

OBEZİTE ETYOPATOGENEZİNDE GROWTH HORMON'UN ROLÜ

THE ROLE OF GROWTH HORMONE IN ETHIOPATHOGENESIS OF OBESITY

Necdet ÜNÜVAR, Lütfü KARS, Sema ARAL, Rüştü SERTER, Yalçın ARAL
T.C.Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği Ankara-TÜRKİYE

Özet

Obezitenin etyopatogenezinde Growth hormonun yerini araştırmaya yönelik çalışmamızda;uluslararası obezite kriterlerine sahip 13 kadın,5 erkek toplam 18 olgu incelendi.Bazal koşullarda ve 100 g oral glukoz uygulamasını izleyen 60.,120.ve 180. dakikalarda kan şekeri,insülinemi ve Growth Hormon düzeyleri ölçümlendi.Obez olgularda glukoz toleransı nondiyabetik olsa bile nonobez kontrol grubuna oranla daha bozuk bulunmakta ve OGTT sonunda bazal kan şekeri değerlerine dönüş gecikmektedir. Obez olgularda OGTT ile simültane insülinemi düzeyleri kontrol grubundan yüksek olup,periferik insülin rezistansını işaret eden bu durum doğal olarak lipogenez artışı ile sonuçlanmaktadır.Bazal koşullarda düşük düzeylerde saptanan lipolitik faktör Grwth hormon düzeylerinin nonsupresibl özellik göstermesi hipotalamik bir disfonksiyonu da akla getirmektedir.

Anahtar kelimeler : *Obezite, Growth Hormon*

Summary

In this study aimed at to determine the importance of growth hormone in the etiopathogenesis of obesity, 18 cases (13 Female, 5 male) showing international obesity criteriae were evaluated. Blood glucose, serum insulin and growth hormone concentrations were measured at fasting state and following 100 grams of oral glucose loading (at 60th, 120th, 180th minutes). Although the glucose tolerance in obese cases showed nondiabetic. Chara ctenistics, this tolerance was lower in the obese cases than in the nonobese control group, and a delay was observed in return to fasting glycemia levels in obese cases at the end of OGTT. OGTT-simultaneous insulin concentrations were higher in obese cases than those of the control group.This situation, pointing out the peripheral insuline resistance, prohably results in increase of lipogenesis. Growth hormone is one of the lipolytic factors.In on stady that growth hormone concentrations were lower in fasting state, and showed nonsupresible characteristics after glucose loading. This result suggested a hypothalamic disfunction.

Key word: *Obesity, Growth Hormon*

AÜTD 1995, 27:123-125

MJAU 1995, 27:123-125

Bir kilo sorunu olan obezite basitçe;vücutta yaygın aşırı yağ dokusu birikimi olarak tanımlanabilir(1).Gerçekte obezite tek başına bir sorun olmaktan daha çok;birçok risk faktörünün orijini olması(2) nedeniyle önem kazanmaktadır.Obezite (hipertrofik ve/veya hiperplastik) endokrin ve metabolik bozukluklara sekonder (3) olabileceği gibi,basit obezite dediğimiz endokrinopati göstermeyen tiplerde de lipogenez arttıran ve lipolizi baskılayan insülinemi artışı(1,4) ve lipogenez arttıran,lipolizi arttıran Growth Hormon (GH) düzeylerinde azalma olduğunu bildiren yayımlar (5,6) daha çok hiperinsülinizm üzerinde ağırlık kazanmaktadır.GH ile ilgili bulabildiğimiz literatür daha çok bazal koşullarda ölçümlenen hormon düzeyleriyle kısıtlı kalmaktadır.Bu saptamalara dayanarak çalışmamızda obezite kriterlerine sahip bireylerde GH sekresyonunun statik ve dinamik koşullarda gösterdiği değişimleri nonobez kontrol

grubu ile karşılaştırmalı olarak insülin düzeyleri ile birlikte incelerken;oral glukoz uygulamasına alınan insülinemi ve GH cevaplarını da araştırarak GH'un obezite etyopatogenezindeki yeri ve değeri konusunda fikir edinmeyi hedefledik.

Materyal ve Metod

Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak obezite kriterine sahip olan(VKİ >30) 13 kadın,5 erkek olmak üzere toplam 18 obez ve benzer yaş ve boy özelliklerini taşıyan 8 kadın,5 erkek,13 nonobez (VKİ <25)olgunun bazal şartlarda kan şekeri (KŞ)growth Hormon (GH),insülin,plazma kortizol ve TSH düzeyleri tespit edildi.Ayrıca 100 gr oral glukoz uygulamasını izleyen 60.,120 ve180.dakikalarda kş,insülin ve GH düzeyleri ölçümlendi. Daha sonra sonuçlar student + testi ve korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 1 :Olguların Ortalama ve P Değerleri

	Obez	Kontrol Grubu	P
Yaş	33.72 + 8.84	31.67 + 9.80	0.5
BMI	39.01 + 7.80	22.10 + 1.22	0.0001
Bazal Kan Şekeri	94.50 + 21.24	87.33 + 10.78	0.2
Kan Şekeri 60 dk	146.94 + 49.02	75.67 + 26.98	0.0001
Kan Şekeri 120 dk	127.00 + 50.91	72.33 + 19.60	0.001
Kan Şekeri 180 dk	100.22 + 38.62	74.25 + 15.29	0.003
Bazal İnsülin	23.74 + 17.25	13.42 + 7.64	0.003
İnsülin 60 dk	96.32 + 65.46	48.46 + 21.74	0.01
İnsülin 120 dk	99.74 + 76.03	36.42 + 17.42	0.003
İnsülin 180 dk	39.69 + 25.91	21.04 + 15.67	0.003
Bazal Growth Hormon	1.15 + 1.35	2.89 + 2.21	0.02
Growth Hormon 60 dk	1.00 + 0.95	147 + 0.76	0.2
Growth Hormon 120 dk	0.93 + 1.38	1.31 + 0.83	0.4
Growth Hormon 180 dk	1.07 + 1.37	4.33 + 3.53	0.02
Plazma Kortizol Sabah	14.69 + 5.98	18.20 + 4.62	0.1
Plazma Kortizol Akşam	10.51 + 4.62	15.4 + 43	0.1
TSH	1.14 + 0.88	0.79 + 0.36	0.2

Sonuçlar

Obez ve nonobez olguların incelenen parametreleri ile ilgili bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Obez ve kontrol grubu arasında yaş ve boy olarak anlamlı bir fark gözlenmemesine ($p=0.5$) karşın, vücut ağırlığı ve VKİ'de anlamlı fark ($p=0.0001$)vaka grubunun oluşturulmasında yeterli ayırımı sağlandığını göstermektedir. Bazal kan şekeri obezlerle nonobezler arasında anlamlı bir fark göstermezken ($p=0.2$), 60, 120 ve 180. dakikalarda anlamlı olarak obezlerde daha yüksekti. Obez olgu grubunda tespit edilen 0, 60, 120 ve 180. dakika İnsülin düzeyi kontrol grubundan yüksekti. Obez olgu grubunun OGTT sonrası insülin düzeyleri bazal değerlere oranla anlamlı ($p=0.001$)yükseklik göstermiş ancak KŞ'de olduğu gibi 180.dk düzeyleri bazal değerlere dönmemiştir. Obez vakaların GH düzeyleri bazal şartlarda ve OGTT 180.dk'da kontrol grubundan anlamlı olarak($p=0.02$)düşük bulunmasına rağmen 60.ve 120.dk'da anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca obezlerin 60, 120 ve 180.dakikalardaki GH düzeyleri bazaldan farklı bulunmamıştır.

Tartışma

Literatürde obezite kriteri olarak vücut ağırlığının hesaplanan ideal ağırlığı % 20 ve daha fazla veya BMI'nin 25'I geçmesi (7) kabul edilmektedir. Olgu grubumuzu oluşturan bireylerin tümü ayrı ayrı bu kriterlere uyuyordu. Olgu grubumuzun kontrol grubundan istatistik anlam taşımayan TSH yüksekliği ($p=0.2$) laboratuvar normallerini oluşturan sınırlara bile ulaşmadığından klinik bir anlam taşımadığı

kanaatini uyandırır. Ancak bu konuda obez olgularda TGB'nin bağlama kapasitesindeki azalma sonucu tiroid hormon düzeylerinde normal aşımayan artışları bildiren kaynaklar (7) göz önüne alınırsa TSH düzeylerinin dinamik testlerle incelenmesinin gerekliliği ortaya çıkacaktır. Obez olgularda plazma kortizol sentez ve salınımının diüurnal varyasyonunun bozulmamasına ($p<0.01$)karşın kontrol grubuna oranla normal laboratuvar sınırlarını aşmayan azalmaları adipöz doku artımıyla birlikte giden plazma kortizol katabolizmasındaki artışın bir göstergesi olarak kabul edilir. Olgu grubumuzun bazal KŞ düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı bir fark göstermemesine ($p=0.2$)karşın; OGTT'nin 60., 120. ve 180.dakikalarındaki KŞ kontrol grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Bu yüksekliğe rağmen elde edilen OGTT eğrisi tavan olgular dışında diabetik değildi. Ancak ortalama değerler ve bunun üzerinde yer alan olgularda, ortalama değer altında yer alan olguların yarısında; yani olguların %75'inde 180.dakika KŞ düzeylerinin bazal değere dönmemesi, manifest diabet sınırına girmese bile, diabet eğiliminin bir işareti olarak kabul edilmelidir. Literatürde de obez bireylerde "NIDDM" insidansının, nonobezlerden % 25 oranında daha fazla olduğu bildirilmektedir(1). Olgu grubumuzun bazal ve OGTT'nin 60., 120. ve 180. dakikalarında insülini kontrol grubu verilerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.02$). Bu bulgular obez olgulardaki insülin rezistansının primer delilidir. Obezite etiopatogenezinde insülinin lipogenetik etkisi söz konusu olduğu kadar, obezitenin de insülin rezistansına yol açtığı bilinmektedir(8,19). Primer olayın hangisi

olduğu konusunda kesin bir yargı birliği hala oluşmuş değildir. Olgu grubunun OGTT sonrası insülin düzeyleri de bazal değerlerden yüksek bulunmuş ve KŞ örneğinde olduğu gibi 180.dakika değerinin bazal değerlere dönmediği gözlenmiştir. 60. dakika insülin değerinin 120.dakika değerinden az olması ise obezlerde akut insülin cevabının geciktiğinin bir işareti olarak yorumlanmıştır. Olgularımızda bazal ve OGTT'nin 60.,120. ve 180. dakikalarında elde edilen GH düzeyleri alternatifli yoruma ve spekülasyona yol açabilecek bir görünüm vermektedir. Kontrol grubuna oranla, obezlerde bazal ve OGTT'nin 180.dakikasındaki GH düzeylerinin anlamlı ($p=0.01$) azlığına karşın; 60. ve 120 dakika GH değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Olgu grubunun OGTT sırasındaki GH değerleri bazal değerden anlamlı fark göstermiyordu. Obez olguların GH düzeylerinde düşüş olduğunu belirten yayınlarla (6,8,9) temelde paralellik gösteren bulgularımız, glukoz uyarısından GH'un etkilenmediğinin de saptanması ile ayrı bir önem kazanmaktadır. Bazal koşullarda belirgin ve anlamlı hiperinsülinemiye rağmen kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunan GH düzeylerinin glukoz uyarısıyla suprese olmaması ve OGTT sonunda bazal şartlara geri dönüldüğünde anlamlı düşüklüğün devam etmesi, OGTT sırasında kontrol grubunda gözlenen doğal GH supresyonunun obez olgularda gözlenmemesi; GH'un obezite etiopatogenezinde sanıldığından da fazla önemi olduğu görüşünü desteklemektedir. Genellikle bazal koşullarda yapılan çalışmalarla uyumlu olan verilerimize ek olarak gözlediğimiz nonsupresibl özellik görüşe kuvvet kazandırmaktadır. Lipolitik etkisi (8,9) kesinlikle bilinen GH'un obez olgularda gösterdiği, hiperinsülinemiye rağmen düşüklük ve nonsupresibl özellik etiopatogenezde GH'un rolünü major faktörler arasına yaklaştırmaktadır. Olgularımızda normoglisemik saatlerde (Bazal ve 180.dakika) elde edilen değerlerle, hiperglisemik saatlerdeki (60.ve 120.dakika) GH düzeylerinin farklı olmaması ve GH'nın hiperinsülinemiden de etkilenmemesi, bu olgularda GH sekresyonunu regüle eden hipotalamik otonomisitede bir aksama veya bozukluk olduğunu akla getirmektedir. Hipotalamus

işlevleri içinde kabul edilen iştah kontrolü akla getirilirse hipotalamik disfonksiyonun gerek fonksiyonel, gerekse GH sekresyonuna etkisiyle otonom ve fakat düşük Growth Hormon salınımına yol açtığını da savunabiliriz. Bu noktadan hareketle GH'nin uyarı testleri ile de otonom sekresyon profiline sahip olup olmadığını gösterilmesinin, obezitedeki etiopatogenetik rolünün daha da açıklık kazanmasını sağlayacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Foster DW. Eating Disorders : Obesity, Anorexia Nervosa, and Bulimia Nervosa. In: Williams textbook of Endocrinology (Wilson, Foster eds). 8 th ed. Philadelphia. WB Saunder pp: 1335-1365, 1992
2. Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia in obesity syndromes: Its metabolic consequences and possible etiology. *Metabolism* 1978;27:1881-1892
3. Bray GA : Definition, measurements and classification of the Syndromes of obesity. *Int J obesity* 1978;2:99
4. Czech MP. Molecular basis of insulin action. *A Rev Biochem* 1977;46:359-384
5. Drenick EJ, Brickman AS, Gold EM: Dissociation of the obesity hyperinsulinism relationship following dietary restriction and hyperalimantation. *Am J Clin Nutr* 1972;25:746-755
6. Lee V, Ramachandran CH. Human Pituitary growth hormone: Intrinsic lipolytic activity in rabbit fat cells. *Arch Biochem Biophys* 1975;169:677
7. Danfort EJr, Horton ES, O'Connel M, et al: Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest* 1979;64:1336-1347
8. Laurian L, Oberman Z, et al: Growth hormone response to L-Dopa in the thinned obese. *Isr J Med Sci* 1982;18:625-629
9. Williams T, Berelowitz M, et al: Impaired growth hormone responses to growth hormone releasing factor in obesity: a pituitary defect reversible weight reduction. *N Eng J Med* 1984;311:1403-1407