδοχέων GH και η αύξηση του πλασματικού IGF-I, είναι πιο σταδιακή, ερμηνεύοντας έτσι τις αυξανόμενες φυσιολογικές τιμές του τελευταίου και των GHBP's με την ηλικία (Daughaday et al, 1987). Το ποια λειτουργία επικρατεί λοιπόν έναντι της άλλης, εξαρτάται καθαρά από το στάδιο της ανάπτυξης και από τον ιστό.

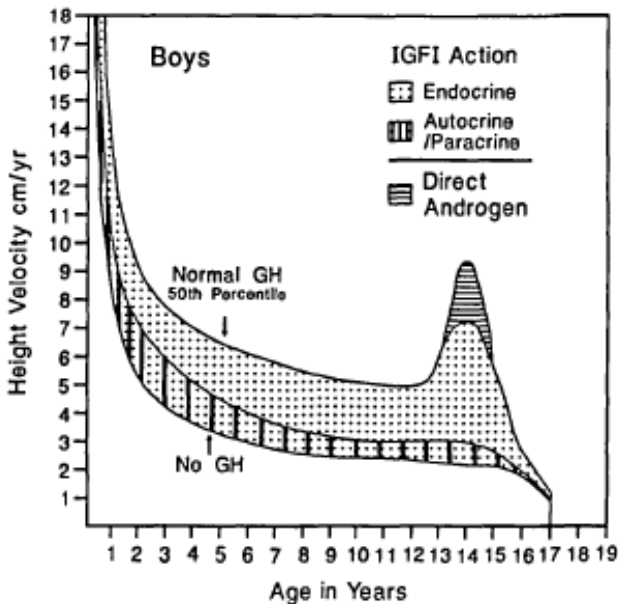
Η αυτοκρινής/παρακρινής λειτουργία είναι ενδεχομένως σημαντικότερη σε ιστούς όπου το γονίδιο του IGF-I εκφράζεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (πνεύμονας, νεφρός και ωοθήκες) και όπου υπάρχει ανατομικός φραγμός για τη διέλευση του κυκλοφορούντος IGF-I (όρχεις, εγκέφαλος). Τέλος, πιστεύεται ότι η αυτοκρινής/παρακρινής λειτουργία του IGF-I είναι σημαντική στην αποκατάσταση του επιθηλίου της επιδερμίδας, μετά από λύση της συνέχειάς του (Dughaday et al, 1984).

Ο μυοσκελετικός ιστός φαίνεται ότι βρίσκεται υπό την επιρροή τόσο της GH (άμεση δράση), όσο και του IGF-I που δρα με ενδοκρινολογικό και αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο. Ποια λειτουργία επικρατεί της άλλης εξαρτάται και πάλι από το στάδιο της ανάπτυξης. Στο **Σχήμα 4(Γ)**, απεικονίζεται ο βαθμός επιρροής του κάθε παράγοντα (συμπεριλαμβάνεται και ο ρόλος των ανδρογόνων) σε σχέση με την ηλικία σε φυσιολογικούς άρρενες και σε άρρενες που πάσχουν από ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή σύνδρομο Laron.

Η GH ασκεί τις δράσεις της άμεσα στους ιστούς-στόχους, (μεταβολισμός των υδατανθρακών και των λιπαρών οξέων), και έμμεσα μέσω του IGF-I. Ο Zezulak και συνεργάτες απέδειξαν ότι η δράση του IGF-I και της GH είναι συνεργικές, με την GH να αυξάνει την διαθεσιμότητα των ενεργειακών υποστρωμάτων και τον IGF-I να διευκολύνει την ροή τους προς τα περιφερικά κύτταρα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση του IGF-II φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της GH, καθώς ο IGF-II

ανιχνεύεται σε ποσοστό 30% του φυσιολογικού σε νεαρούς ασθενείς με σύνδρομο Laron (Laron et al, 1984) και σε 40% σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH (Hintz et al, 1982). Ο IGF-II επίσης λόγω της σχετικά υψηλής του συγγένειας ως προς τον υποδοχέα του IGF-I, μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανεξάρτητη από την GH ανάπτυξη.



**Σχήμα 4(Γ):** Απεικόνιση της ταχύτητας ανάπτυξης άρρενων που βρίσκονται στην 50η καμπύλη ανάπτυξης και άρρενων που πάσχουν από σημαντική ανεπάρκεια GH ή σύνδρομο Laron. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο γραμμές αναπαριστά την εξαρτώμενη από την GH ανάπτυξη και πιστεύεται ότι γίνεται με τη μεσολάβηση του IGF-I. Η σκιαγραφημένη περιοχή διαχωρίζεται σε δύο διακριτά πεδία που αναπαριστούν το ποσοστό της ανάπτυξης που πραγματοποιείται μέσω αυτοκρινούς/παρακρινούς λειτουργίας (κάθετες μαύρες γραμμές) και της ενδοκρινούς λειτουργίας (ψηφιδωτή περιοχή). Παρατηρείστε τη σταδιακή επικράτηση της ενδοκρινούς λειτουργίας. Όπως διακρίνεται κατά την περίοδο της εφηβείας, ο ρόλος της παρακρινούς/αυτοκρινούς δράσης είναι μηδαμινός και η ανάπτυξη συντελείται μέσω της δράσης της ενδοκρινούς λειτουργίας και των ανδρογόνων. Αναπαραγωγή από Dughaday et al.

Συνοπτικά, τα επίπεδα του IGF-I στο πλάσμα πρέπει να θεωρούνται ότι αντανακλούν όχι μόνο τη συγκέντρωση της GH αλλά κυρίως τη δράση της, εφόσον η παραγωγή του IGF-I εξαρτάται τόσο

από τη συγκέντρωση όσο και από την ευαισθησία των υποδοχέων της GH στο ήπαρ. Η συνέπεια αυτής της υπόθεσης είναι ότι χαμηλά επίπεδα του IGF-I δεν σημαίνει κατ' ανάγκη χαμηλά επίπεδα της GH και αντίστροφα (σύνδρομο αντίστασης στην GH, όπως π.χ. σύνδρομο Laron, ασθενείς στην εντατική θεραπεία). Ο IGF-I λοιπόν πρέπει να θεωρείται ως έμμεση παράμετρος που αντανακλά μεν τη δράση της GH λαμβάνοντας όμως υπόψιν την έκκριση της GH και την αντίσταση στη δράση της.

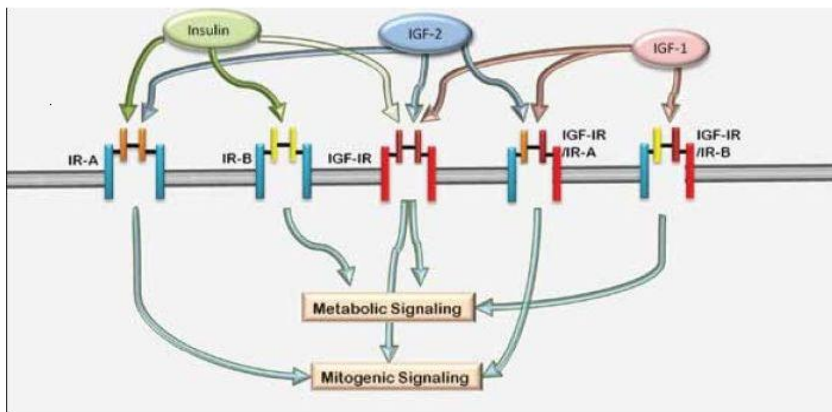
Σε ότι αφορά τη δράση των IGFs, ο IGF-I προάγει την πρόσληψη αμινοξέων και την πρωτεϊνική σύνθεση (Boulware et al, 1992), συμβάλλει στην κυτταρική μετανάστευση (Bornfeldt et al, 1993), στην κυτταρική μιτωτική διαίρεση και ανάπτυξη (Baserga et al, 1993, Stiles et al, 1979), ενώ και οι δύο IGFs φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως αντιγηραντικοί, κυτταρικοί παράγοντες (Parrizas et al, 1997), μειώνοντας τη διεργασία της απόπτωσης σε κύτταρα ποικίλων ιστών. Η δράση ωστόσο του IGF-II είναι λιγότερο σαφής, υπάρχουν στοιχεία ότι δρα ως εμβρυικός αυξητικός παράγοντας και ότι μοιράζεται τους ίδιους υποδοχείς με τον IGF-I αλλά απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις για τον ερεθισμό τους.

### Ινσουλινοειδείς υποδοχείς

Οι δράσεις των IGFs διαμεσολαβούνται μέσω εξειδικευμένων, μεμβρανικών υποδοχέων. Έχουν απομονωθεί δύο τύποι μεμβρανικών υποδοχέων, ο τύπος I που είναι ομόλογος του μεμβρανικού υποδοχέα της ινσουλίνης, και αποτελείται από δύο υπομονάδες (α και β), προσδένει τον IGF-I, IGF-II και έχει ιδιότητες τυποσίνης-κινάσης (LeRoith et al, 1995). Ο τύπου II IGF υποδοχέας είναι πανομοιότυπος με τον υποδοχέα της 6-φωσφορικής-μαννόζης και ο ρόλος του παραμένει προς το παρόν ασαφής (McDonald et al, 1988). Ο IGF-II, όπως διαπιστώθηκε πριν περίπου μία δεκαετία (Frasca et al, 1999), παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με το τμήμα A του ινσουλινικού υποδοχέα και ασκεί μιτωτικές δράσεις στα κύτταρα.

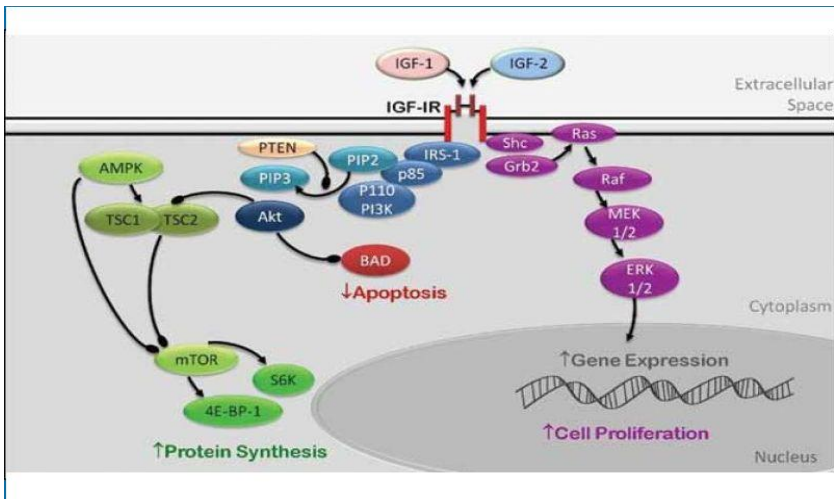
Στην **Εικόνα 10(Γ)** φαίνεται η δομή των ινσουλινοειδών υποδοχέων και πώς η ινσουλίνη και οι IGFs προσδένονται, με διαφορετικό βαθμό συγγένειας στους υποδοχείς, πυροδοτώντας

διαφορετικές αντιδράσεις.



**Εικόνα 10(Γ):** δομή των υποδοχέων της ινσουλίνης (IR-A και IR-B), του τύπου I IGF υποδοχέα (IGF-1R), και των υβριδικών υποδοχέων (IGF-1R/IR-A και IGF-1R/IR-B), (Belfiore et al, 2009). Η ινσουλίνη προσδένεται κυρίως στον IR-A και IR-B υποδοχέα και με μικρότερη συγγένεια στον IGF-1R. Ο IGF-I προσδένεται στον IGF-1R και στους IGF-1R/IR-A και στους IGF-1R/IR-B υβριδικούς υποδοχείς (δεν προσδένεται λοιπόν στον υποδοχέα της ινσουλίνης). Ο IGF-II προσδένεται στον IR-A και στους IGF-1R/IR-A υβριδικούς υποδοχείς. Η πρόσδεση της ινσουλίνης και του IGF-II στον IR-A έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μίτωσης του πυρήνα. Η ενεργοποίηση του IR-B υποδοχέα πυροδοτεί μεταβολικές αντιδράσεις. Οι IGF-I και IGF-II με την πρόσδεσή τους στον IGF-1R, πυροδοτούν μιτωτικές διεργασίες όπως και η πρόσδεσή τους στον IGF-1R/IR-A. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του υβριδικού IGF-1R/IR-B υποδοχέα, οδηγεί σε καταρράκτη μεταβολικών αντιδράσεων. Αναπαραγωγή από ιστοσελίδα του Medscape.

Η πρόσδεση των IGFs στον IGF-1R υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα και την έναρξη ενός καταρράκτη φωσφορυλιώσεων, όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 11(Γ)**.



**Εικόνα 11(Γ):** Ο IGF-I και ο IGF-II προσδένονται στην α υπομονάδα του IGF-1R (Yakar et al, 2005), προκαλώντας την φωσφορυλίωση του ινσουλινικού υποδοχέα, (IRS) και ακολουθεί μια σειρά φωσφορυλίωσεων των p85 και PI3K πρωτεϊνών, που οδηγούν στην ενεργοποίηση της καταλυτικής υπομονάδας p110 η οποία τελικά καταλήγει στο σχηματισμό της PIP3. Η PIP3 ενεργοποιεί την Akt (Levine et al, 2006) η οποία εμποδίζει την κυτταρική απόπτωση με την απενεργοποίηση του BCL-2 και ταυτόχρονα επάγει την πρωτεϊνική σύνθεση μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου mTOR. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα IGF-1R εξάλλου σημαίνει την έναρξη της μίτωσης του πυρήνα μέσω ενεργοποίησης των Shc και Grb2 πρωτεϊνών που τελικώς ενεργοποιούν το μονοπάτι των πρωτεϊνικών κινασών MAPK (Héron-Milhavet et al, 2002) που εισέρχονται τελικώς στον πυρήνα του κυττάρου. *Αναπαραγωγή από ιστοσελίδα του Medscape.*

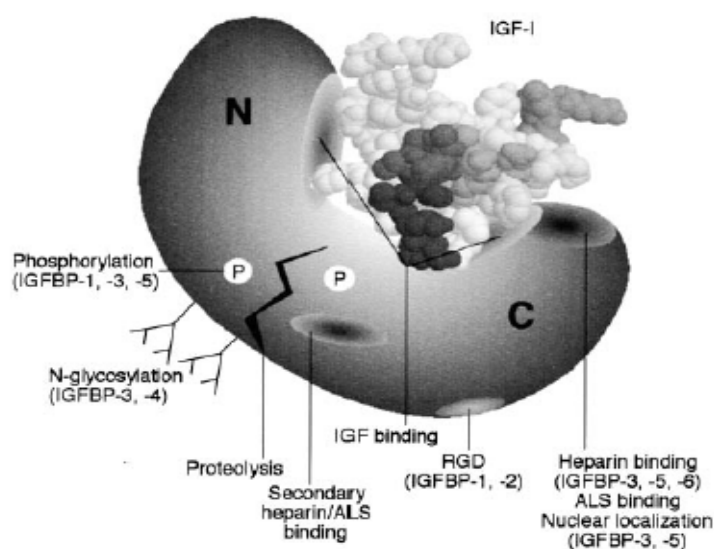
Αξίζει να υπογραμμιστεί η σημασία της αποκωδικοποίησης της λειτουργίας των ινσουλινοειδών υποδοχέων, διότι έτσι κατανοείται η σχέση της ινσουλίνης με τους IGFs. Το γεγονός ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση πρωτεϊνών και την παρεμπόδιση της κυτταρικής απόπτωσης και το ότι ο υποδοχέας του IGF-I αυξάνει την κυτταρική διαίρεση και ότι υπάρχει μικρού βαθμού αλλά ικανή συγγένεια πρόσδεσης των πεπτιδίων της ινσουλίνης και των IGFs σε όλους τους παραπάνω υποδοχείς, μας επιτρέπει να καταλάβουμε γιατί η υπερινσουλιναμία και οι αυξημένες συγκεντρώσεις των IGFs στη συστηματική κυκλοφορία μπορεί να έχουν ογκογόνες ιδιότητες. Τα ενδοκυττάρια μονοπάτια της ενεργοποίησης των ινσουλινοειδών υποδοχέων σήμερα αποτελούν πεδίο εκτεταμένης έρευνας κατά του καρκίνου.

## ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΤΟΥ IGF-I (IGF BINDING PROTEINS IGFBPs)

### *Δομή, σύνθεση και πρωτεόλυση*

Η οικογένεια των γονιδίων των IGFBPs αποτελείται από 6 πλήρως μελετημένα μόρια DNA που κωδικοποιούν τις 6 ομόλογες πρωτεΐνες, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 και -6. Τα γονίδια αυτά μοιράζονται μία κοινή περιοχή με 4 πανομοιότυπα εξόνια, οι πρωτεΐνες όμως που συντίθενται μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά ως προς το μέγεθος (5kb για την IGFBP-1 και μέχρι και 30kb για την IGFBP-2 και IGFBP-5, Baxter, 1997).

Οι πρόδρομες μορφές και των 6 IGFBPs αποτελούνται από 20-39 αμινοξέα και μετά την ωρίμανσή τους, κατά την έξοδό τους στο εξωκυττάριο περιβάλλον, φτάνουν τα 219-289 αμινοξέα, προσλαμβάνοντας μία κοινή στερεοτακτική δομή που αποτελείται από 3 περιοχές, κοινού σχεδόν μεγέθους. Οι ιδιαιτερότητες της κάθε πρωτεΐνης, όπως παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 1(Γ)**, οφείλονται σε λειτουργικές θέσεις που εδράζονται πάνω σε αυτές τις περιοχές. (Hwa et al, 1999, Drop et al, 1992, Baxter 2000, Clemmons et al, 2001). Η **Εικόνα 12(Γ)** απεικονίζει ένα μοντέλο των IGFBPs με τις διάφορες λειτουργικές θέσεις πρόσδεσης διαφορετικών μορίων.



**Εικόνα 12(Γ):** σχηματική απεικόνιση ενός μορίου-μοντέλου των IGFBPs, όπου παρατηρούνται οι διαφορετικές λειτουργικές θέσεις που ευθύνονται για τις ιδιαιτερότητες της κάθε πρωτεΐνης. Φαίνεται η θέση πρόσδεσης του IGF-I, της Acid Labile Unit (ALS), του μορίου της ηπαρίνης, του σημείου όπου γίνεται η πρωτεόλυση και τα σημεία όπου λαμβάνει χώρα η φωσφορυλίωση ορισμένων από τις 6 IGFBPs και η N-γλυκοζυλίωση ορισμένων άλλων. Αναπαράγωγή από Baxter 2002.

Domain	Function	IGFBP
Amino terminal	IGF binding	IGFBP-1
		IGFBP-2
		IGFBP-3
		IGFBP-5
Central	Insulin binding	IGFBP-3
	Inhibition of insulin receptor autophosphorylation	IGFBP-3
	Inhibition of mitogenesis	IGFBP-3
	Heparin binding <sup>a</sup>	IGFBP-2
		IGFBP-3
Carboxyl terminal	ALS binding <sup>a</sup>	IGFBP-5
	Cell binding	IGFBP-3
	IGF binding	IGFBP-1
		IGFBP-2
		IGFBP-3
		IGFBP-5
	Nuclear localization signal <sup>b</sup>	IGFBP-3
		IGFBP-5
	Heparin-binding <sup>b</sup>	IGFBP-3
		IGFBP-5
	ALS binding <sup>b</sup>	IGFBP-3
Cell binding <sup>b</sup>	IGFBP-5	
	IGFBP-3	
	IGFBP-5	
	Integrin binding	IGFBP-1

**ΠΙΝΑΚΑΣ (Γ):** στον πίνακα αναφέρονται αναλυτικά οι θέσεις πρόσδεσης των διαφορετικών μορίων (Hwa et al, 1999, Drop et al, 1992, Baxter 2000, Clemmons et al, 2001). *Αναπαραγωγή Πίνακα από Baxter, 2002.*

Οι IGFbps υπόκεινται σε πρωτεόλυση και υδρόλυση, δύο ιδιαίτερα σημαντικές διεργασίες για τη διαθεσιμότητα των IGFs. Ορισμένα από τα τμήματα που προκύπτουν από την πρωτεόλυση των IGFbps, πιστεύεται ότι διατηρούν κάποια βιολογική δραστηριότητα (Rajah et al, 1995, Lalou et al, 1996). Οι ειδικές των IGFbps πρωτεάσες που έχουν περιγραφεί αφορούν τις πρωτεάσες σερίνης, καθεψίνες και μεταλλοπρωτεϊνάσες (Wetterau et al, 1999).

Θα αναφερθούμε λίγο πιο συγκεκριμένα στην IGFbp-3, λόγω του ιδιαίτερου ρόλου της σε αυτήν τη διατριβή. Από την πρωτεόλυση λοιπόν της IGFbp-3 προκύπτουν τμήματα, χαμηλής δεσμευτικής συγγένειας ως προς τον IGF-I και θεωρείται λοιπόν, ότι κατ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητα του τελευταίου (Cohen et al, 1994, Angelloz-Nicoud et al, 1995). Ωστόσο, αρκετές μελέτες (Lalou et al, 1996, Angelloz-Nicoud 1998, Salahifar et al, 2000) περιγράφουν σημαντική αναστολή των δράσεων του ελεύθερου IGF-I μέσω των τμημάτων που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της πρωτεόλυσης (και τα οποία πολλές φορές δεν δύναται να ανιχνευθούν με τις υπάρχουσες εργαστηριακές μεθόδους). Δεν είναι ακόμη γνωστό σε τι ποσοστό τα τμήματα αυτά επηρεάζουν τη συγκέντρωση του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I και η φυσιολογία του GH/IGF άξονα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο από το γεγονός ότι η παραγωγή (Salahifar et al 1997) των IGFbps και των πρωτεασών τους, αλλά και η δραστηριότητα των πρωτεασών (Parker 1995,) και των IGFbps (Camacho-Hubner et al 1992) προσδιορίζεται από τον IGF-I.

Η σύνθεση και οι συγκεντρώσεις των IGFbps επηρεάζονται από ποικίλους φυσιολογικούς παράγοντες και ακολουθούν γενικώς τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις των IGFs με τη διαφορά ότι οι IGFs είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις αλλαγές αυτές. Ένα κομβικό σημείο είναι η ύπαρξη κερκάρδιου ρυθμού που αφορά κυρίως τον IGF-I, με μικρές ωστόσο διακυμάνσεις κατά το 24ωρο, χωρίς αυτό να αφορά τις συγκεντρώσεις του IGF-II και των IGFbps. Επίσης, τα επίπεδα του IGF-I

κυμαίνονται ανάλογα με την ηλικία, ενώ οι συγκεντρώσεις των IGFBPs μειώνονται λιγότερο αισθητά με αυτήν. Επειδή η GH είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της ηπατικής σύνθεσης του IGF-I και της IGFBP-3, οι αλλαγές στη σύνθεση ή στη δράση της GH (π.χ. στην υποφυσιική ανεπάρκεια ή κατά τα σύνδρομα αντίστασης στη δράση της GH) μειώνουν τα επίπεδά τους. Ωστόσο, το ερώτημα εάν τα επίπεδα της IGFBP-3 ελέγχονται άμεσα από την GH ή μέσω του IGF-I παραμένει αναπάντητο.

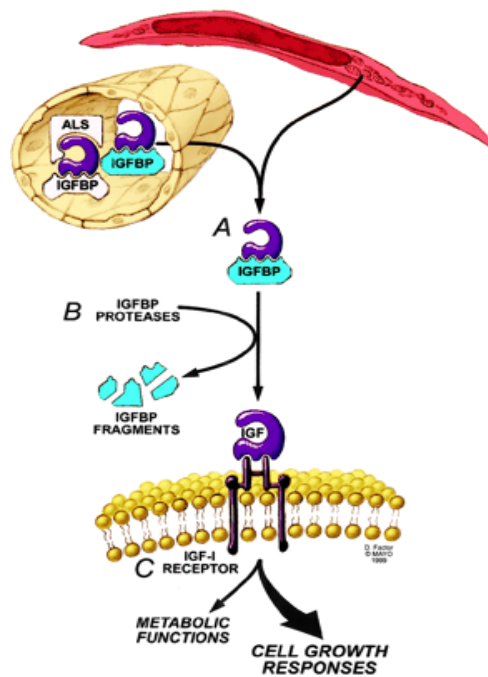
Ακολουθεί ο **Πίνακας 2(Γ)** με τις κλινικές καταστάσεις που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των IGF-I και IGFBP-3 .

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Κλινικές καταστάσεις που επηρεάζουν τον IGF-1 και την IGFBP-3</b>
<b>Σημαντική μείωση</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανεπάρκεια GH ή εκκριτική δυσλειτουργία της GH</li> <li>• Ανενεργός βιολογική GH</li> <li>• Δυσλειτουργία του υποδοχέα της GH (σύνδρομο Laron)</li> <li>• Αυξημένος τίτλος αντισωμάτων κατά της GH</li> <li>• Υποθρεψία/ δυσαπορρόφηση</li> <li>• Ηπατική ανεπάρκεια</li> <li>• Βαρειά πάθηση (συστηματική φλεγμονώδης πάθηση, κακοήθεια, σήψη, καχεξία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια</li> <li>• Βαρύ τραύμα</li> <li>• Όγκος IGF-II</li> </ul>
<b>Μέτρια μείωση</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σακχαρώδης Διαβήτης</li> <li>• Υποθυρεοειδισμός</li> <li>• Μερική ανεπάρκεια GH</li> <li>• Μερική δυσλειτουργία του υποδοχέα της GH</li> </ul>
<b>Σημαντική αύξηση</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγαλακρία</li> <li>• Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (φυσιολογικός IGF-I, αύξηση IGFBP-3)</li> <li>• Πρώιμη εφηβεία</li> </ul>
<b>Μέτρια αύξηση</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cushing/υπερκορτιζολαιμία</li> <li>• Παχυσαρκία (IGFBP-3)</li> <li>• Νεφρική πάθηση εκτός της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (IGFBP-3)</li> </ul>

## Ρόλος και λειτουργίες

Ο όρος “πολυλειτουργικές” χρησιμοποιείται πλέον αρκετά συχνά για να χαρακτηρίσει τις IGFbps. Αρχικά θεωρούνταν σαν απλοί μεταφορείς των IGFs, όμως σήμερα, όλο και περισσότερα στοιχεία προκύπτουν για το σημαντικό ρόλο των πρωτεϊνών αυτών στη συστηματική κυκλοφορία, στον εξωκυττάριο αλλά και στον ενδοκυττάριο χώρο (Βλέπε σχετικά βιβλιογραφία Baxter, Twigg, Clemmons, Rajaram, Murphy και συνεργάτες).

Τόσο ο IGF-I όσο και ο IGF-II συνδέονται με όλες τις IGFbps με υψηλή συγγένεια. Ως κυριότερος μεταφορέας των IGFs στο πλάσμα θεωρείται η IGFbp-3 η οποία μεταφέρει πάνω από το 80% των IGF-I και IGF-II. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη είναι μακράν η πιο άφθονη σε ποσότητα σε σχέση με τις υπόλοιπες. Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες IGFbps (πλην της IGFbp-5), εμφανίζει ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό-μετά την πρόσδεσή της με τον IGF-I ή με τον IGF-II, προσδένει μία ακόμη γλυκοπρωτεΐνη, την ονομαζόμενη, acid-labile υπομανάδα (ALS). Έτσι, σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα μοριακού βάρους της τάξεως του 140kd που κυκλοφορεί στην ενδαγγειακή κυκλοφορία και εξαιρείται από την σπειραματική διήθηση (με εξαιρέσεις την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και την ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης των ενηλίκων). Τα συστατικά του τριαδικού αυτού συμπλέγματος, συντίθεται στο ήπαρ αλλά από διαφορετικά κύτταρα (ο IGF-I και η ALS από τα παρεγχυματικά κύτταρα ενώ η IGFbp-3 από τα κολποειδή κύτταρα του ήπατος). Ωστόσο, ενώ η IGFbp-5 κυκλοφορεί στη συστηματική κυκλοφορία σε 55% με τη μορφή του ίδιου συμπλέγματος, η IGFbp-3 κυκλοφορεί υπό αυτή τη μορφή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% (Twigg et al, 1998). Το τριαδικό σύμπλεγμα λειτουργεί σαν ρεζερβουάρ για τον IGF-I ενώ μαθηματικά μοντέλα αποδεικνύουν τη δράση του ως buffer συστατικό στη συστηματική κυκλοφορία. Στην **Εικόνα 13(Γ)** φαίνεται η δομή του συμπλέγματος της IGFbp-3, της ALS και του IGF-I, η αποδέσμευση του IGF-I χάρη στη δράση της πρωτεάσης και η πρόσδεσή του τελικά στον IGF-IR που πυροδοτεί την αλυσίδα των μεταβολικών ή/και των μιτωτικών αντιδράσεων.



**Εικόνα 13(Γ):** απεικόνιση της δομής του συμπλέγματος της IGFBP-3, της ALS και του IGF-I, της αποδέσμευση του IGF-I χάρη στη δράση της ειδικής πρωτεάσης και η πρόσδεσή του τελικά στον IGF-IR που πυροδοτεί την αλυσίδα των μεταβολικών ή/και των μιτωτικών αντιδράσεων. Αναπαραγωγή από τον ιστότοπο.

Οι IGFBPs κυκλοφορούν στη συστηματική κυκλοφορία ελεύθερες ή σε διμερή μόρια με τους IGFs. Οι ελεύθερες ή σε διμερή μορφή πρωτεΐνες εξέρχονται ωστόσο της κυκλοφορίας συντόμως, ενώ τα τριμερή συμπλέγματα αποτελούν αποκλειστικά μέρος της ενδοαγγειακής κυκλοφορίας (Young et al, 1992).

Παράλληλα με τον ρόλο τους ως μεταφορείς και τη δράση τους ως δεξαμενή των IGFs στη συστηματική κυκλοφορία, οι IGFBPs παρουσιάζουν επίσης ποικίλλες παρακρινείς και αυτοκρινείς λειτουργίες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό κύκλο. Οι IGFBPs δεσμεύοντας τους IGFs, εμποδίζουν την πρόσδεσή τους στον υποδοχέα τύπου 1, παρεμποδίζοντας έτσι τη διαίρεση, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση. Εναλλακτικά, η αλληλεπίδραση των IGFBPs με τα κύτταρα ή με πυρηνικές πρωτεΐνες (Baxter 2002, Review), ευνοεί την αύξηση της συγκέντρωσης των IGFs γύρω από τον ειδικό υποδοχέα τους, ενισχύοντας έτσι τη δράση τους. Το ποια λειτουργία υπερισχύει της άλλης, εξαρτάται από άγνωστους προς το παρόν παράγοντες, ενώ η πρωτεόλυση-και

κατά συνέπεια αποδέσμευση των IGFs- φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο. Μελέτες που έχουν γίνει σε γενετικώς μεταλλαγμένα ποντίκια, υπογραμμίζουν τον ρόλο των IGFBP-1 και -3 στην ομοίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, πιθανόν μέσω της δέσμευσης-αποδέσμευσης των IGFs. Το αποτέλεσμα της υπερέκφρασης της IGFBP-3 στα στελέχη αυτά, ήταν ανεξάρτητο από την GH και από τα επίπεδα του ελεύθερου IGF-I (Silha et al, 2002). Τα IGFBP-1 μεταλλαγμένα στελέχη (υπερέκφραση της πρωτεΐνης), εμφάνισαν κλινικά χαρακτηριστικά διαβήτη τύπου II, με αρχικά περίοδο υπερινσουλιναϊμίας όπου τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ήταν φυσιολογικά, ακολοθούμενη από περίοδο αντίστασης στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία (Rajkumar et al. 1996).

Ακόμη, πρόσφατες μελέτες φέρουν στο φως την ενδογενή λειτουργία των IGFbps που είναι ανεξάρτητη των IGFs. (Baxter et al, 2002). Μελέτες που αφορούν στη μελέτη του ρόλου των IGFbps στην κυτταρική κινητικότητα έχουν δημοσιευτεί από τους Jones et al ,1993, στην προσκόλληση από τους Perks et al, 1999, στην απόπτωση και κυτταρική επιβίωση από τους Rajah et al, 1997 και στον κυτταρικό κύκλο από τους Miyake et al, 2000. Πολύ συνοπτικά, η IGFBP-1 αλληλεπιδρώντας με την 51 ιντεγκρίνη, επηρεάζει την κυτταρική προσκόλληση και μετανάστευση. Οι IGFBP-2, -3, -5 και 6, φέρουν θέσεις πρόσδεσης της ηπαρίνης στο μόριό τους και μπορούν να προσδέσουν γλυκοζαμινογλυκάνες. Οι IGFBP-3 και -5 ενσωματώνουν την ηπαρίνη, χάρη στις καρβοξυλικές τους ιδιότητες και αλληλεπιδρούν με τη μεμβράνη των κυττάρων με τον πυρηνικό μεταφορέα ιμπορτίνη και άλλες πρωτεΐνες . Η θεωρία πρόσδεσης των IGFBP-3 και -5 σε υποδοχείς με ιδιότητες θρεονίνης-σερίνης έχει διατυπωθεί, αλλά προς το παρόν ο τρόπος μετάδοσης των άνωθι ερεθισμάτων παραμένει αδιευκρίνιστος. Η IGFBP-3 επίσης προσδένει και ρυθμίζει τη συγκέντρωση του ρετινοειδούς παράγοντα X, αλληλεπιδρά με τον παράγοντα TGF μέσω των Smad πρωτεϊνών και επηρεάζει ποικίλλα ακόμη ρυθμιστικά μονοπάτια. Όλες οι παραπάνω λειτουργίες είναι πολύ σημαντικές όπως ειπώθηκε για τον κυτταρικό κύκλο και γι' αυτό σήμερα οι IGFbps μελετούνται εκτενώς στο πεδίο της έρευνας κατά του καρκίνου.

Η κάθαρση του IGF-I από τη συστηματική κυκλοφορία στην εντατική θεραπεία μπορεί να είναι

αυξημένη και να συνευθύνεται για τα χαμηλά επίπεδα που παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις του. Πράγματι, όπως έχει φανεί σε ασθενείς που νοσηλευόντουσαν στην εντατική με σοβαρό τραύμα και σήψη, ο χρόνος ημίσειας ζωής του IGF-I μετά τη χορήγηση του στους ασθενείς και υγιείς εθελοντές, ήταν μικρότερος στα δύο γκρουπ στην εντατική (Miell et al 1992 και Yarwood et al 1997). Στο παρελθόν διατυπώθηκε η θεωρία ότι η μείωση του χρόνου ζωής του IGF-I οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση των IGFBP-1, -2, -4 και στην αύξηση της δράσης της πρωτεάσης της IGFBP-3 (Wolf et al, 1996, Rodriguez-Almo et al, 1996, Timmins et al 1996). Ωστόσο, σε μία εργασία που μελέτησε το ρόλο της πρωτεάσης σε βαρείς εγκαυματίες στην εντατική Nedelec et al, 2203), δεν φάνηκε να συνδέεται ο ρόλος της με τα μειωμένα επίπεδα του IGF-I. Εξάλλου, οι διαρκώς αυξημένες συγκεντρώσεις της IGFBP-1 έχουν συνδεθεί με την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο (Van den Berghe 2000). Το διατροφικό έλλειμμα επίσης, μπορεί να οδηγήσει ανεξάρτητα στην ελάττωση της έκφρασης του IGF-I στην συστηματική κυκλοφορία (Defalque et al, 1999).

## **Ο ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

### *Ο σωματοτροπικός άξονας κατά την οξεία και χρόνια φάση της νοσηλείας*

Η εντατικολόγος Van den Berghe το 1997, σε μία σπουδαία μελέτη, απέδειξε ότι το ορμονικό προφίλ των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), μετά από 7 ημέρες μηχανικής υποστήριξης, είναι διαφορετικό από εκείνο των ασθενών που βρίσκονται στην εντατική για διάστημα μικρότερο των 7 ημερών. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι πρόκειται ουσιαστικά περί δύο διαφορετικών ενδοκρινολογικών παραδειγμάτων και σηματοδότησε μία νέα περίοδο για την ενδοκρινολογία στην εντατική. Πράγματι, αν λάβουμε υπόψιν μας τον όγκο των εργασιών που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν, παραβλέποντας αυτόν τον σημαντικό παράγοντα,

καταδεικνύεται η ανάγκη επαναπροσέγγισης του ίδιου αντικειμένου, σε ωστόσο καλύτερα επιλεγμένους, ομοιογενείς πληθυσμούς μελέτης. Οι δύο διακριτές, ενδοκρινολογικές ενότητες ονομάστηκαν οξεία και παρατεταμένη ή χρόνια φάση νοσηλείας των ασθενών της ΜΕΘ.

Οξεία φάση: κατά την οξεία φάση της νοσηλείας των ασθενών στην εντατική, παρατηρείται ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης και της προλακτίνης, υπολειτουργία του γοναδοτροπικού άξονα, ενώ η θυρεοτρόπος ορμόνη δεν αυξάνεται όπως θα όφειλε σαν απάντηση στην πτώση των επιπέδων των T3 και T4 στην περιφέρεια. Η κορτιζόλη, εκλύεται σε μεγάλη ποσότητα από τα επινεφρίδια, σαν πρόωμη απάντηση στο stress, ενώ παρατηρείται πτώση του IGF-I, των T3 και T4 και της οιστραδιόλης στις γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες στην περιφέρεια. Αυτή η άμεση αναπροσαρμογή στο stress θεωρείται γενικώς ωφέλιμη για τον οργανισμό και έχει συμβάλλει στην επιβίωση του είδους, καθώς αναχαιτίζεται προσωρινά ο αναβολισμός προς όφελος της προσφοράς ενεργειακών υποστρωμάτων- μεταβολική αντίδραση η οποία διατηρείται ανεξάρτητα από την προσφορά ή μη τροφής- και ενεργοποιείται το ανοσολογικό σύστημα προκειμένου να καταπολεμηθεί το γενεσιουργό αίτιο της συστηματικής αυτής αντίδρασης. Πράγματι, κατά την οξεία φάση του stress παρατηρείται αθρόα προσφορά γλυκόζης, αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στη συστηματική κυκλοφορία προς κάλυψη των άμεσων ενεργειακών αναγκών καθώς και η αθρόα απελευθέρωση κυταροκινών. Οι αντιδράσεις αυτές αναπτύχθηκαν μέσω της φυσικής επιλογής των ειδών και υπήρξαν σημαντικότερες για την επιβίωση και θεωρούνται μέχρι και σήμερα απαραίτητες. Ωστόσο, παραμένει ασαφές μέχρι σε ποιο βαθμό η απάντηση αυτή είναι ωφέλιμη και όχι επιζήμια λόγω παραδείγματος χάριν της υπεραντίδρασης του ανοσολογικού συστήματος στην εξωτερική απειλή. Η σοφία της φύσης ωστόσο που επέλεξε τον συγκεκριμένο μηχανισμό ως απάντηση στο stress, επικρατεί ως η τρέχουσα καλύτερη αντίδραση και οι επιστήμονες της εντατικής δεν παρεμβαίνουν με φαρμακευτικούς χειρισμούς στην οξεία φάση της σοβαρής νόσου στην εντατική. Εξάλλου, πρακτικά, το όφελος από φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε ότι αφορά το υπερκαταβολικό σύνδρομο

(wasting syndrome), θα ήταν πολύ δύσκολο να αποδειχθεί μέσα σε 7 ημέρες νοσηλείας, προτού δηλαδή οι ασθενείς εισέλθουν στη χρόνια φάση της νοσηλείας, που όπως θα δούμε αποτελεί διαφορετικό ενδοκρινολογικό παράδειγμα.

Χρόνια φάση: μετά από την πρώτη περίπου εβδομάδα νοσηλείας στην εντατική (στοιχεία από νεότερες μελέτες τοποθετούν τη χρόνια φάση μετά από 7-10 ημέρες νοσηλείας στην εντατική), παρατηρείται ύφεση της εκκριτικής δραστηριότητας του υποθαλάμου και της υπόφυσης, ενώ οι ορμόνες της περιφέρειας παραμένουν σταθερά μειωμένες. Συγκεκριμένα, μειώνεται η συνολική έκκριση της GH και του IGF-I, το ίδιο προφίλ παρουσιάζει και ο θυρεοτροπικός άξονας και ο γοναδοτροπικός άξονας ενώ παρατηρείται πτώση της κορτικοτρόπου ορμόνης ενώ τα επίπεδα της κορτιζόλης στην περιφέρεια παραμένουν υψηλά. Η προλακτίνη, τέλος, εμφανίζεται επίσης μειωμένη.

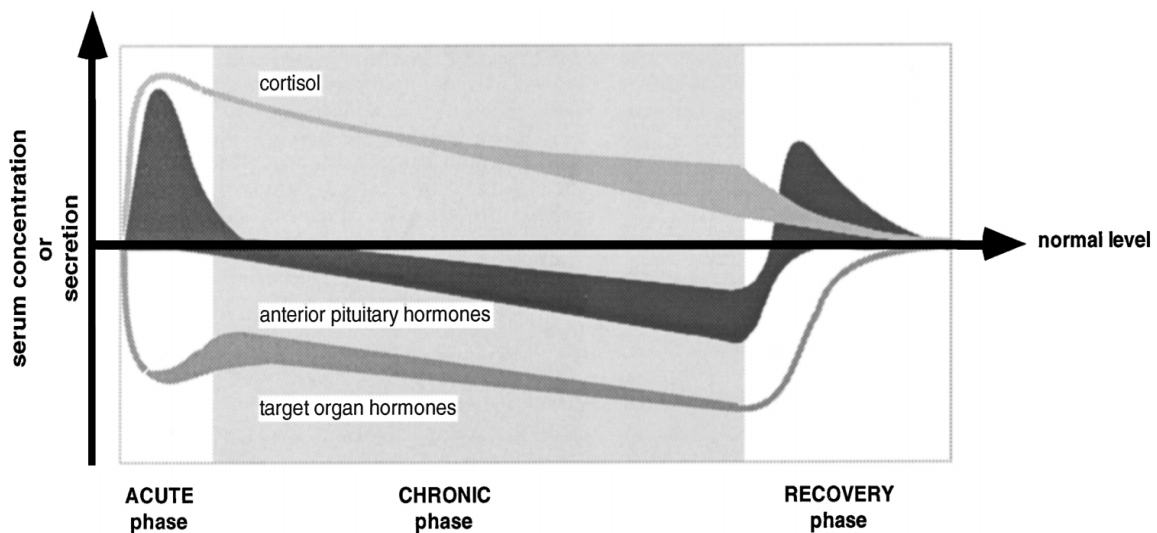
Πριν τη δυνατότητα της μηχανικής υποστήριξης στη ΜΕΘ, οι ασθενείς που δεν κατάφερναν να επιβιώσουν κατά την οξεία φάση, απεβίωναν και έτσι δεν αναπτύχθηκαν ουδέποτε φυσιολογικοί μηχανισμοί αντιμετώπισης της παρατεταμένης φάσης της σοβαρής νόσου. Η μηχανική υποστήριξη της ζωής στη ΜΕΘ, άλλαξε τη φυσική ιστορία της νόσου δίνοντας τη δυνατότητα επιβίωσης ακόμη και στους ασθενείς που άλλωτε θα πέθαιναν. Η επιβίωση στην εντατική αποτελεί έτσι πρόκληση τόσο για τον οργανισμό όσο και για τους θεράποντες ιατρούς, οι οποίοι βρίσκονται αντιμέτωποι με καταστάσεις, απότοκες του ιατρικού έργου, όπως τον πρωτεϊνικό υπερκαταβολισμό, παρά την επαρκή σίτιση κατά την φάση αυτή, την επανεστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που δεν χρησιμοποιούνται πλέον σαν πηγή ενέργειας αλλά αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό και γύρω από ζωτικά όργανα, όπως το ήπαρ και το πάγκρεας, την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (που πιθανώς είναι απότοκος όχι μόνο του στρες αλλά και του προαναφερθέντος παράγοντα), την υπερτριγλυκεριδιαμία, την έλλειψη καλίου, την υπερασβεστιαμία και την υποπρωτεϊναιμία (Gamrin et al. 1996). Ο πρωτεϊνικός υπερκαταβολισμός είναι ιδιαίτερα προβληματικός κατά την παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ, διότι καθυστερεί τον απογαλακτισμό από τον μηχανικό αναπνευστήρα, την ανάρρωση των δυσλειτουργούντων οργάνων ενώ καθιστά

τον οργανισμό επιρρεπή σε νέες λοιμώξεις λόγω δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ανατροφοδοτώντας έτσι τον φαύλο κύκλο της ανάγκης για παραμονή στη ΜΕΘ.

Ο ρόλος της πρόσθιας υπόφυσης στο φυσιολογικό μεταβολισμό και στην ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι γνωστός και σε αντίθεση με την οξεία φάση του stress, κατά την παρατεταμένη φάση της νοσηλείας, αν και ακόμη τυχαίοποιημένες μελέτες σε ομοιογενείς πληθυσμούς ελλείπουν, η φαρμακευτική παρέμβαση παρουσιάζεται ελκυστική. Η αναστροφή του μη ειδικού υπερκαταβολικού συνδρόμου της εντατικής, αποτελεί όπως ειπώθηκε μεγάλη πρόκληση και ορμόνες όπως η GH ή ο IGF-I ή τα επινεφριιακά ανδρογόνα (DHEA) μπορεί να αποδειχθούν επωφελείς.

Ανάρρωση: κατά τη φάση της ανάρρωσης, τα ορμονικά προφίλ των πασχόντων επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που καταδεικνύει την παροδική φύση του φαινομένου που σχετίζεται αποκλειστικά με το stress και λαμβάνει διαφορετικές μορφές κατά το οξύ και χρόνιο stress.

Παρακάτω, στην **Εικόνα 14(Γ)**, αναπαρίστανται σχηματικά οι ορμονικές μεταβολές κατά την οξεία, τη χρονία φάση της ασθένειας στην εντατική θεραπεία και τη φάση της ανάρρωσης.



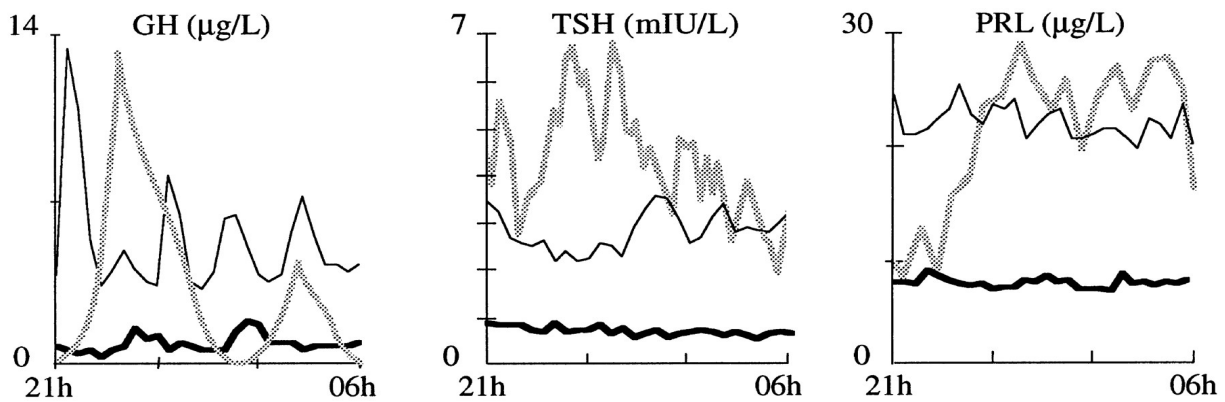
**Εικόνα 14(Γ):** οι ορμονικές μεταβολές κατά την οξεία, τη χρονία φάση της ασθένειας στην εντατική θεραπεία και τη φάση της ανάρρωσης. Με σκούρο γκρι χρώμα αναπαρίστανται οι ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης, με ανοιχτό γκρι η κορτιζόλη και με γκρι οι ορμόνες της περιφέρειας. Αναπαραγωγή από Van den Berghe 1996.

Η Van den Berghe προκειμένου να μελετήσει τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα στην οξεία και παρατεταμένη φάση της νοσηλείας των ασθενών της ΜΕΘ, πραγματοποίησε μελέτες με αναλύσεις αποσυνέλιξης όπου αποτυπώνονται αναλυτικά οι εκκριτικοί παλμοί των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης.

Αξίζει να τονιστεί ότι υπήρξε η μοναδική σε αυτόν τον τομέα τις έρευνας που μελέτησε τους εκκριτικούς παλμούς των ορμονών στην οξεία και στη χρόνια φάση της εντατικής νοσηλείας, ενώ οι υπόλοιποι μελετητές που διερεύνησαν τον σωματοτροπικό άξονα στην οξεία ή/και χρόνια φάση της νοσηλείας στη ΜΕΘ, (συμπεριλαμβανομένων και ημών), λόγω της πολυπλοκότητας μιας τέτοιας έρευνας περιορίστηκαν σε μεμονωμένες ή ορισμένες τιμές των ορμονών. Η μεθοδολογία μελέτης των ορμονών που παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες περιόδους διακυμάνσης στις συγκεντρώσεις τους (ουλτραδιανός ρυθμός) μέσα στο σταθερό 24ωρο, κίρκαδιανό κύκλο, απαιτεί πολλαπλά δείγματα και δραστικότητα μέτρα για τη συλλογή και ανάλυση. Λόγω της φυσιολογικής διακυμάνσης των συγκεντρώσεων ορισμένων ορμονών (GH, ACTH, κορτιζόλη), πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την ερμηνεία μεμονωμένων συγκεντρώσεων καθώς και στη χρήση αυτών των ορμονών ως δεικτών πρόγνωσης στην εντατική θεραπεία.

Στο **Σχήμα 4(Γ)** αναπαρίστανται τα διαφορετικά προφίλ των συγκεντρώσεων της GH, TSH, PRL τις νυχτερινές ώρες, κατά την οξεία φάση, τη χρόνια φάση, και στις φυσιολογικές καταστάσεις. (Van den Berghe et al, 1998). Παρατηρείται λοιπόν, ότι κατά την οξεία φάση, η συχνότητα και η συνολικά εκκρινόμενη ποσότητα της GH, είναι υψηλότερες από εκείνες κατά τις φυσιολογικές καταστάσεις, χάνοντας όμως το ουλτραδιανό πρότυπο σε σχέση με τις φυσιολογικές καταστάσεις, ενώ αντιθέτως κατά τη χρόνια φάση της σοβαρής νόσου, παρατηρείται ένας ολικός 'μαρασμός' της εκκριτικής δραστηριότητας της GH. Η TSH, έχει κατά κάποιο τρόπο διαφορετικό προφίλ, διότι θα λέγαμε ότι η συνολική εκκρινόμενη ποσότητα είναι μεγαλύτερη και παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβλητότητα στις φυσιολογικές καταστάσεις σε σχέση με την οξεία φάση. Αμοιβαία μείωση της συχνότητας και της εκκρινόμενης ποσότητας παρατηρείται δε στην TSH κατά τη χρόνια φάση,

όπως και με την GH. Η προλακτίνη επίσης χάνει την παλμικότητά της και αυξάνεται συνολικότητα σε ποσότητα κατά την οξεία φάση της σοβαρής νόσου.



**Σχήμα 4(Γ):** αναπαρίστανται οι μεταβολές των GH, TSH και PRL κατά την οξεία φάση της σοβαρής ασθένειας (γκρι γραμμή), τη χρόνια φάση (σκούρα μαύρη γραμμή) και σε φυσιολογικές καταστάσεις (λεπτή μαύρη γραμμή). Αναπαραγωγή από Van den Berghe et al, 1998.

Η παθογένεση των ορμονικών αλλαγών κατά την οξεία και τη χρόνια φάση της εντατικής νοσηλείας, παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστη, πιστεύεται όμως ότι οι αλλαγές κατά την παρατεταμένη φάση της νοσηλείας αφορούν πιθανότατα σε λειτουργική βλάβη του υποθαλάμου και της υπόφυσης, ενώ η ελάττωση των ολικών συγκεντρώσεων των περιφερικών ορμονών κατά την οξεία φάση, είναι πολυπαραγοντική και ποικίλλει ανάλογα με τις διάφορες, κλινικές οντότητες της εντατικής. Οι ιντερλευκίνες και άλλοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που εκκρίνονται σε αφθονία σαν απάντηση στο stress, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο. Ωστόσο, ενώ αυτό είναι πιθανότατα γεγονός για την οξεία φάση, κατά την οποία ο TNF-α και οι ιντερλευκίνες ανιχνεύονται σε υψηλότερα επίπεδα, κατά την παρατεταμένη νοσηλεία στην εντατική, τα επίπεδά τους πέφτουν (Damas et al. 1989). Έτσι, για το χρόνιο stress, το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί στο ρόλο της ενδογενούς σεροτονίνης και ντοπαμίνης ως ρυθμιστές της υπολειπόμενης έκκρισης της GH (Muller et al, 1995, Betti et al. 1985), ενώ η παρεντερική διατροφή των ασθενών της εντατικής πλέον δεν θεωρείται υπαίτια των εν λόγω ορμονικών μεταβολών, κυρίως λόγω της βελτίωσης της.

Πιο συγκεκριμένα για τον σωματοτροπικό άξονα στην οξεία φάση και χρόνια φάση της νοσηλείας στη ΜΕΘ, παρατηρούνται οι εξής μεταβολές:

### **Οξεία φάση:**

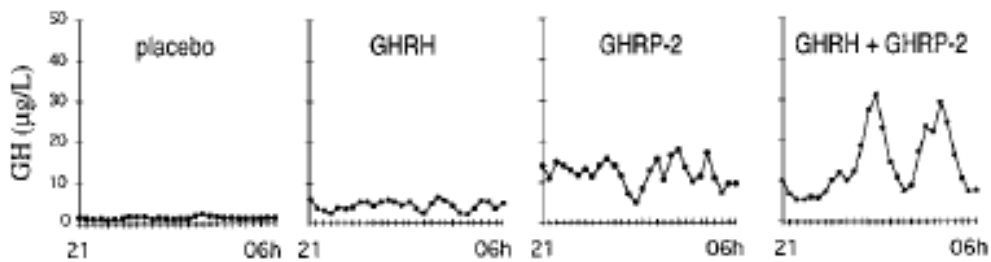
*Πρώτον*, οι συγκεντρώσεις της GH στην οξεία νόσο αυξάνονται. Φυσιολογικά, όπως φαίνεται και στο **Σχήμα 4(Γ)**, η έκκριση της GH είναι 'επεισοδιακή' με τις εκκριτικές αιχμές να εναλλάσσονται με περιόδους όπου η GH είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμη.

*Δεύτερον*, οι συγκεντρώσεις του IGF-I μειώνονται. Η ερμηνεία αυτού του φαινομένου έχει αποδοθεί τμηματικά στην αντίσταση στην GH (Hermasson et al, 1997) και θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του IGF-I μειώνεται επίσης καθώς και το ελεύθερο κλάσμα του (Baxter 1997, Groof et al, 2002).

*Τρίτον*, παρατηρείται μείωση της κυκλοφορούσας IGFBP-3 και του δομικού συμμορίου acid-labile unit και αύξηση της πρωτεάσης της IGFBP-3. Οι IGFBP-1, IGFBP-2 και IGFBP-6 που δεσμεύουν τον IGF-I, παρεμποδίζοντας έτσι τη δράση του, παραμένουν στην κυκλοφορία σε φυσιολογικές ή σχετικά αυξημένες συγκεντρώσεις (Ross et al. 1991, De Groof et al. 2002). Η GHBP, τέλος μειώνεται κατά τη φάση αυτή.

### **Χρόνια φάση:**

*Πρώτον*, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 4(Γ)**, η ρυθμική έκκριση της GH παρουσιάζει μείωση των 'επεισοδιακών', εκκριτικών κλασμάτων, ενώ υπερτερεί το εκκριτικό μοτίβο της σταθερής έκκρισης της GH. Η συνολική τελικά συγκέντρωση της GH στην συστηματική κυκλοφορία μειώνεται ως αποτέλεσμα κυρίως της μείωσης του εύρους των εκκριτικών αιχμών. Η Van den Berghe, διαπίστωσε εξάλλου ότι η GH απελευθερώνεται με άναρχο τρόπο, έχοντας απωλέσει ολοκληρωτικά την ουλτραδιανή ρυθμικότητά της. Σε άλλες μελέτες της, πραγματοποιήθηκαν δυναμικές δοκιμασίες με χορήγηση μορίων σωματορελίνης και GHRH (GHRP-2 ή/και GHRH), όπου διαπιστώθηκε ότι ο υποσωματοτροπισμός είναι απόρροια υποθαλαμικής, λειτουργικής βλάβης, διότι όπως φαίνεται στο **Σχήμα 5(Γ)**, η απαντητικότητα της GH από την πρόσθια υπόφυση μετά τον συνδυασμό των GHRH + GHRP-2, ήταν άριστη.



**Σχήμα 5(Γ):** εκκριτικό προφίλ της GH κατά τη διάρκεια της νύχτας, ασθενών που διανύουν την παρατεταμένη φάση της νοσηλείας τους στην εντατική. Ανάλυση με τη μέθοδο της αποσυνέλιξης. Τα προφίλ καταγράφηκαν 12 ώρες μετά την έναρξη εγχύσεως των διαφόρων εκκριταγωγών ουσιών και εικονικού φαρμάκου. Παρατηρείστε ότι με τη χορήγηση placebo, οι συγκεντρώσεις της GH στη συστηματική κυκλοφορία παραμένουν χαμηλές, ενώ αυξάνονται χωρίς να επανακτούν τη ρυθμικότητά τους μετά τη χορήγηση 1μg/kg\*h GHRH, απαντούν ικανοποιητικά στη χορήγηση 1μg/kg\*h GHRP-2, αλλά η καλύτερη απαντητικότητα της GH παρατηρείται μετά από τον συνδυασμό των δύο εκκριταγωγών μορίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο IGF-I και οι υπεύθυνες για τη μεταφορά του πρωτεΐνες, αυξήθηκαν σαν απάντηση στην αύξηση της ενδογενούς GH (60-100%) σε αυτήν την έρευνα, ενώ δεν αυξήθηκαν κατά την έγχυση εξωγενούς GH. *Αναπαραγωγή από Van Den Berghe 1998.*

*Δεύτερον,* ο IGF-I στη χρονία φάση παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, ακολουθώντας τους χαμηλούς εκκριτικούς ρυθμούς και συγκεντρώσεις της GH. Πράγματι, όπως έχει αποδειχθεί, κατά την παρατεταμένη φάση, όταν η ρυθμική έκκριση και οι συγκεντρώσεις της GH πέφτουν κάτω από ένα όριο, οι συγκεντρώσεις του IGF-I μειώνονται ως συνέπεια προοδευτικά με το χρόνο. (Van den Berghe et al, 1998, On the neuroendocrinology of prolonged critical illness, JCEM).

*Τρίτον,* η IGFBP-3 και η acid-labile unit καταγράφουν χαμηλές συγκεντρώσεις στη συστηματική κυκλοφορία, ακολουθώντας ακριβώς το ίδιο προφίλ με τον IGF-I καθώς και την ίδια πτώση ως απάντηση στην ελάττωση των συγκεντρώσεων της GH.

Κατά την Van den Berghe, η πτώση των IGF-I, IGFBP-3 και acid-labile unit στην παρατεταμένη φάση νοσηλείας στη ΜΕΘ, αποτελεί κομμάτι του υπερκαταβολικού συνδρόμου και εφόσον υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πτώση των τιμών τους με την πτώση της GH και καθώς η ενδογενής αύξηση της GH, μετά από χορήγηση της GHRH+GHRP-2, οδηγεί σε αντιστροφή αυτού του φαινομένου, σημαίνει ότι η βλάβη του σωματοτροπικού άξονα σε αυτή τη φάση, αποτελεί τουλάχιστον μία από τις αιτίες του υπερκαταβολικού συνδρόμου.

Στη συνέχεια αναλύονται οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα σε διαφορετικά κλινικά σενάρια στην εντατική. Όπως ειπώθηκε, πριν τις εργασίες της Van den Berghe που διέκριναν τη νοσηλεία στη ΜΕΘ σε δύο διακριτές φάσεις, είχαν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές μελέτες σε ετερογενείς όμως πληθυσμούς, σφάλμα το οποίο ήταν υπεύθυνο, τουλάχιστον εν μέρει για τα αντιφατικά αποτελέσματα αυτών των εργασιών. Θα προσπαθήσουμε να αναφερθούμε λοιπόν κυρίως σε μελέτες που έγιναν σε καλύτερα επιλεγμένους πληθυσμούς.

#### Ο σωματοτροπικός άξονας σε διάφορα κλινικά σενάρια στην εντατική

##### Θερμικό έγκαυμα

Σε μία πρόσφατη μελέτη του 2008, οι Lee και συνεργάτες μελέτησαν τον σωματοτροπικό άξονα και τη γκρελίνη σε 23 νοσηλευόμενους στην εντατική ασθενείς με σοβαρό έγκαυμα (>30% δευτέρου βαθμού εγκαύματα ή >10% τρίτου βαθμού εγκαύματα). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή μη, αναπνευστικού εγκαύματος. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των GH, IGF-1, IGFBP-3 και ολικής γκρελίνης την 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup>, 14<sup>η</sup>, 21<sup>η</sup> και 40<sup>η</sup> ημέρα μετά το έγκαυμα, είναι άγνωστο όμως αν οι ασθενείς νοσηλεύονταν ακόμη ή όχι στην εντατική μετά την 7<sup>η</sup> ημέρα.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν αρχικά, αύξηση της GH και ταυτόχρονη, προοδευτική μείωση του IGF-I, IGFBP-3 και ολικής γκρελίνης με ναδίρ των τιμών του IGF-I κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα και της IGFBP-3 και γκρελίνης κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα. Η πτώση των τριών τελευταίων παραμέτρων

ήταν ανάλογη της σοβαρότητας του εγακύματος και σημαντικότερη στην ομάδα που έπασχε και από αναπνευστικό έγκαυμα. Ο IGF-I επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την 40<sup>η</sup> ημέρα.

Ο Aribat και συνεργάτες το 1993, διαπίστωσαν πτώση του IGF-I αμέσως μετά το έγκαυμα, η οποία ήταν δραματικότερη στους ασθενείς που είχαν υποστεί και αναπνευστικό έγκαυμα και σταδιακή επανάκαμψη του IGF-I, μετά την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας.

Ο Ghahary το 1994, μελέτησε τις αλλαγές των IGFBPs μετά από σοβαρό έγκαυμα. Η IGFBP-3 λοιπόν σημείωσε σημαντική μείωση της συγκέντρωσής της στον ορό 3-5 μέρες μετά το θερμικό τραύμα και παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με το φυσιολογικό, μέχρι και την 20<sup>η</sup> ημέρα. Αντιθέτως, τα επίπεδα των IGFBP-2 και IGFBP-4 αυξήθηκαν στο διπλάσιο ή ακόμη και στο τριπλάσιο των φυσιολογικών συγκεντρώσεων 3-5 ημέρες μετεγκαυματικά. Οι συγκεντρώσεις της IGFBP-2 επανήλθαν στο φυσιολογικό 7-10 ημέρες μετά το οξύ περιστατικό ενώ τα επίπεδα της IGFBP-4 παρέμειναν αυξημένα. Οι συγκεντρώσεις της IGFBP-1 σε αυτή την μελέτη δεν παρουσίασαν μεταβολές. Τέλος, τα επίπεδα του IGF-I ήταν μειωμένα και ακολούθησαν την ίδια καμπύλη μείωσης-ανάκαμψης όπως εκείνη της IGFBP-3. Συναφή ήταν και τα αποτελέσματα των Lang et al το 1996 και των Nygren et al το 1995, με μόνη διαφορά ότι οι συγκεντρώσεις της IGFBP-1 σε αυτές τις δύο μελέτες αυξήθηκαν κατά την οξεία φάση του θερμικού τραύματος. Ο Nygren εξάλλου κατέγραψε και τις μεταβολές στις συγκεντρώσεις της GH, σε μεμονωμένα δείγματα, οι οποίες ήταν αυξημένες κατά την οξεία φάση.

Γενικώς, για την κατηγορία του σοβαρού θερμικού τραύματος, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι τα ευρήματα είναι σταθερώς επαναλαμβανόμενα και οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα ακολουθούν κατά κανόνα το πρότυπο της αντίστασης στη GH, με αύξηση αυτής και συνακόλουθη πτώση του IGF-I και της IGFBP-3 ενώ παρατηρείται άνοδος της IGFBP-1. Η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων και η λογική της αναστροφής του υπερκαταβολισμού που παρατηρείται στο συγκεκριμένο γκρουπ ασθενών, έκαναν ιδιαίτερα ελκυστική τη χρήση των αυξητικών παραγόντων, όπως θα δούμε παρακάτω.

### Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:

Το 2000, ο Friberg et al, πραγματοποίησαν μία μελέτη σε 52 ασθενείς, των οποίων τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν κοινά (19 γυναίκες), μελετώντας τις συγκεντρώσεις της GH και του IGF-I αμέσως μετά τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και στη συνέχεια 6 και 12 εβδομάδες μετά το OEM. Οι συγκεντρώσεις της GH κατά τις πρώτες 5 ημέρες νοσηλείας των ασθενών μετεμφραγματικά, προσδιορίστηκαν ως η μέση τιμή 12 δειγμάτων που ελήφθησαν κατά αυτήν την περίοδο, προκειμένου να αποφευχθεί το μεθοδολογικό σφάλμα των μεμονομένων τιμών της GH. Οι συγκεντρώσεις του IGF-I προσδιορίστηκαν με μεμονωμένα, πρωινά δείγματα. Η λήψη των πρώτων δειγμάτων έγινε το αργότερο 48ώρες μετά την έναρξη του οπισθοστερνικού άλγους, εντάσσοντας έτσι την ομάδα αυτή των ασθενών σαφώς στην οξεία φάση σοβαρής νόσου.

Η μέση συγκέντρωση της GH τις πρώτες 6 ώρες μεταμφραγματικά, ήταν 3 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη, 72 ώρες μετά την έναρξη του επεισοδίου και εμφάνισε θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της τροπονίνης και των αντιφλεγμονώδων παραγόντων που μετρήθηκαν επίσης. Ο IGF-I, παρουσίασε μείωση και παρέμεινε χαμηλός καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς που απεβίωσαν 2 χρόνια μετά από το OEM, διαπιστώθηκε ότι είχαν τις υψηλότερες τιμές GH και τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις IGF-I αυτού του πληθυσμού, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη αντίσταση στη GH, που θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα μετά το OEM, σύμφωνα με τους συγγραφείς.

Πιο πρόσφατα, οι Yamagushi et al μελέτησαν τον IGF-I σε πληθυσμό 54 ασθενών κατά την έναρξη του εμφράγματος, μετά την αγγειοπλαστική και μετεμφραγματικά στις 28 ημέρες. Διαπίστωσαν, ότι οι συγκεντρώσεις του IGF-1 ήταν φυσιολογικές κατά την έναρξη του πόνου, μειώθηκαν σημαντικά 8 ώρες μετά (περίοδος όπου έγινε η αγγειοπλαστική) και επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα στις 28 ημέρες. Σημειώνεται ότι ο IGF-I μετά από πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης αυξημένης θνητότητας σε αυτή τη μελέτη.

Ο Securi et al το 2004, μελέτησαν τις συγκεντρώσεις του IGF-I και της IGFBP-3 σε 30 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (20 με STEMI και 10 με non-STEMI) και σύγκρινε τις τιμές τους με

εκείνες 20 υγιών ενηλίκων των ίδιων δημογραφικών χαρακτηριστικών. Τα δείγματα συνελέγησαν τις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη του οπισθοστερνικού άλγους. Οι συγκεντρώσεις του IGF-I ήταν μειωμένες μόνο στο STEMI έμφραγμα, ενώ καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε μεταξύ των τιμών των συγκεντρώσεων της IGFBP-3, ανάμεσα στα 3 γκρουπ που μελετήθηκαν. Οι συγγραφείς εδώ δεν επιβεβαίωσαν την προγνωστική αξία του IGF-I στη θνητότητα.

Όπως γίνεται φανερό, οι αλλαγές του σωματοτροπικού άξονα κατά το OEM, ακολουθούν σε γενικές γραμμές το προφίλ της οξείας φάσης της σοβαρής νόσου, ωστόσο υπήρχαν και ορισμένες εργασίες που περιέγραψαν διαφορετικά δεδομένα, όπως αύξηση του ολικού και ελεύθερου IGF-I και της IGFBP-3 (Lee et al, 1999). Η εξήγηση που δίδεται είναι η αντίσταση στην GH που αναπτύσσεται κατά την οξεία φάση και την οποία θα αναλύσουμε διεξοδικότερα παρακάτω.

#### Μείζον χειρουργείο:

Καταρχήν, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η καταγραφή των μεταβολών του σωματοτροπικού άξονα κατά το stress ενός μείζονος χειρουργείου, αποτελεί για τους μελετητές το ιδανικό περιβάλλον έρευνας, λόγω του πολύ συγκεκριμένου χρονοδιαγράμματος, της απουσίας συγχυτικών παραγόντων και της πληθώρας των ομογενοποιημένων περιστατικών. Ο αριθμός των εργασιών που έγιναν σε ορθώς επιλεγμένους πληθυσμούς, αφορούν κυρίως σε τυχαίοποιημένες μελέτες που σκοπό είχαν να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της χορήγησης ανασυνδυσμένης GH ή/ και IGF-I σε αυτό τον σχετικά 'εύκολο' λόγω κλινικής σταθερότητας πληθυσμό. Θα περιγράψουμε στη συνέχεια, τα κλινικά ευρήματα μετά από εγχείρηση ανοικτής καρδιάς και ανοικτής κοιλίας, δύο εργασιών που η γραφούσα θεωρεί ότι συνοψίζουν με τον καλύτερο τρόπο την μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε από τους περισσότερους ερευνητές προκειμένου να διατυπωθούν οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα μελέτες αποσυνελίξης σε αυτούς τους ασθενείς που να απεικονίζουν το προφίλ της έκκρισης της GH προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Το 2009, δημοσιεύτηκε η εργασία των Nakhjavani et al, που αφορούσε σε 162 ενήλικες, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένο χειρουργείο ανοικτής καρδιάς, Οι συγκεντρώσεις των GH και

IGF-I προσδιορίστηκαν σε 4 διαφορετικά χρονικά διαστήματα: πριν το χειρουργείο, στις 4 και 12 ώρες μετά το χειρουργείο και πριν το εξιτήριο του ασθενούς, που δεν υπερέβαινε τις 7 ημέρες. Οι συγκεντρώσεις της GH αυξήθηκαν σημαντικά κατά την τέταρτη και δωδέκατη ώρα μετά το χειρουργείο σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές και παρέμειναν υψηλές μέχρι το εξιτήριο. Αντιθέτως, οι τιμές του IGF-I ελαττώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές, με χαμηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται την τελευταία ημέρα της νοσηλείας του ασθενούς. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι το πρότυπο των μεταβολών της GH και του IGF-I ήταν σημαντικά διαφορετικό, καταδεικνύοντας την απώλεια του συσχετισμού μεταξύ των συγκεντρώσεων των δύο αυτών παραμέτρων, κάτι που αναφέρεται στη βιβλιογραφία σαν 'κλασικό' βιοχημικό εύρημα του σωματοτροπικού άξονα στην οξεία φάση της σοβαρής νόσου. Σε μία άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λαπαροτομή (Bjarnason et al, 1998), το γκρουπ των ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία και απλώς χρησιμοποιήθηκε σαν γκρουπ τιμών αναφοράς των συγκεντρώσεων του IGF-I, GHBP, IGFBP-3 στο πλάσμα, παρατητήθηκε η πτώση των τιμών των συγκεντρώσεων των δύο τελευταίων μετά το χειρουργείο (σύγκριση προεγχειρητικών τιμών με τιμές της τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας), ενώ οι συγκεντρώσεις του IGF-I για την ίδια χρονική περίοδο παρέμειναν σταθερές. Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, οι συγκεντρώσεις του IGF-I τοπικά, όπως προσδιορίστηκαν μετά από βιοψία του γαστροκνημίου, ήταν ελαττωμένες. Οι τιμές της GH δεν υπολογίστηκαν στη συγκεκριμένη εργασία.

Το 1996 ο Cotterill και συνεργάτες μελέτησαν τις μεταβολές των IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 και IGFBP-3 σε πληθυσμό 12 ενηλίκων που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένο χειρουργείο ανοικτής κοιλίας. Οι μετρήσεις έγιναν προεγχειρητικά, διεγχειρητικά-αμέσως μετά το τέλος της επέμβασης-, στις 2 και 6 ώρες μετεγχειρητικά και εν συνεχεία καθημερινά τις πρώτες 4 ημέρες μετά το χειρουργείο, την 7η, 10η, 14<sup>η</sup> και τέλος 6 εβδομάδες μετά, κατά τη φάση της ανάρρωσης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ταχεία πτώση του IGF-I αμέσως μετά το χειρουργείο, που δεν μπορούσε να ερμηνευτεί λόγω της αιμοαραίωσης, η οποία έφτασε στο ναδίρ την 4<sup>η</sup>

μετεγχειρητική ημέρα και επανήλθε σε εντελώς φυσιολογικά επίπεδα κατά την άναρρωση στις 6 εβδομάδες. Ο IGF-II, ακολούθησε παρεμφερή καμπύλη πτώσης και επανάκαμψης των συγκεντρώσεών του. Τα επίπεδα της IGFBP-3 μειώθηκαν διεγχειρητικά και άγγιξαν τις χαμηλότερες τιμές τους την 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα (σχεδόν μηδενικές όταν προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο WLB, ενώ ανιχνεύσιμες ήταν με τη μέθοδο RIA που δεν επηρεάζεται από τα τμήματα της IGFBP-3 που προκύπτουν μετά την πρωτεόλυσή της). Μεταξύ των IGFBP-3, IGF-I και IGF-II υπήρχε συνεχώς στενός συσχετισμός των στατιστικών δεδομένων. Τα επίπεδα τέλος της IGFBP-1 αυξήθηκαν διεγχειρητικά και επανήλθαν στις φυσιολογικές τους τιμές 6 ώρες μετά το χειρουργείο, ενώ τα επίπεδα της IGFBP-2 ελαττώθηκαν ελάχιστα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου για να επανέλθουν στις προεγχειρητικές τους τιμές 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης.

Τέλος, οι Baricevic et al, σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη, έδειξαν ότι ο σωματοτροπικός άξονας δεν επηρεάζεται με την λαπαροσκοπική μέθοδο.

### Τραύμα

Οι μελέτες που έχουν περιγράψει τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα κατά το οξύ τραύμα είναι λιγιστές, λόγω των δυσκολιών του σχεδιασμού αυτών των μελετών. Οι περισσότερες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, αναφέρονται στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, όπου όπως είναι γνωστό, πρώτοι ο γοναδοτροπικός και ο σωματοτροπικός άξονας επηρεάζονται (υποφυσιακή δυσλειτουργία), όπως επιβεβαιώθηκε και πρόσφατα (2010) από μία μεγάλη μελέτη των Wagner και συνεργατών στην Καλιφόρνια και παλαιότερα, το 2004 οι Agha και συνεργάτες. Στην εργασία των Wagner et al, σε ποσοστό 38% των 101 ασθενών που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε δραματική πτώση της GH τις πρώτες ώρες, ενώ πτώση του IGF-1 παρατηρήθηκε σε ποσοστό 77%. Η βλάβη του σωματοτροπικού άξονα ήταν παροδική, όπως περιγράφουν οι συγγραφείς, μιας και οι τιμές των προαναφερθέντων παραμέτρων αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό τη 10<sup>η</sup> ημέρα μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

Η μελέτη των Jeevandam et al το 1995, ανέλυσε τις αλλαγές του άξονα GH/IGF-I/IGFBP-3 σε 16 πολυτραυματίες ενήλικες με score βαρύτητας τραύματος (Injury severity score), 32 +/- 2

(κρानιοεγκεφαλικές κακώσεις συμπεριλαμβανομένων) στις πρώτες 48-60 ώρες μετά το τραύμα και ενώ ελάμβαναν μόνο υγρά, χωρίς παρεντερική σίτιση, έδειξε ότι οι τιμές της GH, του IGF-1, και της IGFBP-3 ήταν σημαντικά ελαττωμένες κατά 50%, 46% και 45%, αντίστοιχα.

Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι στα διαφορετικά κλινικά σενάρια στην εντατική και σύμφωνα με τις μελέτες που έγιναν κατά την οξεία φάση του στρες, ο σωματοτροπικός άξονας εμφανίζει κάποιες κοινές, χαρακτηριστικές μεταβολές. Η κυριότερη από αυτές και αυτή που ανευρίσκεται άνευ εξαιρέσεων σε όλες τις μελέτες, είναι η πτώση του IGF-I κατά την οξεία φάση, ενώ στις προοπτικές μελέτες, τα επίπεδά του επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ανάρρωση. Οι συγκεντρώσεις της GH, παρά τις δυσκολίες στον προσδιορισμό τους λόγω της παλμικής έκκρισής της που δημιουργεί σημαντικές διακυμάνσεις κατά το 24ωρο, φαίνεται ότι είναι αυξημένες, πλην των κρानιοεγκεφαλικών κακώσεων, όπου όμως υπάρχει υποφυσιακή βλάβη. Η IGFBP-3 μειώνεται και υπάρχει σταθερή, θετική συσχέτιση με την πτώση του IGF-I, ενώ οι IGFBP-1 και -2, στις περισσότερες μελέτες παρουσιάζονται αυξημένες. Το πρότυπο αυτό είναι κοινό με το πρότυπο που περιέγραψε η Van den Berghe στις εργασίες της που αναλύθηκαν παραπάνω για την οξεία φάση του στρες. Η ερμηνεία του φαινομένου θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Οι αλλαγές του σωματοτροπικού άξονα σε διάφορα κλινικά σενάρια κατά την παρατεταμένη φάση της νοσηλείας, δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί λόγω της δυσκολίας 'καθαρότητας' του δείγματος, καθώς η χρόνια παραμονή στη ΜΕΘ, επιπλέκεται συχνά από λοιμώξεις και οι συγχυτικοί παράγοντες που προκύπτουν από αυτήν την εξέλιξη, καθιστούν τις μελέτες αυτές ανούσιες.

Ακολουθεί ανάλυση των μεταβολών του σωματοτροπικού άξονα κατά τη σήψη και ερμηνεία της επίκτητης αντίστασης στην GH.

## Ο ΣΩΜΑΤΟΤΡΟΠΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

### Η σήψη στην εντατική και οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα

Σύμφωνα με τους ορισμούς του ACCP/SCCM, σήψη ονομάζεται η συστηματική αντίδραση στη λοίμωξη που εκδηλώνεται με τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα κριτήρια, ως απάντηση στο λοιμογόνο παράγοντα:

1) θερμοκρασία  $>38^{\circ}\text{C}$  ή  $<36^{\circ}\text{C}$ , 2) καρδιακή συχνότητα  $>90$  παλμούς/λεπτό, 3) αναπνευστική συχνότητα  $>20$  αναπνοές/λεπτό ή  $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$  και 4) αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  $>12000/\text{cu mm}$ , ή  $<4000/\text{cu mm}$ , ή  $>10\%$  ανώριμα λευκά αιμοσφαίρια.

Σοβαρή σήψη είναι η σήψη που συνδυάζεται με οργανική δυσλειτουργία, ή υποαιμάτωση των ιστών ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Σηπτικό σοκ είναι η σήψη που χαρακτηρίζεται από την εμμένουσα πτώση της αρτηριακής πίεσης και την υποαιμάτωση των ιστών παρά την επαρκή αναπλήρωση του όγκου υγρών.

Η σήψη αποτελεί μία ιδιαίτερα δύσκολη και πολύπλοκη ιατρική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από την υπέρμετρη και επιζήμια απάντηση του ανοσολογικού συστήματος, σε ένα κοινό παθογόνο μικροοργανισμό. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ έχει ως αρχικό σκοπό την καταπολέμηση του παθογόνου αιτίου, τελικά οδηγεί στην ιστική καταστροφή πολύτιμων οργάνων του οργανισμού, γνωστή ως πολυοργανική αναπάρκεια. Η κατανόηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη σήψη, στη σοβαρή σήψη και στο σηπτικό σοκ, έχει σημειώσει αλματώδη πρόοδο τις τελευταίες δύο δεκαετίες, και η εμφάνιση νέων θεραπευτικών σχημάτων είχε μεγάλο αντίκτυπο στην επιβίωση των νοσηλεύοντων. Η έγκαιρη χορήγηση υγρών και αγγειοσπαστικών ουσιών, η λήψη καλλιεργείων, η χορήγηση αντιβιοτικών και η στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και του γαλακτικού οξέος, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης των σηπτικών ασθενών που νοσηλεύονται στην εντατική σήμερα. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών παραμένει διαφορούμενη ενώ ο στενός γλυκαιμικός

έλεγχος, χωρίς υπογλυκαιμία έχει φανεί ότι συμβάλλει επίσης στην μείωση της θνητότητας. Παρόλη τη μεγάλη πρόοδο, η σήψη παραμένει η κυριότερη αιτία θνητότητας στην εντατική, με ποσοστά που κυμαίνονται από 20% έως 60% ανάλογα με τη σοβαρότητα της σήψης. Όταν οι σηπτικοί ασθενείς εισέρχονται στην παρατεταμένη φάση της νοσηλείας στην εντατική, η θνητότητα αυξάνεται περαιτέρω ανάλογα με τις μέρες παραμονής σε αυτή: στο 20% μετά από 2 εβδομάδες παραμονής στην εντατική και στο 30% μετά από 3 εβδομάδες.

Η διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα της σήψης στο γενικό πληθυσμό, η ανάγκη για νοσηλεία στις μονάδες εντατικής θεραπείας, η δυσκολία εξεύρεσης ιατρικών κλινών, το συνολικό κόστος αλλά και η πολυπλοκότητα της κατάστασης και η υψηλή θνητότητα, καταστούν επιτακτική την ανάγκη προσφοράς φροντίδας στηριζόμενη σε ιατρικές ενδείξεις. Θεραπευτικοί αλγόριθμοι, ενημέρωση του κοινού και οργανισμοί που βοηθούν στην εξεύρεση κρεβατιών εντατικής θεραπείας έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για να βελτιωθεί η θνητότητα από σήψη στην εντατική θεραπεία και να μειωθεί το κόστος νοσηλείας. Επίσης, ευρωπαϊκές καμπάνιες όπως η Surviving Sepsis Campaign (SSC), που πραγματοποιήθηκε με την πρωτοβουλία της Ευρωπαϊκής Κοινότητας της Εντατικής θεραπείας ή όπως του διεθνούς φόρουμ για τη σήψη (International Sepsis Forum) και της Κοινότητας της Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine, SCCM), πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τη βελτίωση της αντιμετώπισης του ασθενούς με απώτερο στόχο την επιπλέον μείωση της θνητότητας κατά 25% μέσω διαφημίσεων και θεραπευτικών βασιζόμενων σε ενδείξεις προσεγγίσεων. Οι οδηγίες του SSC, αρχικά διατυπώθηκαν το 2004 και ανανεώθηκαν πρόσφατα, ενώ στο ετήσιο συνέδριο του 37<sup>ου</sup> SCCM συζητήθηκαν στρατηγικές για περαιτέρω βελτίωση της παροχής υπηρεσιών στους σηπτικούς ασθενείς.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μία από τις χαρακτηριστικότερες ενδοκρινολογικές μεταβολές κατά την σήψη, είναι εκείνη του σωματοτροπικού άξονα. Μία σειρά από μελέτες σε μοντέλα πειραματικής σήψης και σε ανθρώπους πραγματοποιήθηκαν τις 2 προηγούμενες δεκαετίες, με σκοπό να ερμηνεύσουν το φαινόμενο, διότι το υπερκαταβολικό σύνδρομο στην εντατική που

συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα, φάνηκε να συσχετίζεται με τις μεταβολές του GH/IGF-I άξονα. Σε μία από τις πρώτες εργασίες γύρω από το θέμα αυτό, οι Dahn και συνεργάτες το 1988, απέδειξαν ότι οι σηπτικοί ασθενείς, είχαν χαμηλά IGF-I επίπεδα στη συστηματική κυκλοφορία, και ενώ η χορήγηση GH σε υγιείς εθελοντές αύξανε τη συγκέντρωση του IGF-I, εντούτοις δεν συνέβαινε το ίδιο και στους σηπτικούς ασθενείς. Έκαναν λοιπόν αναφορά για πρώτη φορά στο ότι οι σηπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στην GH. Η χορήγηση GH συνέχισαν, σε υγιείς ενήλικες αυξάνει το πρωτεϊνικό ισοζύγιο, αλλά όχι στους σηπτικούς, οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν αρνητικό ισοζύγιο. Ακολούθησαν πληθώρα εργασιών, οι οποίες περιέγραψαν διαφορετικά αποτελέσματα και όπως εξηγήθηκε παραπάνω, υπεύθυνη για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, ήταν κυρίως η ετερογένεια των υπό μελέτη πληθυσμών. (Gottardis et al., 1991; Ziegler and Leader, 1994; Jenkins and Ross, 1996; Wolf et al., 1996; Unneberg et al., 1997). Μετά από τόσα αντικρουόμενα αποτελέσματα, η επιβεβαίωση της ελλειπούς μας γνώσης γύρω από το θέμα φάνηκε όταν το 1999, σε δύο ανεξάρτητες πολυκεντρικές, κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν ταυτόχρονα σε ασθενείς στην εντατική, σημειώθηκε αύξηση της θνητότητας μετά από τη χορήγηση GH (Takala et al, 1999). Ας δούμε όμως αναλυτικά τις σπουδαιότερες εργασίες που πραγματοποιήθηκαν στην πειραματική και κλινική σήψη:

Πειραματική σήψη: οι Lang et al, πραγματοποίησαν πολλές μελέτες στην πειραματική σήψη (βλέπε ορισμένες εν των οποίων το 1997, 1999, 2003 και το 2004). Μελέτησαν τα αποτελέσματα της έγχυσης του λιποπολυσακχαρίτη LPS, ουσίας που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων και έχει την ιδιότητα να εγείρει την ανοσολογική αντίδραση του αμυντικού συστήματος, καθώς και της ενδοτοξίνης που προέρχεται από την *E.coli*, σε κυτταρικές σειρές, τρωκτικά και ανθρώπους. Σε πειραματικά μοντέλα σήψης, η έγχυση ενδοτοξίνης gram-αρνητικών στελεχών, προκαλεί σήψη, υπερκαταβολισμό των πρωτεϊνών, αύξηση της απώλειας μυϊκής μάζας και μείωση της ηπατικής σύνθεσης πρωτεϊνών. Σε πειραματικά μοντέλα και στους ανθρώπους, η έγχυση της ενδοτοξίνης του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) πυροδοτεί την αντίδραση της απελευθέρωσης των γλυκοκορτικοειδών, των κατεχολαμινών και των κυτοκινών (TNF-a, IL-6), οι οποίες με τη σειρά

τους ενεργοποιούν την καταβολική διαδικασία. Οι Lang et al, διαπίστωσαν ότι κατά την πειραματική σήψη, παρατηρείται επίσης παροδική αύξηση της GH και πτώση των επιπέδων του IGF-I στην συστηματική κυκλοφορία. Οι παραπάνω μεταβολές είναι σύγχρονες με την αύξηση του TNF-a και της IL-6. Η μείωση των επιπέδων του IGF-I στα τρωκτικά έφτασε στο μέγιστο βαθμό της, 4 ώρες μετά την έγχυση του πολυσακχαρίτη και διατηρήθηκε συνολικά ελαττωμένη για 18 ώρες μετά την ένεση στα ποντίκια και στους αρουραίους. Παρομοίως, σε υγιείς εθελοντές, διαπίστωσαν ότι 20 λεπτά μετά την έγχυση ενδοτοξίνης, παρατηρείται αύξηση των IL-6 και των TNF-a και μια βαθμιαία πτώση του ολικού κλάσματος του IGF-I, που φυσικά δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στον υπερκαταβολισμό των πρωτεϊνών, λαμβανομένου υπόψιν του χρονικού διαστήματος μέσα στο οποίο συντελούνται οι εν λόγω αλλαγές. Στην ίδια εργασία, παρατηρήθηκε εξάλλου και πτώση της ηπατικής παραγωγής της IGFBP-3.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την μελέτη των Briard et al το 2000 κατά την πειραματική σήψη μετά από έγχυση LPS, σε αμνούς.

Οι Fan et al το 1994,1995 και 1996, διαπίστωσαν ότι οι LPS, TNF-a και IL-1β, προκαλούν την πτώση του IGF-I και σε τοπικό, ιστικό επίπεδο στους σκελετικούς μύες σε αρουραίους και σε ποντίκια. Η πτώση του IGF-I τοπικά, συμβαίνει παράλληλα με την πτώση της σύνθεσης mRNA του IGF-I στους σκελετικούς μύες των τρωκτικών.

Οι Donaghy και Baxter το 1996, περιέγραψαν τις μεταβολές που υφίστανται οι IGFbps κατά την πειραματική σήψη. Συγκεκριμένα, παρατηρείται πτώση της IGFBP-3 και της IGFBP-2, αύξηση της IGFBP-1 και αύξηση της πρωτεόλυσης της IGFBP-3. Διατύπωσαν επίσης την άποψη ότι οι βλάβες που παρατηρούνται κατά τη σήψη σε ηπατικό και νεφρικό επίπεδο, μπορεί να επηρεάζουν το βαθμό κάθαρσης των πρωτεϊνών αυτών από την κυκλοφορία. Αν και τα αποτελέσματα της πειραματικής σήψης, δεν μπορούν να επεκταθούν απολύτως στην κλινική πράξη, εντούτοις, παρακάτω, κατά την περιγραφή του σωματοτροπικού άξονα στην κλινική σήψη, θα διαπιστωθούν αρκετές ομοιότητες στις αλλαγές και στο χρονοδιάγραμμα που αυτές ακολουθούν.

Κλινική σήψη: στη δεκαετία του '90, πραγματοποιήθηκαν πολυάριθμες κλινικές έρευνες με αντικείμενο τη μελέτη του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική, όμως η συντριπτική πλειοψηφία αυτών, αφορούσαν μη σωστά επιλεγμένους πληθυσμούς, είτε αυτό αφορούσε στις νοσολογικές οντότητες (π.χ. έγκαυμα, τραύμα και σήψη μαζί), είτε αυτό αφορούσε στη φάση της νοσηλείας στην εντατική, καθώς δεν είχαν γίνει αντιληπτές οι ενδοκρινολογικές διαφορές μεταξύ της οξείας και παρατεταμένης φάσης της νοσηλείας. Έτσι, στη βιβλιογραφία βρίσκουμε 3 εργασίες που μελέτησαν σηπτικούς ασθενείς στην εντατική στην οξεία νοσηλεία και περιγράφονται παρακάτω. Ωστόσο, αν και αυτές οι τρεις εργασίες βρίσκονται κοντά στο δικό μας αντικείμενο μελέτης, η πρώτη αφορά σε 27 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν μόνο σηπτικό σοκ, η δεύτερη αφορά και πάλι σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ η τελευταία αφορά σε ικανό αριθμό ενήλικων ασθενών, εκ των οποίων όμως μόνο οι μισοί είχαν σήψη και δεν ήταν κατηγοριοποιημένοι στις διακριτές βαθμίδες της σήψης (σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ).

Η εργασία των De Groof et al δημοσιεύτηκε το 2002 και ουσιαστικά αποτελεί την πρώτη εργασία που μελέτησε τον σωματοτροπικό άξονα σε αποκλειστικά σηπτικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Οι μελετητές περιέγραψαν τα επίπεδα των GH (τα δείγματα για την GH ελήφθησαν από 12, τυχαία επιλεγμένους ασθενείς και πραγματοποιούνταν κάθε 6 ώρες), του ολικού και ελεύθερου κλάσματος του IGF-I, της IGFBP-3 και -1, της IGFBP-3 πρωτεάσης, της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των κυτοκινών 27 παιδιατρικών ασθενών με σηπτικό σοκ από μηνιγγιτιδίοκοκκο τις τρεις πρώτες μέρες της νοσηλείας τους στην εντατική μονάδα. Από τους 27 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, οι 8 απεβίωσαν. Οι τιμές της GH στους θανόντες ήταν στατιστικά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνες των επιζώντων. Ο IGF-I ήταν στατιστικά χαμηλότερος στους μη επιβιώσαντες ασθενείς, σε σύγκριση με τους επιβιώσαντες. Καθώς επίσης και ο ελεύθερος IGF-I, εύρημα το οποίο είναι πολύ σημαντικό, διότι καταδεικνύει ότι στην περίπτωση του σωματοτροπικού άξονα στη σήψη, οι τιμές του ολικού IGF-I, δεν επηρεάζονται από τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση της ολικής κορτιζόλης στην σήψη που διαφέρει από τα επίπεδα του ελεύθερου κλάσματος της κορτιζόλης. Οι συγκεντρώσεις της IGFBP-1, της πρωτεάσης της IGFBP-

3, της IL-6 και του TNF-a, ήταν στατιστικά υψηλότερες στους μη επιβιώσαντες, μικρούς ασθενείς, Ο κίνδυνος παιδικής θνητότητας σχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα των IGFBP-1, IGFBP-3 πρωτεΐσης, IL-6 και TNF-a καθώς και με τα επίπεδα του ολικού και ελεύθερου IGF-I. Τα επίπεδα των εκκριτικών αιχμών της GH, του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I και της IGFBP-3 των ασθενών που επιβίωσαν, ήταν υψηλότερα την τρίτη μέρα της νοσηλείας σε σχέση με εκείνα της εισόδου στην εντατική ενώ τα επίπεδα της IGFBP-1 ελαττώθηκαν την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα της GH και της IGFBP-1 ήταν ιδιαίτερα αυξημένα στους ασθενείς που κατέληξαν, ενώ ο ολικός και ελεύθερος IGF-I ήταν αρκετά μειωμένοι και συνοδευόντουσαν από υψηλά επίπεδα των IL-6 και TNF-a. Η εργασία αυτή ήταν ιδιαίτερα σημαντική γιατί μελέτησε έναν καλά επιλεγμένο πληθυσμό και γιατί μέτρησε τα επίπεδα του ελεύθερου κλάσματος του IGF-I για πρώτη φορά. Οι συγγραφείς στη συζήτηση του άρθρου τους, αναπτύσσουν ενδιαφέρουσες απόψεις για την ερμηνεία του φαινομένου, παρόλ' αυτά, μέχρι σήμερα, οι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι και το ερώτημα για το αν ιατρική παρέμβαση θα ήταν χρήσιμη ή επιζήμια, παραμένει ακόμα αναπάντητο.

Πρόσφατα (2011), οι Marquardt και συνεργάτες, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης 24 παιδιατρικών ασθενών που νόσησαν από σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ. Στη μελέτη αυτή περιέγραψαν τις σχέσεις του σωματοτροπικού άξονα με την θνητότητα από πολυοργανική ανεπάρκεια καθώς και τις σχέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος με το σωματοτροπικό άξονα. Οι μετρήσεις του IGF-I και IGFBP-3, έγιναν την 3<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, συμπεριλάβανε λοιπόν και τις δύο φάσεις της νοσηλείας στην εντατική, την οξεία και την παρατεταμένη. Ο IGF-I ήταν χαμηλότερος στους μη επιβιώσαντες ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς που επέζησαν ( $p=0.04$ ) με τη διαφορά να είναι πιο σημαντική την 14<sup>η</sup> ημέρα. Η IGFBP-3 ακολούθησαν παράλληλη πτωτική πορεία με εκείνη του IGF-I. Η όποια πτώση στη συγκέντρωση της IGFBP-3, από την 3<sup>η</sup> ημέρα και μετά, εμφάνισε υψηλή συσχέτιση με τη θνητότητα από πολυοργανική ανεπάρκεια, μέχρι και 35 φορές παραπάνω. Οι δείκτες της φλεγμονής που μετρήθηκαν ήταν ο TNF-a και ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων και διαπιστώθηκε ότι ήταν μειωμένοι στους

ασθενείς που απεβίωσαν, οι αλλαγές όμως αυτές σημειώθηκαν νωρίτερα από τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις των IGF-I και IGFBP-3.

Εξάλλου, Ο Schuetz et al το 2009 μελέτησε 103 ενήλικες ασθενείς στην εντατική, εκ των οποίων όμως μόνο οι 53 είχαν σήψη. Οι μελετητές παρατήρησαν ότι οι μέσες τιμές της GH (αποτελέσματα από μία μοναδική λήψη κατά την εισαγωγή) ήταν παρόμοιες μεταξύ των σηπτικών και μη ασθενών και αυξημένες κατά το επταπλάσιο το πρώτο 24-ωρο στους ασθενείς που τελικώς απεβίωσαν. Σημειώνουν εξάλλου, ότι οι τιμές της GH αυξάνονταν με τη σοβαρότητα της σήψης (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ), ενώ οι τιμές του IGF-I και της IGFBP-3, δεν συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της ασθένειας ή τη θνητότητα στην εντατική (όχι μόνο από σήψη). Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της εργασίας ήταν ότι η GH, αποτέλεσε τον σημαντικότερο προγνωστικό, ανεξάρτητο παράγοντα αρνητικού αποτελέσματος στην εντατική, μαζί με το APACHE II σκορ, την εγκυρότητα του οποίου βελτίωσε κατά 0.78 (AUC). Ωστόσο, κατά την προσωπική άποψη της γραφούσας, οι ευρύτατα κυμαινόμενες συγκεντρώσεις της GH, λόγω του ουλτραδιανού ρυθμού της και του εντελώς διαφορετικού εκκριτικού μοντέλου στα διάφορα κλινικά σενάρια στην εντατική, καθιστούν τη συγκεκριμένη τιμή μάλλον ασταθή και αναξιόπιστη ως προγνωστικό παράγοντα της θνητότητας στην εντατική.

#### Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική- Σύνδρομο

#### Επίκτητης Αντίστασης στη Δράση της Αυξητικής Ορμόνης

Ως σύνδρομο αντίστασης στη δράση της αυξητικής ορμόνης χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της GH και μείωση της βιολογικής της δράσης στην περιφέρεια. Διακρίνεται στην εκ γενετής αντίσταση της GH και στην επίκτητη αντίσταση στη δράση της GH. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί για την πρώτη κατηγορία, μέχρι και 30 μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τα μόρια του υποδοχέα της GH στο γενετικό σύνδρομο, και ευθύνονται για την εμφάνιση του συνδρόμου. Παραπάνω περιγράφηκε η μοριακή δομή του υποδοχέα της GH και ο καταρράκτης των μετασυναπτικών αντιδράσεων που έχουν ως αποτέλεσμα

τη φωσφορυλίωση των MAP κινασών και των Janus κινασών, την ενεργοποίηση των STAT πρωτεϊνών στο εσωτερικό του κυττάρου, οι οποίες τελικά μεταβιβάζουν το σήμα στον πυρήνα του κυττάρου για να ξεκινήσει η μεταγραφή των γονιδίων (Ross, 1999).

Η επίκτητη αντίσταση στην GH αναπτύσσεται κατά τις υπερκαταβολικές καταστάσεις, όπως κατά τις παθήσεις που χρήζουν νοσηλείας στην εντατική θεραπεία, στην καχεξία και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η αντίσταση αυτή στη δράση της GH, φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση του υπερκαταβολικού συνδρόμου όταν η ανάρρωση καθυστερεί, κάτι το οποίο όπως έχει αποδειχτεί σχετίζεται με υψηλή θνητότητα στην εντατική. Το σύνδρομο επίκτητης αντίστασης στη δράση της GH, δεν είναι άλλο από αυτό που περιγράφηκε προηγουμένως στη σήψη αλλά και σε άλλες παθήσεις στην εντατική, όπως το έγκαυμα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το σοβαρό τραύμα και έχει ως βιολογικά χαρακτηριστικά, την αύξηση της συγκέντρωσης της GH, την πτώση του IGF-I, την απουσία αρνητικού feedback και των μεταβολών στη σύνθεση των IGFBPs. Τα στοιχεία που προέκυψαν από πολλές πειραματικές μελέτες, καταδεικνύουν το ρόλο των κυτοκινών στην ανάπτυξη του συνδρόμου της επίκτητης αντίστασης στην GH.

Δύο λόγια για τις κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες πήραν το όνομά τους από την ελληνική γλώσσα από το -κυτο για το κύτταρο και το κινώ, και πρόκειται περί μικρών πρωτεϊδικών μορίων που εκκρίνονται από διάφορα κύτταρα με σκοπό τη μετάδοση μηνυμάτων στον ενδοκυττάριο χώρο. Οι κυτοκίνες μπορεί να είναι πρωτεΐνες, πεπτίδια ή γλυκοπρωτεΐνες. Παλαιότερα υπήρχε έντονη διαφωνία ως το κατά πόσο οι κυτοκίνες ήταν ορμόνες ή όχι. Σήμερα, καθώς οι γνώσεις μας γύρω από τις κυτοκίνες βαθαίνουν, η ανάγκη για διάκριση γίνεται όλο και μικρότερη. Από το 2008 και μετά πάντως, η αναφορά στις κυτοκίνες γίνεται περισσότερο σαν τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η δράση των κυτοκινών μπορεί να είναι συστηματική, αυτοκρινής και παρακρινής. Εκτός από το ρόλο τους ως σήματα κατά την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, οι κυτοκίνες χρησιμεύουν επίσης στην εμβρυογένεση και κατά την ανάπτυξη.

Κάθε κυτοκίνη έχει έναν τον δικό της κυτταρικό υποδοχέα. Με την πρόσδεσή της στον υποδοχέα,

ξεκινά ο ενδοκυττάριος καταρράκτης σημάτων που τελικά καταλήγει στην ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων στον πυρήνα, στην αύξηση ή μείωση υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια ή στην αναστολή της ίδιας τους της δράσης μέσω αρνητικής ανάδρασης.

Οι κυτοκίνες μπορεί να ταξινομηθούν βάσει της δομής τους ή της λειτουργίας τους. Η τελευταία ωστόσο, χρησιμοποιείται πολύ συχνότερα στην κλινική πράξη. Έτσι, οι κυτοκίνες τύπου 1 (IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  κ.α.) ενισχύουν την κυτταρική ανοσολογική απάντηση, ενώ οι κυτοκίνες τύπου 2 (IL-4, IL-10, IL-13 κ.α), υποβοηθούν την απάντηση των αντισωμάτων.

Θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα με τον TNF-a και την IL-6, που είναι και οι δύο σημαντικοί μεσολαβητές της πρώιμης απάντησης του ανοσολογικού συστήματος στη λοίμωξη.

Ο TNF-a παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, αλλά μπορεί να παραχθεί και από άλλες σειρές κυττάρων. Αποτελεί ένα καλά αναγνωρισμένο ενδογενές πυρετογόνο που μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, κυτταρική απόπτωση, σήψη (μέσω της παραγωγής IL-6), καχεξία και να παρεμποδίσει την ογκογένεση και τον αναδιπλασιασμό των ιών. Οι δράσεις του συντελούνται μέσω δύο τύπων υποδοχέων του TNF-R1 και TNF-R2. Στη συνέχεια, ακολουθεί η ενεργοποίηση κάποιου από τα τρία ακόλουθα ενδοκυττάρια μονοπάτια: 1) Ενεργοποίηση των NF-kB, 2) Ενεργοποίηση των MAPK, 3) Κυτταρική απόπτωση μέσω των CASPASES. Ο TNF-a. παράγεται μεταξύ άλλων, σαν απάντηση στον λοιμογόνο παράγοντα και μετά την έγχυση ενδοτοξίνης και λιποπολυσακχαρίτη LPS.

Η IL-6, παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα, σαν απάντηση στη φλεγμονή και στην ιστική καταστροφή από τραύμα ή έγκαυμα. Επίσης, παράγεται σε υψηλές συγκεντρώσεις κατά την έντονη μυική άσκηση, όπου πιστεύεται ότι λειτουργεί σαν ορμόνη με σκοπό την αύξηση της προσφοράς ενέργειας. Η IL-6, δρα ως αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη και ασκεί ανασταλτική δράση επί του TNF-a, και της IL-1, ενώ ενισχύει τη δράση των IL-1ra και IL-10.

Αντίσταση στη δράση της αυξητικής ορμόνης η αντίσταση στη δράση της GH, μπορεί να εμφανιστεί στο επίπεδο του υποδοχέα της GH στην κυτταρική μεμβράνη αλλά και σε μετασυναπτικό επίπεδο. Στο επίπεδο του υποδοχέα, το φαινόμενο σχετίζεται με τη μείωση του αριθμού των υποδοχέων, λόγω της μείωσης της σύνθεσης του mRNA του υποδοχέα, μετά την δράση της ενδοτοξίνης. Πράγματι, όπως έδειξαν ανεξάρτητα οι Denson et al, Defalque et al και Wang et al, μετά την έγχυση ενδοτοξίνης, παρατηρείται μείωση της μεταγραφής του γονιδίου του υποδοχέα της GH, με αποτέλεσμα την ποσοτική του μείωση και την εμφάνιση του φαινομένου της αντίστασης στη δράση της GH. Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη ωστόσο (Dejkhambon 2007), η έγχυση του LPS φάνηκε να προκαλεί την αντίσταση στη GH μέσω της μείωσης της έκφρασης του mRNA του υποδοχέα της GH, μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανεξαρτήτων των κυτοκινών. Η μικρή ημίσεια ζωής του ηπατικού υποδοχέα της GH (30-40λεπτά) εξάλλου, φαίνεται πως ευνοεί την εμφάνιση του φαινομένου.

Μία ακόμη θεωρία που αφορά τον υποδοχέα της GH, διατυπώθηκε το 2008 από τους Xiangdong και συνεργάτες. Σύμφωνα με αυτήν, η αντίσταση στη δράση της GH, μπορεί να οφείλεται στην πρωτεόλυση του τμήματος του υποδοχέα της GH. Η χορήγηση LPS λοιπόν προκαλεί την απευαισθητοποίηση του υποδοχέα της GH στο μόριό της *in vivo* μέσω της δράσης των μεταλλοπρωτεωλυτικών ενζύμων που αυξάνονται κατά την επίδραση των κυτοκινών και είναι υπεύθυνα για την πρωτεόλυση του υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια.

Ο ρόλος των μετασυναπτικών μεταβολών στο σύνδρομο της επίκτητης αντίστασης στη δράση της αυξητικής ορμόνης, κερδίζει τα τελευταία χρόνια συνεχώς έδαφος και πολλές μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να διαλευκανθούν οι αντιδράσεις που προκαλεί το ανοσολογικό σύστημα στο μονοπάτι των JAK-STAT κινασών και του πρόσφατα αναγνωρισμένου μονοπατιού των SOCS (suppressor of cytokine signalling) πρωτεϊνών που περιλαμβάνει τις SOCS-1εως-7 και την CIS, οι οποίες ρυθμίζουν τη δράση των κυτοκινών μέσω αρνητικού feedback. Η SOCS-3, αναγνωρίστηκε να ασκεί σημαντική ανασταλτική δράση επί της έκφρασης του γονιδίου του IGF-I, μέσω αναστολής του μονοπατιού JAK-STAT σε διάφορα επίπεδα στο εσωτερικό του κυττάρου μετά την

πρόσδεση της GH στον κυτταρικό της υποδοχέα (Adams et al, 1998, Petra et al, 1999).

Έτσι, πρόσφατα (2007), οι Yu Chen et al, παρατήρησαν ότι μετά την έγχυση LPS ενδοτοξίνης σε τρωκτικά, μειώθηκε η ηπατική σύνθεση του IGF-I μέσω της παρεμπόδισης της φωσφορυλίωσης του σήματος των JAK/STAT5. Υπενθυμίζουμε ότι το σύμπλεγμα αυτό πρόκειται για μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη τυροσίνης-κινάσης, που συνδέεται με τον ηπατικό υποδοχέα της GH και με εν συνεχεία σηματοδοτούν την έναρξη της ηπατικής σύνθεσης του IGF-I.

Οι Mao et al το 1999 και Denson et al, το 2003, διαπίστωσαν ότι η έγχυση ενδοτοξίνης προκαλεί την αύξηση των SOCS πρωτεϊνών που προκαλούν την αντίσταση στη GH, μέσω αύξησης της IL-1, ενώ ο Hong-Brown et al το 2003 παρατήρησε την αύξηση των CIS πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται με τη δράση των κυτοκινών με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγραφής του γονιδίου του IGF-I.

Κάποιοι άλλοι μελετητές επιχείρησαν την ερμηνεία του φαινομένου μέσω των αλλαγών που προκαλούν οι κυτοκίνες στη δομή της χρωματίνης κατά την αντιγραφή του γονιδίου του IGF-I από την GH (von Laue S and Ross, 2000).

Οι βιολογικές δράσεις του LPS *in vivo*, πραγματοποιούνται κατά κύριο λόγο μέσω των κυτοκινών TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-1 $\beta$ , και η αύξηση των TNF- $\alpha$  και IL-6 κατά τη σήψη, αποτελεί σταθερό εύρημα.

Οι δύο αυτές κυτοκίνες προκαλούν το σύνδρομο της επίκτητης αντίστασης στη GH, πιθανότατα μέσω διαφορετικών μηχανισμών, ο TNF- $\alpha$ , μέσω της μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της GH σε ηπατικό επίπεδο μετά την αναστολή των Sp ενεργοποιητών που προσδένονται στο γονίδιο του υποδοχέα της GH (Denson et al, 2001) και η IL-6 μέσω της αύξησης των SOCS-3 (Wang et al, 2002). Παρόλ' αυτά όμως, όπως έγινε σαφές, μία ομογενοποιημένη θεωρία για το φαινόμενο προς το παρόν απουσιάζει, ενώ οι γνώσεις μας για το κατά πόσο όλα αυτά αποτελούν προσαρμοστικές διεργασίες που ωφελούν τον οργανισμό ή το αντίθετο, είναι ακόμη λιγότερες.

Η διάρκεια της επίκτητης αντίστασης στη GH στην εντατική θεραπεία δεν είναι γνωστή. Η προσπάθεια να υπερπηδηθεί με τη χορήγηση GH αποδείχθηκε επιβλαβής (Takala et al, 1999), ενώ η συγχορήγηση TRH και GH-releasing factors στην παρατεταμένη νοσηλεία, φάνηκε να αντιστρέφει το φαινόμενο, με αύξηση του IGF-I στην περιφέρεια. (Van den Berghe et al, 1998).

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ GH Ή/ΚΑΙ IGF-I ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### Θεραπεία με ανασυνδυασμένη GH στην εντατική

Η GH είναι μία ισχυρή, αναβολική ορμόνη η οποία θεωρητικά θα μπορούσε να αποτελέσει τη λύση στο σύνδρομο του υπερκαταβολισμού στην εντατική θεραπεία. Το λεγόμενο wasting syndrome, χαρακτηρίζεται από αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο και είναι υπεύθυνο για τη μείωση της μυϊκής μάζας, την αδυναμία απογαλακτισμού από τον μηχανικό αναπνευστήρα, την καθυστέρηση στην αποκατάσταση των ιστικών βλαβών, την αποδυνάμωση του ανοσολογικού συστήματος και τελικά αποτελεί έναν βασικό παράγοντα στην παράταση του χρόνου νοσηλείας στην εντατική.

Πολλοί ήταν οι ερευνητές που υποστήριζαν ότι το σύνδρομο αυτό οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην απορρύθμιση του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική και στην ελάττωση του IGF-I στην περιφέρεια, και ότι ισχυρές δόσεις GH θα μπορούσαν να ανατρέψουν ή να βελτιώσουν την κατάσταση αυτή. Πολλοί όμως ήταν και εκείνοι που υποστήριζαν ότι για τον υπερκαταβολισμό ευθύνεται το σύνδρομο επίκτητης αντίστασης στην GH και άρα η χορήγηση GH, δεν θα είχε κανένα αποτέλεσμα, μπορεί μάλιστα να αποδεικνυόταν και επιζήμια. Ας δούμε την χρονολογική διαδοχή των απόψεων, από τα πρώτα πειράματα που χορηγήθηκε GH, μέχρι το consensus του 2001 που απαγόρευσε τη χορήγηση GH στην εντατική θεραπεία, σε υψηλές δόσεις.

Μέχρι το 1999, ένας αριθμός, μικρών, τυχαιοποιημένων και μη ερευνών, δημοσίευσε θετικά αποτελέσματα από τη χρήση της ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης (rhGH) σε ασθενείς. Το 2001 η Carroll και η Van den Berghe μαζί, δημοσίευσαν μία εργασία, όπου ανακεφαλαίωναν όλες τις παρεμβατικές, κλινικές μελέτες που είχαν γίνει στην εντατική και αφορούσαν στην ασφάλεια της χορήγησης rhGH. Στη βιβλιογραφία λοιπόν βρέθηκαν 21 εργασίες από το 1966 έως το 1999. Μέχρι αυτό το χρονολογικό σημείο, καμία από τις εργασίες δεν περιέγραφε κάποια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια, ή σοβαρό αρνητικό αποτέλεσμα. Παρόλ' αυτά, οι εργασίες αυτές ήταν

μικρές και στερούνταν στατιστικής δύναμης για να εξετάσουν ζητήματα όπως η νοσηρότητα ή η θνητότητα από τη χορήγηση της rhGH. Ορισμένες δε, ήταν αναδρομικού χαρακτήρα και πολλές δεν ήταν τυχαιοποιημένες με γκρουπ ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επίσης, οι περισσότερες από αυτές, χαρακτηρίζονταν από την έντονη ετερογένεια του υπό εξέταση πληθυσμού, ενώ άλλες, με καλύτερο σχεδιασμό αφορούσαν σε πληθυσμούς που ήταν 'λιγότερο' άρρωστοι από τους σηπτικούς ασθενείς, όπως για παράδειγμα, ασθενείς με AIDS χωρίς σήψη, μετεγχειρητικοί, ανεπίπλεκτοι ασθενείς ή ασθενείς που ελάμβαναν παρεντερική σίτιση λόγω γαστεντερολογικής πάθησης, χωρίς να συνυπάρχει σήψη. Αναφέρουμε παρακάτω ορισμένες από τις εργασίες αυτές: Ο Voerman et al, το 1992, σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled έρευνα, χορήγησε rhGH σε δόση 0.1mg/Kg/ημέρα σε μορφή ενδοφλέβιου διαλύματος με συνεχή έγχυση, για 8 ημέρες σε 20 ασθενείς με σηπτικό σοκ που ελάμβαναν παρεντερική σίτιση. Το γκρουπ που έλαβε rhGH, εμφάνισε αύξηση του πρωτεϊνικού ισοζυγίου, του IGF-I αλλά και αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα αυτά διήρκησαν όσο διήρκησε η έγχυση της rhGH. Το ίδιο γκρουπ το 1995, πραγματοποίησε την ίδια μελέτη και σε 18 μη σηπτικούς ασθενείς και παρατήρησε τα ίδια αποτελέσματα επί του IGF-I και βελτίωση στο πρωτεϊνικό ισοζύγιο, μόνο που αυτή τη φορά τα αποτελέσματα της χορήγησης rhGH επί του IGF-I, διατηρήθηκαν και με το πέρας της έγχυσης. Οι Knox et al το 1996, περιέγραψαν τα αποτελέσματα 53 χειρουργικών ασθενών των οποίων η αναπνευστική λειτουργία υποστηρίζονταν μηχανικά και έλαβαν rhGH, σε μία προοπτική, μη τυχαιοποιημένη έρευνα. Τα κριτήρια εισόδου στην συγκεκριμένη έρευνα ήταν η αδυναμία να αποσυνδεθούν από τον αναπνευστήρα μετά το χειρουργείο. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν rhGH μέχρι και επί 38 ημερών. Το κύριο αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι το 80% των ασθενών αυτών, κατάφεραν τελικά να απογαλακτιστούν από τον αναπνευστήρα και η επιβίωση έφτασε στο 76%. Η θνητότητα τελικά ήταν μικρότερη από εκείνη που αρχικά είχε προβλεφθεί με τη χρήση του APACHE II σκορ. (24% v. 42%,  $p < 0.05$ ). Την ίδια χρονιά, πραγματοποιήθηκε μία ακόμη προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Pichard et al σε 20 ασθενείς με οξεία αναπνευστική

ανεπάρκεια. Οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι στη μονάδα για περισσότερες από 7 ημέρες και χωρίστηκαν σε 2 γκρουπ, εκ των οποίων το ένα έλαβε rhGH για 12 ημέρες, σε δόση 0.14 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο στο γκρουπ που ελάμβανε rhGH, σε σχέση με το γκρουπ που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, αλλά καμία βελτίωση επί της μυικής ισχύος των αναπνευστικών μυών και της συνολικής διάρκειας ανάγκης για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Το 1999, ο Jukka Takala και ο Esko Ruokonen πραγματοποίησαν ανεξάρτητα δύο μεγάλες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, σε συνολικά 532 ασθενείς της εντατικής θεραπείας (247 στη φινλανδική μελέτη και 285 στην πολυκεντρική, ευρωπαϊκή μελέτη) οι οποίοι νοσηλευόντουσαν στην εντατική για τουλάχιστον 5 με 7 ημέρες πριν την έναρξη της χορήγησης rhGH και οι οποίοι προβλεπόταν να παραμείνουν στην εντατική για περισσότερο από 10 ημέρες. Οι δύο μελέτες διεξήχθησαν ανεξάρτητα και παράλληλα. Οι ασθενείς που έπασχαν από κακοήθεια, σηπτικό σοκ, ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, ηπατική ανεπάρκεια και αυτοί που ελάμβαναν θεραπεία με στερεοειδή, αποκλείστηκαν από τη μελέτη για λόγους ασφαλείας, Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 60 έτη και η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, νοσηλευόντουσαν στην εντατική λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας (95%) και μόλις ποσοστό του 10% νοσηλευόντουσαν λόγω τραύματος. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τυχαιοποιημένο τρόπο, και το γκρουπ που χορηγήθηκε rhGH ελάμβανε ημερησίως (το πρωί) 16UI αν ήταν κάτω από 60kg και 24UI αν ζύγιζαν περισσότερο από 60kg που ισοδυναμεί με δόσεις (5.3–8 mg ή 0.07–0.13 mg/kg ανά ημέρα). Η δόση αυτή παρέμεινε σταθερή στην ευρωπαϊκή μελέτη ενώ στη φινλανδική, αυξήθηκε τις τελευταίες 3 ημέρες. Η θεραπεία συνεχίστηκε καθόλη τη διάρκεια των ασθενών στη ΜΕΘ, αλλά όχι για περισσότερο από 21 ημέρες. Στους ασθενείς χορηγήθηκε εντερική ή παρεντερική σίτιση, ή συνδυασμός και των δύο, στοχεύοντας το ποσοστό 80-120% του ημερήσιας προβλεπόμενης ενέργειας και η πρόσληψη πρωτεϊνών έγινε σύμφωνα με τον τύπο 1.5g/kg/ημέρα για τη φινλανδική μέθοδο και 0.7 με 1.5g/kg/ημέρα για την πολυκεντρική στην Ευρώπη. Το κύριο ερώτημα της εργασίας αυτής ήταν αν η χορήγηση rhGH, επηρεάζει τη διάρκεια

παραμονής στη μονάδα και δευτερευόντως, το αν επηρεάζει τη συνολική διάρκεια ανάγκης για μηχανικό αερισμό, τη συνολική διαμονή στο νοσοκομείο, την επίπτωση της οργανικής ανεπάρκειας, τη μυϊκή ισχύ, την αντοχή κατά τη σωματική άσκηση, το πρωτεϊνικό ισοζύγιο και τη θνητότητα στην εντατική. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν διέφεραν ως προς τη συννοσηρότητα και την οργανική ανεπάρκεια. Οι ερευνητές παρατήρησαν την αύξηση του IGF-I, την πτώση της IGFBP-1, την αύξηση της IGFBP-3 και τη βελτίωση του πρωτεϊνικού ισοζυγίου στην ομάδα που ελάμβανε rhGH. Το κύριο όμως, απρόσμενο αποτέλεσμα ήταν η αύξηση της θνητότητας στο rhGH γκρουπ (39% στην φινλανδική μελέτη και 44% στη πολυεθνική, ευρωπαϊκή μελέτη) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο και είχε ποσοστά θνητότητας 20% και 18%, αντίστοιχα. Αυτή η αύξηση στη θνητότητα ήταν ανεξάρτητη από το APACHE II σκορ, την αρχική διάγνωση και την ηλικία και το φύλο και παρέμεινε αυξημένη μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Οι κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν η πολυοργανική ανεπάρκεια, το σηπτικό σοκ και οι ανεξέλεγκτες λοιμώξεις.

Τα απρόσμενα αποτελέσματα της μοναδικής, σε ό,τι αφορά τον σχεδιασμό μελέτης στο συγκεκριμένο πεδίο, πυροδότησαν, όπως είναι λογικό ποικίλλα σχόλια και φυσικά την αναστολή της χρήσης της rhGH στην εντατική θεραπεία. Οι κριτικές που έγιναν από την ιατρική κοινότητα στους σχεδιαστές της μελέτης ήταν ότι χρησιμοποίησαν πολύ μεγάλες δόσεις, ότι η σίτιση των ασθενών ήταν ανεπαρκής και συγκεκριμένα ανεπαρκής σε συμπλήρωμα γλουταμίνων και στη συνολική ημερήσια θερμιδική αξία. Επίσης, προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα αυτά, καταδεικνύοντας το ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη και την υπεργλυκαιμία, της παρατεταμένης υπερασβεστιαϊμίας, της αντίστασης στη δράση της GH, των υψηλών επιπέδων του IGF-I, ως αποτέλεσμα της υψηλής δόσης της rhGH που μπορεί να οδηγήσουν στην κατακράτηση υγρών και εμφάνιση οιδημάτων και της δυνητικά προφλεγμονώδους δράσης της GH.

Το 2001 λοιπόν εκδόθηκε το νέο consensus ενδείξεων χορήγησης της GH (Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration. Statement from the growth hormone research society) που περιελάμβανε και την υποκατηγορία της χορήγησης GH στην εντατική. Τα

αποτελέσματα αυτού του consensus προέκυψαν μετά την συνάντηση αυθεντιών στο χώρο της GH και της εντατικής θεραπείας. Στη συγκεκριμένη συζήτηση, οι ενδείξεις στις οποίες στηρίχτηκαν οι συντάκτες του consensus ήταν κυρίως η πολυκεντρική μελέτη που προαναφέρθηκε, καθώς το μήνυμά της ήταν συναγερμός για την ασφάλεια, και έγινε κριτική στις ιδιαίτερα υψηλές δόσεις που χορηγήθηκαν. Βάσει ενδείξεων λοιπόν, δεν προτείνεται η χορήγηση rhGH, στην εντατική, ενώ αν κάποιος ασθενής που ελάμβανε ήδη GH, για λόγους άλλους από την αναπλήρωση GH στα πλαίσια ανεπάρκειας GH, θα πρέπει να διακοπεί κατά τη νοσηλεία του στην εντατική θεραπεία. Προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν τη διακοπή της GH στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης λόγω υποφυσιακής ανεπάρκειας της GH. Ωστόσο, συνεχίζουν, η έρευνα στην εντατική για χορήγηση της GH, δεν πρέπει να σταματήσει, γιατί ενδοχομένως υπάρχουν υποομάδες ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από μία τέτοια θεραπεία. Οι δόσεις που πρέπει να χρησιμοποιηθούν αρχικά όμως, πρέπει να είναι οι μικρότερες δυνατές.

Έτσι, μέχρι σήμερα συνεχίζεται η διαμάχη γύρω από το θέμα της ασφαλούς χορήγησης της GH στην εντατική με αρκετούς συγγραφείς να προτείνουν τη χορήγηση σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών στην εντατική όπως στην περίπτωση των σοβαρά εγκαυματιών, σε επιλεγμένους παιδιατρικούς πληθυσμούς (Jeschke et al 2000, Branski et al, 2006), σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα (Duska et al, 2008) και σε ασθενείς κατά την ανάρρωση από την εντατική (Taylor et al, 2008). Ιδιαίτερη αναφορά χρειάζεται να γίνει στην εργασία των Duska και συνεργατών, όπου σε μία προοπτική, διπλά τυφλή μελέτη σε 30 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην εντατική με σοβαρό τραύμα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 γκρουπ, στο πρώτο χορηγήθηκαν ώσεις GH (συνολική δόση 0.05mg/kg την ημέρα, χωρισμένη σε 8 boluses με τη μεγαλύτερη δόση να χορηγείται στις 3 το πρωί για 10 ημέρες, μεταξύ τις 7<sup>ης</sup> και 17<sup>ης</sup> ημέρας) σε συνδυασμό με αλανιγλουταμινικό συμπλήρωμα, στο δεύτερο εικονικό φάρμακο και αλανινογλουταμινικό συμπλήρωμα και στο τρίτο ισοθερμιδικό, ισοπρωτεϊνικό συμπλήρωμα (1.5 g/kg ανά ημέρα), που δεν ήταν εμπλουτισμένο με αλανινη-γλουταμίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση ώσεων GH, αυξάνει τη συγκέντρωση του IGF-I και της IGFBP-3 την 17<sup>η</sup> ημέρα σε φυσιολογικά επίπεδα, μειώνει τη συγκέντρωση της

IGFBP-I, τα επίπεδα της γλουταμίνης παρέμειναν χαμηλά σε όλες τις ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης σε σύγκριση με τα φυσιολογικά επίπεδα, αλλά έδειξαν μία ανοδική τάση στην ομάδα 2 σε αντίθεση με τα άλλα δύο γκρούπ, όπου η τάση ήταν πτωτική. Η ομάδα 1 χρειάστηκε υψηλότερες δόσεις ινσουλίνης προκειμένου να επιτευχθεί η νορμογλυκαιμική κατάσταση σε αυτούς τους ασθενείς και οι μέσες τιμές της γλυκόζης ήταν αυξημένες μόνο σε αυτό το γκρουπ. Δεν υπάρχουν δεδομένα στη συγκεκριμένη εργασία για τη σχέση με το τελικό αποτέλεσμα και τη θνητότητα.

Στο μεταξύ, νέα ενδιαφέροντα στοιχεία, γύρω από τη γκρελίνη, έκαναν την εμφάνισή τους στην εντατική θεραπεία. Ο ρόλος της γκρελίνης στην ομοιόσταση και στη ρύθμιση της έκκρισης της GH, περιγράφηκε εκτενώς ανωτέρω. Οι Wu et al το 2009 περιέγραψαν τη βελτίωση στη λειτουργία του εντέρου μετά από χορήγηση γκρελίνης σε τρωκτικά στα οποία προκλήθηκε σήψη. Οι Koch et al. το 2010, περιέγραψαν σε μία περιγραφική μελέτη σε ασθενείς της εντατικής θεραπείας, ότι κατά την είσοδο στην εντατική τα επίπεδα ορού της γκρελίνης είναι αυξημένα και συσχετιζόταν με καλύτερη πρόγνωση στην εντατική.

Τέλος, θα ξανααναφερθούμε στην ενότητα αυτή στην εργασία της Van den Berghe σε 14 ασθενείς της εντατικής που βρισκόταν στην παρατεταμένη φάση της νοσηλείας τους, στους οποίους χορηγήθηκε διάλυμα συνεχούς έγχυσης με GH-releasing peptide-2 και TRH για 5 ημέρες με αποτέλεσμα την αναστροφή του καταβολισμού, την επανενεργοποίηση του σωματοτροπικού και θυρεοτροπικού άξονα και την επανάκτηση της φυσιολογικής παλμικότητάς τους στο 24ωρο.

#### Θεραπεία με IGF-I ή συνδυασμό rhGH/IGF-I στην εντατική θεραπεία

Η χορήγηση του IGF-I αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με μικρές δόσεις rhGH στην εντατική, θα μπορούσε θεωρητικά να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα, ελαχιστοποιώντας τα σοβαρά συμβλήματα που σχετίζονται με την ασφάλεια του ασθενούς. Οι εργασίες που έγιναν σε κλινικό επίπεδο ωστόσο, αποδείχτηκαν μάλλον απογοητευτικές (Goeters et al, 1995), ενδεχομένως λόγω ανεπαρκούς δόσεως αυτή τη φορά ή λόγω αθέμιτης αναπροσαρμογής των IGFBPs ως απάντηση

στη χορήγηση του IGF-I. Όταν ο IGF-I συγχρηγήθηκε με την IGFBP-3 σε ασθενείς στην εντατική με σοβαρά εγκαύματα (Debrooy et al, 1999), παρατηρήθηκε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στους σκελετικούς μύες, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε μία άλλη εργασία όπου χορηγήθηκε συνδυασμός των IGF-I/GH, παρατηρήθηκε θετικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο και ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν παρουσίασε αποκλίσεις από τις φυσιολογικές τιμές της ινσουλίνης και της γλυκόζης (Kupfer et al, 1993). Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση της συγκεντρώσεως στο πλάσμα του IGF-I και σε τοπικό, ιστικό επίπεδο, ελάττωση στο ρυθμό της κάθαρσής του από τον οργανισμό και βελτίωση στη στεγανοποίηση του τριαδικού συμπλέγματος IGF-I/IGFBP-3/ALS στην κυκλοφορία. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι ο συνδυασμός της θεραπείας παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι των μεμονομένων επιλογών, μεταξύ άλλων και επειδή φαίνεται ότι οι στόχοι του κάθε μορίου αλληλοσυμπληρώνονται, με τη GH να αυξάνει κυρίως την πρωτεϊνική σύνθεση και τον IGF-I να αναστέλλει κυρίως την πρωτεόλυση. Όταν το παραπάνω σχήμα ενισχύθηκε και με τη χορήγηση παρεντερικών συμπληρωμάτων εμπλουτισμένων σε γλουταμίνη (Umpleby et al, 2002), παρατηρήθηκε βελτίωση στο πρωτεϊνικό ισοζύγιο, χωρίς να καταγραφούν αρνητικές συνέπειες στον μεταβολισμό της γλουταμίνης. Τέλος, σε μία παραπλήσια μελέτη, συγκρίθηκε ο παραπάνω συνδυασμός σε ασθενείς που έλαμβαναν απλώς TPN και σε ασθενείς που έλαμβαναν TPN εμπλουτισμένο σε γλουταμίνη, και όπως προέκυψε οι ασθενείς που έλαβαν IGF-I/GH, βελτίωσαν το πρωτεϊνικό ισοζύγιο και εμφάνισαν αύξηση στα επίπεδα του κυκλοφορούντος IGF-I (Carroll et al, 2006) .

### Κλινικά προβλήματα και προοπτικές

Η αυξητική ορμόνη χρησιμοποιήθηκε και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης, στα παιδιά με ιδιοπαθές, χαμηλό ανάστημα και στο σύνδρομο Turner. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε για την αύξηση της μυικής μάζας σε ενήλικες που είχαν νοσήσει από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Ωστόσο, η αυξητική ορμόνη

αποδείχτηκε λιγότερο αποτελεσματική, μάλιστα επιβλαβής στους ασθενείς της εντατικής θεραπείας και σε άλλες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από την αντίσταση στην δράση της αυξητικής ορμόνης. Ο συνδυασμός της απώλειας αναβολικών ερεθισμάτων στην εντατική με την υπερέκφραση των κυτοκινών που ενισχύουν τον καταβολισμό, οδηγούν στην ανάπτυξη του συνδρόμου του υπερκαταβολισμού, που οδηγεί στην απώλεια της μυϊκής μάζας και στην οργανική δυσλειτουργία.

Τα αποθαρρυντικά αποτελέσματα που συνόδευσαν τη χορήγηση της GH στην εντατική στη μοναδική πολυκεντρική μελέτη το 1999, προφανώς οφείλονται σε πολυπαραγοντικά, αλληλοεπηρεαζόμενα και πολύπλοκα φαινόμενα που σχετίζονται με τη διάγνωση του ασθενούς, τη διάρκεια της νοσηλείας του στην εντατική και τη δόση της GH. Παρόλο που σε πειραματικό επίπεδο και σε αρκετές κλινικές μελέτες, η χορήγηση GH, IGF-I ή ο συνδυασμός τους, σχετίστηκε με θετικά αποτελέσματα, η πολυκεντρική μελέτη του Takala το 1999, “πάγωσε” την ιατρική κοινότητα και δημιούργησε ένα κλίμα δυσπιστίας στην εν λόγω θεραπεία, το οποίο υπήρξε δύσκολο να καταπολεμηθεί. Είναι επίσης γεγονός ότι η ιδανική δόση και το χρονικό διάστημα που πρέπει να χορηγηθεί, ουδέποτε αποσαφηνίστηκαν. Είναι όμως επίσης γεγονός, ότι η μελέτη αυτή αποκάλυψε το πόσο ελλιπείς είναι οι γνώσεις μας γύρω από το θέμα και το πόσο πολύπλοκη τελικά είναι η παθοφυσιολογία των ασθενών στην εντατική, την οποία δύσκολα μπορούν να μιμηθούν τα πειραματικά μοντέλα.

Ενδεχομένως, μια λύση που θα προσέγγιζε περισσότερο τη φυσιολογική, εγγενή έκκριση της GH, που θα μπορούσε να μιμηθεί τον κερκαδιανό και ουλτραδιανό ρυθμό της έκκρισής της, θα οδηγούσε με μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότερα στην αναστροφή του υπερκαταβολισμού που παρατηρείται στην εντατική. Για να γίνει όμως αυτό, χρειάζεται καταρχήν να μελετηθεί ο ρυθμός της έκκρισης της GH σε φυσιολογικούς εθελοντές και στην εντατική, σε διάφορα κλινικά σενάρια, με μεθόδους συνεχούς μέτρησης της GHRH και της GH. Στη συνέχεια, θα μπορούσαν να δημιουργηθούν μοντέλα, συνεχούς έγχυσης GHRH ή GH-releasing like peptide μέσω αντλιών συνεχούς έγχυσης, που να μιμούνται το φυσιολογικό, παλμικό μοντέλο εκκρίσεως

της GH, αν αποδειχτεί ότι το πρόβλημα βρίσκεται στο υποθάλαμο. Το σενάριο αυτό, δεν αποτελεί ουτοπία, αν αναλογιστούμε ότι αντλίες συνεχούς έγχυσης χρησιμοποιούνται ήδη σήμερα στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και στην αποκατάσταση της γονιμότητας στην εξωσωματική θεραπεία, η τελευταία αντικαθιστά την παλμική έκκριση της GnRH. Επίσης, στην επιστημονική ομάδα του καθηγητή Lightman, όπου εργάζεται η γραφούσα, μελετάτε ο σχεδιασμός αντλίας συνεχούς έγχυσης υδροκορτιζόνης για τους ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ενώ η μέθοδος της μικροδιάλυσης χρησιμοποιείται σαν μέθοδος για τη συνεχή μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης και της κορτιζόλης στο διάμεσο υγρό και στη συστηματική κυκλοφορία, παρέχοντας σαφείς πληροφορίες για τον παλμικό ρυθμό έκκρισης της κορτιζόλης.

Λαμβανομένου υπόψιν του γεγονότος ότι από το 1950 και μετά, περιγράφονται στη βιβλιογραφία περισσότερες από 90 εργασίες χορήγησης GH/IGF-I σε καταβολικούς ασθενείς, χωρίς να έχουν αναφερθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η θορυβώδης εργασία του Takala το 1999, κατέδειξε την ανάγκη για να σχεδιαστούν μεγάλες RCTs (Randomized Controlled Trials), παρά τις δυσκολίες να πραγματοποιηθούν τέτοιες πολύπλοκες μελέτες.

Σαν αντίλογος στο μεγάλο κόστος εκπόνησης τέτοιων εγχειρημάτων, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι το κόστος νοσηλείας στην εντατική είναι υπέρογκο, και η κάθε θεραπεία που θα μείωνε το χρόνο παραμονής σε αυτήν, μακροπρόθεσμα θα ήταν επωφελής επίσης πολλοί από τους τραυματικούς ασθενείς στην εντατική είναι νεαρής ηλικίας με φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής και η πλήρης αποκατάσταση της υγείας τους αποτελεί σήμερα πρόκληση, τόσο σε οικονομικό όσο και σε ιατρικό επίπεδο.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### Εισαγωγή

Το επιστημονικό ενδιαφέρον σχετικά με τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική θεραπεία υπήρξε ιδιαίτερα αυξημένο τις τελευταίες δεκαετίες (Hawker FH και συνεργάτες, 1987, Ross RJM και συνεργάτες, 1991, Voerman HJ και συνεργάτες, 1992 και 1995, Saito H και συνεργάτες, 1996, Timmins AC και συνεργάτες, 1996, Yarwood GD και συνεργάτες, 1997, Bjarnason R και συνεργάτες, 1998, Takala J και συνεργάτες, 1999). Η ενεργοποίηση του GH/IGF-I άξονα κατά τη νοσηλεία στην εντατική θεραπεία, έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή του εκκριτικού ρυθμού της GH και τη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του IGF-I στη συστηματική κυκλοφορία (Van den Berghe G, 1999).

Οι κλινικές μελέτες χορήγησης GH και/ή IGF-I που διεξήχθησαν τη δεκαετία του '90, έδειξαν αρχικά κάποια θετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το πρωτεϊνικό ισοζύγιο στην εντατική (Voerman HJ και συνεργάτες, 1992 και 1995, Yarwood GD και συνεργάτες, 1997, Bjarnason R και συνεργάτες, 1998, Takala J και συνεργάτες, 1999), την αύξηση της συγκέντρωσης του IGF-I και της IGFBP-3 (Voerman HJ και συνεργάτες, 1992 and 1995, Yarwood GD και συνεργάτες, 1997, Bjarnason R και συνεργάτες, 1998, Takala J και συνεργάτες, 1999) και την παρεμπόδιση της μείωσης της αντιγραφής του γονιδίου του IGF-I μετά από χειρουργείο ανοικτής κοιλίας (Bjarnason R και συνεργάτες, 1998). Τα αποτελέσματα αυτά υπήρξαν αρκετά ενθαρρυντικά και πολλά υποσχόμενα για τη θεραπεία του καταβολικού συνδρόμου στην εντατική θεραπεία. Ωστόσο, σε καμία εργασία δεν υπήρξε συσχέτιση της θεραπείας με GH και/ή IGF-I με τη μείωση της θνητότητας και την παραμονή στην εντατική ή με τον μυϊκό υπερκαταβολισμό (Ruokonen E και Takala J, 2002). Επιπλέον, στη μοναδική διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη χορήγησης GH που

πραγματοποιήθηκε (Takala J και συνεργάτες, 1999), διαπιστώθηκε αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν GH σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η ερμηνεία για τα αντικρουόμενα αυτά συμπεράσματα είναι πιθανότατα πολυεπίπεδη. Καταρχήν, στις μελέτες που προαναφέρθηκαν, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που βρισκότουσαν τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της νοσηλείας τους στην εντατική, χωρίς τον κατάλληλο διαχωρισμό του πληθυσμού ως διαφορετικά ενδοκρινικά παραδείγματα (Van den Berghe G, 1998). Πράγματι, είναι πλέον γνωστό ότι η οξεία φάση της σοβαρής νόσου χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συγκέντρωσης της GH και τη μείωση των συγκεντρώσεων των IGF-I και της IGFBP-3 ενώ η παρατεταμένη φάση της σοβαρής νόσου χαρακτηρίζεται από τη μείωση των συγκεντρώσεων της GH του IGF-I και της IGFBP-3, και είναι πιθανότατα υποθαλαμικής αιτιολογίας (Van den Berghe G, 1998). Επίσης, ο πληθυσμός των μελετών υπήρξε ετερογενής ως προς το αίτιο της εισαγωγής στην εντατική θεραπεία (ασθενείς με σήψη, έγκαυμα, τραύμα, μετά από μείζον χειρουργείο ή καρδιακή ανεπάρκεια), γεγονός το οποίο φαίνεται να διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων (Timmins AC , και συνεργάτες 1996, Pittoni G , και συνεργάτες 2002, Frayn KN και συνεργάτες.1984, Gianotti L και συνεργάτες, 1998). Τέλος, ο αριθμός των ασθενών κατά στάδιο και κατά νοσολογική ενότητα που συμμετείχαν στις άνωθι μελέτες, ήταν περιορισμένος.

Η σήψη και οι υποκατηγορίες της (σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ), αποτελούν την κυριότερη αιτία θνητότητας στην εντατική σήμερα, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή νόσο (Russell JA, 2006). Κατά την πειραματική έγχυση ενδοτοξίνης που προκαλεί σήψη σε θηλαστικά και σε ανθρώπους, διαπιστώθηκε πτώση των επιπέδων του IGF-I στο πλάσμα (Defalque D και συνεργάτες, 1999, Wang P και συνεργάτες, 2002, Lang CH και συνεργάτες, 1997, Briand N και συνεργάτες, 2000). Τα δεδομένα όμως σχετικά με τις μετατροπές του GH/IGF-I άξονα και των πρωτεϊνών-μεταφορέων τους σε σηπτικούς ασθενείς που βρίσκονται στην οξεία φάση της νοσηλείας τους, είναι ιδιαίτερα λιγοστά. Οι μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα μελετήθηκαν μόλις πρόσφατα (2009, Schuetz και συνεργάτες) σε

περιορισμένο αριθμό ενήλικων, σηπτικών ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην εντατική και διαπιστώθηκε η αύξηση της GH με την αύξηση της σοβαρότητας της σήψης και συσχετισμός της πρώτης με την αυξημένη θνητότητα στην εντατική ενώ οι IGF-I και IGFBP-3 δεν συσχετίστηκαν ούτε με τη σοβαρότητα της σήψης ούτε με τη θνητότητα στην εντατική. Εξάλλου, οι De Groof και συνεργάτες (2002) και πιο πρόσφατα οι Marquardt και συνεργάτες (2010), μελέτησαν τις μεταβολές του σωματοτροπικού άξονα σε παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας με σηπτικό σοκ και σήψη αντίστοιχα. Οι De Groof και συνεργάτες περιέγραψαν τη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της GH και της IGFBP-1 στη συστηματική κυκλοφορία των παιδιατρικών ασθενών που προσβλήθηκαν από σηπτικό σοκ από μηνιγγιτιδίοκοκκο και απεβίωσαν, ενώ ο IGF-I ήταν σημαντικά ελαττωμένος και συσχετιζόμενος με τα υψηλά επίπεδα των TNF-α και της IL-6. Οι Marquardt και συνεργάτες στην προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν σε σηπτικούς παιδιατρικούς ασθενείς, πρότειναν το συσχετισμό της παρατεταμένης δυσλειτουργίας του σωματοτροπικού άξονα με την αυξημένη θνητότητα από πολυοργανική ανεπάρκεια από σήψη. Παρόλ' αυτά, οι μεταβολές του GH/IGF-I άξονα και των πιθανών μεταβλητών που σχετίζονται με αυτές (IGFBP-3, κορτιζόλη, ινσουλίνη) σε ικανό αριθμό σηπτικών, ενήλικων ασθενών που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας για λιγότερο από 10 ημέρες και πάσχουν από διαφορετικές βαθμίδες σήψης, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί και τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα είναι ανεπαρκή.

## **Σκοπός**

Η μελέτη του σωματοτροπικού άξονα σε έναν μεγάλο πληθυσμό ενήλικων, σηπτικών ασθενών που νοσηλεύονται στην μονάδα εντατικής θεραπείας με σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ και διανύουν την οξεία φάση της νόσου, καθώς και η αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με τις μεταβολές του IGF-I. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αποκλειστικά ασθενείς που βρισκότουσαν στο πρώτο 48ωρο μετά τη διάγνωση της σήψης, ενώ αποκλείστηκαν οι ασθενείς που βρισκότουσαν στη χρόνια φάση της σήψης, ή που νόσησαν από σήψη ενώ βρισκότουσαν στη

μονάδα εντατικής θεραπείας για άλλο λόγο και διένυαν τη χρόνια φάση της νοσηλείας τους. Μελετήθηκε επίσης η σχέση του σωματοτροπικού άξονα με την ινσουλίνη, την ολική κορτιζόλη και τις ορμόνες του θυρεοειδικού άξονα.

### **Ασθενείς και ομάδα ελέγχου**

Η μελέτη είναι περιγραφική, προοπτική και πραγματοποιήθηκε σε 107 σηπτικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου 'ο Ευαγγελισμός' το διάστημα 2005-2008, κατά τις πρώτες 48 ώρες από την έναρξη του σηπτικού επεισοδίου. Συμμετείχαν επίσης 29 υγιείς εθελοντές, σαν ομάδα ελέγχου. Η έγκριση για την διεξαγωγή της εργασίας ελήφθη από την επιτροπή Ηθικών Ζητημάτων του νοσοκομείου 'ο Ευαγγελισμός' ενώ η συγκατάθεση των ασθενών για εισαγωγή στη μελέτη, ελήφθη είτε από τους ίδιους, όταν αυτό ήταν δυνατό, είτε από τους συγγενείς τους.

Κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη ήταν όλοι οι σηπτικοί ασθενείς εκτός από τους ασθενείς που:

- α) δεν είχαν συμπληρώσει το 16ο έτος της ηλικίας τους
- β) είχαν λάβει θεραπεία με στεροειδή για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα τους προηγούμενους 3 μήνες
- γ) που βρίσκονταν υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ντοπαμίνη κατά την έναρξη του σηπτικού επεισοδίου
- δ) που έπασχαν από νεοπλασματικές παθήσεις, τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια ηπατική ανεπάρκεια ή εγκεφαλικό τραύμα
- ε) που ελάμβαναν ινσουλίνη κατά την έναρξη του σηπτικού επεισοδίου

στ) που νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για περισσότερες από 10 ημέρες πριν την έναρξη του σηπτικού επεισοδίου.

Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν εντερική ή/και παρεντερική σίτιση που περιείχε 0.19 (0.12-0.22)g πρωτεϊνών/kg την ημέρα και 0.28g γλουταμίνης/kg ανά ημέρα. Οι θερμιδικές ανάγκες υπολογίστηκαν βάσει της φόρμουλας Harris-Benedict. Η φόρμουλα αυτή είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται σήμερα για τον υπολογισμό των ημερήσιων αναγκών σε θερμίδες, σύμφωνα με τον βασικό μεταβολικό ρυθμό, που εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία, το σωματικό βάρος και το ύψος, καθώς και τη σωματική άσκηση. Το ποσοστό γλυκόζης και λιπαρών οξέων ήταν ισότιμο (10%-20% γλυκόζη και 20% Intralipid).

Ο κάθε ασθενής μελετήθηκε μόνο μία φορά. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε πάσχοντες από σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ έγινε από τρεις έμπειρους επειγοντολόγους, οι οποίοι δεν γνώριζαν τους σκοπούς της μελέτης και προσδιόριζαν το Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score το Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score και την ύπαρξη ή όχι του Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) σε κάθε ασθενή, σύμφωνα με τους ορισμούς του ACCP/SCCM Consensus του 1992. Τα ζωτικά σημεία και η κλινική επανεκτίμηση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, καταγράφονταν μέχρι εξόδου από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή θανάτου.

## **Ορισμοί**

Οι ασθενείς της μελέτης διαγιγνώσκονταν με σήψη, εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια της σήψης όπως αυτά περιγράφηκαν ομόφωνα κατά τη συνάντηση ACCP/SCCM. Οι σηπτικοί ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 ομάδες (σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ), σύμφωνα με τους ορισμούς αυτούς. Η κατηγοριοποίηση των σηπτικών ασθενών ανάλογα με αυτούς τους ορισμούς, καταδεικνύει τη σοβαρότητα της σήψης. Η σοβαρότητα της πάθησης προσδιορίστηκε με το APACHE II σκορ. Η διάγνωση του MODS βασίστηκε στην λειτουργική, οργανική ανεπάρκεια δύο

ή περισσότερων ζωτικών οργάνων. Η βαρύτητα της δυσλειτουργίας των ζωτικών οργάνων, προσδιορίστηκε με το SOFA σκορ. Τέλος, οι ασθενείς διεγιγνώσκονταν ως φέροντες πολλαπλές εστίες λοίμωξης, όταν κατά την αρχική διάγνωση της σήψης, αναγνωριζόντουσαν περισσότερες των δύο εστιών λοίμωξης. Ο όρος θνητότητα αναφέρεται στην θνητότητα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

### **Δειγματοληψία**

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε μία αιμοληψία στις 09.00π.μ, μετά την εισαγωγή τους στην εντατική μονάδα και εντός των πρώτων 48ωρών μετά την έναρξη του σηπτικού επεισοδίου.

Τα δείγματα αφέθηκαν να πήξουν για 45-60 λεπτά και στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στους 3000rpm για 10 λεπτά. Οι μετρήσεις έγιναν αμέσως και όταν αυτό δεν ήταν δυνατό, ο ορός διατηρήθηκε στους -80°C και οι μετρήσεις έγιναν σε δεύτερο χρόνο. Η ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε μετά την πλήρη απόκρυψη των στοιχείων των δειγμάτων (ανωνυμοποίηση).

### **Δοκιμασίες**

Τα επίπεδα του ολικού IGF-I και της IGFBP-3 προσδιορίστηκαν με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο (Immuno-radiometric assay, IRMA), τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν διατίθενται στο εμπόριο από το Daiichi Radioisotope Lab, Tokyo και τα όρια των ανιχνεύσιμων τιμών στο ορό κυμαίνονται από 1 μέχρι 2.000ng/ml και 0.06-10.10μg/.ml αντίστοιχα. Ο συντελεστής διακύμανσης (coefficients of variation, CV) για την intra- and inter- ακρίβεια των αντιδραστηρίων ήταν 6.2% and 16.2% αντιστοίχως για τον IGF-I και 7.2% με 9.7% αντιστοίχως για την IGFBP-3. Η GH μετρήθηκε με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο (CIS-Bio International, Gif-sur-Yvette, France) (intra- and inter-assay CV<7%, με κατώτερη ανιχνεύσιμη τιμή την 0.08 ng/ml). Οι μετρήσεις των τιμών

της ολικής κορτιζόλης έγιναν με ραδιοανοσολογική μέθοδο με κατώτερο όριο ανιχνεύσιμης τιμής το 1 ng/ml και όρια τα 1-300 ng/ml. Η ινσουλίνη μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο με ανώτερο και κατώτερο όριο ανίχνευσης τα 400 και 2μU/ml, αντίστοιχα. Η θυροξίνη, η τριωδοθυρονίνη, η TSH μετρήθηκαν επίσης με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Τα φυσιολογικά όρια της θυροξίνης κυμαίνονται από 4.6 - 12 ug/dl και της τριωδοθυρονίνη 80 - 180 ng/dl. Μετρήθηκαν τα ολικά κλάσματα των T<sub>4</sub> και T<sub>3</sub>. Οι φυσιολογικές τιμές της TSH ήταν 0.5 - 4.8 μU/ml. Η ανίχνευση και ο προσδιορισμός της IL-6 στον ορό πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Quantikine με κατώτερο όριο ανίχνευσης τα 0.70pg/mL και συντελεστή διακύμανσης <5%. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (μg/ml) μετρήθηκε με τη νεφελομετρική μέθοδο. Οι τιμές της γλυκόζης και της αλβουμίνης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας κοινά αντιδραστήρια ρουτίνας.

## **Στατιστική ανάλυση των ευρημάτων και αποτελέσματα**

### **Μέθοδος**

Από τις διάφορες ποσοτικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, στην στατιστική ανάλυση που ακολουθεί, αναφέρονται οι οριακές τιμές των μετρήσεων που καταγράφηκαν (minimum, maximum) και οι διάμεσες τιμές τους (median values).

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήσαμε τη μη-παραμετρική μέθοδο Kruskal-Wallis, μέθοδο κατάλληλη για τη σύγκριση διάμεσων τιμών αποτελεσμάτων που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Όπου προέκυπταν σημαντικές στατιστικά διαφορές, διενεργούταν μετά-ανάλυση των δεδομένων (post-hoc σύγκριση) με το Mann-Whitney U τεστ.

Οι σχέσεις μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών, συγκρίθηκαν και μελετήθηκαν με το  $\chi^2$  τεστ

διορθωμένες κατά Yates. Η αξία του IGF-I και της IGFBP-3 και των λοιπών παραμέτρων, ως προγνωστικών παραγόντων αυξημένου κινδύνου θανάτου, μελετήθηκε με την AUC (Area Under the Curve) μέθοδο.

Ο συσχετισμός του IGF-I με τις λοιπές μεταβλητές έγινε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της απλής, γραμμικής παλινδρόμησης (simple linear regression analysis) για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά και οι τιμές του IGF-I μετατράπηκαν σε λογαριθμικές τιμές (lnIGF-I) για την διενέργεια της στατιστικής ανάλυσης.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της πολλαπλής, γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression analysis) προκειμένου να ξεχωρίσουμε τις τιμές εκείνες που σχετίζονται ανεξάρτητα με τον IGF-I. Στο μοντέλο αυτό μελετήθηκαν αποκλειστικά οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον lnIGF-I στην απλή, γραμμική, παλινδρόμηση. Τελικά, η ανάλυση σε στάδια (stepwise procedure) χρησιμοποιήθηκε για να διακρίνουμε ποια ή ποιες μεταβλητές ερμηνεύουν καλύτερα την υπόθεση της εργασίας αυτής, ότι ο IGF-1 και η IGFBP-3 σχετίζονται με το στάδιο της σήψης στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

Το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το SPSS, έκδοση νούμερο 10 και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p < 0,05$ .

## **Αποτελέσματα**

### **Χαρακτηριστικά των ασθενών**

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών και οι πληροφορίες

σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1(E)**.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που νοσηλεύτηκαν ήταν τα 49 έτη (18 έως 84) και των υγιών εθελοντών τα 50 έτη (20 έως 81). Το 68% των ασθενών που συμμετείχαν ήταν άρρενες. Μεταξύ των ασθενών, 44 έπασχαν από σήψη, 13 από σοβαρή σήψη και 50 από σηπτικό σοκ.

Το APACHE II score, ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με σηπτικό σοκ σε σύγκριση με εκείνους σε σήψη ενώ δεν είχε καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με σήψη και σοβαρή σήψη και στους ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ. Επίσης, οι ασθενείς που έπασχαν από σηπτικό σοκ είχαν σημαντικά υψηλότερο SOFA σκορ από εκείνους με σήψη ή σοβαρή σήψη ενώ οι πάσχοντες από σοβαρή σήψη είχαν σημαντικά υψηλότερο SOFA score συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με σήψη. Τέλος, οι ασθενείς με σηπτικό σοκ ή σοβαρή σήψη εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά MODS και θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς με απλή σήψη, χωρίς όμως οι άνωθι μεταβλητές να διαφέρουν ανάμεσα στις ομάδες σηπτικό σοκ-σοβαρή σήψη.

Μικροβιολογική λοίμωξη αποδείχθηκε στους 78 από τους 107 ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, ποσοστό δηλαδή 73%, ενώ στο 50% εξ αυτών απομονώθηκε Gram(+) μικροοργανισμός, στο 24% Gram(-) μικροοργανισμός και το 26% είχε προσβληθεί από μικτές λοιμώξεις.

Στον **Πίνακα 2(E)** φαίνονται οι εστίες λοίμωξης. Οι κυριότερες εστίες αρχικής λοίμωξης ήταν το αναπνευστικό και η κοιλία.

### **Συγκεντρώσεις GH**

Τα επίπεδα της GH παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3(E)**. Οι μέσες τιμές της GH στο σηπτικό σοκ ήταν στατιστικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές στη σήψη και στον υγιή πληθυσμό.

### Συγκεντρώσεις IGF-I και IGFBP-3

Τα επίπεδα των IGF-I και IGFBP-3 παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3(E)**. Τα αποτελέσματα και των δύο τιμών, μειώθηκαν σημαντικά στη σήψη και στη σοβαρή σήψη, έναντι της ομάδας ελέγχου και στους ασθενείς με σηπτικό σοκ έναντι των ασθενών με σήψη.

Στον **Πίνακα 4(E)**, παρουσιάζονται οι διάφορες μεταβλητές που συσχετίστηκαν σημαντικά με τον lnIGF-I στους σηπτικούς ασθενείς. Όπως προκύπτει από την ανάλυση, η τιμή του lnIGF-I σχετίζεται θετικά με την IGFBP-3 [**σχήμα 1(E)**], την αλβουμίνη [**σχήμα 1(E)**], την T<sub>3</sub>, και T<sub>4</sub> [**σχήμα 2(E)**] και αρνητικά με την ηλικία, τη σοβαρότητα της σήψης, την IL-6, την CRP και την κορτιζόλη [**σχήμα 2(E)**]. Από τη σύγκριση των της GH με τις τιμές του lnIGF-I, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση ( $p=0.089$ ).

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής, γραμμικής ανάλυσης, συνοψίζονται στον **Πίνακα 5(E)**. Όλες οι μεταβλητές που εμφάνισαν συσχετισμό με τον lnIGF-I [**Πίνακας 4(E)**], αποτέλεσαν τις ανεξάρτητες μεταβλητές για την πολλαπλή ανάλυση. Ο IGF-I σε αυτή την ανάλυση, φάνηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα τις τιμές της IGFBP-3 και της αλβουμίνης στο πλάσμα (μειωμένος στους ασθενείς με μειωμένες τιμές της IGFBP-3 και της αλβουμίνης) και με την κορτιζόλη (μειωμένος στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό). Η μεταβλητή της IGFBP-3 ( $R^2=0.423$ ) σε αυτό το μοντέλο, φάνηκε να είναι η τιμή που ερμηνεύει σε μεγαλύτερο ποσοστό την πτώση του IGF-I στη συστηματική κυκλοφορία ( $R^2=0.519$ ).

### Συγκεντρώσεις κορτιζόλης

Τα επίπεδα της κορτιζόλης ήταν στατιστικά υψηλότερα στους ασθενείς με σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ, σε σύγκριση με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν στους υγιείς εθελοντές, αλλά δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 3 διαφορετικών ομάδων των ασθενών της εντατικής.

### **Συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης**

Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης στον ορό ήταν αυξημένες στη σήψη, στη σοβαρή σήψη και το σηπτικό σοκ, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν διέφεραν μεταξύ των σηπτικών ασθενών. Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης δεν εμφάνισαν συσχέτιση με τον lnIGF-I.

### **Συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών**

Οι T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> και η TSH μειώθηκαν στους ασθενείς με σήψη σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές και σημείωσαν περαιτέρω μείωση στους ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ, σε σχέση με τους ασθενείς με σήψη [Πίνακας 3(E)].

### **Συγκεντρώσεις αλβουμίνης και φλεγμονωδών δεικτών**

Τα επίπεδα της αλβουμίνης μειώθηκαν κατά τη σήψη και τη σοβαρή σήψη, σε σχέση με τα επίπεδα της αλβουμίνης στον ορό υγιών εθελοντών και μειώθηκαν περαιτέρω στο σηπτικό σοκ. Η IL-6 ήταν σταθερά αυξημένη στους ασθενείς με σήψη (σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό), και παρουσίασε εντονότερη αύξηση κατά τη σοβαρή σήψη και στο σηπτικό σοκ. Η CRP ήταν αυξημένη στη σήψη και τη σοβαρή σήψη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και αυξήθηκε περαιτέρω κατά το σηπτικό σοκ [Πίνακας 3(E)].

Στον Πίνακα 4(E), περιγράφονται οι στατιστικά σημαντικές σχέσεις των διάφορων μεταβλητών και τιμών με το λογάριθμο του IGF-I, (lnIGF-I) σε όλο το δείγμα των ασθενών και των υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής, παλίνδρομης ανάλυσης, συνοψίζονται στον Πίνακα 5(E).

### **IGF-I, IGFBP-3 και τελικό αποτέλεσμα**

Στον Πίνακα 2(E), φαίνεται η θνητότητα από σήψη σε καθεμία από τις τρεις κατηγορίες των σηπτικών ασθενών. Υπολογίσαμε τις μεταβλητές εκείνες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο

θανάτου στη ΜΕΘ στους σηπτικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα αναγράφονται στον **Πίνακα 6(E)**.

Οι παράγοντες που φαίνεται να έχουν τη μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ είναι η IL-6, το SOFA score, η T<sub>3</sub>, η T<sub>4</sub> και η αλβουμίνη. Τα παραπάνω αποτελέσματα προέκυψαν από τη χρήση καμπυλών AUC. Το εμβαδό κάτω από την καμπύλη στην IL-6 ήταν ίσο με 0.79 (95% confidence interval [CI], 0.70-0.88), στο SOFA score με 0.78 (CI, 0.69-0.87), στην T<sub>3</sub> με 0.77 (CI, 0.67-0.87), στην T<sub>4</sub> με 0.75 (CI, 0.65-0.85), και στην αλβουμίνη με 0.70 (CI, 0.59-0.81). Η προγνωστική ισχύς των IGF-I και IGFBP-3 σύμφωνα με τις AUCs ήταν 0.63 (CI, 0.52-0.75) και 0.68 (CI, 0.57-0.79) αντιστοίχως.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην περιγραφική, προοπτική αυτή μελέτη, μελετήσαμε τις μεταβολές του GH/ IGF-I άξονα στην εντατική θεραπεία, σε ενήλικες ασθενείς που έπασχαν από σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ και βρισκότουσαν στην οξεία φάση της νοσηλείας τους.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης μας ήταν:

- 1) Οι συγκεντρώσεις των IGF-I και IGFBP-3 ήταν ελαττωμένες σε όλους τους ασθενείς με σήψη και σοβαρή σήψη και μειώθηκαν περαιτέρω κατά το σηπτικό σοκ
- 2) Ο IGF-I σχετίστηκε θετικά με την IGFBP-3, την αλβουμίνη, την T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> και αρνητικά με την κορτιζόλη, την ηλικία, τη βαρύτητα της σήψης, την CRP και την IL-6
- 3) Τα επίπεδα του IGF-I στον ορό συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τις τιμές της IGFBP-3 και της αλβουμίνης (χαμηλότερα σε ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα IGFBP-3 και αλβουμίνης) και με την κορτιζόλη (χαμηλότερα σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης) με την IGFBP-3 να ερμηνεύει το μεγαλύτερο ποσοστό της πτώσης της συγκέντρωσης του IGF-I
- 4) Οι συγκεντρώσεις της GH δεν συσχετίστηκαν με τα επίπεδα του IGF-I και τη θνητότητα και
- 5) Ο IGF-I και η IGFBP-3 παρόλο που εμφάνισαν τάση συσχετισμού με την αυξημένη θνητότητα στην εντατική, δεν αποδείχτηκαν στατιστικά σημαντικοί δείκτες, ενώ οι IL-6, SOFA score, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> και αλβουμίνη, αποτέλεσαν ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες της θνητότητας.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται για πρώτη φορά η προσπάθεια ερμηνείας των μεταβολών του σωματοτροπικού άξονα σε ένα μεγάλο, καλά επιλεγμένο πληθυσμό σηπτικών ασθενών που νοσηλεύτηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και χωρίστηκε σε 3 γκρουπ, ανάλογα με τη βαρύτητα της σήψης. Τα ευρήματά μας, (πτώση του IGF-I και της IGFBP-3 κατά το σηπτικό σοκ σε σύγκριση με τη σήψη), έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης των Schuetz και συνεργατών (2009) και πιθανώς λόγω περιορισμένου δείγματος σηπτικών ασθενών, δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν την πτώση των εν λόγω παραμέτρων με τη βαρύτητα της σήψης. Επίσης, στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις των IGF-I και IGFBP-3 δεν αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της θνητότητας στην εντατική, ενώ στη μελέτη μας, οι δύο αυτοί παράμετροι συσχετίστηκαν με το αρνητικό αποτέλεσμα στην εντατική. Τα αποτελέσματά μας αυτά είναι σε ομοφωνία με τα αποτελέσματα των De Groof και συνεργατών (2002), που διαπίστωσαν ότι το ολικό και ελεύθερο κλάσμα του IGF-I σχετίζεται με τη θνητότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς που νόσησαν από σηπτικό σοκ από μηνιγγιτιδίοκοκκο.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, η έκκριση της GH είναι καθοριστικής αξίας για την έκκριση και συγκέντρωση του IGF-I στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ ο τελευταίος ασκεί κατασταλτική δράση ως προς την έκκριση της GH. Στην οξεία σοβαρή πάθηση αυτή η σχέση διαταράσσεται, σε βαθμό που πλέον οι τιμές της GH δεν σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις του IGF-I, και αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη με την απουσία συσχέτισης των δύο παραμέτρων. Εξάλλου, στην παρούσα μελέτη, οι τιμές της GH που βρέθηκαν κατά τα άλλα υψηλές κατά το σηπτικό σοκ, δεν συσχετίστηκαν με τη θνητότητα, εύρημα το οποίο είχε διαπιστωθεί και από άλλους μελετητές στο παρελθόν (Ross ,και συνεργάτες 1999, Fryan και συνεργάτες, 1984, Gianotti και συνεργάτες,1998). Ωστόσο, οι Schuetz και συνεργάτες (2009), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις της GH σχετίζονται με υψηλή θνητότητα κατά τη σήψη και ότι θα μπορούσαν να

αποτελέσουν προγνωστικό παράγοντα στην εντατική για αρνητικό αποτέλεσμα. Παρόμοιο ήταν και το συμπέρασμα των De Groof και συνεργάτες (2002), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις της GH σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, δεν προέβησαν όμως στη διαπίστωση ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν προγνωστικός παράγοντας υψηλής θνητότητας στο σηπτικό σοκ. Κατά την προσωπική μας άποψη, οι διαφορές στην μεθοδολογία των κλινικών μελετών και στους πληθυσμούς, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα, αλλά μια άλλη παρατήρηση είναι ότι οι συγκεντρώσεις της GH εμφανίζουν έντονες διακυμάνσεις μέσα στο 24ωρο, κάτι που παρατηρείται και κατά την οξεία, σοβαρή νόσο και έτσι μεμονωμένες συγκεντρώσεις της GH, δεν θα μπορούσαν να αποτελέσουν αξιόπιστο δείκτη της θνητότητας στην εντατική. Η σωστή ενδοκρινολογική προσέγγιση του συγκεκριμένου ζητήματος, θα ήταν οι συνεχείς μετρήσεις της GH και η χρήση μαθηματικών μοντέλων αποσυνέλιξης προκειμένου να περιγραφεί επακριβώς ο ουλτραδιανός ρυθμός της έκκρισης της GH. Όμως, κάτι τέτοιο, με τις υπάρχουσες εργαστηριακές δυνατότητες σήμερα είναι ανέφικτο λόγω πολυπλοκότητας της μεθόδου και έλλειψης αυτοματοποιημένων μηχανισμών λήψης συνεχόμενων δειγμάτων.

Πλήθος εργασιών έχει εκπονηθεί προκειμένου να ερμηνευτεί το φαινόμενο της διαταραχής του σωματοτροπικού άξονα στην εντατική θεραπεία. Η θεωρία της επίκτητης αντίστασης στη δράση της GH αποτελεί σήμερα την επικρατέστερη άποψη. Όπως έδειξαν ανεξάρτητα οι Lang και συνεργάτες, 1999, 2003, 2004, Defalque, και συνεργάτες 1999, Wang και συνεργάτες, 2002 και Briand και συνεργάτες, 2000 κατά την πειραματική σήψη σε τρωκτικά και θηλαστικά μετά την έγχυση ενδοτοξίνης, παρατηρείται μείωση της μεταγραφής του γονιδίου του υποδοχέα της GH, με αποτέλεσμα την ποσοτική του μείωση και την εμφάνιση του φαινομένου της αντίστασης στη δράση της GH. Το φαινόμενο της αντίστασης στη δράση της GH, μπορεί να λάβει χώρα στο επίπεδο του υποδοχέα αλλά και στο μετασυναπτικό χώρο. Πράγματι, πρόσφατα (2007), οι Yu Chen και συνεργάτες, παρατήρησαν ότι μετά την έγχυση LPS ενδοτοξίνης σε τρωκτικά, μειώθηκε η ηπατική

σύνθεση του IGF-I μέσω της παρεμπόδισης της φωσφορυλίωσης του σήματος των JAK/STAT5. Το σύμπλεγμα αυτό πρόκειται για μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη τυροσίνης-κινάσης, που συνδέεται με τον ηπατικό υποδοχέα της GH και εν συνεχεία σηματοδοτούν την έναρξη της ηπατικής σύνθεσης του IGF-I. Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, στην ίδια εργασία, όταν χορηγήθηκε GH, παρατηρήθηκε αύξηση της ηπατικής έκφρασης του γονιδίου των προφλεγμονώδων παραγόντων, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει την αύξηση της θνητότητας των ασθενών του Takala από ανεξέλεγκτες λοιμώξεις. Εξάλλου, οι Wang και συνεργάτες, διαπίστωσαν ότι η έγχυση ενδοτοξίνης προκαλεί την αύξηση των SOCS πρωτεϊνών οι οποίες προκαλούν επίσης αντίσταση στη GH. Η έγχυση ενδοτοξίνης σε υγιείς εθελοντές (Lang και συνεργάτες, 1997), έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση IL-6 και TNF- $\alpha$  στη συστηματική κυκλοφορία μετά από 20 λεπτά και την επακόλουθη μείωση της συγκέντρωσης του IGF-I. Ως αποτέλεσμα, ελαττώνεται η έκφραση και παραγωγή της IGFBP-3 και κατ' επέκταση του συμπλέγματός της με τον IGF-I στην κυκλοφορία. Μειωμένες συγκεντρώσεις του IGF-I και της IGFBP-3 περιγράφηκαν επίσης σε παιδιατρικούς ασθενείς από τους Joosten και συνεργάτες το 2000 και διατυπώθηκε η θεωρία συσχέτισής των με τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος. Τέλος, ένας ακόμη παράγοντας που απομονώθηκε ως δυνητικός υπαίτιος της μείωσης της IGFBP-3 είναι η αυξημένη σε συγκέντρωση πρωτεάση της IGFBP-3, η οποία βρέθηκε να είναι ελαττωμένη στους ασθενείς που επέζησαν σε σύγκριση με τους ασθενείς που απεβίωσαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας (Timmins και συνεργάτες, 1996). Οι αλλαγές αυτές του σωματοτροπικού άξονα που παρατηρούνται στους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας, ενδεχομένως να αποτελούν κομμάτι μιας καλώς ενορχηστρωμένης διαδικασίας που σκοπό έχει την αναβολή των αναβολικών διεργασιών προς όφελος της εξασφάλισης των αυξημένων ενεργειακών αναγκών. Παρόλ' αυτά όμως, όπως έγινε σαφές, δεν υπάρχει ομοφωνία στην βιβλιογραφία κατά πόσο το φαινόμενο αυτό αποτελεί αποκλειστικά μια προσαρμοστική διεργασία ή αν αντικατοπτρίζει μέρος των καταστροφικών συνεπειών της υπερβολικής ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος.

Στην εργασία μας, τα χαμηλά επίπεδα του IGF-I συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τις χαμηλές συγκεντρώσεις της IGFBP-3 και της αλβουμίνης και με τις υψηλές συγκεντρώσεις της κορτιζόλης. Οι τιμές της IGFBP-3, αποτέλεσαν τον καθοριστικότερο παράγοντα ερμηνείας του στατιστικού μας μοντέλου. Οι Firth και Baxter στο παρελθόν, περιέγραψαν τη δομή του κυκλοφορούντος συμπλέγματος της IGFBP-3 και IGF-I στη συστηματική κυκλοφορία, το οποίο χαρακτηρίζεται από την πρόσδεσή του σε μία γλυκοπρωτεϊνική μονάδα, την επονομαζόμενη acid-labile unit. Ο IGF-I κυκλοφορεί στον ενδαγγειακό χώρο, προσδεδεμένος σε ποσοστό >85% στην IGFBP-3. Ωστόσο, οι παράγοντες που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των δύο μορίων, δεν είναι πάντα κοινές, με αποτέλεσμα, πτώση του IGF-I να μην συνεπάγεται απαραίτητα και πτώση της IGFBP-3 και αντίστροφα και η μεταξύ τους σχέση επηρεάζεται και από την ηλικία. Επίσης, ο IGF-I είναι πιο ευαίσθητος στις μεταβολές της GH από την IGFBP-3 (Guistina και Veldhuis, 1998). Εξάλλου, φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις της IGFBP-3, δεν εξαρτώνται μόνον από την GH, αλλά και από τις συγκεντρώσεις του IGF-I (Guistina και Veldhuis 1998, Firth και συνεργάτες, 2002). Παρόλ' αυτά, η σχέση των IGF-I και IGFBP-3 είναι ισχυρή στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις και όπως φαίνεται από τα αποτελέσματά μας, παραμένει ισχυρή και κατά την οξεία φάση της σήψης, της σοβαρής σήψης και του σηπτικού σοκ.

Η υποαλβουμιναιμία διαπιστώθηκε να έχει ασθενή αλλά ανεξάρτητη προγνωστική αξία των χαμηλών τιμών του IGF-I στη μελέτη μας. Ως γνωστό, η υποαλβουμιναιμία αποτελεί σταθερό εύρημα στη σήψη και στη σοβαρή ασθένεια που παρατηρείται από τις πρώτες ώρες, ενώ πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία του φαινομένου (μειωμένη παραγωγή, αυξημένη εξαγγείωση, αυξημένη κάθαρση, αυξημένη πρωτεόλυση, Tamion, 2010, Ballmer και συνεργάτες, 2001, Holland και συνεργάτες, 2001, Vincent και συνεργάτες, 2003). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλβουμίνης είναι 15-19 ημέρες (Tamion, 2010) κι έτσι, η μειωμένη παραγωγή της από το ήπαρ δεν μπορεί να αποτελεί το μοναδικό παράγοντα των ελαττωμένων συγκεντρώσεων της αλβουμίνης κατά την οξεία, σοβαρή πάθηση. Η αυξημένη εξαγγείωση της αλβουμίνης και η αυξημένη

πρωτεύουσή της (Ballmer και συνεργάτες, 2001, Holland και συνεργάτες, 2001, Vincent και συνεργάτες, 2003) αποτελούν σήμερα τις επικρατέστερες θεωρίες ερμηνείας του φαινομένου. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν στοιχεία που να καταδεικνύουν την πρόσδεση του IGF-I στην αλβουμίνη, αλλά τα αποτελέσματα της εργασίας μας υποδηλώνουν ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των δύο παραμέτρων που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις των γλυκοκορτικοειδών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία του σωματοτροπικού άξονα ενώ ισχύει και το αντίθετο (Guistina και Veldhuis, 1998). Πράγματι, όπως παρατηρήθηκε στα ανώτερα θηλαστικά και στους ανθρώπους (Guistina και Veldhuis, 1998), ο βασικός εκκριτικός ρυθμός της GH, εξαρτάται μεταξύ άλλων και από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις των στεροειδών. Εξάλλου, ο GH/ IGF-I άξονας, φαίνεται να είναι σημαντικός συντελεστής του περιφερικού μεταβολισμού των γλυκοκορτικοειδών, μέσω της δράσης του επί του ενζύμου 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11beta-HSD1), το οποίο μετατρέπει την ανενεργό κορτιζόνη στην ενεργό κορτιζόλη στους περιφερικούς ιστούς (Agha και συνεργάτες, 2007). Στην εργασία μας, ο IGF-I εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της κορτιζόλης [**Σχήμα 2(E)**]. Αρνητική συσχέτιση του IGF-I με την κορτιζόλη προέκυψε και σε άλλες εργασίες στην εντατική θεραπεία (Tschop και συνεργάτες, 2000 και των Li και συνεργάτες, 1997). Πράγματι, σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH, παρατηρήθηκε ότι μετά από 6 μήνες θεραπείας με rhGH, οι συγκεντρώσεις της Cortisol Binding Globulin (CBG) ελαττώθηκαν κατά 30% και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση με τον IGF-I (Tschop και συνεργάτες, 2000). Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα σήψης σε αρουραίους, βρέθηκε ότι η χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών RU-486, απέτρεψε πλήρως ή άμβλυνε την πτώση των συγκεντρώσεων του IGF-I στο πλάσμα, στο ήπαρ, στους νεφρούς και στους σκελετικούς μύες κατά την πρόκληση της σήψης.

## **Συμπέρασμα**

Στους ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονται στην εντατική θεραπεία με σήψη, σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ, ο σωματοτροπικός άξονας εμφανίζει σοβαρές διαταραχές. Τα επίπεδα των IGF-I και IGFBP-3 ελαττώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που έπασχαν από σήψη και σοβαρή σήψη σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές και ελαττώθηκαν περαιτέρω κατά το σηπτικό σοκ. Τα επίπεδα της GH δεν εμφάνισαν καμία συσχέτιση με τα επίπεδα του IGF-I και τη θνητότητα στην εντατική. Τα επίπεδα του IGF-I συσχετίστηκαν θετικά με την IGFBP-3 και την αλβουμίνη και αρνητικά με την κορτιζόλη, με την IGFBP-3 να ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό των παρατηρούμενων μεταβολών στη συγκέντρωση του IGF-I. Παρόλα αυτά, οι υποκείμενοι υπεύθυνοι μηχανισμοί των διαταραχών του σωματοτροπικού άξονα κατά τη σήψη παραμένουν αδιευκρίνιστοι και μεγαλύτερες μελέτες όπου θα περιγράφεται ο παλμικός ρυθμός της έκκρισης της GH, καθώς και παθοφυσιολογικές μελέτες χρειάζονται προκειμένου να προσδιοριστούν οι αιτιολογικοί συσχετισμοί των διάφορων παραμέτρων που εμπλέκονται στην εμφάνιση του φαινομένου.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1(Ε).** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών της ΜΕΘ και υγιούς πληθυσμού<sup>α</sup>

Μεταβλητή	Ομάδα Ελέγχου n=29	Σήψη n=44	Σοβαρή Σήψη n=13	Σηπτικό Σοκ n=50	p <sup>β</sup>
Ηλικία, έτη	50 (20-81)	48 (18-74)	47 (20-73)	52 (18-84)	0.4
Φύλο, άνδρες/γυναίκες	16/13	30/14	9/4	34/16	
Ημέρες στην Εντατική	—	3 (1-9)	4 (1-12)	4 (1-11)	0.7
APACHE II score	—	19 (5-32)	21 (10-33)	22 (6-42) <sup>γ</sup>	0.017
SOFA score	—	3 (0-6)	10 (4-13) <sup>δ</sup>	11 (7-21) <sup>δ</sup>	<0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	—	251 (69-600)	192 (86-290) <sup>γ</sup>	174 (50-453) <sup>δ</sup>	0.002
MODS, ναι/όχι(%) <sup>ζ</sup>	—	0/44 (0)	9/4 (69) <sup>δ</sup>	44/6 (88) <sup>δ</sup>	
Νεφρά		0	5	28	
Πνεύμονας		0	6	15	
Ήπαρ		0	0	50	
Καρδιαγγειακό		0	5	23	
Αιματολογικό		0	4	19	
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα					
Θνητότητα θάνατοι /επιζήσαντες%	—	3/41 (7)	7/6 (54) <sup>δ</sup>	35/15 (70) <sup>δ</sup>	

APACHE II score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score, MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

<sup>α</sup>Τα δεδομένα αναφέρονται στις διάμεσες και οριακές τιμές; <sup>β</sup>Kruskal-Wallis ανάλυση, <sup>γ</sup>στατιστικά σημαντικό σε σχέση με ασθενείς με σήψη (p < 0.05) <sup>δ</sup> στατιστικά σημαντικό σε σχέση με ασθενείς με σήψη (p < 0.01).

*ΠΙΝΑΚΑΣ 2(Ε): Εστίες Λοίμωξης των ασθενών της ΜΕΘ*

<b>ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ</b>	<b>ΣΗΨΗ</b>	<b>ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ</b>	<b>ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΟΚ</b>
	<b>n=44</b>	<b>n=13</b>	<b>n=50</b>
	26	8	29
<b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ</b>			
<b>ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ</b>	8	4	17
<b>ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ</b>	2	0	4
<b>ΠΑΡΑΡΙΝΟΚΟΛΠΙΤΙΔΑ</b>	5	1	6
<b>ΑΠΟ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ</b>	5	1	3
<b>ΓΡΑΜΜΗΣ</b>			
<b>ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b>	6	1	3
<b>ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ</b>	4	1	4
<b>ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ</b>	2	1	2
<b>ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΤΙΔΑ</b>	1	0	4
<b>ΠΑΡΟΞΥΣΜΟΣ ΧΑΠ</b>	3	0	1
<b>ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΕΣΤΙΕΣ</b>	8	3	18

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3(Ε).** IGF-I, IGFBP-3 και άλλα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς της ΜΕΘ και στον υγιή πληθυσμό <sup>α</sup>

Μεταβλητή	Ομάδα Ελέγχου n=29	Σήψη n=44	Σοβαρή Σήψη n=13	Σηπτικό Σοκ n=50	p <sup>β</sup>
IGF-I, ng/mL	185 (52-315)	71 (5-345) <sup>γ</sup>	118 (1-240) <sup>γ</sup>	59 (4-185) <sup>γ,δ</sup>	<0.001
IGF-BP- 3, μg/mL	3.1 (2.1-4)	1.9 (0.4-3.9) <sup>γ</sup>	1.6 (0.4-3.3) <sup>γ</sup>	1.2 (0.5-4.8) <sup>γ,δ</sup>	<0.001
GH, ng/mL	0.6 (0.2-22.8)	1.1 (0.3-11.2)	2.0 (0.1-40.1)	2.5 (0.2-40.6) <sup>γ,ε</sup>	0.014
Κορτιζόλη, ng/mL	11.5 (6.0-24.0)	15.4 (4.0- 88.7) <sup>γ</sup>	14.0 (5.0-24)	16 (4.0-72.6) <sup>γ</sup>	0.047
Ινσουλίνη, μU/mL	16 (7-70)	32 (5-163) <sup>γ</sup>	33 (21-123) <sup>γ</sup>	21 (2-400) <sup>γ</sup>	0.006
T <sub>3</sub> , ng/dL	120 (99-172)	34 (11-94) <sup>γ</sup>	18 (8-28) <sup>γ,ε</sup>	20 (1-53) <sup>γ,ε</sup>	<0.001
T <sub>4</sub> ,ug/dL	9.5 (7.1-12.0)	5.3 (1.2-8.6) <sup>γ</sup>	2.7 (1.4-4.9) <sup>γ,ε</sup>	3.5 (0.4-7.7) <sup>γ,ε</sup>	<0.001
TSH, μU/mL	1.7 (0.6-4.7)	0.7 (0.1-5.6) <sup>γ</sup>	0.3 (0.1-2.4) <sup>γ</sup>	0.3 (0.1-1.1) <sup>γ,δ</sup>	<0.001
IL-6, pg/mL	2 (1-6)	112 (9-366) <sup>γ</sup>	587 (44-7100) <sup>γ,ε</sup>	634 (58-9850) <sup>γ,ε</sup>	<0.001
CRP, μg/mL	2.3 (0.4-6.9)	120.5 (4.8- 362.6) <sup>γ</sup>	136.3 (23.7- 314.1) <sup>γ</sup>	177.4 (42.7- 378.8) <sup>γ,δ</sup>	<0.001
Γλυκόζη, mg/dL	86 (65-134)	127 (87-322) <sup>γ</sup>	156 (92-375) <sup>γ</sup>	140 (45-373) <sup>γ</sup>	0.001
Αλβουμίνη, g/dL	4.5 (4.0-5.0)	2.6 (1.6-3.7) <sup>γ</sup>	2.5 (1.7-3.4) <sup>γ</sup>	2.2 (1.2-3.6) <sup>γ,δ</sup>	<0.001

<sup>α</sup> Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν διάμεσες και οριακές τιμές,

<sup>β</sup> Kruskal-Wallis ανάλυση, <sup>γ</sup> στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p < 0.01),

<sup>δ</sup> στατιστικά σημαντικό σε σχέση με τους ασθενείς με σήψη (p < 0.05),

<sup>ε</sup> στατιστικά σημαντικό σε σχέση με τους ασθενείς με σήψη (p < 0.01).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4(E):** Απλή, γραμμική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του IGF-I<sup>a</sup>

<b>Ανεξάρτητη Μεταβλητή</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>IGFBP-3, µg/mL</b>	0.337	0.030	0.728	<0.001
<b>Αλβουμίνη, g/dL</b>	0.264	0.048	0.490	<0.001
<b>Ηλικία, έτη</b>	-0.011	0.002	0.464	<0.001
<b>T<sub>3</sub>, ng/dL</b>	0.004	0.001	0.436	<0.001
<b>IL-6, pg/mL</b>	-0.003	0.001	0.400	<0.001
<b>Βαρύτητα σήψης</b>  (controls = 0, σήψη =1,  σοβαρή σήψη= 2, σηπτικό  σοκ = 3)	-0.153	0.034	0.390	<0.001
<b>T<sub>4</sub>, ng/dL</b>	0.005	0.015	0.303	0.001
<b>CRP, µg/mL</b>	-0.001	0.001	0.272	0.008
<b>Κορτιζόλη, ng/mL</b>	-0.009	0.004	0.230	0.014

B, parameter estimate; SE: standard error.

<sup>a</sup>πραγματοποιήθηκε μετατροπή του IGF-I στη λογαριθμική μορφή του

*r*: correlation coefficient

**ΠΙΝΑΚΑ 5(E): Πολλλαπλή, γραμμική, παλίνδρομη ανάλυση των συγκεντρώσεων του IGF-I<sup>a</sup>**

Model 1 (R<sup>2</sup> = 0.423)

Model 2 (R<sup>2</sup> = 0.487)

Model 3 (R<sup>2</sup> = 0.519)

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>PC</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>PC</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>PC</b>
<b>Constant</b>	2.898	<0.001	–	2.006	<0.001	–	2.391	<0.001	–
<b>IGFBP- 3</b>	0.726	<0.001	0.650	0.619	<0.001	0.554	0.608	<0.001	0.545
<b>Αλβουμίνη</b>			0.335 <sup>β</sup>	0.446	0.005	0.272	0.397	0.01	0.242
<b>Κορτιζόλη</b>			-0.282 <sup>γ</sup>			-0.247 <sup>γ</sup>	-0.014	0.04	-0.180
<b>Βαρύτητα σήψης</b>			-0.041			0.035			0.020
<b>IL-6</b>			-0.040			-0.031			-0.022
<b>Ηλικία</b>			-0.050			-0.001			0.054
<b>T<sub>3</sub></b>			0.095			-0.024			-0.020
<b>T<sub>4</sub></b>			-0.049			-0.125			-0.116
<b>CRP</b>			-0.152			0.005			16

R<sup>2</sup>, total variance explained by the model; B, parameter estimate; PC, partial correlation.

<sup>a</sup>Η επιλογή των μεταβλητών αυτού του μοντέλου έγινε με τη *forward stepwise procedure*. Μόνον η IGFBP-3, η αλβουμίνη και η κορτιζόλη συμπλήρωσαν τα κριτήρια ( $p < 0.05$ ) ερμηνείας του μοντέλου.

Πραγματοποιήθηκε μετατροπή του IGF-I στη λογαριθμική μορφή του, <sup>β</sup> $p < 0.01$ , <sup>γ</sup> $p < 0.05$ .

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6(E):** Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους σηπτικούς ασθενείς<sup>α</sup>

Μεταβλητή	Επιβιώσαντες n=62	Αποβιώσαντες n=45	p <sup>β</sup>
IGF-I, ng/mL	73 (5-345)	59 (1-200)	0,120
IGFBP-3, μg/mL	1.8 (0.4-4.8)	1.2 (0.4-3.1)	0,168
Αλβουμίνη, g/dL	2.6 (1.3-3.7)	2.1 (1.2-3.5)	0,0120
IL-6, pg/mL	159 (9-2650)	823 (88-9850)	<0.001
T <sub>3</sub> , ng/dL	33 (8-94)	18 (1-61)	<0.001
T <sub>4</sub> , ng/dL	4.8 (1.2-8.6)	3.4 (0.4-6.9)	<0.001
TSH, μU/mL	0.6 (0.1-5.6)	0.2 (0.1-1.1)	0.091
Γλυκόζη, mg/dL	127 (87-256)	160 (45-375)	<0,085
Ηλικία, έτη	47 (18-84)	64 (20-82)	0.005
APACHE II score	20 (5-31)	22 (6-42)	1
SOFA score	5 (0-15)	10 (1-21)	<0.001

<sup>α</sup>Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν διάμεσες και οριακές τιμές <sup>β</sup>Προσαρμοσμένες στην ηλικία p τιμές

## ΛΕΖΑΝΤΕΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

**Εικόνα 1(E):** Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) και των επιπέδων της Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGF BP-3) (*άνω διάγραμμα*,  $r^2 = 0.530$ ,  $p = <0.001$ ) και των επιπέδων αλβουμίνης (*κάτω διάγραμμα*  $r^2 = 0.240$ ,  $p < 0.001$ ). Οι τιμές των IGF BP-3 και της αλβουμίνης εμφάνισαν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του IGF-I.

**Εικόνα 2(E):** Συσχέτιση των επιπέδων του Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) και των επιπέδων της κορτιζόλης (*άνω διάγραμμα*,  $r^2 = 0.053$ ,  $p = 0.014$ ) και της τριωδοθυρονίνης, (*κάτω διάγραμμα*  $r^2 = 0.190$ ,  $p < 0.001$ ). Η τιμές του IGF-I εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με την κορτιζόλη και θετική με την τριωδοθυρονίνη.

Figure 1

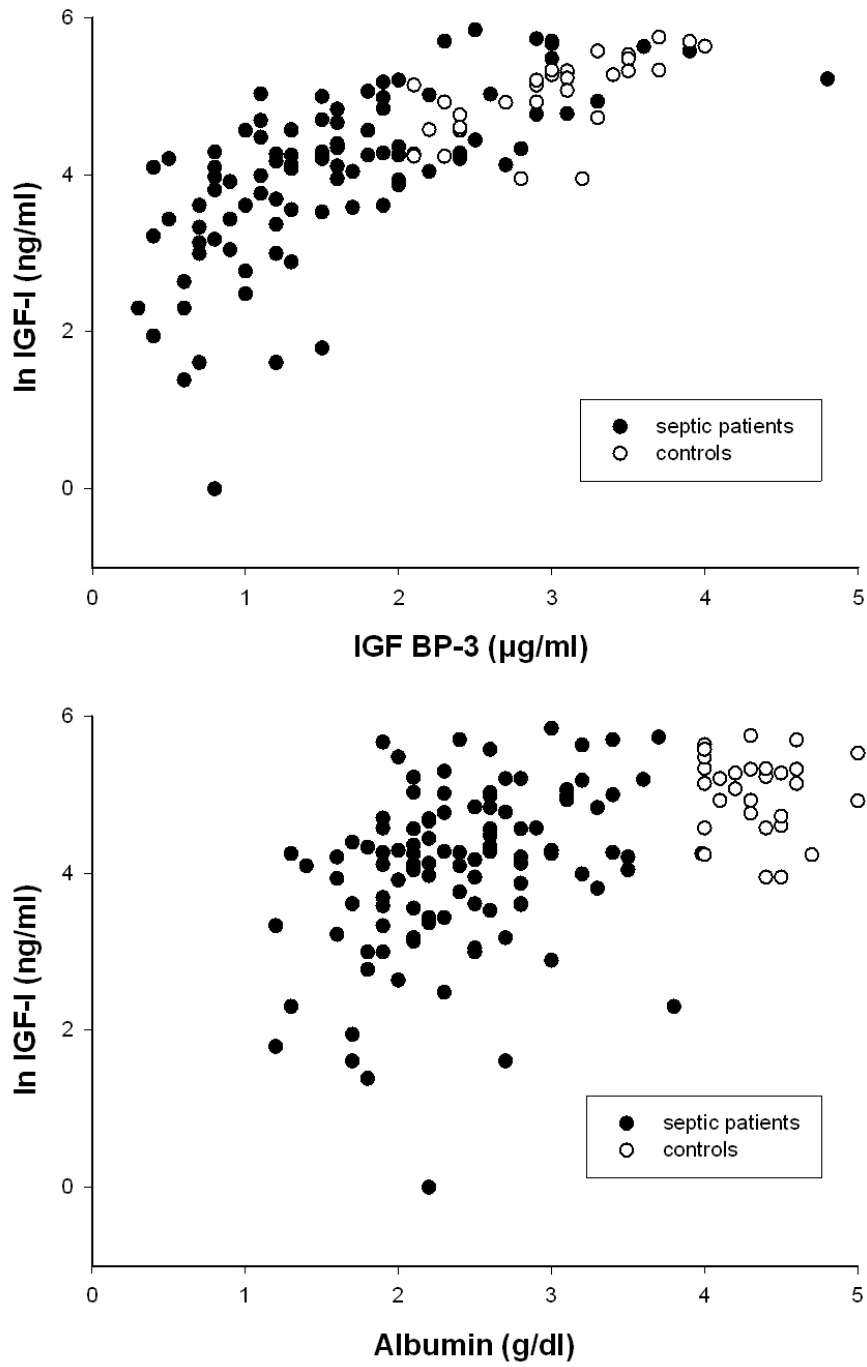
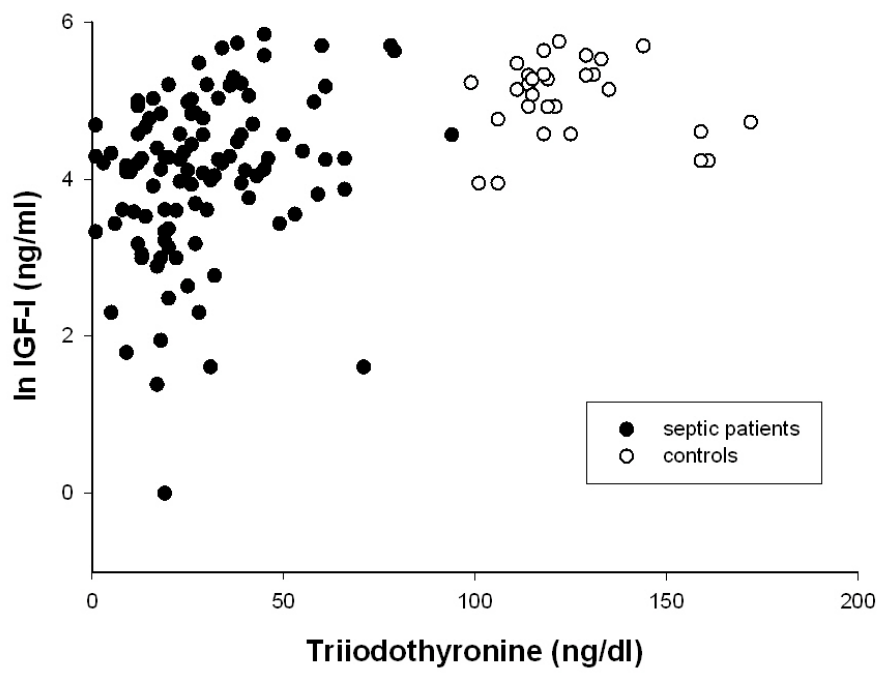
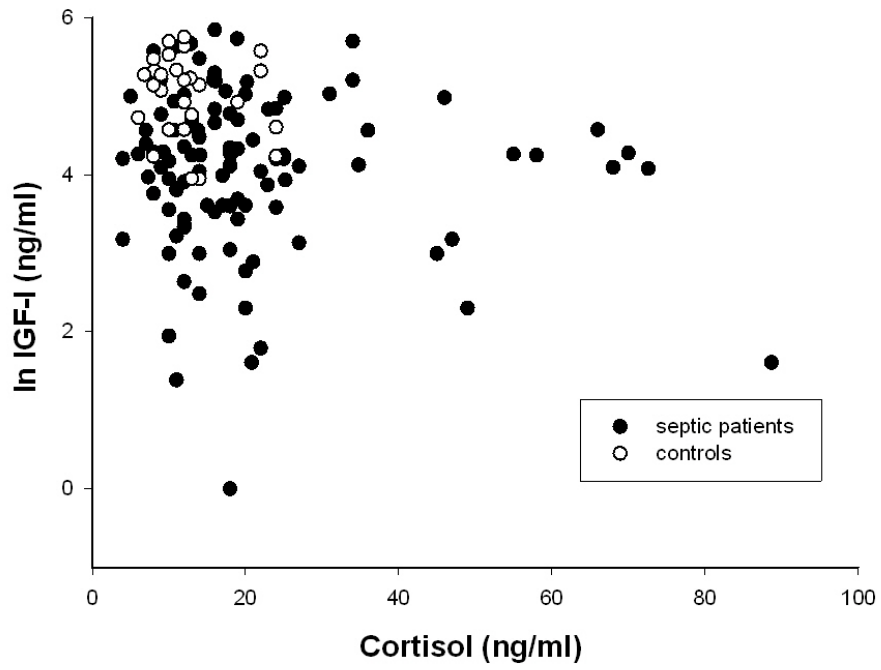


Figure 2



## Insulin-like Growth Factor I and its Binding Protein 3 in sepsis

Chrysoula Papastathi<sup>1</sup>, Antonis Mavrommatis<sup>2</sup>, Spyros Mentzelopoulos<sup>1</sup>, Evangelia Konstandelou<sup>3</sup>, Maria Alevizaki<sup>4</sup>, Spyros Zakynthinos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Critical Care Medicine and Pulmonary Diseases, Medical School of Athens University, Evaggelismos Hospital, Athens, Greece. <sup>2</sup>Department of Critical Care and <sup>3</sup>Hormone Laboratory, General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece; and <sup>4</sup>Endocrine Unit, Department of Medical Therapeutics, Athens University School of Medicine, Alexandra Hospital, Athens, Greece

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the Growth Hormone (GH)/Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) axis and identify the factors that determine IGF-I levels in adult septic patients of variable severity, i.e., with sepsis, severe sepsis or septic shock, in the acute phase of disease.

**Design:** Prospective study comparing septic patients treated in a general intensive care unit and healthy volunteers.

**Methods:** In 107 consecutive septic patients (44 with sepsis, 13 with severe sepsis, and 50 with septic shock), GH, IGF-I, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3), insulin, cortisol, albumin, thyroid hormones, C-reactive protein and interleukin-6 serum levels were measured once within 48 hrs after onset of a septic episode. Twenty-nine healthy volunteers served as controls.

**Results:** IGF-I and IGFBP-3 levels were decreased in patients with sepsis and severe sepsis (versus controls), decreasing further in patients with septic shock (versus sepsis). IGF-I levels were positively related to IGFBP-3, albumin, triiodothyronine and thyroxine, and inversely related to cortisol, sepsis severity, C-reactive protein, interleukin-6 and age. In multiple regression analysis,

IGF-I levels were independently related to IGFBP-3 and albumin (lower in patients with decreased IGFBP-3 and albumin levels) ( $p < 0.001$  and  $p = 0.01$ , respectively), and cortisol (lower in patients with increased cortisol levels) ( $p = 0.04$ ). IGFBP-3 accounted for most of the variance explained by the model ( $R^2 = 0.519$ ). GH levels were not related to IGF-I levels or mortality. IGF-I and IGFBP-3 levels were associated with mortality.

**Conclusions:** The GH/IGF-I axis is severely disrupted in septic patients. IGFBP-3 is the major determinant of IGF-I levels, whereas albumin and cortisol are secondary determinants.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω αμέριστα τον καθηγητή μου **κ.Ζακυνθινό** για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και που πίστεψε σε εμένα, ακόμη και τις στιγμές που εγώ η ίδια αμφέβαλα. Που με στήριξε σε αυτή μου την προσπάθεια και μου έμαθε πώς γράφεται μία ιατρική εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εσάς που αγωνίζεσθε καθημερινά για τη διάσωση του δημόσιου χαρακτήρα της εκπαίδευσης του ελληνικού Πανεπιστημίου και εύχομαι οι προσπάθειές σας κάποια μέρα να αναγνωριστούν και οι ιδέες σας να αξιοποιηθούν για το κοινό όφελος του τόπου μας. Επίσης εύχομαι οι εκατοντάδες εκπατρισμένοι συνάδελφοί μου που ονειρεύονται κάθε μέρα τον γυρισμό, να βρουν κάπου 'την πατρίδα'.

Πολλές ευχαριστίες χρωστώ στον αγαπητό μου συνάδελφο **Emmanuel Disse** στη Λυών της Γαλλίας για το ταξίδι στη γνώση της ενδοκρινολογίας καθώς και στην αγαπητή μου Επιμελήτρια **Karin Bradley** στο Μπρίστολ της Αγγλίας για τη στήριξή της στη νέα μου εργασία στην εντατική.

Θα ήθελα να εκφράσω επίσης ην ευγνωμοσύνη μου στον αγαπητό μου σύζυγο **Julien** για την υπομονή του και τη διακριτική του υποστήριξη, **στους γονείς μου** που ήταν πάντα εκεί και στον αγαπητό μου φίλο και λαμπρό ενδοκρινολόγο **Ηλία Περόγαμβρο** για την έμπνευση και τις συμβουλές του. Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες μου (αν και αυτό είναι πολύ λίγο) στον αγαπημένο μου φίλο **Γιώργο Βασιλείου** που με βοήθησε στα πρακτικά σκέλη αυτής της εργασίας.

Σας ευχαριστώ και πάλι.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Abribat T, Brazeau P, Davignon I, and Garrel DR. (1993). Insulin like growth factor-I blood levels in severely burned patients: effects of time post injury, age of patient and severity of burn. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39: 583–589.
- Adams TE, Hansen JA, Starr R, Nicola NA, Hilton DJ, Billestrup N.(1998). Growth hormone preferentially induces the rapid, transient expression of SOCS-3, a novel inhibitor of cytokine receptor signaling. *J Biol Chem* 273:1285-1287.
- Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Torney W, Phillips J, Thompson CJ. (2004) Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. May;60(5):584-91.
- Agha A, Monson JP (2007). Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone - IGF-1 axis. *Clinical Endocrinology* 66 459-465.
- Amit T., Youdim MB, Hochberg Z., (2000). Clinical review 112: Does serum growth hormone (GH) binding protein reflect human GH receptor function? *J Clin Endocrinol Metab*,Mar;85(3):927-32..
- Angelloz-Nicoud P, Lalou C, Binoux M (1998) Prostate carcinoma (PC-3) cell proliferation is stimulated by the 22–25-kDa proteolytic fragment (1–160) and inhibited by the 16-kDa fragment (1–95) of recombinant human insulin-like growth factor binding protein-3. *Growth Horm IGF Res* 8:71–75.
- Angelloz-Nicoud P, Binoux M (1995) Autocrine regulation of cell proliferation by the insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein-3 protease system in a human prostate carcinoma cell line (PC-3). *Endocrinology* 136:5485–5492.
- Ballmer PE. (2001) Causes and mechanisms of hypoalbuminemia. *Clinical Nutrition* 20 271-273.
- Baricevic I, Jones DR, Malenkovic V, Nedic O. (2006) The effect of laparoscopy on the IGF system in patients diagnosed with acute cholecystitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* Sep;65(3):373-9.
- Baserga R, Rubin R. (1993) Cell cycle and growth control. *Crit Rev EukaryotGene Expr.* 3:47–61.11.

Baxter RC (1997) Molecular aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Adv Mol Cell Endocrinol* 1:123–159.

Baxter RC (2000) Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol* 278:E967–E976

Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. (2009) Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev.* 30:586–623

Bertherat J., Berod A., Normand E., Bloch B., Rostene W., Kodon C., Epelbaum J., (1991). Somatostatin depletion by cysteamine increases somatostatin binding and GHRF messenger RNA in arcuate nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 3, 115-18.

Betti R, Casanueva FF, Cela SG, Muller EE. (1985) Activation of the cholinergic system and growth hormone release in the dog: functional interactions with other neurotransmitters. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 108:36–43.

Bjarnason R, Wickelgren R, Hermansson M, Hammarqvist F, Carlsson RN (1998). Growth Hormone Treatment Prevents the Decrease in Insulin-Like Growth Factor I Gene Expression in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 83, No 5.

Bornfeldt KE, Rainco EW, Nateano T, Groves LM, Krebs E, Ross R (1993). Insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor-BB directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest.* 93:1266 – 1274.

Boulware SD, Tamborlane WV, Matthews LS, Sherwin RS. (1992) Diffuse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid, and amino acid metabolism. *Am J Physiol* 262:E130 –E133.9.

Branski LK, Herndon DN, Barrow RE et al. (2009) Randomized controlled trial to determine the efficacy of long-term growth hormone treatment in severely burned children. *Annals of Surgery*.

Briard, N., F. Dadoun, G. Pommier, N. Sauze, Y. Lebouc, C. Oliver, and A. Dutour. (2000). IGF-I/IGFBP system response to endotoxin challenge in sheep. *J. Endocrinol.* 164:361–369.

Bustamante JJ, Gonzalez L, Carroll CA, Weintraub ST, Aguilar RM, Muñoz J, Martinez AO, Haro LS (2008). O-Glycosylated 24kd human GH has a mucin-like biantennary didiallylated tetrasaccharide attached at Thr-60. *Proteomics* 9 (13): 3474–88.

Camacho-Hubner C, Busby WH, McCusker RH, Wright G, Clemmons DR (1992) Identification of the forms of insulin-like growth factor binding proteins produced by human fibroblasts and the mechanisms that regulate their secretion. *J Biol Chem* 267:11949–11956.

Carroll PV, van den Berghe G. (2001). Safety aspects of pharmacological GH therapy in adults. *Growth Hormone IGF Res.*11(3):166-72.

Chapman IM, Hartman ML, Pezzoli SS., Harrell FE et al (1997). Effect of ageing on the sensitivity of GH secretion to IGF-I negative feedback. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2996-3004.

Chung TT, Hinds C. (2006). Treatment with GH and IGF-I in critical illness. *Crit Care Clin*, 22, 29-40.

Clemmons DR (2001) Use of mutagenesis to probe IGF-binding protein structure/function relationships. *Endocr Rev* 22:800–817.

Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG (1994) Biological effects of prostate specific antigen as an insulin like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol* 142:407–41.

Cotterill AM, Mendel P, Holly JM, Timmins AG, Gamacho-Nubner C, Hughes SC, Ross RM, Blum WF, Langford RM, (1996). The differential regulation of the circulating levels of the insulin-like growth factors and their binding proteins (IGFBP) 1, 2 and 3 after elective abdominal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* Jan;44(1):91-101.

Dahn, M. S., M. P. Lange, and L. A. Jacobs. (1988). Insulin-like growth factor 1 production is inhibited in human sepsis. *Arch. Surg.* 123:1409–1414.

Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P. (1989) Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med.* 17:975–978.

Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, Barnes SK, Tokarczuk PF, Allen SK, Whitworth HS, Guschina IA, Evans BA, Mode A, Zigman JM, Wells T (2009): Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol*;23:914–924

Daughaday WH, Trivedi B, Andrews BA (1987) The ontogeny of serum GH binding protein in man: a possible indicator of hepatic GH receptor development. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1072.

Daughaday W, Trivedi B. (1987) Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc Natl Acad Sci USA.* 84:4636-4640.

Debroy MA, Wolf SE, Zhang XJ, et al. (1999). Anabolic effects of IGF-I in combination with IFGBP-3 in severely burned adults. *J Trauma* 47 (5):904-10.

Defalque D, Brandt N, Ketelslegers JM, Thissen JP (1999) GH insensitivity induced by endotoxin injection is associated with decreased liver GH receptors. *Am J Physiol* 276:E565–E572

Dejckhamron P, Thimmarayappa J, Kotlyarevska K, Sun J, Lu C, Bonkowski EL, Denson LA, Menon RK (2007) Lipopolysaccharide (LPS) directly suppresses growth hormone receptor (GHR) expression through MyD88-dependent and -independent Toll-like receptor-4/MD2 complex signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 274: 35–42.

Denson LA, Held MA, Menon RK, Frank SJ, Parlow AF, Arnold DL (2003) Interleukin-6 inhibits hepatic growth hormone signaling via upregulation of Cis and Socs-3. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284: G646–G654.

Denson LA, menon RK, Shaubl A, Bajwa HS, Williams CR, Karpen SJ. (2001) TNF- $\alpha$  downregulates murine hepatic growth hormone receptor expression by inhibiting Sp1 and Sp3 binding. *J Clin Invest* 107: 1451-1458.

- Donaghy, A. J., and R. C. Baxter. (1996). Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant states. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 10:421–446.
- Drop SL, Schuller AG, Lindenbergh-Kortleve DJ, Groffen C, Brinkman A, Zwarthoff EC (1992) Structural aspects of the IGFBP family. *Growth Regul* 2:69–79.
- Duska F, Fric M, Pazout J, Waldauf P, Tuma P, Pachtl J.(2008). Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine. *Growth Horm IGF Res.* Feb;18(1):82-7.
- Emler CA, Schalch DS (1987) Nutritionally-induced changes in hepatic insulin-like growth factor I (IGF-I) gene expression in rats. *Endocrinology* 120:832.
- Fan, J., D. Char, G. J. Bagby, M. C. Gelato, and C. H. Lang. (1995). Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins by tumor necrosis factor. *Am. J. Physiol.* 269:1204–1212.
- Fan, J., P. E. Molina, M. C. Gelato, and C. H. Lang. (1994). Differential tissue regulation of insulin-like growth factor-I content and binding proteins after endotoxin. *Endocrinology* 134:1685–1692.
- Fan, J., M. M. Wojnar, M. Theodorakis, and C. H. Lang. (1996). Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *Am. J. Physiol.* 270:621–629.
- Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R. (1999) Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol.* 19:3278–3288.
- Frayn KN, Price DA, Maycock PF & Carroll SM (1984). Plasma somatomedin activity after injury in man and its relationship to other hormonal and metabolic changes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20 179-187

Firth SM & Baxter RC. (2002) Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine Reviews* 23 824–854.

Friberg L, S. Werner, G. Eggertsen and S. Ahnve, (2000). Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction *European Heart Journal* 21:1547–1554.

Gamrin L., Essen P., Forsberg AM, Hultman E. (1996) A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic, fat, water and electrolytes. *Crit Care Med.* 24:575-583.

Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M, Gallioli G, Pittoni G, Sardo E, Stella M, Zanello M, Miola C & Ghigo E (1998). Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH level in catabolic conditions. *Journal of Endocrinology Investigation* 21 115-121.

Ghahary A, Fu S, Shen YJ, Shankowsky HA, and Tredget EE. (1994) Differential effects of thermal injury on circulating insulin like growth factor binding proteins in burn patients. *Mol Cell Biochem* 135: 171–180.

Gluckman PD, Butler JH, Elliot TB (1983) The ontogeny of somatotrophic binding sites in ovine hepatic membranes. *Endocrinology* 112:1607.

Goddard AD, Covello R, Luoh SM, et al. (1995) Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med.* 333:1093-1098.

Goeters V, Mertes N, Tacke J et al, (1995). Repeated administration of recombinant human IGF-I in patients after gastric surgery. Effects on metabolic and hormonal patterns. *Ann Surg* 222(5); 646-53.

Groof F., Joosten KF, Janssen AMJL, Kleijn D, Hazelzet JA, Hop WCJ, Uitterlinden P, Doorn van J, Hooken-Koelega AC (2002). Acute stress response in children with Meningococcal sepsis: important differences in the GH/IGF-I axis between non-survivors and survivors. *Clin. J. Endocrinol. & Metab.* 87(7):3118-3124.

Gottardis, M., A. Benzer, W. Koller, T. J. Luger, F. Puhlinger, and J. Hackl. (1991). Improvement of septic syndrome after administration of recombinant human growth hormone (rhGH). *J. Trauma* 31:81–86.

Guistina A., Veldhuis JD. (1998). Pathophysiology of the neuroregulation of GH secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Reviews*, 19, 717-797.

Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, Lee MM, Alberti KGMM., Samojik E., Thorner MO (1992). Augmented GH secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a 2 day fast in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 757-65.

Hawker FH, Stewart PM, Baxter RC, Borkmann M, Tan K, Caterson ID & McWilliam DB (1987). Relationship of somatomedin insulin-like growth factor –I levels to conventional nutritional indices in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 15 732-736.

Hermasson M, Wickelgren RB, Hammerqvist F et al. (1997) Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction based assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:421-428.

Héron-Milhavet L, LeRoith D. (2002) Insulin-like growth factor I induces MDM2-dependent degradation of p53 via the p38 MAPK pathway in response to DNA damage. *J Biol Chem.*277:15600–15606.

Hintz RL, Liu F (1982) A radioimmunoassay for insulin-like growth factor-II specific for the C-peptide region. *J Clin EndocrinolMetab* 54:442.

Ho KY, Valiontis E, Waters MJ, et al. (1993) Regulation of growth hormone binding protein in man: comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods. *J Clin Endocrinol Metab.*;76: 302-308.

Holl RW., Hartman JD., Veldhuis JD., Taylot WM., Thorner MO., (1991). Thirty second sampling of plasma GH in man. Correlation with sleep waves stages. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76, 854-61.

- Holland PC, Hancock SW, Hodge D, Thompson D, Shires S & Evans S. (2001) Degradation of albumin in meningococcal sepsis. *Lancet* 357 2102-2104.
- Hong-Brown, L. Q., C. R. Brown, R. N. Cooney, R. A. Frost, and C. H. Lang. (2003). Sepsis-induced muscle growth hormone resistance occurs independently of stat5 phosphorylation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285:63–72.
- Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG (1999) The insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) super family. *Endocr Rev* 20:761–787.
- Ip TP, Hoffman DM, Leung KC, et al. (1995) Do androgens regulate growth hormone binding protein in man? *J Clin Endocrinol Metab.* 80:1278-1282.
- Jaffe CA., DeMott-Friberg RD., Barkan AL. (1993). Suppression of GH secretion by a selective GHRH antagonist. *Journal of Clinican Investigation*, 92, 695-701.
- Jeevanadam M, Holaday NJ, Petersen SR. (1995) Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in acute trauma patients. *Metabolism Sep*;44(9):1205-8.
- Jenkins, R. C., and R. J. Ross. (1996). Acquired growth hormone resistance in catabolic states. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 10:411–419.
- Jeschke MG, Barrow RE & Herndon DN. (2000) Recombinant human growth hormone treatment in pediatric burn patients and its role during the hepatic acute phase response. *Critical Care Medicine* 28(5): 1578–1584.
- Jones JI, Gockerman A, Busby WH, Wright G, Clemmons DR (1993) Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the  $\alpha 5 \beta 1$  integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10553–10557.
- Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, de Hoog M, Eijck FC & Hop WCJ. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and non survivors. *Journal of Clinical. Endocrinology and Metabolism* 2000 85 3746-3753.

- Knox JB, Wilmore DW, Demling RH et al. (1996) Use of growth hormone for postoperative respiratory failure. *American Journal of Surgery* 171(6): 576–580.
- Koch A, Sanson E, Helm A et al. (2010) Regulation and prognostic relevance of serum ghrelin concentrations in critical illness and sepsis. *Critical Care* 14(3): R94.
- Kohler M, Püschel K, Sakharov D, Tonevitskiy A, Schänzer W, Thevis M (November 2008). "Detection of recombinant growth hormone in human plasma by a 2-D PAGE method". *Electrophoresis* 29 (22): 4495–502.
- Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC et al, (1993). Enhancement of the anabolic effects of GH and IGF-I by use of both agents simultaneously. *J Clin Invest* 91 (2): 391-6.
- Lalou C, Lassarre C, Binoux M (1996) Isolation and characterization of proteolytic fragments of insulin-like growth factor-binding protein-3. *Horm Res* 45:156–159.
- Lang CH, Fan J, Frost RA, Gelato MC, Sakurai Y, Herndon DN, and Wolfe RR. (1996). Regulation of the insulin-like growth factor system by insulin in burn patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2474–2480.
- Lang, CH., V. Pollard, J. Fan, L. D. Traber, D. L. Traber, R. A. Frost, M. C. Gelato, and D. S. Prough. (1997). Acute alterations in growth hormone-insulin-like growth factor axis in humans injected with endotoxin. *Am. J. Physiol.* 273:371–378.
- Lang, C. H., G. J. Nystrom, and R. A. Frost. (1999). Regulation of IGF binding protein-1 in HepG2 cells by cytokines and reactive oxygen species. *Am. J. Physiol.* 276:719–727.
- Lang, C. H., T. Vary, and R. A. Frost. (2003). Insulin-like growth factor binding protein-1 infusion decreases protein synthesis in vivo in rats. *Endocrinology* 144:3922–3933.
- Lang C.H., and Frost R.A . (2004) Alteration of somatotrophic function by proinflammatory cytokines. *J ANIM SCI* 82:E100-E109.

Laron Z (1984) Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency):a review. *Adv Int Med Ped* 51:117.

Lee BW, Park SH, Ihm SH, Kim JH, Kim DH, You KC, Kim SW, Yoo HJ. (2008) Changes in total ghrelin within the somatotrophic axis in severe burn patients: comparison of those with inhalation injury and those without inhalation injury. *Growth Horm IGF Res.* Aug;18(4):291-7.

Lee BW, Chen J, Ting C, Lin S , Wang P. (1999). Changes of the Insulin-Like Growth Factor I System during Acute Myocardial Infarction: Implications on Left Ventricular Remodeling. *J Clinic Endocrinol Metab.* Vol 84, No 5.

LeRoith D, Roberts CT Jr. (2003) The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett.*;195:127-137.

LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT. (1995) Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.*16:143–163. .

Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature.* 1987;330:537-543.

Levine AJ, Feng Z, Mak TW, You H, Jin S. (2006) Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways. *Genes Dev.* 20:267–275.

Li YH, Fan J & Lang CH. (1997) Differential role of glucocorticoids in mediating endotoxin-induced changes in IGF-I and IGFBP-1. *American Journal of Physiology* 272 1990-1997.

Luque RM and Kineman RD (2006).Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology* 147(6):2754-63.

MacDonald RG, Pfeffer SR, Coussens L, Tepper MA, Blocklebank CM, Mole JE, Anderson JK, Chen E, Czech MP, Ullrich A. (1988) A single receptor binds both insulin-like growth factor II and mannose 6-phosphate. *Science.* 239:1134 –1137.15.

- Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D, Wong AC, Barr SI, Chanoine JP: (2007) Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 92:648–654.
- Maes M, Underwood LE, Gerard G, Ketelslegers JM (1984) Relationship between plasma somatomedin-C and liver somatogenic binding sites in neonatal rats during malnutrition and after short and long term refeeding. *Endocrinology* 115:786-184.
- Mao Y, Ling PR, Fitzgibbons TP, McCowen KC, Frick GP, Bistran BR, Smith RJ (1999) Endotoxin-induced inhibition of growth hormone receptor signaling in rat liver *in vivo*. *Endocrinology* 140:5505–5515.
- Marquardt DJ, Knatz NL, Wetterau LA, Wewers MD, Hall MW (2010). Failure to recover somatotrophic axis function is associated with mortality from pediatric sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatric Crit Care Med* 11(1):18-25.
- Martin JB.(1973). Hypothalamic regulation of GH secretion. In secretory Tumors of the Pituitary gland, the *Raven Press*.
- Massara F., Ghigo E., Demisli K., Tangolo D. et al. (1986). Cholinergic involvement in the GHRH induced GH release: studies in normal and acromegalic subjects. *Neuroendocrinology*, 43, 670-5.
- Mercado M et Baumann G (1993). GH binding proteins. *The endocrinologist*, 3, 268-77.
- Merriam GR.et Watcher KW. (1982). Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *American Journal of Physiology*, 243, E310-18.
- Miell JP, Taylor AM, Jones J et al. (1992). Administration of human recombinant IGF-I to patients following major gastrointestinal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37(6):542-51.
- Miyake H, Nelson C, Rennie PS, Gleave ME \*2000) Overexpression of insulin-like growth factor binding protein-5 helps accelerate progression to androgen-independence in the human prostate LNCaP tumor model through activation of phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Endocrinology* 141:2257–2265.

- Momany FA., Bowers CY., Reynolds GA., Chang D., Hong A., (1981). Design, synthesis, and biological activity of peptides which release GH, in vitro. *Endocrinology* 108, 31-9.
- Muller EE. (1987). Neural control of somatotrophic function. *Physiological Reviews*, 67, 962-1053.
- Muller EE, Rolla M, Belliti D, et al. (1995) Involvement of brain catecholamines and acetylcholine in growth hormone hypersecretory states. *Drugs*. 50:805– 837.
- Murphy LJ, Friesen HG (1988) Differential effects of estrogen and growth hormone on uterine and hepatic insulin-like growth factor I gene expression in the ovariectomized hypophysectomized rat. *Endocrinology* 122:325.
- Murphy LJ (1998) Insulin-like growth factor binding proteins: functional diversity or redundancy? *J Mol Endocrinol* 21:97–107.
- Nakhjavani M, Esteghamati A, Hamidi S, Esfahanian F, Nabavi H, Abbasi M, Mirkhani SH.( 2009) Changes in growth hormone and insulin-like growth factor-I levels in the acute stage after open heart surgery and at the time of discharge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Sep;117(8):413-6.
- Nedelec B, de Oliveira A, Garrel DR. (2003). Acute phase modulation of IGF-I and its binding proteins after major burn injuries. *Crit Care Med* 31(6):1794-801.
- Nygren J, Sammann M, Malm M, Efendic S, Hall K, Brismar K, and Ljungqvist O. (1995). Disturbed anabolic hormonal patterns in burned patients: the relation to glucagon. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 491–500.
- Ocampo-Lim B., Guo W., DeMott Friberg R., Barkan AL., Jaffe CA. (1996). Nocturnal GH secretion is eliminated by infusion of GHRH antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 4396-9.
- Ovesen P., Vahl N., Fisker S., Veldhuis JD., Christiansen JS., Jorgensen JOL. (1998). Increased pulsatile, but not basal, GH secretion rates and plasma IGF-I levels during periovulatory interval in normal woman. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 1662-7.

Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR (1995) Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells. *Endocrinology* 136:2470–2476.

Parrizas M, Saltiel AR, LeRoith D. (1997) Insulin-like growth factor I inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem.* 272:154–161.

Petra TE, Amilcar FM, Anneli SE, Lena S, Gunnar N. (1999). Growth hormone regulation of SOCS-2, SOCS-3, and CIS messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology* 140:3693-3704.

Perks CM, Newcomb PV, Norman MR, Holly JM (1999) Effect of insulin-like growth factor binding protein-1 on integrin signalling and the induction of apoptosis in human breast cancer cells. *J Mol Endocrinol* 22:141–150.

Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC et al. (1996) Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a prospective, randomized, controlled study. *Critical Care Medicine* 24(3): 403–413.

Pittoni G, Gallioi G, Zanella M, Gianotti L, Boghen MF, Colombo S, Broglio F, Santoro C, Davia G, Papini MG, Destefanis S, Minuto F, Miola C & Ghigo E (2002). Activity of GH/IGF-I axis in trauma and septic patients during artificial nutrition: different behaviour patterns? *Journal of Endocrinology Investigation* 25 214-222

Rajah R, Katz L, Nunn S, Solberg P, Beers T, Cohen P (1995) Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) proteases: functional regulators of cell growth. *Prog Growth Factor Res* 6:273–284.

Rajah R, Valentinis B, Cohen P (1997) Insulin like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor- 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 272:12181–12188.

Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S (1997) Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endocr Rev* 18:801–831.

Rajkovic IA, Valiontis E, Ho KKY. (1994) Direct quantitation of growth hormone binding protein in human serum by a ligand immunofunctional assay: comparison with immunoprecipitation and chromatography methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:772-777.

Rajkumar K., Krsek M., Dheen S., Murphy LJ., (1996). Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor binding protein -1 transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 98, 1818-1825.

Rodriguez-Arno J, Yarwood G, Ferguson C et al. (1996). Reduction in circulating IGF-I and hepatic IGFI mRNA levels after caecal ligation and puncture are associated with differential regulation of hepatic IGF- binding protein-1, -2 and -3 mRNA levels. *J Endocrinol* 151(2):287-92.

Ross RJM, Miell JP, Freeman E., Jones J., Matthews D., Prece M., Buchanan C, (1991). Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 35: 47-54.

Ross RJM, (1999). The GH receptor and GH insensitivity. *Growth Hormone IGF Res, Jun; 9 Suppl B*:42-5.

Ruokonen E & Takala J (2002). Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care* 5 199-209.

Russell JA (2006) . Management of sepsis. *New England Journal of Medicine* 355 1699-1713.

Saito H, Inoue T, Fukatsu K Ming-Tsan L, Inaba T, Fukushima R & Muto T. (1996) Growth hormone and the immune response to bacterial infection. *Hormone Research* 45 50-54.

Salahifar H, Baxter RC, Martin JL (1997) Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 protease activity secreted by MCF-7 breast cancer cells—inhibition by IGFs does not require IGF-IGFBP interaction. *Endocrinology* 138:1683–1690.

Salahifar H, Firth SM, Baxter RC, Martin JL (2000) Characterization of an amino-terminal fragment of insulin-like growth factor binding protein-3 and its effects in MCF-7 breast cancer cells. *Growth Horm IGF Res* 10:367–377.

Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. (2007) The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: Overview and recent insights. *Endocr Rev.*28:20–47.

Schantl JA, Roza M, Van Kerkhof P, et al. (2004) The growth hormone receptor interacts with its sheddase, the tumour necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE). *Biochem J.* 377(Pt 2):379-384.

Schuetz P, Muller B, Nusbaume CH, Wieland M, Christ-Crain M. (2009). Circulating levels of GH predict mortality and complement prognostic scores in critically ill medical patients. *Eur J Endoc:*160;157-163.

Sebastain JCM, Neggers A., Ghizzoni L, Cappa M, Chrousos G, Loche S, Maghnie M (2011). Modulation of Glucocorticoid Metabolism by the GH- IGF- I Axis. *Pediatric Adrenal Diseases.* Endocr Dev. Basel, Karger, vol 20, pp 181–186.

Sekuri C, Arslan O, Utuk O, Bayturan O, Onur E, Tezcan UK, Tavli T. (2004) Serum level of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in acute coronary syndromes and relationship with prognosis. *Anadolu Kardiyol Derg Sep;*4(3):209-12.

Silha JV., Gui Y, Murphy LJ. (2002), Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor binding protein -3 transgenic mice. *Am. J Physio.* 283, E937-E945.

Smith RG., Van Der Ploeg., Howard AD., Feighner SD., Cheng K., Hickey GJ., Et al (1997). Peptidomimetic regulation of GH secretion. *Endocrine Reviews*, 18, 621-45.

Stiles CD, Capone GT, Scher CD, Antoniades HN, Van Wyk JJ, Pledger WJ.(1979). Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 76:1279–1283.12.

St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, Malita F, Fontaine J, Mignault D, Brochu M, Bastard JP, Cianflone K, Doucet E, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R (2007): Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:264–269.

Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M (2008): Acylated ghrelin level in patients with OSA before and after nasal CPAP treatment. *Respirology*;13:810–816.

Takala, J., E. Ruokonen, N. R. Webster, M. S. Nielsen, D. F. Zandstra, G. Vundelinckx, and C. J. Hinds. (1999). Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 341:785–792.

Takara L., Cindy Y., Karen L., Hideo Makimura., Grinsponn G.(2011). Effects of tesamorelin on endogenous GH pulsatility and insulin sensitivity in healthy men. *J Clin Endocrinology Metabolism*, 96(1), 150-58.

Tamion F. (2010) Albumine dans les etats infectieux graves. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 29 629-634.

Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, Prodam F, Rossetto R, Gauna C, van der Lely AJ, Ghigo E, Maccario M: (2003). Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;88(11):5478-83.

Taylor BE & Buchman TG. (2008) Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Current Opinion in Critical Care*14(4): 438–444.

Timmins AC, Cotteril AM, Hughes SC (1996). Critical illness is associated with low levels of IGF-I and -II, alternations in IGFBPs and induction of an IGFBP-3 protease. *Crit Care Med* 24(9):1460-6.

Twigg SM, Baxter RC (1998) Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem* 273:6074–6079.

- Tschop M, Lahner H, Feldmeier H, Grasberger H, Morrison KM, Janssen OE, Attanasio AF & Strasburger CJ. (2000) Effects of growth hormone replacement therapy on levels of cortisol and cortisol-binding globulin in hypopituitary adults. *European Journal of Endocrinology* 143 769-773
- Ullrich A, Berman CH, Dull TJ, Gray A, Lee JM (1984) Isolation of the human insulin-like growth factor I gene using a single synthetic DNA probe. *EMBO J* 3:361.
- Umpleby AM, Carroll PV, Russell-Jones DL, et al. (2002) Glutamine supplementation and GH/IGF-I treatment in critically ill patients: effects on glutamine metabolism and protein balance. *Nutrition* 18(2):127-9.
- Unneberg, K., L. Balteskard, M. Mjaaland, G. Sager, and A. Revhaug. (1997). Growth hormone increases and IGF-I reduces the response to Escherichia coli infusion in injured pigs. *Eur. J. Surg.* 163:779–788.
- Urban RJ., Veldhuis JD et Johnson ML, (1989). Biophysical modelling of sensitivity and positive accuracy of detecting episodic endocrine signals. *American Journal of Physiology*, 257, E88-94.
- Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. (1994) Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metab.* 79:1141–1146.
- Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC et al. (1998) On the neuroendocrinology of prolonged critical illness: effect of continuous thyrotropin-releasing hormone infusion and its combination with growth-hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:309-319.
- Van den Berghe, G., F. de Zegher, R. C. Baxter, J. D. Veldhuis, P. Wouters, M. Schetz, C. Verwaest, E. Van der Vorst, P. Lauwers, R. Bouillon, and C. Y. Bowers. (1998). Neuroendocrinology of prolonged critical illness: Effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:309–319.
- Van den Berghe G (1999). Endocrine changes in critically ill patients. *Growth Hormone and IGF Research* 9 77-81.

- Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F et al. (2000). A paradoxal gender dissociation within GH/IGF-I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(1):183-92.
- Van Gauter E., L'Hermite M., Copinschi G., Retetoff S., Desir D., Robyn C. (1981). Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal man. *American Journal of Physiology*, 241, E355-63.
- Van Gauter E, Kerkhofs M, Caufriez A., Van Orderbergen A., Thorner MO et Copinschi G (1992). A quantitative estimation of GH secretion in normal men: reproducibility and relation to sleep and time of day. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 74, 1441-50.
- Veldhuis JD et Johnson ML, (1986). Cluster analysis: a simple, versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *American Journal of Physiology*, 250, E486-93.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ & Wilkes MM. (2003) Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of Surgery* 237 319-334.
- Violet C., Prevost G., Maubert E., Faivre-Bauman A., Gardette R., et al (1995). Molecular pharmacology of somatostatin receptors. *Fundam. Clinic. Pharm.* 9, 107-13.
- Voerman HJ, van Schijndel RJ, Groeneveld AB et al. (1992) Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Annals of Surgery* 216(6): 648–655.
- Voerman BJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB et al. (1995) Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients: results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine* 23(4): 665–673.
- von Laue S and Ross RJM, (2000). Inflammatory cytokines and acquired growth hormone resistance. *Growth Horm IGF Res* Apr;10 Suppl B:S9-14.

Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, Cohan P, Wang C, Swerdloff R, Boscardin WJ, Kelly DF. (2010) Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* Jun;27(6):1007-19.

Wang P, Li N, Li JS, Li WQ (2002) The role of endotoxin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in inducing the state of growth hormone insensitivity. *World J Gastroenterol* 8:531–536.

Wehrenber W.B., Brazeau P., Luben R., Bohlen P., Guillemin R., (1982). Inhibition of the pulsatile secretion of GH by monoclonal antibodies to the hypothalamic growth hormone releasing factor. *Endocrinology*, 111, 2147-2149.

Wetterau LA, Moore MG, Lee K-W, Shim ML, Cohen P (1999) Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Mol Genet Metab* 68:161–181.

Wolf, S. E., R. E. Barrow, and D. N. Herndon. (1996). Growth hormone and IGF-I therapy in the hypercatabolic patient. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 10:447–463.

Wu R, Dong W, Qiang X et al. (2009) Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats. *Critical Care Medicine* 37(8): 2421–2426.

Xiangdong Wang, Jing Jiang, Jason Warram, Gerhard Baumann, Yujun Gan, Ram K. Menon, Lee A. Denson, Kurt R. Zinn, and Stuart J. Frank (2008) Endotoxin-Induced Proteolytic Reduction in Hepatic Growth Hormone (GH) Receptor: A Novel Mechanism for GH Insensitivity. *Molecular Endocrinology* 22: 1427–1437.

Yakar S, Leroith D, Brodt P. (2005) The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev.*16:407–420.

Yamaguchi H, Komamura K, Choraku M et al (2008). Impact of Serum Insulin-like Growth Factor-1 on Early Prognosis in Acute Myocardial Infarction. *Inter Med* 47: 819-825.

Yarwood GD, Ross RJ, Medbak S et al (1997). Administration of human recombinant IGF-I in critically ill patients. *Crit Care Med* 25(8):1532-61.

Young SCJ, Miles MV, Clemmons DR (1992) Determination of the pharmacokinetic profiles of insulin-like growth factor binding proteins-1 and -2 in rats. *Endocrinology* 131:1867–1873.

Yu Chen, Difei Sun, Vidya M, Krishnamurthy R, Rabkin R. (2007) Endotoxin attenuates GH induced hepatic IGF I expression by inhibiting JAK2/STAT 5 signal transduction and STAT5b DNA binding. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292:1856-1862.

Zezulak KM, Green H (1986) The generation of insulin-like growth factor-I sensitive cells by growth hormone action. *Science* 233:551.

Ziegler, T. R., and I. Leader. (1994). Adjunctive human growth hormone therapy in nutrition support: Potential to limit septic complications in intensive care unit patients. *Semin. Respir. Infect.* 9:240–247.

Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration. Statement from the growth hormone research society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2001); 86(5): 1868–1870.

