

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ნ ე ს ტ ა ნ ბ ო ს ტ ო ღ ა ნ ა შ ვ ი ლ ი

ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ზრდის ჰორმონის შექენილი უკმარისობის მქონე ზრდასრული პირების მეტაბოლურ აქტივობაზე

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

მედიცინაში

2018 წ.

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია

შპს “ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი“-ის ბაზაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფ. ელენე
გიორგაძე

თბილისი 2018 წელი

სარჩევი

	პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები	5
	შესავალი	6
თავი 1	ლიტერატურის მიმოხილვა	12
1.1	ზრდის ჰორმონის ფიზიოლოგია	12
1.2	ზრდის ჰორმონის უკმარისობა და მისი გავლენა სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაზე	13
1.3	ზრდის ჰორმონის უკმარისობის დიაგნოსტიკა	18
1.4	ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მკურნალობა ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიით	19
1.5	ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის შექმნის ისტორია	21
1.6	ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე	23
1.7	ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ნახშირწყლოვან ცვლაზე	25
1.8	ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა სხეულის აღნაგობის თავისებურებებზე	27
1.9	ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ცხოვრების ხარისხზე	30

1.10	თერაპიის ამტანობა და უსაფრთხოება	31
1.11	სხვა ჰორმონული უკმარისობები, განვითარებული ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ	33
თავი 2	გამოკვლევის მასალა და მეთოდები	39
თავი 3	გამოკვლევის შედეგები	51
თავი 4	გამოკვლევის შედეგების განხილვა	69
	დასკვნა	76
	პრაქტიკული რეკომენდაციები	77
	გამოყენებული ლიტერატურა	78

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები:

1. ზჰუ-ზრდის ჰორმონის უკმარისობა
2. ზჰთ-ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია
3. სმი- სხეულის მასის ინდექსი
4. დსლ- დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი
5. მსლ- მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი
6. იზუ1- ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორი -1
7. DXA- Dual energy absorbtometry (ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია)
8. თტჰ-(TSH)- თირეოტროპული ჰორმონი
9. თტ4 (FT4)- თავისუფალი თიროქსინი
10. თტ3-(FT3)- თავისუფალი ტრიიოდთირონინი
11. აკტჰ-- ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი
12. NK უჯრედები- natural killers (“ბუნებრივი მკვლელი” უჯრედები)
13. სე- საერთაშორისო ერთეული

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

დღეისათვის, ზრდასრულ ასაკში ზრდის ჰორმონის როგორც ფიზიოლოგიური მოქმედების, ისევე მისი უკმარისობის დროული დიაგნოსტიკისა და მისი მართვის შესწავლა სულ უფრო და უფრო აქტუალური ხდება. დადგენილია, რომ ზრდასრულთა ზრდის ჰორმონის უკმარისობის (ზჰუ) შექნილი ფორმის გამომწვევ მიზეზთაგან 35% ჰიპოფიზის ადენომას, 13% კი კრანოფარინგიომას უკავშირდება, ხოლო 41%-ში ზჰუ ჰიპოფიზის ან მასთან ახლომდებარე ქსოვილის ადენომექტომითაა განპირობებული; დანარჩენ შემთხვევაში იდიოპათიურ ხასიათს ატარებს. აღსანიშნავია, ბოლო წლებში თავის ტვინის ტრავმა და სუბარაქნოიდული სისხლჩაქცევა ზჰუ-ის მორიგ მიზეზებად გვევლინება (1).

ზჰუ მეტაბოლური დარღვევების მიზეზი არის როგორც ბავშვებში, ისევე ზრდასრულებში. მსოფლიო მასშტაბით, ზრდასრულებში ზჰუ-ის შექნილი ფორმის გავრცელება 1:10000-ს შეადგენს, აქედან 15-20%-ს საბავშვო ასაკში გამოვლენილი ზჰუ წარმოადგენს, რომელიც შემდგომ ზრდასრულ ასაკშიც გრძელდება (2).

საქართველოში, ყოველწლიურად ზჰუ-ის შექნილი ფორმა საშუალოდ 8-10 ზრდასრულ პაციენტში ვლინდება. ძირითად შემთხვევაში ზჰუ, ისევე როგორც ჰიპოპიტუიტარიზმის სხვა ფორმები, ჰიპოფიზის ადენომექტომიას უკავშირდება. ყოველწლიურად, ჩატარებული ოპერაციის საშუალო რიცხვი 18-20-ს შეადგენს, რაც იმას გულისხმობს, რომ ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ ზჰუ დაახლოებით ყოველ მე-2 პაციენტს უვლინდება (3).

ზჰუ სხვადასხვა ორგანოთა თუ ფუნქციურ სისტემაზე ახდენს გავლენას, ესენია: ნეიროფსიქიურ-კოგნიტიური, გულ-სისხლძარღვთა, მეტაბოლური, კუნთოვან-ძვლოვანი. (4,5,6). აღნიშნული კლინიკური გამოვლინებები კი ცხოვრების ხარისხის გაუარესებასა და სიკვდილობას უკავშირდება. სიკვდილობის მთავარი მიზეზი გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებებიდან გამომდინარეობს, ამრიგად ცალსახად მნიშვნელოვანია ზჰუ-ის დროული მკურნალობის შედეგად როგორც კლინიკური გამოვლინებების, ისევე მათი გართულებების თავიდან აცილება.

ზჰუ-ის მკურნალობა რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის (ზჰთ) სახით წარმოებს. ბოლო პერიოდში, საკმაოდ აქტიურად ტარდება მოკლე თუ გრძელვადიანი კვლევები, რომელიც შეისწავლის ზჰთ-ის დადებით თუ უარყოფით გავლენას ზჰუ-ის შექნილი ფორმის მქონე ზრდასრულ პირებში. მოპოვებული ინფორმაციული მარაგის მიუხედავად, ამგვარ თერაპიასთან მიმართებაში ჯერ კიდევ მრავალი კითხვა იხმის. სხვადასხვა ქვეყანაში ჩატარებული კვლევის მონაცემები უმნიშვნელოდ, თუმცა მაინც განსხვავებულია.

აშშ-სა და ევროპის რამდენიმე ქვეყანაში, ზჰთ-ს აქტიურად მიმართავენ არამხოლოდ ზჰუ-ის მქონე მოზრდილ პაციენტებში. ამგვარმა თერაპიამ სიმსუქნესთან ბრძოლის ნიშა დაიკავა, რადგან ცნობილია მისი გავლენა ვისცერალური ცხიმის შემცირებაზე. თუმცა ბოლო კვლევებით ისიც დადასტურდა, რომ გვერდითი მოვლენებიდან გამომდინარე, ზჰთ-ს ამ მიზნით გამოყენება მხოლოდ ზჰუ-ის მქონე პირებშია უპრიანი (7).

21-ე საუკუნეში, ზრდის ჰორმონის ინექციას მიმართავენ დაბერების წინააღმდეგ, ვინაიდან ცნობილია, ზრდის ჰორმონისა და აცეტილქოლინის ერთობლივი გავლენა დადებით განწყობაზე, შრომისუნარიანობის ამაღლებასა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე (8). თუმცა, ამასთან დაკავშირებით ბევრი საწინააღმდეგო აზრი გამოითქვა. ამ შემთხვევაში, არ უნდა იქნას უგულებელყოფილი ონკოლოგიური დაავადების განვითარების რისკ-ფაქტორიც. კვლევებმა გამოავლინა დადებითი კორელაცია ზრდის ჰორმონით მკურნალობასა და კოლორექტულ კიბოს შორის იმ პაციენტებში, რომლებიც აღნიშნულ თერაპიას მხოლოდ დაბერების საწინააღმდეგო მიზნისთვის იყენებდნენ (9). ამავე დროს, დადგენილია, ისიც რომ ზჰთ-ის გამოყენება ზჰუ-ის მქონე პირებში მსგავს კორელაციას არ იზიარებს. თუმცა, ამ შემთხვევაში შესაძლოა გამოვლინდეს სხვა სახის გვერდითი მოვლენები: შეშუპება, ართრალგია, მიალგია, გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევა და სხვა.

ამრიგად, ზჰთ-ის სამიზნე პაციენტები ყველა ფაქტორის გათვალისწინებით უნდა იქნან შერჩეულნი.

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს მიერ შედგენილი 2017-2020 წლების საშუალოვადიანი სამოქმედო გეგმის მიხედვით,

საქართველოში მცხოვრები ბავშვები ტერნერის სინდრომითა თუ ზჰუ-ის სხვა ფორმებით სრულად იქნებიან უზრუნველყოფილი ზრდის ჰორმონის პრეპარატით (მომართვის შემთხვევაში) (3).

აღსანიშნავია, რომ საქართველოში როგორც თეორიული, ისევე პრაქტიკული გამოცდილება და ცოდნა არსებობს ბავშვთა ასაკში ზჰთ-ის სარგებელისა და შედეგის შესახებ, მაგრამ ზრდასრულებში განვითარებული ზჰუ-ისა და მის შესაბამის მკურნალობასთან მიმართებაში როგორც პრაქტიკული რეკომენდაციების, ისევე აღნიშნულ საკითხზე ჩატარებული კვლევების სიმწირვა.

მაშასადამე, მნიშვნელოვნად ჩავთვალოთ, გამოგვეკვლია ზჰთ-ის გავლენა საქართველოში მცხოვრები შექმნილი ზჰუ-ის მქონე ზრდასრული პაციენტების მეტაბოლურ აქტივობაზე.

კვლევის მიზნები:

კვლევის მიზნად დასახულ იქნა შესწავლილიყო ჰიპოფიზის ადენომექტომიის მქონე 25-60 წლის მდედრობით და მამრობით პაციენტებში ზჰთ-ის გავლენის შედეგად შემდეგი მაჩვენებლები:

- ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (იზფ-1) და მისი შემბოჭველი ცილა 3;
- ლიპიდური ცვლა
- ნახშირწყლოვანი ცვლა
- სხეულის აღნაგობა (ცხიმოვანი/კუნთოვანი/ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობა)
- ფსიქოემოციური მდგომარეობა

კვლევის ამოცანები

კვლევის მიზნის განსახორციელებლად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. ზრდის ჰორმონის რაოდენობის განსაზღვრა ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ.
2. ზჰუ-ის მქონე პაციენტების დაყოფა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებად, რანდომული მეთოდით.
3. ზჰთ-ის მახასიათებლებისა და დანიშვნის სქემების განსაზღვრა საკვლევ ჯგუფში.
4. კვლევაში მონაწილე პაციენტების მეტაბოლური ცვლისა და სხეულის აღნაგობის მახასიათებლების – ძვლოვანი, ცხიმოვანი და კუნთოვანი ქსოვილების მოცულობის განსაზღვრა და დინამიკაში დაკვირვება.
5. წონის, სმი-ს და სხვა ფიზიკური პარამეტრების მუდმივი მონიტორინგი როგორც საკვლევ, ისევე საკონტროლო ჯგუფებში.
6. სპეციფიკური კითხვარის შედგენა, რომელიც შეაფასებდა ზრდის ჰორმონის გავლენას ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე

- აღნიშნული კვლევა პირველად ჩატარდა საქართველოში. იგი იკვლევს საქართველოში მცხოვრებ ზჰუ-ის შექნილი ფორმის მქონე ზრდასრულ პაციენტებს.
- კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდება ზჰთ-ის გავლენის დადგენა მეტაბოლურ აქტივობაზე ზჰუ-ის შექნილი ფორმის მქონე პირებში.
- მისი შედეგები ასახავს ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის ზეგავლენას სხეულის ცხიმოვანი და კუნთოვან-ძვლოვანი ქსოვილების თავისებურებებზე.

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

კვლევა საშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ, წარმოადგენს თუ არა აღნიშნული თერაპია ეფექტურ საშუალებას ზჰუ-ით გამოწვეული ჩივილების აღმოსაფხვრელად, აქვს თუ არა მას რაიმე კავშირი სხეულის შემადგენლობის ცვლილებასთან. დაბოლოს, აღნიშნული კვლევა გვაძლევს საშუალებას განვსაზღვროთ, რამდენად აუმჯობესებს ზჰთ ცხოვრების ხარისხს ზჰუ-ის მქონე პირებში.

დისერტაციის დასაცავად გასატანი ძირითადი დებულებები

1. ზჰთ-ის გავლენით იზრდება იზფ-1-ის მაჩვენებელი, ზჰუ-ის შექნილი ფორმის მქონე პაციენტებში.
2. ზჰთ დადებით გავლენას ახდენს ლიპიდური ცვლის მოწესრიგებაზე, ზჰუ-ის მქონე პაციენტებში.
3. ზჰთ დადებით გავლენას ახდენს ზჰუ-ის მქონე პაციენტის ფსიქოემოციური სტატუსის გაუმჯობესებაზე.

4. ზჰუ-ის მქონე პირებში ზჰთ-ის გამოყენება ცვლის სხეულის სრულ კომპოზიციას- ცხიმოვანი ქსოვილის მოცულობის შემცირებითა და კუნთოვან-ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდით.

სადისერტაციო თემის გარშემო გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

1. The effect of Growth Hormone replacement therapy on Lipid Metabolism in Georgian patients with Growth Hormone Deficiency. N.Bostoganashvili, E. Giorgadze, M.Lomidze, Sh.Janjgava. European scientific Journal.2017. №13 (27). 19-28

2. ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია- ახალი სიტყვა დისლიპიდემიასთან ბრძოლაში. ნ. ბოსტოლანაშვილი, ე. გიორგაძე, შ. ჯანჯღავა, მ. ლომიძე. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა №1, 2017, გვ. 36-40;

3. The impact of 12- month growth hormone replacement therapy on lipid metabolism and adipose tissue distribution in Georgian patients with Adult growth hormone deficiency. N.Bostoganashvili ,T. Zerekidze, Sh.Janjgava,M. Lomidze. Georgian Medical News.2017 #12(273).36-41

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი გადმოცემულია ქართულ ენაზე, 91 ნაბეჭდ გვერდზე და შედგება შემდეგი თავებისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევის შედეგები, საკუთარი კვლევის შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები; ციტირებულია 120 გამოყენებული ლიტერატურის წყარო. სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 15 ცხრილს, 1 სურათს და 13 გრაფიკს.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ზრდის ჰორმონის ფიზიოლოგია

ზრდის ჰორმონი, იგივე სომატოტროპინი, წარმოადგენს ცილა პეპტიდს, რომელიც ასტიმულირებს უჯრედების ზრდას, გამრავლებასა და რეგენერაციას. იგი მიეკუთვნება კომპლექსური ფუნქციების მქონე ჰორმონს და მოქმედებს ადამიანის ორგანიზმში სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაზე (10).

ზრდის ჰორმონს აქვს სეკრეციის ორი დონე: ბაზალური და ბოლუსური. ბოლუსურად იგი ძილის ნელი ფაზის დასაწყისში გამოიყოფა, რაც უფრო მეტწილად დამახასიათებელია მამაკაცებისათვის. ქალებში ზრდის ჰორმონი ბოლუსურად გამოიყოფა დღის განმავლობაში (11). ჰორმონის გამოყოფის თავისებურება სქესის გარდა, ასაკზეცაა დამოკიდებული. ასაკის მატებასთან ერთად ზრდის ჰორმონის პიკური სეკრეციის სიხშირეც და ამპლიტუდაც ერთმნიშვნელოვნად მცირდება. პუბერტატულ ასაკში, როგორც გოგონებში, ისევე ბიჭებში ზრდის ჰორმონის სეკრეციის ამპლიტუდა ყველაზე მაღალ დონეს აღწევს (ძირითადად ძილის ნელი ფაზის დროს). გოგონებში ეს ადრეულ, ხოლო ბიჭებში გვიან პუბერტატულ ასაკში ხდება. ხოლო 65 წელს გადაცილებულ პირებში ზრდის ჰორმონის ყოველდღიური სეკრეციის აქტივობა მოზარდებთან შედარებით 3-ჯერაა შემცირებული (10,11).

ცნობილია, რომ ბავშვებში ზრდის ჰორმონი დეიქლში გამოყოფილი იზფ-1-ის საშუალებით ახდენს ლულისებრი ძვლების ზრდის სტიმულაციას. თუმცა, არანაკლებ მნიშვნელოვანია მისი როლი ზრდასრულ ასაკში, მეტაბოლურ ცვლილებებთან მიმართებაში. ზრდასრულებში, ზრდის ჰორმონის გავლენა შემდეგნაირია:

- ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა (დსლ) და საერთო ქოლესტერინის შემცირება, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლ) მატება.
- გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევა;
- ნატრიუმის, ფოსფორის და წყლის რეტენცია;

- ცილის სინთეზის სტიმულაცია;

ზრდის ჰორმონი ცხიმოვანი ქსოვილის დიფერენციაში მონაწილეობს, იგი ამცირებს აღნიშნულის მოცულობას, კუნთოვანი ქსოვილის გაზრდის პარალელურად (10,11).

აღსანიშნავია, ზრდის ჰორმონის გავლენა ჰეპატოციტებისა და ლიპოპროტეინების ცვლაზე, რითაც, თავის მხრივ, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციაზეც ახდენს გავლენას. აგრეთვე, იგი მნიშვნელოვად უწყობს ხელს ძვლოვანი ქსოვილის მინერალური შემცველობისა და სიმკვრივის მატებას (12).

1.2 ზრდის ჰორმონის უკმარისობა და მისი გავლენა სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაზე ზრდასრულ პაციენტებში

ფარმაკო-ეპიდემიოლოგიურ კვლევათა ბაზა “KIMS“-ის თანახმად, უმეტეს შემთხვევაში (76%-ში) ზრდასრულთა შექნილი ფორმის ზჰუ გამოწვეულია ჰიპოფიზის ჰორმონულად აქტიური თუ არააქტიური ადენომითა და ადენომექტომიით (1,13). ზჰუ-ს გამოვლენა განპირობებულია ჰიპოფიზის რომელიმე უბნის ადენომის მხრიდან სომატოტროპულ უჯრედებზე კომპრესიით, ხოლო ქირურგიული ჩარევისას კი – ამ უჯრედების დაზიანებით.

ზრდასრულ პაციენტებში, ზრდის ჰორმონის როლის შესწავლა აქტუალური სწორედ ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ ხდება, ვინაიდან აღნიშნულ შემთხვევაში, ზჰუ-ის კლინიკური ნიშნების გავლენა სხვადასხვა პროცესებზე შესაძლებელია მკაფიოდ იქნას გამოკვეთილი (14).

ზჰუ-ის კლინიკური გამოვლინებები ოთხ ძირითად ჯგუფადაა დაყოფილი: გულ-სისხლძარღვთა, მეტაბოლური, კუნთოვან-ძვლოვანი, ნეიროფსიქიურ-კოგნიტიური (4,5,6). აღსანიშნავია ასევე ცვლილებები იმუნურ სისტემაშიც.

ზჰუ-ის კლინიკური გამოვლინება შემდეგნაირია:

- ფიბრომიალგიური სინდრომი;
- ცენტრალური ტიპის სიმსუქნე;
- შემცირებული კუნთოვანი მასა;
- ოსტეოპენია;
- გულის უკმარისობა;
- ინსულინორეზისტენტობა;
- ათეროსკლეროზი (შესქელებული კაროტიდული ინტიმის ხარჯზე);
- დისლიპიდემია (ტრიგლიცერიდების, დსლ-ის, საერთო ქოლესტერინის ზრდა, მსლ-ის შემცირება);
- თერმორეგულაციის მოშლა;
- ჰიპერკოაგულაცია;
- ყურადღებისა და მეხსიერების დაქვეითება;
- დეპრესია;
- შფოთვა;
- საერთო სისუსტე.

გულ-სისხლძარღვთა დარღვევები

მრავალი ავტორის ნაშრომის თანახმად, ზჰუ-ის მქონე პაციენტებში ორჯერაა მომატებული გულ-სისხლძარღვთა უკმარისობის მიზეზით გამოვლენილი სიკვდილობა (15,16,17). ეს მოვლენა პლაზმინოგენის ინჰიბიტორი-1 ის დონის მატებით, კაროტიდული

ინტიმის გასქელებითა და ლეიკოციტის ანტიგენი CD34-ის რაოდენობის შემცირებითაა განპირობებული. აღნიშნული ცვლილებები ენდოთელური დისფუნქციის წინაპირობას წარმოადგენს. ასევე, არაიშვიათია, კორონარული უკმარისობის გამოვლენაც (16).

დსლ-ისა და საერთო ქოლესტერინის მატება, აბდომინალური სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის რისკს მნიშვნელოვნად ზრდის (3,15,16). ევროპის რამდენიმე ქვეყანაში ჩატარდა კვლევების მეტა-ანალიზი, რომლის თანახმად დადასტურდა, რომ ზჰმ-მ გავლენა იქონია კუნთოვანი მასის მომატებაზე, დსლ-ის, საერთო ქოლესტერინისა და დიასტოლური წნევის შემცირებაზე (17).

მეტაბოლური დარღვევები

დადგენილია, რომ ზჰუ იწვევს კუნთოვანი მასის შემცირებასა და ვისცერალური სიმსუქნის განვითარებას. ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, >26 კგ/სმ²-ისა და მომატებული აბდომინალური ცხიმოვანი ქსოვილის მქონე 15 ქალში ზრდის ჰორმონის სეკრეციის დონე მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო, დანარჩენ 15, ნორმალური სმი-ის მქონე, ქალთან შედარებით (18). ამ უკანასკნელი კვლევით კვლავ დადასტურდა პირდაპირი კავშირი აბდომინალურ ჭარბ წონასა და ზჰუ-ის შორის.

როგორც ცნობილია, აბდომინალური სიმსუქნე ინსულინორეზისტენტობისა და მეტაბოლური ცვლილებების წინაპირობას წარმოადგენს. იგი ღვიძლის უშუალო მონაწილეობით ტრიგლიცერიდებისა და საერთო ქოლესტერინის მატებას უწყობს ხელს, რაც, თავის მხრივ, კიდევ უფრო აღრმავებს ინსულინორეზისტენტობის სურათს.

თავდაპირველად, ზჰუ-ის მქონე ზრდასრულ პირებში ანტი-ინსულინური გავლენა დომინირებს, სწორედ ამიტომ ვლინდება აბდომინალური სიმსუქნე დაავადების დაწყებიდან მხოლოდ 3-4 თვის შემდეგ (19). მოგვიანებით, იგი დისლიპიდემიისა და არტერიული ჰიპერტენზიის წარმოშობის მიზეზად გვევლინება. მსლ-ის დაბალი და დსლ-ის მაღალი მაჩვენებლები მდგომარეობას კიდევ უფრო ამძიმებს (20).

ძვლოვან-კუნთოვანი დარღვევები

ზჰუ ნერვულ-კუნთოვანი ფუნქციის დარღვევისა და კუნთოვანი ქსოვილის მოცულობის შემცირების ერთ-ერთ მთავარ მიზეზად გვევლინება. ერთ-ერთმა კვლევამ გვაჩვენა, რომ ზჰით-ის გამოყენებამ მუხლის ფლექსორული ფუნქციის გაძლიერებას მნიშვნელოვნად შეუწყო ხელი (21), ფიბრომიალგიური სინდრომის მქონე პაციენტების 70%-ში აღნიშნული თერაპია ასევე დადებითი შედეგით დასრულდა (22).

სხვადასხვა კვლევით დადგინდა, რომ ზჰუ ოსტეოპოროზისა და ვერტებრალური თუ არავერტებრალური მოტეხილობის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს (23).

ერთ-ერთი კვლევის შედეგების საფუძველზე, ზჰუ-ის მქონე პირებში ზჰით-მ ძვლის ფორმაციის მარკერების (ძვლოვან-სპეციფიკური ალკალინ ფოსფატაზა და ოსტეოკალცინი) ზრდაზე იქონია გავლენა. თავდაპირველად, ძვლოვანი მინერალების შემცველობა იმატებს, მოგვიანებით თერაპიის დაწყებიდან მე-18 თვეზე, ძვლოვანი სიმკრივის გაზრდაც შეიმჩნევა (24).

ნეიროფსიქიურ-კოგნიტიური დარღვევები

პაციენტებს ზჰუ-ით ხშირად აღენიშნება საერთო სისუსტე და ასთენიური სინდრომი. ამას გარდა, ვლინდება შფოთვითი ცვლილებებიც. როგორც წესი, პაციენტები უჩივიან დაღლილობას, აქვთ მიდრეკილება დეპრესიისკენ, უჭირთ ფიზიკური დატვირთვა, ერიდებიან კონტაქტს, უჩივიან უძილობას ან პირიქით ჭარბ ძილიანობას. ამრიგად, მათი ცხოვრების ხარისხი ცალსახად დაქვეითებულია (25).

აღსანიშნავია, რომ ფიბრომიალგიური სინდრომის მქონე პაციენტების 70%-ში ვლინდება ზჰუ. ხოლო, ზჰით ფიბრომიალგიურ სინდრომთან ბრძოლასთან ერთად, პაციენტების ზოგად განწყობასა და ქმედითუნარიანობასაც აუმჯობესებს (26).

ფსიქოლოგიური სტატუსისა და საერთო მდგომარეობის შესაფასებლად, არაიშვითად, მიმართავენ სპეციალური ტესტირების ჩატარებას. პაციენტებს ურიგდებათ კითხვარი, რომლის საშუალებითაც ფასდება მათი ფსიქოლოგიური მდგომარეობა, დღისა და ძილის რეჟიმი, გარშემომყოფებთან ურთიერთობა და სხვა. მსგავსი ტესტი ზჰუ-ის მქონე პირების ფსიქოემოციური სტატუსის შემოწმების მიზნით საკმაოდ ეფექტურად გამოიყენება (25, 26).

კანი

კანის სისქისა და კოლაგენის შემცირება ჰიპოპიტუიტარიზმის მქონე პაციენტებში ხშირად გვხვდება.

ზრდის ჰორმონი ასტიმულირებს საოფლე ჯირკვლების სეკრეციას. ნათელია, რომ ზრდის ჰორმონის უკმარისობისას, აღნიშნული ჯირკვლების ჰიპოსეკრეციას აქვს ადგილი. სეკრეციის ხარისხი ფასდება პილოკარპინის იონტოფორეზის ტესტით, რომელიც დადებით შედეგს იძლევა ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით. კვლევები ზრდის ჰორმონის მოქმედებასა და საოფლე ჯირკვლების სეკრეციას შორის დადებით კორელაციას ადასტურებს (27).

გარდა ამისა, ზჰუ-ის მქონე პაციენტებში აღინიშნება თერმორეგულაციის დარღვევა (28), (რომელიც კანის სისქის შემცირებასთან შესაძლოა იყოს კავშირში), კუნთოვანი მასის შემცირებასთან ერთად, ფიზიკური აქტივობის შემაფერხებელი ფაქტორი ეს უკანასკნელიც შესაძლოა იყოს.

იმუნური სისტემა

დადგინდა, რომ T, B ლიმფოციტები, NK უჯრედები და მონოციტები იზფ-1-ის რეცეპტორების მატარებლები არიან, ამრიგად იზფ-1 და შესაბამისად, ზრდის ჰორმონი როგორც ჰუმორულ, ისევე უჯრედულ იმუნიტეტთან არის კავშირში (5, 29).

შესაძლოა, ზჰუ იმუნოდეფიციტის მიზეზადაც კი მოგვევლინოს. რაც დადასტურდა ზჰუ-ის მქონე ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლევაში (29). აღინიშნა NK უჯრედების მნიშვნელოვანი დეფიციტი, ჰიპოფიზექტომის შემდგომ პერიოდში. (T, B ლიმფოციტებზე ინფორმაცია ცნობილი არაა).

რაც შეეხება ადამიანებს, იმუნური დეფიციტის კორექცია ზრდის ჰორმონის უკმარისობასთან შესწავლილი არაა და გადახედვას საჭიროებს.

1.3 ზრდის ჰორმონის უკმარისობის დიაგნოსტიკა

მოზრდილებში ზჰუ-ის დადგენა ინსტრუმენტულ-ლაბორატორიული კვლევებით მიმდინარეობს. დიაგნოსტიკა მოიცავს: ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზის ღერძის მაგნიტურ-რეზონანსურ ტომოგრაფიას, ზრდის ჰორმონის დონის განსაზღვრას სტიმულაციური სინჯებით (სტიმულაციის მიზნით გამოიყენება: ინსულინი, არგინინი, კლონიდინი, გლუკაგონი, L-დოფა) (30).

ზჰუ-ის გამოვლენის მიზნით, უზომოდ მყოფ პაციენტში (10-12 საათიანი ხანგრძლივობის შიმშილობის შემდეგ) ინსულინის (აქტრაპიდის) შეყვანა ხდება, (ერთეულების რაოდენობა წონის მიხედვით ისაზღვრება), რის შემდეგაც 120 წუთის მანძილზე (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 წთ), 7-ჯერადად მიმდინარეობს ზრდის ჰორმონის რაოდენობის შეფასება. ტესტი წარმატებულად ითვლება, მაშინ როდესაც ჰიპოგლიკემიის მაჩვენებელი 40მგ/დლზე ქვემოთ ჩამოდის. დროის ყოველ შუალედში გაზომილი ზრდის ჰორმონის მაჩვენებელი ერთხელ მაინც თუ შესაბამება > 10 ნგ/მლ-ს, მაშინ ტესტი ზრდის ჰორმონის სრულ უკმარისობას გამორიცხავს (31).

ყოველ მაჩვენებელზე დაკვირვება ტესტის მაღალინფორმატიულობაზე მსჯელობს. ინსულინის შეყვანაზე განვითარებულ სტრესულ მდგომარეობაზე- ჰიპოგლიკემიაზე როგორც ზრდის ჰორმონი, ისევე კორტიკოტროპინი რეაგირებს, ამრიგად აღნიშნული პროცედურით კორტიკოტროპინ/კორტიზოლის მარაგის შეფასება და კუშინგის და ფსევდოკუშინგის დიფერენციაციაც შესაძლებელია (30,32). თუმცა,

გასათვალისწინებელია ინსულინით სტიმულაციის შედეგად გამოვლენილი ჰიპოგლიკემიის არასასურველი გავლენა ორგანიზმზე.

აღსანიშნავია, რომ მხოლოდ ზრდის ჰორმონის დონის დადგენა იზფ-1-ის გარეშე არასრულფასოვან შედეგს გვაძლევს, ასევე, შესაძლოა, იზოლირებულად მხოლოდ იზფ-1-მა ცრუ დადებითი/ უარყოფითი შედეგი გვაჩვენოს, ამრიგად, იზფ-1-ის შემბოჭავი ცილის დადგენაც საკმაოდ მნიშვნელოვანია. იგი პასუხისმგებელია იზფ-1-ის ტრანსპორტირებაზე (33). ამასთან, იზფ-1-ის დადგენა აუცილებელია ზრდის ჰორმონით ჩანაცვლებითი თერაპიის მიმდინარეობისას, პრეპარატის დოზის განსაზღვრის მიზნით.

რაც შეეხება არგინინით სტიმულაციას, იგი 2-5 საათის განმავლობაში მიმდინარეობს. კვლევებმა ცხადყო, რომ არგინინით სტიმულაციის დროს ზრდის ჰორმონის გამოყოფა უფრო მკაფიოდ თანდაყოლილი ზჰუ-ის მქონე ბავშვებში ვლინდება, ვიდრე შექენილი ფორმის ზჰუ-ის მქონე ზრდასრულებში, ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ. გვერდითი მოვლენებიდან აღსანიშნავია სინკოპე, ცხვირიდან სისხლდენა, ჰემატომა (30,31).

ზრდის ჰორმონის კლონიდინით სტიმულაციაც უფრო წარმატებით ბავშვებსა და მოზარდებში მიმდინარეობს. კლონიდინის 0.15 მგ-ით სტიმულაციიდან 1 საათის მანძილზე ზრდის ჰორმონის გამოყოფა 4.9 +/- 1.3 ნგ/მლ-დან 34.4 +/- 4.5 ნგ/მლ-ის ფარგლებში მის უკმარისობას გამორიცხავს. გვერდითი მოვლენებიდან აღსანიშნავია ჰიპოტენზია და სინკოპე (31,34).

1.4 ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მკურნალობა ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიით

როგორც აღინიშნა, ზჰუ მნიშვნელოვან ცვლილებებს ახდენს ნივთიერებათა ცვლაზე, ძვლის სიმკვრივეზე, კუნთოვან მასაზე, ფიზიკურ აქტიუობასა და ფსიქოლოგიურ

სტატუსზე. კვლევებით დადგინდა, რომ აღნიშნული დარღვევების მკურნალობა ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიითაა შესაძლებელი (35).

რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი შესაძლებელია გახდეს რუტინულად გამოყენებული პრეპარატი ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ პერიოდში სტეროიდულ, თირეოტროპულ და სხვა ჰორმონებთან კომბინაციაში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის საკმაოდ მაღალი ფასი, თუმცა ფარმაცევტების ვარაუდით, მისი ღირებულება დროთა მანძილზე შესაძლოა შემცირდეს.

ბუნებრივია, რომ სანამ ზრდის ჰორმონით ჩანაცვლება რუტინულ სახეს მიიღებს, მანამდე კარგად უნდა იქნას შესწავლილი წამლის ეფექტები და სამიზნე პაციენტთა შერჩევის კრიტერიუმები. ზჭით-ზე ჩატარებული კვლევების უმეტესობა დაფუძნებულია ზრდის ჰორმონის ნაწილობრივი ან ტოტალური უკმარისობის მქონე პაციენტების შედეგებზე. თუმცა, ნაწილობრივ უკმარისობაზე ჩანაცვლებითი თერაპიის შედეგები ბოლომდე არაა შესწავლილი. არდა ამისა რთულდება პაციენტთა შერჩევა ასაკის მიხედვითაც, რადგან ცნობილია, რომ განსაკუთრებით ხანდაზმულ მამრობით სქესისა და მაღალი სმი-ის მქონე პაციენტებში თავისთავად მცირდება ფიზიოლოგიური ზრდის ჰორმონის სეკრეცია (36). ამრიგად ჩნდება ეჭვი, რომ ჩანაცვლებითი თერაპიაც არ იქნება შედეგის მომცემი. აქედან გამომდინარე, მიმდინარე კვლევების უმეტესობა ეფუძნება ზჭით-ის ჩატარებას იმ პაციენტებში, რომლებსაც ზრდის ჰორმონის აბსოლუტური დეფიციტი აქვთ და რომლებიც ცალსახად საჭიროებენ მას (37).

ზრდასრულებში პრეპარატის ოპტიმალური დოზა კვირაში ერთხელ 0.02–0.12 მგ/კგ-ს (0.06-0.36 სე/კგ) ან დღიურად 0.025 მგ/კგ-ს (0.08 სე/კგს) წარმოადგენს. ბოლო კვლევებით დადასტურდა, რომ პრეპარატის კვირაში ერთხელ მიღება უპირატესია როგორც შედეგის, ისევე პაციენტის პირადი კომფორტის თვალსაზრისით, კარბოქსილირებული ხანგრძლივი მოქმედების ზრდის ჰორმონის ნახევარდაშლის პერიოდი 100-120 საათს წარმოადგენს, ხოლო ხანმოკლე ხანგრძლივობის პრეპარატისა კი - 3 საათს. პრეპარატი ინიშნება კანქვეშა ინექციის სახით, შესაძლებელია ინტრავენური მიღებაც, თუმცა ამ შემთხვევაში ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ 0,4 საათს წარმოადგენს (38).

მოზრდილებში ზრდის ჰორმონის დოზირების საკითხი კვლავ სადავო თემად რჩება. რიგ კვლევებში მისი მაღალი ტიტრაცია იზფ-1 ის საკმაოდ კარგ სტიმულაციას, თუმცა ამავე დროს, ბევრ გვერდით მოვლენას (შეშუპება, ართრაღია, თავის ტკივილი) იწვევდა (39,40).

ამრიგად, მკვლევარების აზრით, რეკომენდირებული იყო პრეპარატის დაბალი ტიტრაციით გამოყენება. თუმცა, მოგვიანებით, დადგინდა, რომ ზრდის ჰორმონის ამტანობა დამოკიდებული იყო ასაკზე, სქესსა და სმი-ზე (41). სხეულის პროპორციების ცვლილებების თვალსაზრისით, მამაკაცები უკეთ დაექვემდებარენ ჩანაცვლებით თერაპიას, ქალებთან შედარებით. რაც შეეხება ასაკობრივ ცვლილებებს, ახალგაზრდებში, ზრდის ჰორმონის შემბოჭველი ცილის სიმცირიდან გამომდინარე, უფრო დადებითი შედეგები გამოვლინდა. (42, 43)

აღსანიშნავია, რომ კვლევების უმეტესობა 12 ან 24 თვიანი ხანგრძლივობისაა, ამრიგად ზჭით-ს რამდენიმე წლიანი მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა და ძელოვან სისტემაზე ბოლომდე ცნობილი არაა. ამასთან, დასადგენია, რამდენად მოქმედებს ზჭით სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე შესაბამის პაციენტებში.

1.5 ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის შექმნის ისტორია

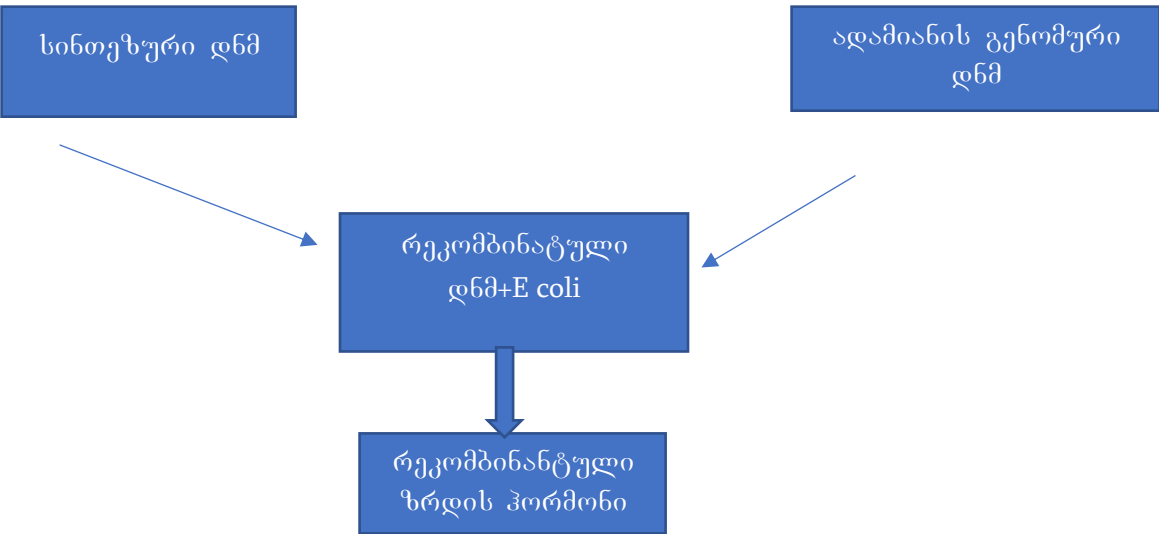
1922 წელს, ევანსმა და ლონგმა, პირველად ჩაატარეს კვლევა ვირთხებში, საქონლის ზრდის ჰორმონის შეყვანით, რამაც მათი სხეულის სიგრძეში ზრდა განაპირობა. რამდენიმე წლის შემდეგ, მ. სმიტმა იმავე ვირთხებში ჰიპოფიზის ამოკვეთით, ზრდის შეჩერება გამოიწვია. ამ მოვლენამ დაადასტურა ზრდის ჰორმონის უშუალო მონაწილეობა სხეულის სიგრძის ზრდაში (44).

1947 წელს კი ნობელის პრემია გადაეცა ჰუსეის ნაშრომისთვის, რომელიც ეძღვნებოდა ზრდის ჰორმონისა და ნახშირწყლოვანი ცვლის კორელაციის დადგენას. ასევე, აღსანიშნავია, ლ. სალმონის წვლილიც იზფ-1-ის აღმოჩენაში, რომლის შესწავლა საბოლოოდ 1978 წელს დასრულდა.

1944 წელს, ლიმ და ევანსმა იზოლირებული ზრდის ჰორმონი გამოიკვლიეს, ბერსონმა და იელვმა კი ზრდის ჰორმონის დასმარებით, იზფ-1-ის მახვენებელი განსაზღვრეს.

პირველი ენდოკრინოლოგი, რომელმაც გამოიყენა ზრდის ჰორმონი ზჰუ-ის მქონე 17 წლის მოზარდში, იყო ამერიკელი მორის რაბენი (1958,ბოსტონი), მისი იდეა ბევრმა სხვა ექიმმაც გაიზიარა, თუმცა რაბენის პაციენტზე ზრდის ჰორმონის მოქმედების შედეგი ცნობილი არაა (44).

აღნიშნულ წლებში, კვლევის მიზნით სინთეზური ზრდის ჰორმონის გამოყენება საკმაოდ შეზღუდული იყო და კონტროლდებოდა ამერიკის შეერთებული შტატების ეროვნული საბჭოს მიერ. მოგვიანებით, 80-იან წლებში, სინთეზური ზრდის ჰორმონის გამოყენებამ კრეცფელდ-იაკობის დაავადების გამოვლენას შეუწყო ხელი, დაავადება უმეტეს შემთხვევაში ფატალური შედეგით სრულდებოდა. დადასტურდა, რომ აღნიშნული მოვლენა პრეპარატის ცუდ ხარისხთან იყო დაკავშირებული (45). სწორედ ამის შემდეგ, დაიწყო ამერიკულმა მწარმოებელმა კომპანიამ “Genentech” რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის შექმნა, რომელიც დღეს მთელ მსოფლიოში ფართოდ გამოიყენება. ამერიკულ კომპანიას პრეპარატის შექმნაში შეედური კომპანია “Kabi” დაეხმარა (46). (იხ. სურათი 1)



სურათი 1. რეკომბინანტული ზჰ-ის წარმოების სქემა

1.6 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე

ბოლო წლების განმავლობაში, ზჰთ-ის ლიპიდურ ცვლაზე გავლენის დადგენის მიზნით მრავალი კვლევა ჩატარდა. დადგინდა, რომ ზრდის ჰორმონი არეგულირებს ისეთი ორი ფერმენტის მოქმედებას როგორცაა: ლიპოპროტეინ ლიპაზა, პასუხისმგებელი ტრიგლიცერიდების ცხიმოვან ქსოვილში დაგროვებაზე და ჰორმონსენსიტიური ლიპაზა, რომელიც, თავის მხრივ, აკონტროლებს ცხიმის აკუმულირებას. ამრიგად, რამდენიმე ავტორის აზრით, ზჰთ-ს ლიპიდური ცვლის მოწესრიგების ხარჯზე გარკვეული გავლენა წონის კლებაზეც აქვს (47).

ცნობილია, რომ ზრდის ჰორმონი ამცირებს ადიპოციტების მიერ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ათვისებას. ლიპოპროტეინ ლიპაზის დათრგუნვით, ტრიგლიცერიდები იშლებიან ცხიმოვან მჟავებად, რომლებმაც შესაძლოა მოგვიანებით ადიპოციტებში გადაინაცვლონ. თუმცა, ზრდის ჰორმონი ასევე ეხმარება ორგანიზმს სწორედ გამოთავისუფლებული ცხიმოვანი მჟავების ენერგიად გარდაქმნასა და ამით, ნახშირწყლების დაზოგვაში. ზრდის ჰორმონის მიერ ლიპოპროტეინ ლიპაზის მოქმედების დათრგუნვა მუცლის ფარის მიდამოში აისახება, ამრიგად შესაძინევი ხდება წელის გარშემოწერილობის შემცირება.

მეორეს მხრივ, უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით, სისხლში მოცირკულირე თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მატება ზრდის ჰორმონის სეკრეციის დაქვეითებას იწვევს, მათ შორის ჭარბწონიან ან სიმსუქნით დაავადებულ პირებში. მოგვიანებით გააქტიურდება ინსულინი, რომელიც, თავის მხრივ, ასევე მონაწილეობას ღებულობს ზრდის ჰორმონის გამოყოფის დათრგუნვაში და ამით, ინსულინის კიდევ უფრო ხელსაყრელი ნიადაგი ეძლევა ლიპოგენეზისთვის. დადგენილია, რომ დისლიპიდემიის მქონე პაციენტებში იზფ-1-იც მომატებულია. ეს კიდევ უფრო თრგუნავს ზრდის ჰორმონის გამოყოფას. ამრიგად ისმის კითხვა, დისლიპიდემია და სიმსუქნე იწვევს ზრდის ჰორმონის უკმარისობას თუ პირიქით, ამ ჰორმონის უკმარისობა იწვევს მეტაბოლურ დარღვევებს? (48)

რაც შეეხება ჰორმონსენსიტურ ლიპაზას, მასთან ზრდის ჰორმონს სინერგისტული ურთიერთმოქმედება აქვს. ფერმენტი ხელს უწყობს ტრიგლიცერიდების დაშლას თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებად და გლიცეროლად. ადიპოციტებზე აღნიშნული ფერმენტის მიმართ რეცეპტორების სტიმულირებით, ზრდის ჰორმონი ხელს უწყობს პოტენციური ენერჯის მომცემი - თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ზომიერ გამოთავისუფლებას (49,50). სწორედ, ამით აიხსნება ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე, პაციენტის ენერჯისა და შრომისუნარიანობის მატებაც.

ჩატარებულია კვლევების მთელი რიგი, რომელიც შეისწავლის ზჰით-ს გავლენას დისლიპიდემიაზე. 2013 წელს გამოქვეყნდა ერთ-ერთი ასეთი კვლევის მონაცემები (52). აღნიშნული კვლევა ტარდებოდა 5 წლის განმავლობაში, მონაწილეობდა 23 პაციენტი. კვლევამ ცხადყო, რომ ჩანაცვლებით თერაპიას გავლენა აქვს ისეთ ფაქტორებზე, როგორცაა: მსლ-ის ზრდა, დსლ-ის შემცირება, ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირება, სხეულის საერთო მასის მატება, ძვლოვანი სიმკვრივის ზრდა, ხოლო რაიმე გავლენა წელის გარშემოწერილობასა და არტერიული წნევის ციფრებზე არ დაფიქსირებულა, თუმცა გამოვლინდა ჩანაცვლებითი თერაპიის დადებითი გავლენა კაროტიდული ინტიმის სისქის შემცირებაზე. არ შეიძლება ყურადღების მიღმა დარჩეს, ამავე კვლევაში მონაწილე პაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება.

გამოქვეყნდა სხვა კვლევის შედეგებიც (იხ. ცხრილი 1), რომელმაც გამოავლინა ზრდის ჰორმონის 3 წლიანი ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა დისლიპიდემიაზე (53).

ცხრილი 1. ზრდის ჰორმონის 3 წლიანი ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა დისლიპიდემიაზე.

მაჩვენებლები	ძირითადი ჯგუფი		საკონტროლო ჯგუფი	
	1 წელი	3 წელი	1 წელი	3 წელი
ტრიგლიცერიდი (მმოლ/ლ)	4,84	4,81	4,90	5,07
საერთო ქოლესტერინი (მმოლ/ლ)	3,19	2,82	2,56	2,84
მსლ (მმოლ/ლ)	0,83	1,07	0,86	1,16
დსლ (მმოლ/ლ)	3,90	4,30	4,45	4,65

37 რანდომიზებულ ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი კვლევის მეტა-ანალიზის თანახმად, ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებით თერაპიას დისლიპიდემიაზე გავლენა მკურნალობის დაწყებიდან უკვე პირველივე წელს ჰქონდა. გამოვლინდა, რომ დსლ და საერთო ქოლესტერინი მნიშვნელოვნად შემცირდა, თუმცა მკურნალობას გავლენა მსლ-ისა მომატებასა და ტრიგლიცერიდების შემცირებაზე არ ჰქონია, ამრიგად ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია, მოქმედებს თუ არა ზჰთ ლიპიდური ცვლის ყველა მაჩვენებელზე (54).

1.7 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ნახშირწყლოვან ცვლაზე

ზრდის ჰორმონს არ აქვს გლუკოზის ცვლაზე პირდაპირი გავლენის უნარი, თუმცა, ცნობილია ისიც, რომ ზრდის ჰორმონი აძლიერებს გლუკონეოგენეზს, აფერხებს გლუკოზის დაჟანგვასა და კუნთების მიერ მის ათვისებას; ამრიგად ზრდის ჰორმონის გავლენით გლუკოზა ანაერობულად იჟანგება (55).

ზრდის ჰორმონი ინსულინის მოქმედებას ეწინააღმდეგება. შესაბამისად, გლუკონეოგენეზის გაძლიერება შესაძლოა ზჰთ-ის ერთ-ერთ თანმდევ გართულებად მოგვევლინოს. პანკრეასის ბეტა-უჯრედების ნორმალური ფუნქციონირებისას, ეს მოვლენა ჰიპერინსულინემიით კომპენსირდება. გრძელვადიანი ინსულინრეზისტენტობა კი გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიისა და რევუნის სინდრომის მიზეზად გვევლინება. ერთ-ერთი კვლევის შედეგის საფუძველზე, ზჰუ-ის მქონე პირებში ზჰთ-მ შესაძლოა ინსულინის შემცირებაც გამოიწვიოს (55). თუმცა, ამავე დროს, სხვადასხვა კვლევა ადასტურებს ზჰთ-ის მხრიდან ინსულინრეზისტენტობის ინდუცირებასაც (56).

ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული შესაძლოა უკავშირდებოდეს შემდეგ მექანიზმს: ზრდის ჰორმონის გავლენით ცხიმოვანი ქსოვილიდან დიდი რაოდენობით თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების იმობილიზაციას აქვს ადგილი, რაც მოგვიანებით ინსულინრეზისტენტობის მიზეზად შესაძლოა მოგვევლინოს. თუმცა, ვირთაგვებზე ჩატარებულ ცდებში, დასტურდება ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის თერაპიის შედეგად ინსულინრეზისტენტობის განვითარება, ცხიმოვანი მჟავების იმობილიზაციის გარეშე (57).

გამოითქვა აზრი რომ, ამგვარი კორელაცია ინსულინრეზისტენტობასა და ზჰით-ს შორის, სხვა მექანიზმსაც უკავშირდება. აღსანიშნავია, რომ ზრდის ჰორმონი აინდუცირებს SOC (ციტოკინების სუპრესორი) ცილების გამომუშავებას, რომლებიც ხელს უწყობს ინსულინის მიმართ მგრძობელობის დაქვეითებას. ამრიგად, შესაძლოა სწორედ ეს იყოს ზრდის ჰორმონის ზეგავლენის შედეგად ინსულინრეზისტენტობის განვითარების მიზეზი. (58)

ნახშირწყლოვანი ცვლის დასადგენად, ზჰით-ის დროს მნიშვნელოვანია გლიკოზირებული ჰემოგლობინის გამოკვლევა. ვინაიდან დადგენილია, დადებითი კორელაცია ამ მაჩვენებელსა და ზჰით-ს შორის (59). მაშასადამე, რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონით მკურნალობამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარებას, დაავადების შემკვიდრულ ანამნეზში არსებობის შემთხვევაში. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ზჰით-ით მკურნალობისას შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის გამოწვევის მიზეზი ინსულინრეზისტენტობას უნდა დავუკავშიროთ (60).

შესაძლოა, ინსულინრეზისტენტობის ფონი მოგვიანებით ხელსაყრელი გახდეს გლუკოზის ტრიგლიცერიდებად და ქოლესტერინად გარდაქმნისათვის, ამრიგად, აუცილებელია აღნიშნული პარამეტრის მუდმივი კონტროლი ზჰით-ით მკურნალობის დროს (59,60).

1.8 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა სხეულის შემაღელებლობის თავისებურებებზე

დადგენილია, რომ ზრდის ჰორმონი ხელს უწყობს კუნთოვანი მასის მატებასა და აბდომინალური ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირებას, იზრდება ფიზიკური აქტივობის ხარისხი. ზრდის ჰორმონი კუნთის მიოგლობინის სინთეზს უწყობს ხელს, თუმცა, არსებობს აუტოკრინულ/პარაკრინული მექანიზმიც, რომელიც ღვიძლში გამომუშავებული იზფ-1-ის დახმარებით ხორციელდება. იზფ-1 კუნთში ცენტრალურად მდებარე მიოფიბრილების სინთეზსა და მოგვიანებით მომწიფებას უწყობს ხელს. ამგვარი მექანიზმი განსაკუთრებით წარმატებით მოქმედებს ახალგაზრდა სპორტსმენ მამაკაცებსა და შეძენილი ზჰუ-ს მქონე პაციენტებში (61).

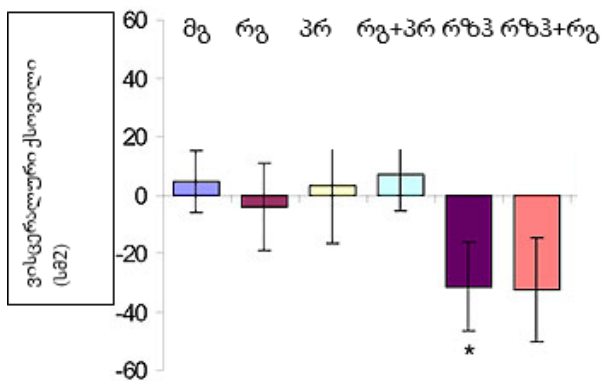
ზჰთ-ც კუნთოვანი ქსოვილის ზრდას ამგვარი მექანიზმით უწყობს ხელს. დადგინდა, რომ რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი/იზფ-1 მატება არის მიოფიბრილების ჰიპერპლაზიის წინაპირობა, ამრიგად კუნთის მოცულობის მატებაზე მხოლოდ იზოლირებულად მმოქმედ იზფ-1-ს დიდი გავლენა არ აქვს (62).

დადგინდა, რომ ზჰთ-ის დადებითი გავლენა აქვს ძვლოვანი მასის მინერალური შემცველობის (BMC) მატებაზეც. ზჰ, იზფ-1 და იზფ-1-ს შემბოჭავი ცილაჰ გუნდურად მოქმედებს ძვლოვანი ქსოვილის რემოდელირებაზე, ძვლოვანი სიმკვრივისა და მინერალური შემცველობის გაუმჯობესებაზე. ამასთან, ზრდის ჰორმონი ამცირებს ძვლის რეზორბციას. თუკი ზჰთ ნაწილობით დაავადებულ ბავშვებში ლულისებრი ძვლების სიგრძივ ზრდას განაპირობებს, ზრდასრულებში იგი ძვლის კორტიკალურ სისქეს ზრდის (63). განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ზჰუ-ის მქონე ოსტეოპოროზით დაავადებულ პაციენტებს. სხვადასხვა ავტორების რეკომენდაციით, ცალსახაა, რომ ასეთ შემთხვევაში ზჰთ განსაკუთრებით ეფექტურია ქოლესტეროლთან კომბინაციაში, ძვლოვანი სიმკვრივის მატების თვალსაზრისით (64).

ცნობილია, რომ ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირებაზე ზრდის ჰორმონს მნიშვნელოვანი გავლენა გააჩნია. ამ საკითხის შესწავლის მიზნით, ამჟამადაც მრავალი კვლევა ტარდება. შესწავლილ და შედარებულ იქნა რამდენიმე წამყვანი მედიკამენტის (მათ

შორის სტატინი და გლიტაზონი) გაავლენა ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირებაზე. კალიფორნიის ერთ-ერთ კვლევით ინსტიტუტში ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ რიგ შემთხვევაში ზრდის ჰორმონს შესაძლოა აშკარა უპირატესობა ჰქონდეს, ზემოაღნიშნულ მედიკამენტებთან შედარებით (65). (იხ. გრაფიკი 1)

გრაფიკი 1. სხვადასხვა მედიკამენტის ზეგავლენა ვისცერალურ ცხიმოვან ქსოვილზე

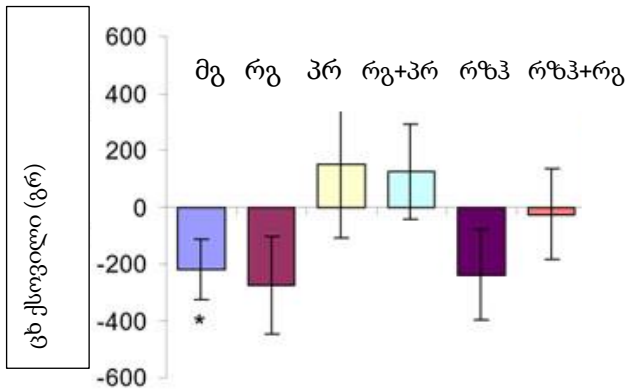


მგ-მკურნალობის გარეშე
 რგ-როზიგლიტაზონი
 პრ-პრავასტატინი
 რზჰ-რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი

ამავე კვლევაში დადასტურდა ქვედა კიდურის, კერძოდ, კი ბარძაყის მიდამოს ცხიმოვანი მასის მნიშვნელოვანი შემცირება, რეკომბინანტული ზჰრ-ის დაწყებიდან 1 წელიწადში. საპირისპირო შედეგი დაფიქსირდა პრავასტატინითა და სხვა პრეპარატების კომბინაციური თერაპიის დროს. აღნიშნულმა კვლევამ კიდევ ერთხელ

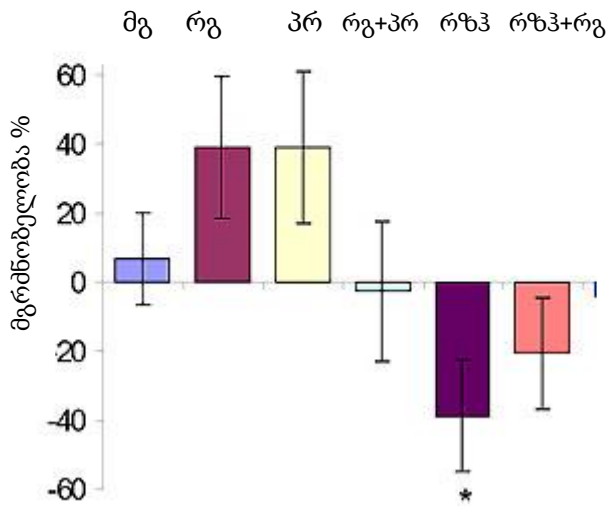
ცხადყო ზრდის ჰორმონის გავლენა ცხიმოვანი მასის შემცირებაზე, არამხოლოდ აბდომინალურ არეში. (იხ. გრაფიკი 2)

გრაფიკი 2 სხვადასხვა მედიკამენტის ზეგავლენა ქვედა კიდურის ცხიმოვანი მასის ცვლილებაზე(DXA)



თუმცა, ამავე კვლევამ გამოავლინა რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონისა და პრეპარატების გავლენა ინსულინორეზისტენტობაზე. გამოიკვეთა ამ უკანასკნელზე რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის - უარყოფითი, ხოლო სტატინებისა და სხვა პრეპარატების დადებითი გავლენა. შედეგები გამოვლინდა მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვეში (65). იხ. გრაფიკი 3.

გრაფიკი 3 სხვადასხვა მედიკამენტის ზეგავლენა (%) ინსულინის მიმართ პერიფერიული ქსოვილების მგრძობელობაზე



1.9 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ცხორების ხარისხზე

მკვლევართა ჯგუფმა, რომელიც წლების განმავლობაში მუშაობდა ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის გავლენის შესწავლაზე, შეიმუშავა კითხვარი, რომელიც შედგება 10-12 კითხვისგან შესაძლო “კი/არა” პასუხებით. კითხვარი იკვლევს ზჰუ-ს მქონე პაციენტებში ფსიქოლოგიურ სტატუსსა და დეპრესიულობის ხარისხს.

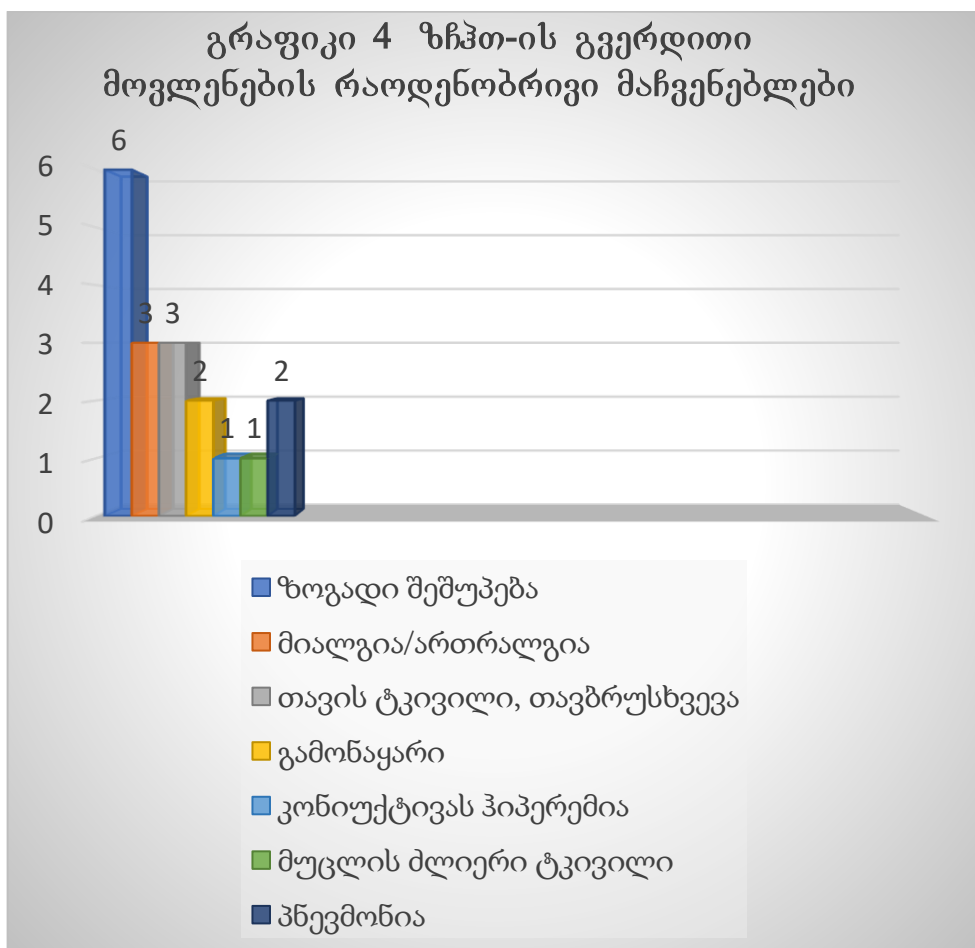
მთელი რიგი კვლევები ადასტურებს ზჰთ-ის დადებით გავლენას განწყობისა და ცხორების ხარისხის გაუმჯობესებაზე. კითხვარი მიეწოდება როგორც კვლევის დასაწყისში, ისევე კვლევის ბოლოს. მკურნალობის შედეგად პაციენტებში დეპრესიის, დაღლილობისა და მეღანქოლიურობის ქონასთან დაკავშირებულ შეკითხვებზე უარყოფითი პასუხები დაახლოებით 40-50%-ით მცირდება (66).

ზჰთ-ს უნარი აქვს იზოლირებულად იმოქმედოს განწყობაზე, იგი აცეტილქოლინთან ერთად კონცენტრაციისა და ყურადღების გამახვილებაზე მოქმედებს (67, 68). ასევე, იგი ხელს უწყობს ასაკთან ერთად სექსუალური მოთხოვნილებების შენარჩუნებას.

ბოლო დროს, ზრდის ჰორმონმა, როგორც დაბერების საწინააღმდეგო საშუალებამ, სწორედ ამიტომ მოიპოვა პოპულარობა.

1.10 თერაპიის ამტანობა და უსაფრთხოება

ზჰჰთ-ის გვერდითი მოვლენების შემსწავლელი ერთ-ერთი კვლევის საფუძველზე, (სამხრეთ კორეა, 2014 წელი) დადასტურდა, რომ ქვემოთ აღნიშნული გვერდითი მოვლენები 55 პაციენტიდან 18-ში გამოვლინდა (69). იხ. გრაფიკი 4.



თუმცა, ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ გვერდითი მოვლენები ზჩჰთ-ის დაწყებიდან მხოლოდ პირველი რამდენიმე კვირის მანძილზე იხენდა თავს (32).

ამავე კვლევაში დადგინდა, რომ ჰორმონალურად არააქტიური სიმსივნის მიზეზით გამოწვეულ ზჰუ-ის დროს აღნიშნული გვერდითი მოვლენები უფრო ხშირად იქნა გამოვლენილი. (odds ratio:4.565, p=0.0021).

თუმცა, კვლევაში მონაწილე პირების რაოდენობრივი სიმცირიდან გამომდინარე აღნიშნული ფაქტის სარწმუნოება არც ისე მაღალია, ამიტომ საჭირო ხდება გვერდითი მოვლენების კორელაციის შესწავლა ისეთ მაჩვენებლებთან, როგორცაა სქესი და ასაკი.

თანამედროვე კვლევები ადასტურებს იმასაც, რომ ზრდის ჰორმონი არ უწყობს ხელს სიმსივნური დაავადების განვითარებას, ზჰუ-ის მქონე პაციენტებში. რამდენიმე კვლევამ გამოავლინა კოლორექტალურ სიმსივნებთან კორელაცია მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებიც ზრდის ჰორმონს დაბერების საწინააღმდეგო საშუალებად იყენებდნენ (70,71).

ასევე, ცნობილია, გასული საუკუნის 50-იან წლებში ზჩჰთ-ის დადებითი კორელაცია ჰოჯკინის ლიმფომასთან, თუმცა, მოგვიანებით დადასტურდა, რომ აღნიშნული უკავშირდებოდა პრეპარატის ხარისხს, რომელიც იმ პერიოდში ჯერ კიდევ არ იყო სრულფასოვანი (72).

დადასტურებულია, რომ თანამედროვე რეკომბინატული ზრდის ჰორმონი ჰიპოპიტუიტარიზმის მქონე პაციენტებში მსგავსი დაავადებების განვითარებას არ იწვევს (73).

1.11 სხვა ჰორმონული უკმარისობები, განვითარებული ჰიპოფიზის ადენომექტომიის შემდგომ

ანტიდიურეზული ჰორმონის უკმარისობა - უშაქრო დიაბეტი:

ცენტრალური გენეზის უშაქრო დიაბეტი ჰიპოფიზის ან მასთან ახლომდებარე ქსოვილის ადენომექტომიის შემდგომი პერიოდის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი (პაციენტების 18-31%-ში) და ადრეული გართულებაა (ვლინდება პირველ 24-48სთ-ში). ყველაზე ხშირად, დაავადება როგორც ოპერაციის შემდგომი გართულება, თავს იჩენს ისეთი სიმსივნეების ამოკვეთის შემდეგ როგორცაა: კრანოფარინგიომა, რატკეს ცისტა, კორტიკოტრიპინომა (74).

უშაქრო დიაბეტი 2-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება კონკრეტული რისკ-ფაქტორების არსებობისას (ახალგაზრდა ასაკი, მამრობითი სქესი). აღსანიშნავია, რომ უშაქრო დიაბეტი სრული კლინიკური გამოსატყულებით ვაზოპრესინ-მაპროდუცირებელი ქსოვილის ბილატერალური დაზიანებისას 80%-ში იჩენს თავს, სხვა შემთხვევაში კი ჩივილები მხოლოდ გარდამავალ ხასიათს ატარებს.

კლინიკურად მანიფესტირებული დაავადება მიმდინარეობს შემდეგი სიმპტომატიკით: პოლიურია, (6-15 ლიტრი), ნიქტურია, პოლიდიფსია, უმადობა, გაღიზიანებადობა, კანის სიმშრალე, ოფლის გამოყოფის დაქვეითება, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციების დარღვევა (74,75).

უშაქრო დიაბეტის დიაგნოზი შემდეგი პარამეტრებით ისაზღვრება: 24 საათის განმავლობაში გამოყოფილი შარდის მოცულობა, შარდის ხვედრითი წონა (1005ზე ნაკლებია), სისხლისა და შარდის ოსმოლარობა (სისხლის ოსმოლარობა , ჰიპერნატრიემიის ხარჯზე მომატებულია, ხოლო შარდის ოსმოლარობა 200მოსმ/კგზე ნაკლებია), შრატის ელექტროლიტები (ნატრიუმი, კალიუმი), შრატის ანტიდიურეზული ჰორმონის მაჩვენებელი, თუმცა, ეს უკანასკნელი სანდო მაჩვენებლად არ მიიჩნევა . დამატებითი სადიაგნოზი საშუალებებიდან აღსანიშნავია: წყურვილის (მილერ-მოსის) ტესტი, რომლის მიზანია დიფერენციაცია მოახდინოს უშაქრო დიაბეტსა და მისგან დამოუკიდებელ პოლიდიფსიას შორის. ასევე ყურადღება ექცევა ჰიპოფიზის გამოკვლევას მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (76).

ცენტრალური უშაქრო დიაბეტის მკურნალობა გულისხმობს ჩანაცვლებით ჰორმონოთერაპიას ხანმოკლე ან ხანგრძლივი პერიოდით. ამისთვის გამოიყენება დესმოპრესინი წვეთებისა და ტაბლეტების სახით; ასევე, სინთეზირებული ვაზოპრესინი (77).

ოქსიტოცინის უკმარისობა

ოქსიტოცინის უკმარისობის განვითარების რისკი ისეთივეა, როგორც ვაზოპრესინის შემთხვევაში, თუმცა, ამ უკანასკნელისგან განსხვავებით, ოქსიტოცინის უკმარისობის კლინიკური ნიშნები არამკაფიოა და მხოლოდ ლაქტაციის პერიოდში ვლინდება ძუძუს სადინრებიდან რძის გამოყოფის გართულებით. თუმცა, დადგენილია, რომ ოქსიტოცინის შექმნილი უკმარისობა მშობიარობის პროცესს არ აფერხებს (78).

აკტჰ-ის უკმარისობა

როგორც წესი, ცერებრალური შეშუპების პრევენციის მიზნით პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტს ენიშნება დექსამეტაზონი. ამრიგად, თუკი ოპერაციის შემდეგ აკტჰ-ის უკმარისობა განვითარდა, ის თავდაპირველად შეუმჩნეველი რჩება.

აკტჰს-ის უკმარისობა კორტიზოლის გამოყოფის შემცირებასაც უკავშირდება. ამრიგად, დიაგნოზის დასადგენად მნიშვნელოვანი ყურადღება ენიჭება შრატის კორტიზოლის მაჩვენებელს დილის საათებში (79).

აღნიშნული ჰორმონის უკმარისობისას, კლინიკური სურათი შემდეგნაირია: მიაღვია, ართრალგია, საერთო სისუსტე, თავის ტკივილი, წონაში უეცარი კლება, გულისრევა, დებინება, უმადობა, ძლიერი ტკივილი მუცლის არეში, შეცვლილი ცნობიერება, კანის სიმშრალე და დანაოჭება, თმის ცვენა, განსაკუთრებით კი იღლისა და ბოქვენის არეში. ამასთან ადგილი აქვს ჰიპოგლიკემიას, ჰიპონატრიემიასა და ჰიპოტენზიას,

რომელიც შოკური მდგომარეობისა და შესაბამისად, ლეტალური გამოსავლის წინაპირობას წარმოადგენს. ამ შემთხვევაში, დიფერენციალური დიაგნოზი ტარდება თირკმელზედა ჯირკვლის პირველად უკმარისობასთან (ადისონის დაავადება), თუმცა ამ უკანასკნელისთვის დამახასიათებელი ჰიპერპიგმენტაცია ცენტრალური გენეზის უკმარისობის დროს არ ვლინდება. ასევე, ყურადღება უნდა გამახვილდეს ელექტროლიტების დონეზე. თუ ცენტრალური უკმარისობის დროს, შრატის კალიუმი და ნატრიუმი არ სცდება ნორმის ფარგლებს, ადისონის დაავადებისთვის დამახასიათებელია ჰიპერკალიემია და ჰიპონატრიემია.

ვინაიდან თირკმელზედა ჯირკვლის მწვავე უკმარისობისას სიკვდილობის რისკი საკმაოდ მაღალია, ამრიგად, ჩანაცვლებითი თერაპიის დროული დაწყება უთუოდ მნიშვნელოვანია (80).

კორტიზონის აცეტატი, ჰიდროკორტიზონი, პრედნიზოლონი და დექსამეტაზონი სინთეზურ გლუკოკორტიკოიდებს წარმოადგენენ. ცნობილია, რომ დექსამეტაზონი (მოქმედების ხანგრძლივობა 18-24 საათი) 40-ჯერ, ხოლო პრედნიზოლონი (მოქმედების ხანგრძლივობა 12 საათი) 4-ჯერ ძლიერია ჰიდროკორტიზონზე. პრედნიზოლონი და დექსამეტაზონი გამოიყენება ხანგრძლივი თერაპიის შემთხვევაში. ჰიდროკორტიზონსა და კორტიზონის აცეტატის მოქმედება კი ბევრად ხანმოკლეა (81).

ადრენოკორტიკოტროპინის უკმარისობისას, გლუკოკორტიკოიდებთან ერთად გამოიყენება სინთეზური მინერალოკორტიკოიდი, რომელიც მოქმედებს ნატრიუმი/კალიუმისა და სითხის ბალანსის აღდგენაზე (82).

გონადოტროპინის უკმარისობა

პოსტოპერაციულად, გამოვლენილი ჰიპოგონადიზმის ნიშნები არ განსხვავდება პირველადი ჰიპოგონადიზმისგან. როგორც წესი, ორივე სქესში გამოიხატება ძვლოვანი მასის შემცირებისა და ოსტეოპოროზის ნიშნები. მამაკაცებში აღინიშნება ლიბიდოს დაქვეითება, ანერექცია, ანეაკუულაცია, კუნთოვანი და საერთო სისუსტე.

ასევე მოგვიანებით გამოვლენილი ნიშნებიდან აღინიშნება თმის ცვენა და გინეკომასტია.

ბოქვენისა და იღლის თმიანობა მხოლოდ იმ შემთხვევაში იცვლება, თუ ადგილი აქვს აკტჰ-ს უკმარისობასაც. ერთროპოეტივის პროდუქციის შემცირებიდან გამომდინარე, ვითარდება ნორმოქრომული, ნორმოციტული ანემია.

პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში, გონადოტროპინის დეფიციტის კლინიკური გამოვლინება შემდეგია: დისმენორეა, (მოგვიანებით ამენორეა), ალები, ლიბიდოს დაქვეითება, სარძევე ჯირკვლის ატროფია, ვაგინალური სიმშრალე, დისპარეუნია.

პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში კი ვითარდება თავის ტკივილი, მხედველობის დაქვეითება, საერთო სისუსტე (82,87).

რეპროდუქციული ასაკის მქონე ქალებში მიმართავენ სტიმულაციურ თერაპიას გონადოტროპინების გამოყენებით. როგორც ცნობილია, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი საკვერცხეში ფოლიკულის მომწიფებას, ოვულაციასა და ესტროგენის სინთეზს უწყობს ხელს. მალუთენინიზერებელი ჰორმონი ყვითელი სხეულიდან პროგესტერონის გამომუშავებას ასტიმულირებს.

ხოლო, მენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში გონადოტროპინებით ჩანაცვლება ისეთი დაავადებებისა თუ პათოლოგიების წარმოშობის რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს როგორცაა: ძუძუსა და საშვილოსნოს კიბო, ინსულტი, ფილტვის ემბოლია და სხვა (82).

მამაკაცებში ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი სპერმის სეკრეციას ასტიმულირებს, ამრიგად გონადოტროპინების უკმარისობისას რეპროდუქციული ფუნქციის შესანარჩუნებლად სწორედ რეკომბინატულ ფოლიკულმასტიმულირებელ ჰორმონს იყენებენ. არსებობს კვლევები, რომლებმაც დაადასტურა დადებითი კორელაცია ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონისა და ქორიონული გონადოტროპინის გამოყენებასა და მამაკაცებში რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესებას შორის (83).

ცენტრალური ჰიპოგონადიზმის დროს ასევე ტესტოსტერონის ინტრამუსკულარული ინექციები გამოიყენება. FDA-მ (food and drug administration) ჰიპოგონადიზმით დაავადებულ მამაკაცებში ტესტოსტერონის ანდეკანოატი მიიჩნია საუკეთესო ფორმულად (84,85).

ტესტოსტერონით ჩანაცვლებით მკურნალობას დადებითი გავლენა აქვს ერექციასა და ლიბიდოზე, თუმცა, ამავე დროს ცნობილია აღნიშნული მკურნალობის ისეთი გვერდითი მოვლენები, როგორცაა: წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, ჰიპერკოლაგუცია, აპნოე, გინეკომასტია და სხვა (86).

თირეოტროპინის უკმარისობა

მეორადი (ცენტრალური) ჰიპოთირეოზის დროს გამოვლენილი კლინიკური ნიშნები, პირველადის მსგავსად, შემდეგია: წონაში მატება, ბრადიკარდია, საერთო სისუსტე, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის მატება, ყაბზობა, სიცივის აუტანლობა, კონცენტრაციისა და მეხსიერების დაქვეითება, ანემია. არაიშვიათია, პერიორბიტალური შეშუპება (88).

ყურადღება ენიჭება როგორც თტჰ-ის, ისევე თავისუფალი თიროქსინის დაბალ მაჩვენებლებს. მკურნალობა პირველადი ჰიპოთირეოზის მსგავსად არის ჩანაცვლებითი ხასიათის- ლევოთიროქსინით (89). ბოლო პერიოდში, ყურადღებას იქცევს ტრიიოდთირონინით ჩანაცვლებითი თერაპიის მნიშვნელობა. კვლევები გვაჩვენებს, რომ ლევოთიროქსინისა და ტრიიოდთერაპიის კომბინირებული გამოყენება ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში მკაფიოდ აუმჯობესებს კოგნიტიურ ფუნქციებს. განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ლევოთიროქსინს, რომელიც აღიარებულია პირველადი და მეორადი ჰიპოთირეოზის მკურნალობის ოქროს სტანდარტად (90,91).

თირეოტროპინის უკმარისობისას იშვიათად რეკომბინანტული თირეოტროპინი გამოიყენება. რეკომბინანტული თირეოტროპინი, ცნობილი თიროგენის სახელწოდებით, ფარისებრი ჯირკვლის თტჰ-ის რეცეპტორებზე მოქმედებს. ამასთან, იგი წარმატებით

გამოიყენება ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარული და ფოლიკულური კარცინომის რეზექციის შემდგომ, იოდით რადიოთერაპიის დაწყებამდე და ასევე ჯირკვლის ნარჩენი ქსოვილიდან თირეოგლობულინის სეკრეციის სტიმულაციის მიზნით (92).

მაშასადამე, რეკომბინანტულ თირეოტროპინს როგორც სამკურნალო, ისევე სადიაგნოსტიკო ღირებულება აქვს.

პროლაქტინის უკმარისობა

როგორც წესი, პროლაქტინის უკმარისობის ნიშნები არამკაფიოა. ეჭვი აღნიშნული ჰორმონის უკმარისობაზე მხოლოდ ლაქტაციის პერიოდში, აგალაქტიის შემთხვევაში ჩნდება. იშვიათად, პროლაქტინის უკმარისობა შიპანის სინდრომის (მშობიარობის შემდგომი ჰიპოპიტუიტარიზმი) ერთ-ერთი გამოვლინებაა (93).

პროლაქტინის უკმარისობა ასევე შესაძლოა უკავშირდებოდეს ღოფამინის აგონისტების, გარკვეული სახის შარდმდენებისა და პირიდოქსინის ხანგრძლივ გამოყენებას. არსებობს კვლევები, რომელიც ავლენს დადებით კორელაციას პროლაქტინის უკმარისობასა და ნიკოტინის ჭარბ მოხმარებას შორის (94).

მკურნალობის მიზნით მიმართავენ გონადოტროპული ჰორმონებით (ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთენინიზირებელი ჰორმონებით) სტიმულაციას. აგრეთვე, მკურნალობას შესაძლოა ჰქონდეს ჩანაცვლებითი ხასიათი რეკომბინანტული პროლაქტინით; თუმცა, ამ ეტაპზე აღნიშნული მედიკამენტი კვლევის საგანს წარმოადგენს (95-97).

თავი 2: გამოკვლევის მასალები და მეთოდები

2.1. გამოკვლევის მასალის ზოგადი დახასიათება

კვლევა მიმდინარეობდა შ.პ.ს. “ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი” –ს ბაზაზე 2015 წლის 17 აპრილიდან 2017 წლის 20 მაისამდე.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი იყო:

ასაკი ≥ 20 წელი; ზრდის ჰორმონის სრული უკმარისობის შექენილი ფორმა; (98) პანჰიპოპიტიტარიზმის შემთხვევაში შესაბამისი ჰორმონული ჩანაცვლებითი თერაპიით (დევოთიროქსინი, ფლუდროკორტიზონი, დესმოპრესინი) მკურნალობა; იზუგ-1-ის დონის ნორმალური მაჩვენებლიდან გადახრა -1.5 დან $+1.5$ -მდე სტანდარტული გადახრის ფარგლებში (ასაკისა და სქესის გათვალისწინებით); სმი 22.0- 35.0-კგ/სმ² ის ფარგლებში; ზრდის ჰორმონის მიმართ აუტოანტისხეულების არ არსებობა; დადასტურებული ხელმოწერა კვლევაში მონაწილეობის თანხმობაზე.

გამორიცხვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა:

ორსულობა ან ლაქტაციის პერიოდი ქალებში; ჰიპოფიზის ან სხვა ინტრაკრანიული ადენომის ტენდენცია ზრდისკენ უკანასკნელი 12 თვის მანძილზე (დადასტურებული მაგნიტურ-რეზონანსული ან კომპიუტერული ტომოგრაფიის მიერ, კვლევის დაწყებიდან 3 თვით ადრე); სხვა ქსოვილის ავთვისებიანი სიმსივნე; ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა (გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2) ამერიკის დიაბეტის ასოციაციის გაიდლაინების მიხედვით (99); ქალასშიდა წნევის მაღალი მაჩვენებლები; ღვიძლის ფუნქციური ცვლის დარღვევა (ნორმაზე 2-ჯერ მაღალი მაჩვენებლები); თირკმლის ფუნქციური ცვლის დარღვევა (ნორმაზე 1.5-ჯერ მაღალი მაჩვენებლები); სტატინით მკურნალობა კვლევის დაწყებიდან სულ მცირე 2 თვით ადრე.

თითოეული პაციენტი, ვინც აკმაყოფილებდა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს და არ აღენიშნებოდა კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმი, ავსებდა სპეციალიზირებულ კითხვარს;

სკრინინგის დღეს პაციენტი იყო უზომოდ გამოკვლევის დაწყებამდე მინიმუმ 10 საათის მანძილზე; მათ უტარდებოდათ შესაბამისი ფიზიკური გამოკვლევა. ვენურ სისხლში კი შესწავლილ იქნა შემდეგი მაჩვენებლები: ზრდის ჰორმონი, აუტოანტისხეულები ზრდის ჰორმონის მიმართ, ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორი 1 და ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორის შემბოჭავი ცილა, ლიპიდური ცვლა (საერთო ქოლესტერინი, დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, ტრიგლიცერიდები), გლიკოზირებული ჰემოგლობინი, უზმო ინსულინი და გლუკოზა, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია (თტჰ, თთ4), თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქცია (კორტიზოლი, აკტჰ). ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრიი კი მოხდა სხეულის აგებულების განსაზღვრა.

კვლევის პირობები დააკმაყოფილა 20-მა პაციენტმა, რომელთა ასაკობრივი ზღვარი 23-60 წლამდე მერყეობდა.

2.2. კვლევის კითხვარი:

სკრინინგის დღეს პაციენტების გამოკითხვა ხდებოდა კითხვარის საშუალებით, რომლის მიზანი იყო შემდეგი სახის ინფორმაციის მიღება: ზოგადი მონაცემები (მაგ: ასაკი, სქესი და ა.შ.), ცხოვრების სტილი (მაგ: თამბაქო, ალკოჰოლი, სხვა მანე ჩვევები და ა.შ.), დაავადების ანამნეზი და კვლევამდე ჩატარებული მკურნალობა, ფიზიოლოგიური სტატუსი (ორსულობა, ლაქტაცია, უზომოდ ყოფნის პერიოდი და ა.შ.). ამასთან, ვიხელმძღვანელებთ კითხვარით, რომელიც მიზნად ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ცხოვრების ხარისხის შეფასებას ისახავდა. (კითხვები შედგენილ იქნა QoI-AGHDA-ს საერთაშორისო რეკომენდაციების მიხედვით). კითხვები შესაძლო „კი/ არა“ პასუხს მოიცავდა (66). ისინი შემდეგნაირი იყო:

- მიჭირს ნებისმიერი საქმის ბოლომდე მიყვანა,
- მაქვს ძილის გაძლიერებული მოთხოვნილება,
- მიჭირს მეგობრების შექმნა,

- მაკლია თავდაჯერებულობა,
- მიჭირს ემოციების მართვა,
- ხშირად მავიწყდება, რისი თქმა მინდოდა,
- ხშირად ძალიან დაძაბული ვარ,
- ზოგჯერ უმიზეზოდ ვარ მოწყენილი,
- ვერიდები უცხო ადამიანებთან ურთიერთობას,
- ხშირად მღლის ჩემი საქმის კეთება,
- უნდა დავაძალო საკუთარ თავს საქმის კეთება,
- მეხსიერება მდალატობს;

2.3. ფიზიკალური გამოკვლევა:

2.3.1. სასიცოცხლო მაჩვენებლების (არტერიული წნევა, პულსი) განსაზღვრა:

პაციენტს ესაზღვრებოდა წნევა ორივე ხელზე, დაახლოებით 2 წუთის ინტერვალით. კვლევისთვის ირჩეოდა დომინანტური ხელი. დომინანტურ ხელზე პაციენტს დამატებით ესაზღვრებოდა წნევა 2-ჯერ, 2 წუთიანი ინტერვალის დაცვით. კვლევისთვის ვიყენებდით სამი გაზომვით მიღებულ საშუალო არითმეტიკულ ციფრს. არტერიული წნევის გასაზომად ვიყენებდით ავტომატურ სპიგომომანომეტრს – Microlife BPA80. პაციენტს პულსი ესაზღვრებოდა 1 წუთის მანძილზე.

2.3.2. წონა, სიმაღლე, სხეულის მასის ინდექსი, წელის გარშემოწერილობა:

პაციენტების აწონვა და სიმაღლის განსაზღვრა ხდებოდა ფეხსაცმლის, ქურთუკისა და მძიმე ტანსაცმლის გარეშე. პაციენტების ასაწონად ვიყენებდით სასწორს – TBEC; წონის საზომ ერთეულად ვიყენებდით კილოგრამებს (კგ). სასწორის აწონვის მაქსიმალური ზღვარი 200 კგ-ს შეადგენდა. სიმაღლის საზომ ერთეულად ვიყენებდით

მეტრს (მ). სხეულის მასის ინდექსის (სმი) გამოსათვლელად ვიყენებდით ფორმულას:
წონა (კგ)/სიმაღლის (სმ²).

2.3.3. სხეულის შემადგენლობის განსაზღვრა:

DXA, რომელიც დაფუძნებულია რენტგენის ორფოტონიანი სხივის აბსორბციომეტრიის პრინციპზე, საზღვრავს სხეულის ცხიმოვანი, კუნთოვანი და ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობას. ამრიგად, აღნიშნული მაჩვენებლების შესწავლისას პრიორიტეტი სწორედ მას მიენიჭა. ყურადღება მიექცა წელის მალეხსა და პროქსიმალური ბარძაყის მிடამოებში ძვლის მინერალური მოცულობის შესწავლას. გამოკვლევის ჩასატარებლად გამოყენებულ იქნა lunar prodigy primo, general electric, 2008.

2.3.4 მაგნიტურ-რეზონანსული ვიზუალიზაცია :

დანიშნულ იქნა მხოლოდ იმ პაციენტებში, ვისაც ანამნეზში ინტრაკრანიალური სიმსივნის არსებობის შემთხვევაში აღნიშნული პროცედურა არ ჩატარებია ბოლო 12 თვის მანძილზე.

2.4 ლაბორატორიული გამოკვლევა

2.4.1 ვენური სისხლის ნიმუში:

ვენური სისხლის ნიმუშის აღება ხდებოდა 10-12 საათიანი ხანგრძლივობის შიმშილის შემდეგ დილის 9:00-11:00 საათის შუალედში, აღებული ნიმუშის ნაწილი ინახებოდა 4°C-ზე. ბიოქიმიური ანალიზები შესრულდა გერმანული წარმოების „Labcorp” BVBA-ის საშუალებით, ჰორმონული კვლევა კი ჰუმანის წარმოების აპარატზე – ELISYS UNO. კვლევაში ჩართვამდე თითოეული პაციენტისთვის ვსაზღვრავდით შემდეგ მაჩვენებლებს:

- ზრდის ჰორმონი (სტიმულაციური ტესტი ინსულინის გამოყენებით)
- აუტოანტისხეულები ზრდის ჰორმონის მიმართ
- ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორი
- ინსულინისმაგვარი ზრდის ფაქტორის შემბოჭავი ცილა
- ლიპიდური ცვლა (საერთო ქოლესტერინი, დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, ტრიგლიცერიდები)
- გლიკოზირებული ჰემოგლობინი
- ბაზალური ინსულინი
- გლუკოზა უზმოდ
(ხდებოდა ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის (HOMA-IR) გამოთვლა შემდეგი ფორმულით: უზმოდ ბაზალური ინსულინის დონე (mU/mL) + უზმოდ პლაზმის გლუკოზა (მმოლ/ლ) გაყოფილი 22,5-ზე.)
- ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია (თტჰ, თთ4)
- თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქცია (კორტიზოლი, აკტჰ)

რეპროდუქციული ასაკის მქონე ქალების შემთხვევაში აღებულ იქნა სისხლის ნიმუში ორსულობის გამოსარიცხად

შესაბამის ცხრილებში მოცემულია ლაბორატორიული მონაცემების ნორმის მაჩვენებლები (ზრდის ჰორმონი- ცხრილი 2, იზფ-1 -ცხრილი 3, იზფ შემბოჭავი ცილა3 -ცხრილი 4 , ინსულინი- ცხრილი 5 , ნახშირწყლოვანი ცვლა (უზმო გლუკოზა

და გლიკოზირებული ჰემოგლობინი) -ცხრილი 6, ლიპიდური ცვლა -ცხრილი 7, ფარისებრი და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონები -ცხრილი 8)

ზრდის ჰორმონის განსაზღვრისთვის გამოყენებულ იქნა ინსულინის სტიმულაციური ტესტი. წონის გათვალისწინებით, ინსულინის (აქტრაპიდის) შეყვანით 120 წუთის მანძილზე მისი განსაზღვრა მოხდა 7-ჯერ. ზრდის ჰორმონის განსაზღვრა გულისხმობს მისი რეცეპტორებთან შეკავშირების სიგნალის შესწავლას. სენდვიჩ იმუნოსორბენტული მეთოდი №1 რეცეპტორთან შეკავშირებულ ზრდის ჰორმონის მოლეკულათა რაოდენობას განსაზღვრავს. ამავე ანალიზის ჩატარებისას, ვლინდება ზრდის ჰორმონის აუტოანტისხეულები ზრდის ჰორმონის სეფაროზისადმი იმუნოაფინურობის გზით (101). ზრდის ჰორმონის საზომ ერთეულად ვიყენებდით ნგ/მლ-ს. იხ. ცხრილი №2.

ცხრილი.№2: ზრდის ჰორმონის ნორმის მაჩვენებელი ზრდასრულებში (ნგ/მლ)

დრო	ნორმა
0 წთ	0-10 ნგ/მლ
სტიმულაციიდან: 15, 30, 45, 60, 90, 120 წთ-ში	> 10 ნგ/მლ

შრატის იზფ-1 ის გამოთვლა ერთმნიშვნელოვად გულისხმობს მისი მთავარი ტრანსპორტერის იზფ-1 ის შემბოჭავი ცილის რაოდენობრივ განსაზღვარასაც. ანალიზი იმუნოფერმენტული გზით ხორციელდება, რომელიც გულისხმობს იზფ-ს იზოლირებას მისი ტრანსპორტერისგან, ანტისხეულის იზფ-1-თან დაკავშირებითა და იზფ-1 ის შემბოჭავი ცილა 3-თან ჯვარედინ რეაქციაში შესვლით (102).

ცხრილი №3: იზფ-1 ის ნორმის მაჩვენებლები (ნგ/მლ) :

ასაკი	ნორმა
16-24	182 - 780 ნგ/მლ
25-39	114 - 492 ნგ/მლ
40-54	90 - 360 ნგ/მლ
>55	71 - 290 ნგ/მლ

ცხრილი №4: იზფ-1 შემბოჭავი ცილის ნორმის მაჩვენებლები (მკგ/მლ) :

ასაკი	ნორმა
20-35	3.5-7.6 მკგ/მლ
35-40	3.3-6.7 მკგ/მლ
40 წლის ზემოთ	3.3-6.7 მკგ/მლ

შრატის ინსულინის კვლევის არსი შემდეგში მდგომარეობს: მიკროსინჯარა იფარება მონოკლონური ანტისხეულით, რომელიც მიმართულია ინსულინის მოლეკულის ანტიგენური უბნისკენ. შემდეგ იხსმევა პაციენტის სისხლის ნიმუში, რომელსაც ემატება ის კონიუგატის ხსნარი, რომელიც შეიცავს ფერმენტით მონიშნულ ანტისხეულს, რომელიც არის ანტი-ინსულინური ანტისხეული, კონიუგირებული ბიოტინთან. შედეგად წარმოიქმნება სენდვიჩ-კომპლექსი. მიკროსინჯარის გამორეცხვის შემდეგ რჩება მხოლოდ შეკავშირებული კონიუგატი. მეორე ინკუბაციური საფეხურის დროს, სტრუქტავიდინ პეროქსიდაზის ფერმენტული კომპლექსი უკავშირდება ბიოტინ-ანტი-ინსულინურ ანტისხეულებს. შეკავშირებული კომპლექსის რაოდენობა პროპორციულია ნიმუშში ინსულინის კონცენტრაციისა. სუბსტრატის დასხმის შემდეგ მიღებული შეფერილობის ინტენსივობა პირდაპირპროპორციულია პაციენტის სისხლის შრატში ინსულინის კონცენტრაციისა. იხ. ცხრილი №5

ცხრ. №5 უზმოდ და ჭამიდან 2 საათში მიღებული ინსულინის ნორმის მაჩვენებლები, პმოლ/ლ

ინსულინი პმოლ/ლ-ში	ნორმა	ნორმიდან გადახრა
უზმოდ	< 174 პმოლ/ლ	>174 პმოლ/ლ
ჭამიდან 2 საათში	208-1597 პმოლ/ლ	>1597 პმოლ/ლ

გლუკოზის განსაზღვრისთვის გამოყენებულ იქნა გლუკოზოქსიდაზური მეთოდი. გლუკოზის საზომ ერთეულად კი -მმოლ/ლ.

ცხრილი №6 გლუკოზის (მმოლ/ლ) და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (%) ნორმის მაჩვენებლები

მაჩვენებელი	ნორმა
გლუკოზა უზმოდ	3.6-5.5 მმოლ/ლ
გლიკოზირებული ჰემოგლობინი	4.3-6.1%

საერთო ქოლესტერინის განსაზღვრისათვის გამოყენებულ იქნა “CHOD-PAP” მეთოდი (ქოლესტერინის ფერმენტული კალორიმეტრიული ტესტი ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით [LCF]). ამ მეთოდის მეშვეობით ქოლესტერინის განსაზღვრა ხდებოდა ფერმენტული ჰიდროლიზის და ოქსიდაციის შედეგად. ინდიკატორი ყალიბდებოდა წყალბადის პეროქსიდის და 4-ამინოფენაზონისგან, ფენოლისა და პეროქსიდაზის თანაარსებობისას. საერთო ქოლესტერინის საზომ ერთეულად გამოყენებულ იქნა მმოლ/ლ. ევროპის ათეროსკლეროზის ასოციაციის რეკომენდაციით ქოლესტერინის დონე უნდა იყოს < 5.15 მმოლ/ლ-ზე. საერთო ქოლესტერინს ვსაზღვრავდით “ჰუმან“-ის ფირმის “Cholesterol liquicolor” ტესტ ნაკრებით.

ტრიგლიცერიდები ისაზღვრებოდა ის “GPO-PAP” მეთოდით (ტრიგლიცერიდების ფერმენტული კალორიმეტრიული ტესტი ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით [LCF]). ამ მეთოდის მეშვეობით ტრიგლიცერიდების განსაზღვრა ხდებოდა ლიპაზით ფერმენტული

ჰიდროლიზის საშუალებით. ინდიკატორი ყალიბდებოდა წყალბადის პეროქსიდის, 4-ამინოანტიპირინის და 4-ქლოროფენოლიდან პეროქსიდაზის კატალიზური ზემოქმედების შედეგად. ტრიგლიცერიდების საზომ ერთეულად ვიყენებით მმოლ/ლ-ს. (103). ტრიგლიცერიდების დონეს ვსაზღვრავდით “ჰუმან“-ის ფირმის “Triglycerides liquicolor – mono” ტესტ ნაკრებით.

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები განისაზღვრა “CHOLESTEROL liquicolor” ტესტ ნაკრებით. ქილომიკრონების, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დალეკვა ხდებოდა ფოსფორისმჟავის და მაგნიუმის ქლორიდის დამატებით. ცენტრიფუგირების შემდეგ, სითხე შეიცავდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ფრაქციებს. მსლ-ის საზომ ერთეულად გამოყენებულ იქნა მმოლ/ლ.

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გამოსათვლელად ვიყენებდით საერთო ქოლესტერინის, მსლ-ის კონცენტრაციისა და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას. დსლ-ის განსაზღვრისთვის ვიყენებდით ფრიდვალტისა და თანაავტ. მიერ მოწოდებულ ფორმულას (104): მის საზომ ერთეულად ასევე ვიყენებდით მმოლ/ლ-ს.

კლინიკური თვალსაზრისითა და ამერიკელ კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა და ლიპიდური ცვლის შემსწავლელი ასოციაციების მიერ შემუშავებულ გზამკვლევებზე დაყრდნობით (105), ლიპიდურ ცვლაზე დაკვირვებისას დიდი მნიშვნელობა მიენიჭა დსლ-ის მაჩვენებლისა და საერთო ქოლესტერინი/მსლ-ის თანაფარდობის შესწავლას. იხ. ცხრილი №7.

ცხრილი №7: ლიპიდური პროფილის ნორმის მაჩვენებლები

ლიპიდური სპექტრი	ნორმა (მმოლ/ლ)
საერთო ქოლესტერინი	2.59-5.15
დსლ	<2.56
ტრიგლიცერიდები	<1.68

მსლ	>1.03
საერთო ქოლესტერინი/მსლ	<4.2

ფარისებრი და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების განსაზღვრა ხდებოდა ჰუმანის წარმოების აპარატზე – ELISYS UNO.

ცხრილი №8 .ფარისებრი და თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების ნორმის მაჩვენებლები.

მაჩვენებელი	ნორმა
თტჰ (TSH)	0.27-4.2 სე/ლ
თთ4 (FT4)	11.97-21.88 პმოლ/ლ
კორტიზოლი	63.4-535.17 ნმოლ/ლ
აკტჰ (ACTH)	9 -52 პგ/მოლ

2.5 პაციენტების განაწილება ჯგუფებად

ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმების გათვალისწინებით, კვლევაში ჩაერთო 20 მდედრობითი და მამრობითი სქესის პაციენტი, ზრდის ჰორმონის შექნილი უკმარისობითა და ანამნეზში ინტრაკრანიალური ადენომექტომიით. 14 პაციენტში ქირურგიული ჩარევა განპირობებული იყო კრანოფარინგიომით, 4 პაციენტში- პროლაქტინომით, ხოლო 2 შემთხვევაში კი სიმსივნის სახე სრულფასოვნად დადასტურებული არ იყო. (ერთ-ერთ შემთხვევაში სავარაუდო იყო მენინგიომის არსებობა).

პაციენტების ჯგუფებად განაწილება მოხდა რანდომული გზით. მათი დაყოფა მოხდა ორ მთავარ ჯგუფად- სამკურნალო და საკონტროლო.

სამკურნალო ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის პრეპარატს (სხვა ჰორმონთა ჩანაცვლებითი თერაპიის პარალელურად). ზრდის ჰორმონის პრეპარატის შეყვანა ხდებოდა ყოველდღიურად ერთხელ, კანქვეშ. პრეპარატის საწყისი დოზირება წარმოადგენდა 0,033 მგ/კგ-ს.

ხოლო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტები არ იღებდნენ აღნიშნულ პრეპარატს. ისინი იტარებდნენ მკურნალობას სხვა ჰორმონთა ჩანაცვლებითი პრეპარატებით. ორივე ჯგუფის თითოეული პაციენტი იღებდა ლევოთიროქსინს საშუალოდ 50-75 მკგ-ს დღეში. ამასთან, სამკურნალო ჯგუფის 2 პაციენტი იღებდა დესმოპრესინს (2-2 წვეთი ინტრანაზალურად 2-ჯერ დღეში), საკონტროლო ჯგუფიდან მხოლოდ- 1 პაციენტი. თითოეული პაციენტი იმყოფებოდა კარდიოლოგის დაკვირვების ქვეშ.

პაციენტების ზოგადი დახასიათება მოცემულია ცხრილში №9

ცხრილი №9 პაციენტების ზოგადი დახასიათება ჯგუფების მიხედვით.

	სამკურნალო ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი
რაოდენობა	10	10
სქესი	ქ-8 მ-2	ქ-3 მ-7
სმი (კგ/მ2)	27.6 +/-2.8	27.4 +/-3.9
ჰიპოპიტუიტარიზმის გამომწვევი მიზეზი	ინტრაკრანიალური ადენომექტომია (ანამნეზში n=8- კრანოფარინგიომა, n =2 პროლაქტინომა)	ინტრაკრანიალური ადენომექტომია (ანამნეზში n =6 კრანოფარინგიომა, n =2 პროლაქტინომა, n =2 უცნობია)
ჰიპოპიტუიტარიზმის ხანგრძლივობა	2 წელი +/- 3თვე	2 წელი +/- 5თვე

2.6 კვლევის მიმდინარეობა

კვლევა დაყოფილი იყო 2 პერიოდად: სკრინინგისა და მკურნალობის პერიოდი. სკრინინგის პერიოდი - 8 კვირამდე, მკურნალობის პერიოდი კი 100 კვირამდე გაგრძელდა. კვლევის სრული ხანგრძლივობა სულ 108 კვირას წარმოადგენდა.

სკრინინგის პერიოდში შეგროვდა პაციენტის ანამნეზი და ჩატარდა ზემოთ აღნიშნული კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევები. კვლევაში ჩართვის შემდეგ, ყველა პაციენტი ფლობდა ინფორმაციას კვლევის შესახებ.

როგორც სამკურნალო, ისევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტები მუდმივად იმყოფებოდნენ ექიმის დაკვირვების ქვეშ. ექიმთან ვიზიტის სიხშირე შემდეგნაირი იყო: კვლევის პირველი წლის მანძილზე 3 თვეში ერთხელ, მეორე წლის მანძილზე კი 6 თვეში ერთხელ.

პაციენტებს მკურნალობის დაწყებამდე და 24 თვის თავზე დაურიგდათ ფსიქომოციური მდგომარეობის შესასწავლი კითხვარი, რომელიც მოიცავდა კითხვებს ძილზე, საკვების მირთმევაზე, გუნება-განწყობაზე.

გარდა ზემოაღნიშნულისა, თითოეული ჯგუფის პაციენტებს როგორც კვლევის დაწყების წინ, ისე ვიზიტების მანძილზე ესაზღვრებოდა შემდეგი პარამეტრები: წონა, არტერიული წნევა, პულსი, სუნთქვის სიხშირე, ტემპერატურა.

2.7 სტატისტიკური ანალიზი

კვლევის ფარგლებში ბიოლოგიური და ფიზიკური მახასიათებლების მარკერებისთვის გამოთვლილი იყო საშუალო მაჩვენებლები და სტანდარტული გადახრა. Spearman-ის

კორელაციით განვსაზღვრეთ კავშირი ზრდის ჰორმონის დონესა და ლიპიდური ცვლის დარღვევას შორის. კლინიკური მახასიათებლების საშუალო მაჩვენებლების, ასევე პაციენტის კუნთოვან-ძვლოვან სისტემასა და მეტაბოლურ ცვლაზე ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენის შედარება მოხდა “one way ANOVA” მეთოდოლოგიით. განსხვავების სტატისტიკური სანდოობა შეფასდა t-ტესტის გამოყენებით. p მნიშვნელობა $<0,05$ -ზე და t-ტესტი >2 მიღებულ იქნა, როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) პროგრამული პაკეტით.

თავი 3 გამოკვლევის შედეგები

კვლევაში ჩაერთო 20 მდედრობითი და მამრობითი სქესის პაციენტი.

კვლევაში ჩართული პირების კვლევის დაწყებამდე არსებული საერთო მახასიათებლები და სტანდარტული გადახრა მოცემულია ცხრილში №10.

ცხრილი №10 კვლევაში მონაწილე პაციენტების დახასიათება კვლევის დაწყებამდე

საკვლევი კომპონენტები	კვლევაში მონაწილე პაციენტები
რაოდენობა	20
ასაკი (წელი)	40.21 ±9.45
წონა (კგ)	77.67 ±15.2

სიმაღლე (სმ)	167.27 ±6.2
სმი (კგ/მ ²)	27.67 ±5.39
წელის გარშემოწერილობა. (სმ)	104.52 ±15.31
სისტოლური წნევა	131.39 ±11.15
დიასტოლური წნევა(მმ.ვწყ.სე)	75.5 ±9.78
იზუგ-1 ნგ/მლ	192.27 ±10.75
იზუგ-1შემბოჭველი ცილა 3 მკგ/მლ	54.78 ±7.77
ზრდის ჰორმონი (შესაბამისად, შეიდჯერადი გაზოვით, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120წთის ფარგელებში) ნგ/მლ	0.9 ±0.75, 4.1 ±2.2, 5.3 ±2.4, 4.4 ±1.17, 2.2 ±1.25, 2.15 ±0.76, 2.45 ±1.13
აუტონტისსეულები ზრდის ჰორმონის მიმართ	არ აღინიშნებოდა
თტპ სე/ლ	1.23 ± 0.77
FT4 პმოლ/ლ	8.31 ± 2.23
აკტპ პგ/მოლ	11.2 ±2.27
კორტიზოლი ნმოლ/ლ	69.31 ±15.56

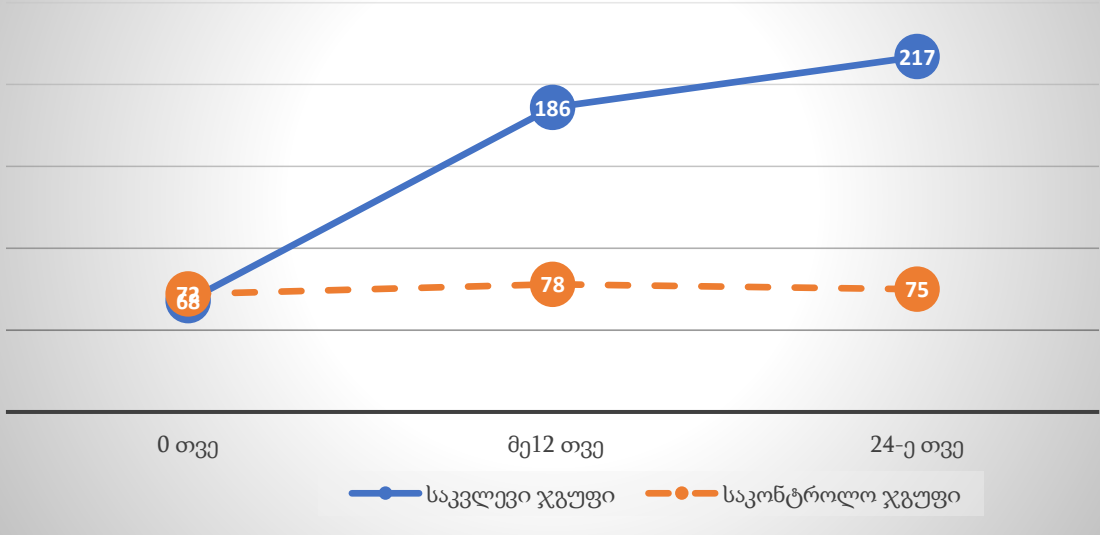
ინსულინი (კმოლ /ლ)	58.17 ±8.83
გლუკოზა (მმოლ / ლ)	4.8 ±1.26
HOMA-IR	3.27 ±2.15
საერთო ქოლესტერინი(მმოლ /ლ)	5.24 ±2.23
ტრიგლიცერიდები (მმოლ /ლ)	1.88 ±0.75
მსლ(მმოლ /ლ)	1 ±0.59
დსლ (მმოლ /ლ)	3.44 ±0.64

კვლევის დაწყებამდე და მიმდინარეობის მე-12 და 24-ე თვეებზე განისაზღვრა რეკომბინანტული ზჰთ-ის კორექცია ყველა საკვლევ მახასიათებელთან როგორც საკვლევ, ისევე საკონტროლო ჯგუფში.

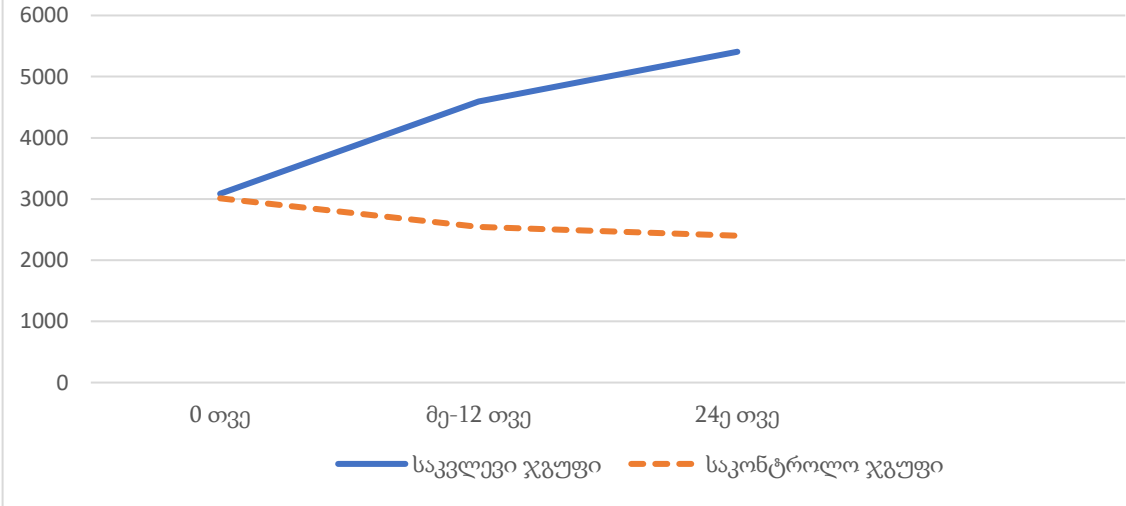
რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი და იზფ-1 / იზფ1 შემბოჭავი ცილა

ვინაიდან, იზფ-1 და იზფ1-ის შემბოჭავი ცილა 3 წარმოადგენს ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის ეფექტის შეფასების ერთ-ერთ ყველაზე ინფორმატიულ მარკერებს, მათზე დაკვირვება მუდმივად მიმდინარეობდა კვლევის თითოეულ საფეხურზე. ცხადია, საკვლევ ჯგუფში არსებული მონაცემები შედარებულ იქნა საკონტროლო ჯგუფთან. საკვლევ ჯგუფში იზფ-ის 2.9-ჯერ ($p<0.0001$, T-6.21) და იზფ შემბოჭავი ცილის 2.6-ჯერმატება, ($p<0.0001$, T-6.1) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ცხადყოფს ზჰთ-ის დროს იზფ-1-ის გამომუშავებაზე პასუხისმგებელი ღვიძლის უჯრედების მაღალ რეაქტიულობას. გრაფიკებში 5ა და 5ბ ნათლადაა აღნიშნული ამ მაჩვენებლების განსხვავებული მონაცემები და ტენდენცია ზრდის ჰორმონით ნამკურნალებ და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს შორის.

გრაფიკი # 5 ა. იზკ-1(ნგ/მლ) მონაცემები მკურნალობის დაწყებამდე და დაწყებიდან მე-12 და 24 -ე თვეზე



გრაფიკი # 5 ბ. იზკ1-შემბოჭავი ცილა 3 (მკგ/მლ) მონაცემები მკურნალობის დაწყებამდე და დაწყებიდან მე-12, 24-ე თვეებზე



რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი და ლიპიდური ცვლის მონაცემები

ზჰნთ-ის ზეგავლენა ლიპიდურ ცვლაზე შეფასდა კვლევის დაწყებამდე- 0 თვეზე და მიმდინარეობის 12 თვისა და 24 თვის შემდგომ ვადაზე. გამოვლინდა ცვლადი კორექცია ჩანაცვლებით თერაპიასა და ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლებს შორის. ცხადია, საკვლევი ჯგუფის შედეგები შედარდა საკონტროლო ჯგუფთანაც. მე-12 თვემდე მნიშვნელოვანი განსხვავება საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფს შორის არ დაფიქსირებულა, (იხილეთ ცხრილი № 11)

ცხრილი №11 საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების ლიპიდური ცვლის ასახვა, კვლევის დაწყებიდან მე-12 თვეზე.

	საკვლევი ჯგუფი		საკონტროლო ჯგუფი	
	თვე 0	თვე 12	თვე 0	თვე 12

	თვე 0	თვე 12	თვე 0	თვე 12
საერთო ქოლესტერინი	5.44 ±1.1მმოლ/ლ	5.34 ±0.9მმოლ/ლ	4.96 ±1.2მმოლ/ლ	4.9 ±0.97მმოლ/ლ
მსლ	0.8 ±0.7მმოლ/ლ	1 ±0.8მმოლ/ლ	1.2 ±0.98 მმოლ/ლ	1.2 ±1.1მმოლ/ლ
დსლ	3.55 ±1.3მმოლ/ლ	3.65 ±1.5მმოლ/ლ	3.1 ±1.12მმოლ/ლ	3.2 ±1.3მმოლ/ლ
ტრიგლიცერიდი	2.2 ±0.56მმოლ/ლ	2.4 ±0.4მმოლ/ლ	1.5 ±0.9მმოლ/ლ	1.6 ±0.7მმოლ/ლ

როგორც ცხრილში ჩანს, მე-12 თვის ვადაზე საკვლევ ჯგუფში დსლ და ტრიგლიცერიდები მცირედ მომატებულია, ხოლო საერთო ქოლესტერინი შემცირებულია, 0 თვეზე მიღებულ იმავე მონაცემებთან შედარებით, საკონტროლო ჯგუფშიც კი ზემოაღნიშნული მონაცემების მატების ტენდენციას ასახავს დსლ-ის და ტრიგლიცერიდის ფრაქციაში.

რაც შეეხება, მსლ-ს, მიღებულმა შედეგმა საკვლევ ჯგუფში მატების ტენდენცია, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში უცვლელი დინამიკა გვიჩვენა.

საკვლევ ჯგუფში, ზრდის ჰორმონის საინექციო დოზის შეცვლა არ იქნა მიზანშეწონილი. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს მიეცათ რეკომენდაცია ფიზიკური აქტივობისა და დიეტოთერაპიის (მაგიდა №9) დაცვასთან მიმართებაში.

არსებული შედეგები ცხადყოფს, რომ საკვლევ ჯგუფში პირველი 12 თვის მანძილზე მომატებულია როგორც ტრიგლიცერიდის, ისევე დსლ-ის დონე, საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებელმა კი- კლების, ხოლო მსლ-ის მაჩვენებელმა ზრდის დინამიკა გამოავლინა. თუმცა მნიშვნელოვანია, რომ საკვლევ ჯგუფში მე-12 თვის ბოლოს ქოლესტერინი/მსლ-ის თანაფარდობა და ათეროგენობის ინდექსი(დსლ/მსლ) შემცირდა.

კვლევის 24-ე თვეზე საკვლევ ჯგუფში ლიპიდური ცვლის მონაცემები განსხვავებული აღმოჩნდა მე-12 თვეზე მიღებული მონაცემებისგან. 24-ე თვეზე , ტრიგლიცერიდის მაჩვენებელმა შეინარჩუნა ზრდის ტენდენცია,($p=0.05$, $T=2.41$) მე-12 თვეზე მიღებული მაჩვენებლის მსგავსად, საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებელი კი რომელიც მე-12 თვეზე კლების ტენდენციით გამოვლინდა, ამჯერად მცირედ მომატებული აღმოჩნდა, ($p<0.05$, $T=2.68$) ხოლო დსლ-ის მაჩვენებელი თუ კი მე-12 თვეზე მომატებული იყო, 24-ე თვეზე საგრძნობლად შემცირებული აღმოჩნდა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით 0.4 მმოლ/დლ-ით, ($p=0.01$, $T=2$) ხოლო მსლ გამოირჩეოდა მყარი მატების ტენდენციით.($p=0.03$, $T=3.7$).

24-ე თვის ვადაზე, საერთო ქოლესტერინი/ მსლ თანაფარდობა 6.8-დან 4.5-მდე შემცირდა.

რაც შეეხება კვლევის 24-ე თვეზე საკონტროლო ჯგუფში მიღებულ შედეგებს, მე-12 თვეზე მიღებულ შედეგებთან შედარებით, მომატებულია როგორც ტრიგლიცერიდის, ისევე დსლ და საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებლები, ხოლო მსლ-ის მაჩვენებელი კი შემცირებულია. ამრიგად, კვლევის ბოლოს, საკონტროლო ჯგუფში მიღებული ლიპიდური ცვლის ოთხივე მაჩვენებელი გაუარესების ტენდენციით გამოირჩევა, გაიზარდა როგორც დსლ-ის მაჩვენებელი, ისევე საერთო ქოლესტერინი/ მსლ-ის თანაფარდობა 4.1-დან 5.5-მდე.

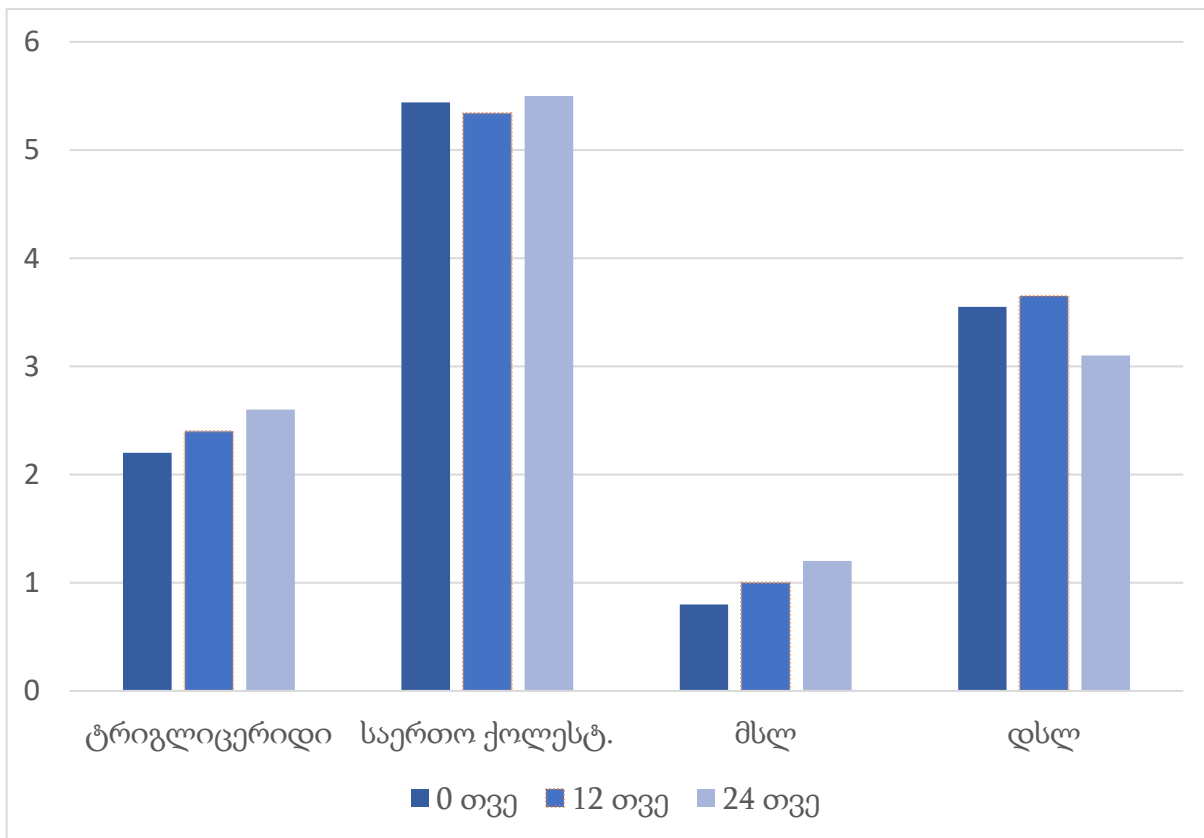
საკვლევ ჯგუფში ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე კვლევის 0, მე-12, და 24-ე თვის ვადაზე ასახულია გრაფიკში №6. ცხრილი № 12 კი ასახავს საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული მონაცემების შედარებას.

ცხრილი №12 საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების შედარება ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების მიხედვით, კვლევის დაწყებამდე- (0 თვეზე) და მიმდინარეობის მე-12 და 24-ე თვეებზე

	საკვლევი ჯგუფი			საკონტროლო ჯგუფი		
	0 თვე	მე-12 თვე	24ე თვე	0 თვე	მე-12 თვე	24ე თვე
ტრიგლიცერიდი	2.2±0.56 მმოლ/ლ	2.5 ± 0.4მმოლ/ლ	2.6 ±0.3 მმოლ/ლ	2 ±1.2 მმოლ/ლ	1.5 ±0.9 მმოლ/ლ	1.6 ±0.7 მმოლ/ლ
საერთო ქოლესტერინი	5.44 ±1.1მმოლ/ლ	5.34 ± 0.9 მმოლ/ლ	5.5 ±2.34 მმოლ/ლ	4.96 ±1.2მმოლ/ლ	4.8 ±0.97 მმოლ/ლ	5 ±2.25მმოლ/ლ
მსლ	0.8 ±0.7მმოლ/ლ	1 ± 0.8მმოლ/ლ	1.2 ±1.2 მმოლ/ლ	1.2 ±0.98 მმოლ/ლ	1.1 ±0.1 მმოლ/ლ	0.9. ±0.67მმოლ/ლ

დსლ	3.55 ±1.3მმოლ/ ლ	3.65 ± 1.5მმოლ/ ლ	3.1 ±1.34 მმოლ/ლ	2.7 ±0.76 მმოლ/ლ	3.1 ±1.12 მმოლ/ლ	3.9 ±1.3 მმოლ/ლ
-----	------------------------	-------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------

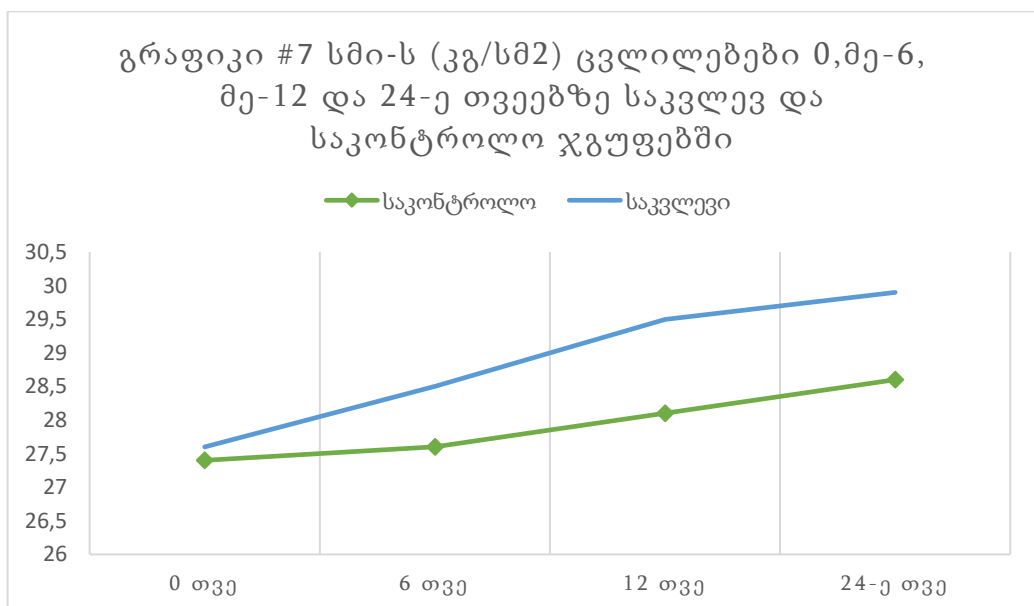
გრაფიკი №6 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე, 0, მე-12, და 24-ე თვის ვადაზე საკვლევე ჯგუფში



მონაცემები მოცემულია სტანდარტული გადახრის გათვალისწინებით. საზომი ერთ: მმოლ/ლ

რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი და სხეულის მასის ინდექსი

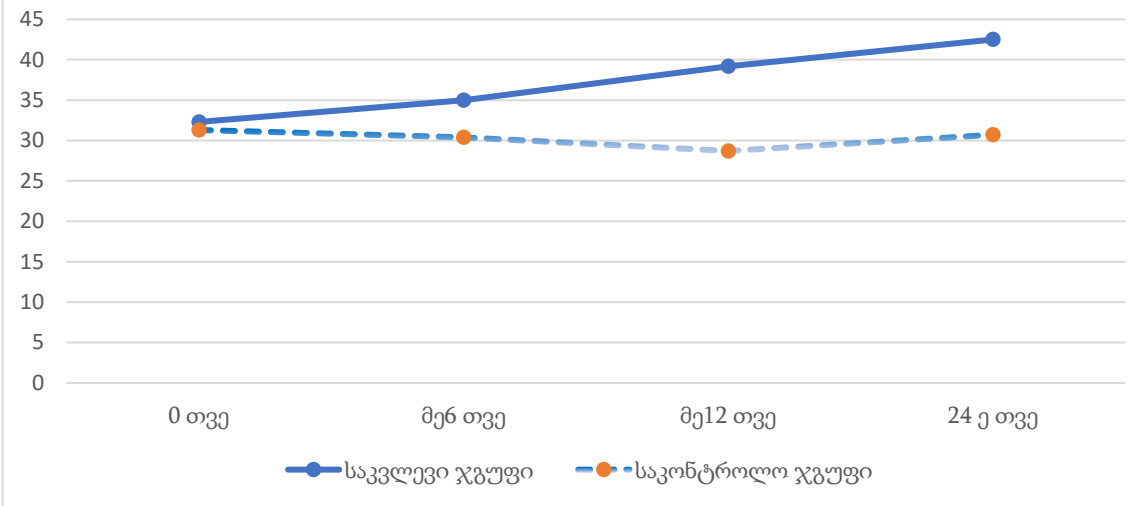
ზჰრთ-ის მიმდინარეობისას, მონიტორინგი როგორც საკვლევი, ისევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების სმი-ზე მუდმივ რეჟიმში განხორციილდა. ფიზიკური დატვირთვა და დიეტოთერაპია მსგავსი გახლდათ ორივე ჯგუფის წარმომადგენლებში. საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირდა, სმი-ის მატების ტენდენცია, რაც აღწერილია გრაფიკში №7 ($p < 0.053$). რაც შეეხება, საკონტროლო ჯგუფს, ამ ჯგუფშიც სმი-ის მატებას ჰქონდა ადგილი, თუმცა ნაკლები ხარისხით.



ცხიმოვანი, კუნთოვანი და ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობა

სმი-ის აღწერის შემდგომ საინტერესო იყო ცხიმოვანი, კუნთოვანი და ძვლოვანი ქსოვილის თავისებურებების შესწავლა, DXA აპარატის საშუალებით. მიღებული შედეგები თანხვედბოდა სმი-ის მატებას საკვლევ ჯგუფში კვლევის 0, მე-6, მე-12, და 24-ე თვეებზე. საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა მთლიანი სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის პროცენტულობის მატება, საკონტროლო ჯგუფში კი ეს ცვლილებები უმნიშვნელო აღმოჩნდა ($p = 1.12$, $T = 2.5$). იხილეთ გრაფიკი №8.

გრაფიკი #8 მთლიანი სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის პროცენტულობა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში



მონაცემები მოცემულია %-ში

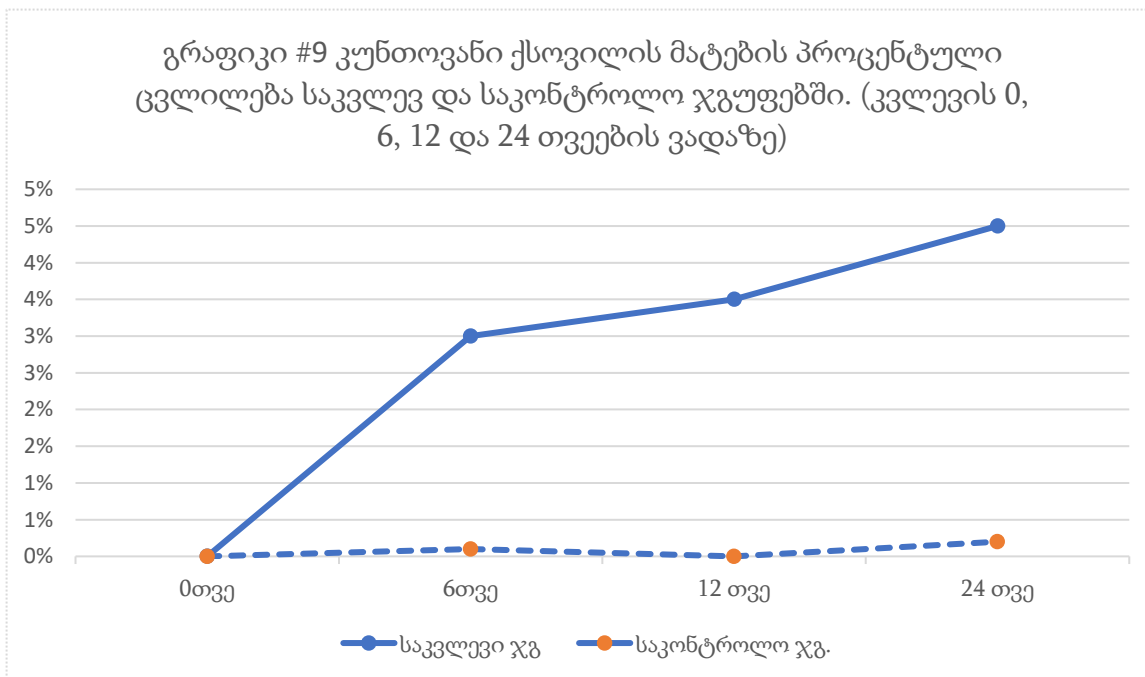
ამასთან, საკვლევ ჯგუფში აღსანიშნავია ისიც, რომ ცხიმოვანი პროცენტულობის მატება სახეზეა სხეულის ყველა ნაწილში. შესწავლილ იქნა : ტორსის, ქვედა კიდურის, გინოიდური და ანდროიდული ნაწილების ცხიმოვანი გადანაწილება (%), რომელიც ასახულია ცხრილში №13.

ცხრილი №13 სხეულის სხვადასხვა ნაწილის ცხიმოვანი გადანაწილება (%) საკვლევ ჯგუფის პაციენტებში

	0 თვე	მე6 თვე	მე12 თვე	24 ე თვე
ქვედა კიდურები	28.12 ± 5.41	30.4 ± 3.45	38.34 ± 4.56	40.0 ± 3.67
ტორსი	38.24 ± 7.88	43.33 ± 4.44	45.67 ± 5.98	47.9 ± 5.67
ანდროიდული ნაწილი	42.21 ± 8.72	43.3 ± 5.56	48,8 ± 5.99	50.5 ± 7.77

გინოიდური ნაწილი	35.11 ±4.45	40.8 ±5.9	45.7 ±4.78	44.8 ±5.55
მთლიანი სხეული	32.3 ±6.65	35.5 ±5.45	39.9 ±7.34	42.5 ±8.88

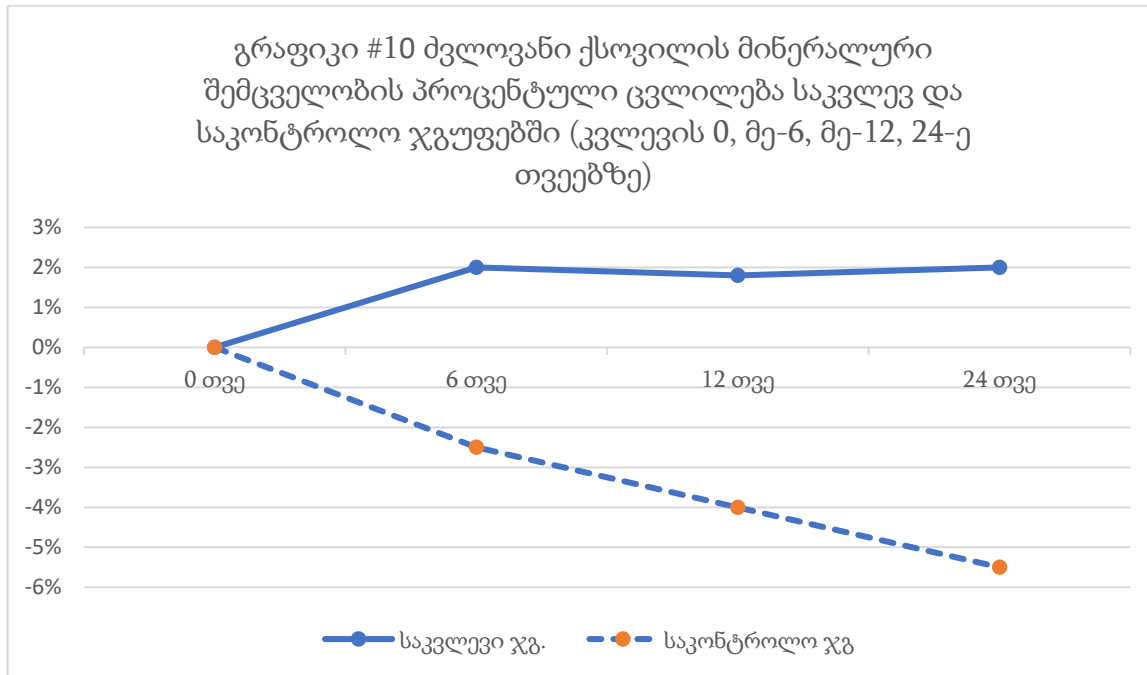
რაც შეეხება კუნთოვანი ქსოვილის თავისებურებებს, ზჰით-მ გვაჩვენა მნიშვნელოვანი სხვაობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა კუნთოვანი ქსოვილის მოცულობის მკვეთრი მატება განსაკუთრებით კი კვლევის პირველ თვეებში, საკონტროლო ჯგუფში კი ეს მაჩვენებელი შეუცვლელი აღმოჩნდა ($p < 0.0001$, $T = -2.21$). იხილეთ გრაფიკი №9.



მონაცემები მოცემულია %-ში

ძელოვანი ქსოვილის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ძელოვანი ქსოვილის მინერალური შემცველობის მარკერი (BMC). კვლევის საწყის ეტაპზე, საკვლევ ჯგუფში ძელოვანი ქსოვილის მინერალური შემცველობის თანდათანობითი მატებაა აღნიშნული. აღნიშნული მაჩვენებელი კვლევის ბოლომდე ინარჩუნებს მატების ტენდენციას. საკონტროლო ჯგუფში კი ეს მაჩვენებელი მკვეთრ დაქვეითებას

გვაჩვენებს, კვლევის ნებისმიერ ეტაპზე ($p = -0.18$, $T = -1.37$). მონაცემები იხილეთ გრაფიკში №10.



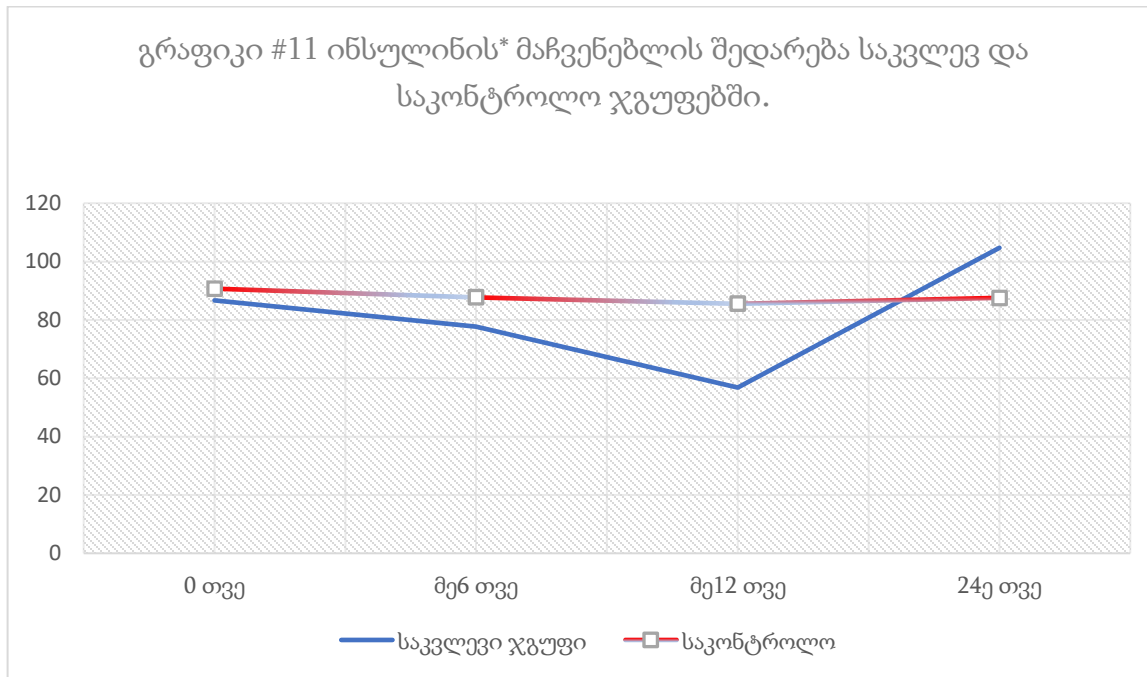
ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გავლენა ინსულინსა და გლიკოზირებულ ჰემოგლობინზე

საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა ინსულინის მაჩვენებლის თავდაპირველი უმნიშვნელო შემცირება, მოგვიანებით კი – მატება, რამაც მსუბუქი ინსულინორეზისტენტობის, როგორც გვერდითი მოვლენის ჩამოყალიბება განაპირობა. საკონტროლო ჯგუფში კი ინსულინის მაჩვენებელი მხოლოდ უმნიშვნელოდ შეიცვალა (იხ. გრაფიკი 11).

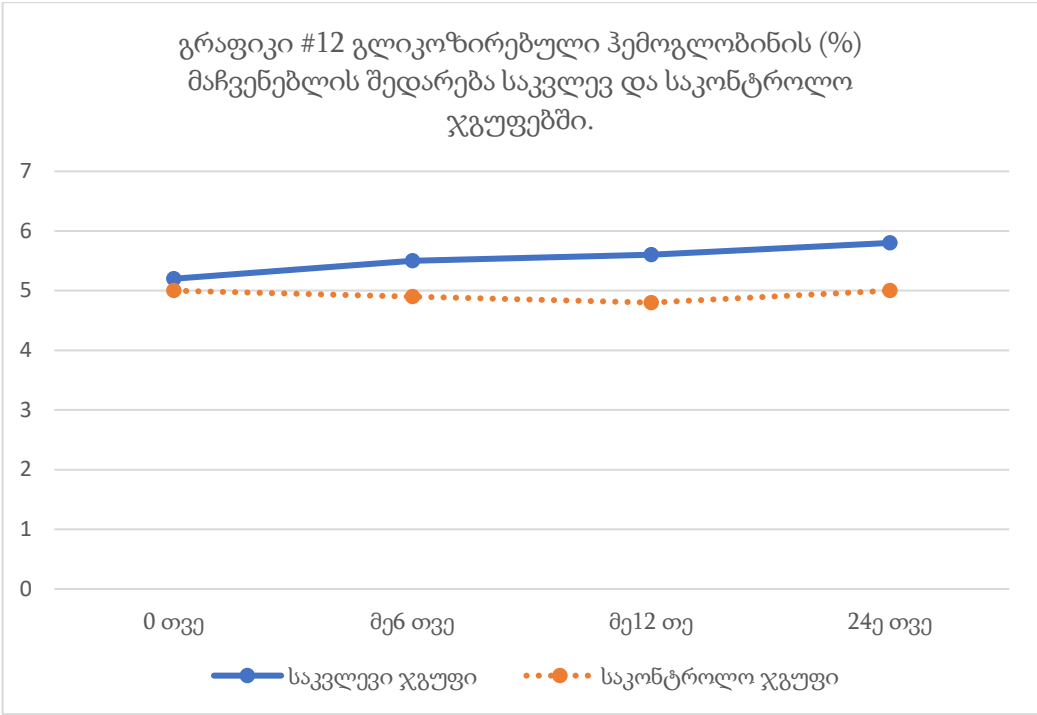
ამავე დროს, შედარებულ იქნა გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მონაცემებიც. გამოიკვეთა აღნიშნული მაჩვენებლის მცირედი მატების ტენდენცია საკვლევ

ჯგუფში- 5,2%-დან 5,8 %მდე, (p-0.5, T-1.5), საკონტროლო ჯგუფში კი გლიკოზირებული ჰემოგლობინი ფაქტობრივად არ შეცვლილა.

აღსანიშნავია, რომ საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მატება ცალსახად არ ყოფილა მკვეთრი და შესაბამისად, პაციენტის ჯანმრთელობისთვის საზიანო (იხ.გრაფიკი №12).



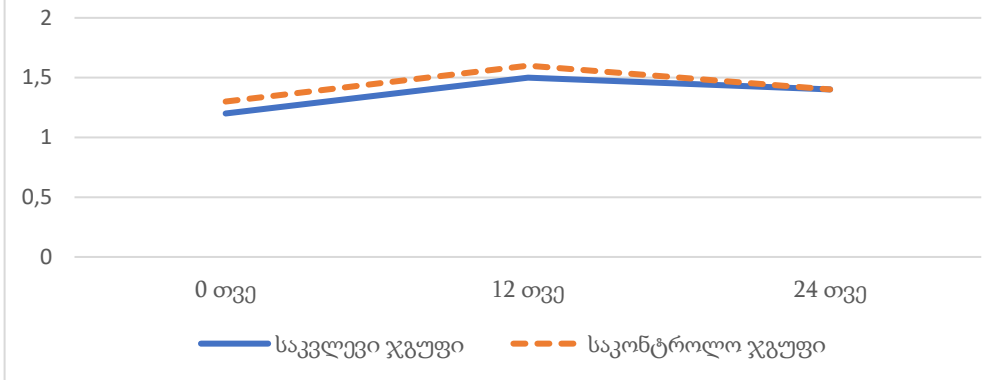
*მაჩვენებელი ასახულია პმოლ/ლ-ში.



ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია და თირეოტროპული ჰორმონი

რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის მიღებასთან ერთად, ყველა პაციენტი (საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფი) იღებდა ლევოთიროქსინის ინდივიდუალურ დოზას (50-75 მკგ). სწორად, ამიტომ საჭიროდ მივიჩნიეთ თტჰ-ზე დაკვირვება. თტჰ-თან მიმართებაში, სამკურნალო და საკონტროლო ჯგუფებს შორის ცვლილებები უმნიშვნელო აღმოჩნდა ($p < 0.05$, $T -1.5$). ზჰ-ს თტჰ-თან ურთიერთქმედების მიუხედავად, საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფს შორის განსხვავება არც ლაბორატორიულად, არც კლინიკურად არ გამოვლენილა. იხ. გრაფიკი №13

გრაფიკი #13 თირეოტროპული ჰორმონის ცვლილებები ზრდის ჰორმონით ნამკურნალებ და საკონტროლო ჯგუფებში



ზრდის ჰორმონი და ცხოვრების ხარისხის შეფასება

კითხვარი, რომელიც საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს დაურიგდათ კვლევის ბოლოს, იმეორებდა კითხვებს, რომელიც მათ კვლევის დასაწყისში დაესვათ. დათვლილ იქნა „კი“ და „არა“ პასუხების რაოდენობა ორივე ჯგუფში. შედეგები იხილეთ ცხრილებში №14 და №15.

კვლევის დასაწყისში დეპრესიასთან, შრომისუუნარობასა და საერთო სისუსტესთან დაკავშირებულ „კი/არა“ კითხვებზე გაცემული პასუხების მიხედვით სხვაობა ფაქტობრივად არ აღინიშნებოდა (ცხრილი № 13), ხოლო კვლევის ბოლოს საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების ფსიქოემოციური სტატუსის ამსახველი შედეგი განსხვავებული აღმოჩნდა.

ზჰმთ-ზე მყოფი პაციენტების უმრავლესობამ ცხოვრების ხარისხის მხრივ უკეთესი შედეგი აჩვენა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. საკვლევი ჯგუფის პაციენტების 80%-მა გასცა პასუხი „არა“ ყველა იმ კითხვას, რომელიც ცხოვრების დაბალ ხარისხს უკავშირდებოდა, ამრიგად საკვლევი ჯგუფის 80%-მა (8 პაციენტმა) ფსიქოემოციური სტატუსის შემაფასებელ კითხვებს დამაკმაყოფილებელი პასუხა გასცა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში ამავე კითხვებზე პასუხის გაცემისას დამაკმაყოფილებელი შედეგი პაციენტთა მხოლოდ 30%-მა (3 პაციენტმა) გვაჩვენა.

ცხრილი № 14 ცხოვრების ხარისხის შეფასება კვლევის დასაწყისში

საკვლევი ჯგუფი

საკონტროლო ჯგუფი

	კი	არა	კი	არა
მიჭირს ნებისმიერი საქმის ბოლომდე მიყვანა	=8	=2	=9	=1
მაქვს ძილის მოთხოვნილება	=5	=5	=7	=3
მიჭირს მეგობრების შექმნა	=7	=3	=8	=2
მაკლია თავდაჯერებულობა	=5	=5	=5	=5
მიჭირს ემოციების მართვა	=4	=6	=6	=4
ხშირად მავიწყდება, რისი თქმა მინდოდა	=7	=3	=6	=4
ხშირად ძალიან დაძაბული ვარ	=8	=2	=8	=2
ზოგჯერ უმიზეზოდ ვარ მოწყენილი	=3	=7	=5	=5

ვერიდები უცხო ადამინებთან ურთიერთობას	=5	=5	=3	=7
ხშირად მღლის ჩემი საქმის კეთება	=9	=1	=9	=1
უნდა დავაძალო საკუთარ თავს საქმის კეთება	=8	=2	=8	=2
მეხსიერება მღალატობს	=4	=6	=6	=4

ცხრილი № 15 ცხოვრების ხარისხის შეფასება კვლევის ბოლოს

საკვლევი ჯგუფი

საკონტროლო ჯგუფი

	კი	არა	კი	არა
მიჭირს ნებისმიერი საქმის ბოლომდე მიყვანა	=1	=9	=4	=6
მაქვს ძილის მოთხოვნილება	=2	=8	=6	=4
მიჭირს მეგობრების შეძენა	=0	=10	=2	=8
მაკლია თავდაჯერებულობა	=1	=9	=4	=6

მიჭირს ემოციების მართვა	=2	=8	=5	=5
ხშირად მავიწყდება, რისი თქმა მინდოდა	=1	=9	=6	=3
ხშირად ძალიან დაძაბული ვარ	=2	=8	=2	=8
ზოგჯერ უმიზეზოდ ვარ მოწყენილი	=1	=9	=5	=5
ვერიდები უცხო ადამიანებთან ურთიერთობას	=1	=9	=3	=7
ხშირად მღლის ჩემი საქმის კეთება	=2	=8	=6	=4
უნდა დავაძალო საკუთარ თავს საქმის კეთება	=3	=7	=8	=2
მესხიერება მღალატობს	=4	=6	=7	=3

თავი 4 გამოკვლევის შედეგების განხილვა

აღნიშნული კვლევის მიზანი იყო ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის გაუზიარების შესწავლა მეტაბოლურ და ჰორმონულ ცვლაზე, ამასთან მნიშვნელოვანი იყო დაგვედგინა პაციენტების ფსიქოემოციური სტატუსი.

საქართველოში აღნიშნული კვლევა წარმოადგენს ზრდასრულ პაციენტებში ზრდის ჰორმონით ჩანაცვლებითი თერაპიის გაუზიარების შემსწავლელ ნოვატორულ კვლევას. რიგ ასპექტებში, ჩვენს კვლევაში მიღებული შედეგები მიესადაგებოდა უცხოელი მკვლევარების მსგავსი კვლევების შედეგებს, თუმცა, ჩვენი კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა განსხვავებული მონაცემებიც, რომელიც ჩვენ ეთნიკური, ნუტრიციული სტატუსისა და გარემო ფაქტორების სპეციფიკურობით ავსხენით.

მიუხედავად იმისა, დაემთხვა თუ არა ჩვენი კვლევის შედეგები სხვა მკვლევარების ნაშრომებს, მიღებულმა მონაცემებმა უთუოდ გამოავლინა, რომ ზჭით მნიშვნელოვან გაუზიარებას ახდენს მეტაბოლურ სტატუსზე, სხეულის შემადგენლობასა და ცხოვრების ხარისხზე ზჭუ-ს მქონე პირებში.

4.1 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია და იზფ-1/იზფ1 შემბოჭავი ცილა

ზჭით-ის ეფექტურობის დასადგენად ყველაზე სანდო მარკერი იზფ-1 არის; შესაბამისად სწორედ მასზე დაკვირვება წარმოადგენდა ჩვენი კვლევის მიზანს.

ჩვენი კვლევის შედეგების შესაბამისად, იზფ-1-მა დაახლოებით 3-ჯერ მოიმატა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, რამაც დაამტკიცა ზჭით-ის წარმატებულობა.

განსაკუთრებით მკაფიო იყო მატება კვლევის საწყის სტადიაზე, როდესაც იზფ 1-ის მაჩვენებელმა 2,3-ჯერ მოიმატა. სქესისა და ასაკის მიხედვით მკაფიო განსხვავება არ გამოვლენილა.

საკონტროლო ჯგუფში იზფ-1-მა ცვლილება არ განიცადა.

ზჰით-ის დროს, იზფ-1-ის მატება ფიქსირდება სხვა მსგავს კვლევებში. მ. ბილერისა და თანაავტორების კვლევაში, (106) გახანგრძლივებული მოქმედების მქონე რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონით 26 კვირიანი მკურნალობის შედეგად იზფ-1-მა მოიმატა -2.00 +/- 2.60 -დან 1.47 +/-2.6-მდე. 12 თვის შემდეგ კი აღნიშნული მონაცემი 1.98 +/- 2.4-მდე გაიზარდა. პაციენტები იღებდნენ ზრდის ჰორმონის ინექციებს კვირაში ერთხელ, დოზით 0.04 მგ/კგ.

იზფ1 -ის შემბოჭავი ცილა იზფ-თან შეკავშირებით ახდენს მის ტრანსპორტირებას სისხლის ნაკადიდან სამიზნე ქსოვილებამდე, ამრიგად, იზფ-1-ის იზოლირებულად გამოკვლევა, აღნიშნული ცილის რაოდენობრივი დადგენის გარეშე მნიშვნელობას კარგავს.

ჩვენი კვლევის ფარგლებში, საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ამ მაჩვენებლის 1,8-ჯერ მატება, რამაც ზჰით-ის დადებით გავლენას კიდევ ერთხელ გაუსვა ხაზი.

საკონტროლო ჯგუფში გამოვლინდა აღნიშნული ცილის კლება. ჩვენი კვლევის აღნიშნული შედეგიც თანხვედრაში აღმოჩნდა სხვა მსგავსი კვლევის მონაცემებთან. კ. რეინოლდსმა და თანაავტორებმა თავიანთ კვლევაში ზჰით-ის ეფექტურობა სწორედ იზფ- 1 შემბოჭავი ცილის დაახლოებით 3-ჯერ მატებით (1,874დან 3,520მდე) ახსნეს (107).

4.2 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია და ლიპიდური ცვლა

24 თვიანმა კვლევის შედეგებმა გვაჩვენა, რომ ზჰით განსხვავებულ გავლენას ახდენს ლიპიდური ცვლის სხვადასხვა მაჩვენებელზე.

ცალსახად დამაკმაყოფილი შედეგი გვაჩვენა მაღალი სიმკრივის ლიპოპროტეინებმა. აღსაშნავია, რომ მაღალი სიმკვირის ლიპოპროტეინებზე ზრდის ჰორმონის ზეგავლენა ჯერ კიდევ კვლევის დასაწყისშივე გამოვლინდა და ასევე გაგრძელდა, საკონტროლო ჯგუფისგან განსხვავებით, სადაც ამ მაჩვენებლის კლება დაფიქსირდა. საკვლევ ჯგუფში დაბალი სიმკვირის ლიპოპროტეინების შემცირება კვლევის მეორე ნაწილში გამოვლინდა, რამაც ცხადყო, რომ სასურველი შედეგების მისაღებად აუცილებელია სულ მცირე 24 თვიანი მკურნალობის კურსის ჩატარება.

ლიპოპროტეინებისგან განსხვავებით, ტრიგლიცერიდებისა და საერთო ქოლესტერინის ცვლადებთან მიმართებაში, ზრდის ჰორმონის დადებითი ზემოქმედება არ გამოვლინდა. ჩვენს კვლევაში, როგორც საკვლევ, ისევე საკონტროლო ჯგუფებში საერთო ქოლესტერინის მაჩვენებელმა არასტაბილური დინამიკა გვაჩვენა. თუკი კვლევის შუა პერიოდში, მისმა საშუალო მაჩვენებელმა საკვლევის ჯგუფის პაციენტებში დაიკლო, მომდევნო 12 თვის მანძილზე მოიმატა. ტრიგლიცერიდებისა და საერთო ქოლესტერინის მატების მიზეზი თამამად შესაძლოა უკავშირდებოდეს ზრდის ჰორმონის თერაპიით გამოწვეულ გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევას. თუნდაც მცირედ მომატებული გლუკოზა, ინსულინორეზისტენტობის ფონზე მარტივად გარდაიქნება ტრიგლიცერიდად და საერთო ქოლესტერინად. ამ მხრივ, ჩვენი მონაცემები ემთხვევა ფ. სალომონის და თანაავტორების კვლევის მონაცემებს (108). მათ კვლევაში 12 თვიანმა აღნიშნულმა თერაპიამ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მატება და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების შემცირება, თუმცა, მეორე მხრივ, ტრიგლიცერიდების მატება გამოავლინა, და ამ მხრივ ცხადყო, რომ ზრდის ჰორმონით მკურნალობა ლიპოპროტეინებზე წარმატებით მოქმედებს. მცირედ, განსხვავებული აღმოჩნდა ს.ა ბეშისა და თანაავტ. მიერ ჩატარებული 36 თვიანი კვლევის შედეგი, რომელმაც გვაჩვენა რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის ყოველდღიური ინექციებმა (0,04მგ/კგ) ლიპიდური ცვლის ყველა მაჩვენებელზე დადებითი გავლენა იქონია (109).

როგორც ცნობილია, ამერიკელ კლინიცისტ ენდოკრინოლოგთა ასოციაციისა (AACE) და ლიპიდების შემსწავლელი სხვა ასოციაციების მიერ შემუშავებული თანამედროვე გზამკვლევების მიხედვით (105), დისლიპიდემიის მართვაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება დსლ-ის მაჩვენებელსა და საერთო ქოლესტერინი/მლს-ის თანაფარდობაზე დაკვირვებას. ჩვენი კვლევის ფარგლებშიც ყურადღება სწორედ არსებული მაჩვენებლების გაუმჯობესებაზე გამახვილდა. საკვლევ ჯგუფში შემცირდა როგორც დსლ-ის მაჩვენებელი, ისევე საერთო ქოლესტერინი/მლს-ის თანაფარდობა, რამაც ცხადყო ზჰთ-ის დადებითი გავლენა ლიპიდურ ცვლაზე.

ამრიგად, ჩვენს კვლევაში მონაწილე პაციენტებში მიღებული შედეგი შესაძლოა მცირედ განსხვავებულია უცხოელი მკვლევარების მიერ წარდგენილი მონაცემებისგან,

თუმცა, თამამად შეიძლება ითქვას, რომ ჩვენი კვლევის შედეგები არანაკლებად წარმატებული აღმოჩნდა.

4.3 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია სმი და სხეულის შემადგენლობა

ჩვენი კვლევის ფარგლებში, სხეულის კუნთოვანი, ცხიმოვანი და ძვლოვანი მასა გამოვიკვლიეთ DXA-თი. ცნობილია, რომ სმი მჭიდროდ კორელირებს თითოეულ მათგანთან, ამრიგად საინტერესო იყო მისი დინამიკის შესწავლა.

აღინიშნა, რომ ზჰთ-ის გავლენით ცხიმოვანმა მასამ კვლევის დასაწყისში უმნიშვნელო, კვლევის მომდევნო ეტაპებზე კი მკაფიო მატების ტენდენცია გამოავლინა. აღნიშნული კორელაცია გამოვლინდა როგორც მთელ სხეულთან, ისე რეგიონების მიხედვით დაყოფილ ცხიმოვან მასასთან, განსაკუთრებით კი ქვედა კიდურებში, თუმცა, ცხიმოვანი მასის მატება ასევე ტორსის, გინოიდურ და ანდროიდურ ნაწილებშიც აისახა.

ცხიმოვანმა მასამ საკვლევ ჯგუფში ერთმნიშვნელოვნად მოიმატა, ამ მხრივ იგი ნათელს ჰყენს ამავე ჯგუფის პაციენტებში ტრიგლიცერიდების მატების ფენომენს, თუმცა, მეორე მხრივ, გამორიცხავს ზრდის ჰორმონის დადებით გავლენას ცხიმოვანი მასის განაწილების გაუმჯობესებაზე. ჩვენი კვლევის შედეგები გამორიცხავს, ვ. ჩავესის და მისი თანაავტორების კვლევის მონაცემს, რომელიც ასახავს 12 თვიანი ზჰთ-ს შედეგად ცხიმოვანი მასის მნიშვნელოვან შემცირებას (110). თუმცა, მეორე მხრივ, დარლინის და მისი თანაავტორის კვლევა კითხვის ნიშნის ქვეშ აყენებს ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის მიერ ცხიმოვან ქსოვილზე დადებით გავლენას. მათი კვლევის თანახმად, ცხიმოვანი ქსოვილის შემცირება ზრდის ჰორმონით ნამკურნალები პაციენტების მხოლოდ გარკვეულ ნაწილში ვლინდება, თანაც აღნიშნული ავტორები ამტკიცებენ, რომ ზჰუ-ის მქონე პირებში ადიპოციტების მოცულობაა მომატებული და არა მათი რიცხვი (111). შესაბამისად, გამოითქვა ვარაუდი, რომ ზჰთ ადიპოციტების მოცულობას ამცირებს და არა- მათ რაოდენობას. ამრიგად, ჩვენი პაციენტების შემთხვევაში ცხიმოვანი ქსოვილის ზრდა

შესაძლოა ადიპოციტების რაოდენობის მატებით აიხსნებოდეს, თუმცა, შესაძლოა ადიპოციტის მოცულობაზე ზჰმ-მ იქონია კიდევ მცირე გავლენა. აღნიშნული საკითხი ჯერ კიდევ შესასწავლია.

რაც შეეხება ძვლოვან მასას, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საკვლევი ჯგუფში გამოვლინდა ძვლის მინერალური შემცველობის საგრძნობი მატება. ზრდის ტენდენცია განსაკუთრებით მკაფიო იყო კვლევის დასაწყისში, თუმცა, მან მატების დინამიკა კვლევის ბოლომდე შეინარჩუნა.

ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე დადებითი გავლენის გამო, რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონი ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპენიის პრევენციის მორიგ საშუალებადაც კი შეგვიძლია განვიხილოთ.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა კუნთოვანი ქსოვილის მატების ტენდენცია, რაც აიხსნება ზრდის ჰორმონის მიერ კუნთოვანი ცილის სინთეზითა და ნიტროგენის რეტენციით, რის შედეგადაც იმატებს კუნთის ზომა და ძალა (112). საკვლევი ჯგუფის პაციენტებმა აღნიშნეს ფიზიკურ აქტივობებში ჩართულობა და ენერჯის საგრძნობი მატება.

საკონტროლო ჯგუფში ცხიმოვანი, ძვლოვანი თუ კუნთოვანი ქსოვილის პარამეტრები მხოლოდ უმნიშვნელოდ იქნა შეცვლილი, ამრიგად, მკაფიოდ გამოიყო ზრდის ჰორმონის მნიშვნელოვანი გავლენა აღნიშნული ქსოვილის მოცულობების ცვლილებაზე.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, გასაკვირი არ არის საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში სმი-ის მაჩვენებლების მატება.

სმი-ის მატება შესაძლოა ზოგადი თვალსაზრისით სასურველ შედეგად არ მიჩნეულიყო, თუმცა, ჩვენი კვლევის შემთხვევაში ნათელია, რომ სმი-ის მატება კუნთოვანი ქსოვილის მნიშვნელოვანი გაზრდითაა გამოწვეული, შესაბამისად ამგვარი შედეგი შესაძლოა არც კი იქნას მიჩნეული უარყოფით გამოსავლად.

4.4 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია და ნახშირწყლოვანი ცვლა

ჩვენი კვლევის ფარგლებში, ნახშირწყლოვანი ცვლის აღწერისთვის მართებულად გლიკოზირებული ჰემოგლობინის განსაზღვრა მივიჩნიეთ. გლუკოზის ცვლის დარღვევა საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტში მკაფიო იყო, რაც თანხვედრაში გახლავთ კიმისა და მისი თანაავტორების ნაშრომთან (113), რომლის მიხედვით ზჭით გლუკოზოსადმი ტოლერანტულობის გაუარესებასა და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მატებას იწვევს.

ცნობილია ზრდის ჰორმონის ზეგავლენა გლუკონეოგენეზის გაძლიერებასა და კუნთების მიერ გლუკოზის ათვისების დათრგუნვაზე. საკონტროლო ჯგუფში გლიკოზირებული ჰემოგლობინი უცვლელი ან მხოლოდ უმნიშვნელოდ შეცვლილი დარჩა. აღნიშნული შედეგები ცხადყოფს ზრდის ჰორმონის გავლენას გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მატებაზე.

ჩვენი კვლევის ფარგლებში, ინსულინის მონაცემებიც შევისწავლეთ. მისი საშუალო მაჩვენებელი საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში თავდაპირველად შემცირდა, მოგვიანებით კი მოიმატა, თუმცა ინსულინის ცვალებადობა ნაკლებ მნიშვნელოვნად იქნა მიჩნეული. ინსულინი ზჭუ-ის მქონე პაციენტებში არასტაბილური ტენდენციით გამოირჩევა, ამრიგად, ჩვენი კვლევის ფარგლებში, მასზე დაკვირვება მხოლოდ ზოგადი მდგომარეობის აღწერის მიზნით მოხდა.

ჩვენმა კვლევამ გაიზიარა სხვა მსგავსი კვლევის მონაცემები და ცხადყო, რომ ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა ზჭით-ის ერთ-ერთი გვერდითი მოვლენაა.

4.5 ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია და ცხოვრების ხარისხი

ზჰუ-ის მქონე პაციენტებს დეპრესიისკენ მიდრეკილება საკმაოდ ხშირ შემთხვევაში აღენიშნებათ. ფსიქოემოციური ხასიათის ცვლილებები იმდენად მკაფიოდ ვლინდება, რომ ჯერ კიდევ 1998 წლიდან ამ მდგომარეობის შესწავლის მიზნით მრავალი კვლევა ტარდება (114-117).

მულტიცენტრული კვლევების შემთხვევაში, ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად გამოიყენება 8 ტიპის კითხვარი : მოკლე ფორმა-36, ნოთინგჰემის ჯანმრთელობის პროფილი, დაავადების გავლენის, ცხოვრების სრულფასოვნების, მენტალური დადლილობისა და თვითშეფასების შკალა, დეპრესიის შკალა და ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პაციენტების სპეციალური კითხვარი (118,119).

ჩვენი კვლევის ფარგლებში გამოყენებულ იქნა ეს უკანასკნელი. კითხვარი მოიცავს კითხვებს “კი/არა” პასუხებით. მდგომარეობა ფასდებოდა სწორედ გაცემული პასუხების დაჯამებული ქულების მიხედვით. კითხვები დასმულ იქნა კვლევის დასაწყისში საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის მქონე პაციენტებში. იმთავითვე, გაცემულ პასუხებს შორის განსხვავება არ გამოვლენილა.

ცხადია, კვლევის ბოლოს ჩვენ ისევ დავსვით იგივე კითხვები როგორც საკვლევი, ისევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში. ამ შემთხვევაში, საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში უარყოფითი პასუხი ისეთ კითხვებზე რომელიც ეხება საქმის ბოლომდე მიყვანის სიძნელეს, უძილობას და ენერჯიის უკმარისობას 50%-ით აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების ამავე სახის პასუხებს, რითაც დადასტურდა ზჰთ-ს დადებითი გავლენა ცხოვრების ხარისხის ამაღლებაზე.

ჩვენი კვლევის მონაცემები თანხვედრაში აღმოჩნდა მალიკისა და თაავტ. მიერ. ჩატარებულ მსგავს კვლევასთან (120). 36-თვიანი ხანგრძლივობის კვლევაში ზჰუ-ს მქონე 120 პაციენტი მონაწილეობდა. გამოყენებულ იქნა ზემოთ აღნიშნული 8 სახის კითხვარის კომბინაციური კითხვები. კითხვარმა გამოავლინა ენერჯიულობაზე, კარგ განწყობაზე, მადასა და ძილზე დამაკმაყოფილებელი შედეგი საკვლევი პაციენტების 87%-ში, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში კი ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 20%-ს გაუტოლდა.

ზრდის ჰორმონის დადებითი გავლენა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე ჩვენი კვლევის ფარგლებშიც თვალსაჩინო გახდა.

აღნიშნული საკითხი ჩვენი კვლევის შედეგებს შორის ერთ-ერთი თვალსაჩინო აღმოჩნდა, რამაც კიდევ ერთხელ დაამტკიცა ფსიქოსოციალური ასპექტის შესწავლის აუცილებლობა მსგავსი ტიპის კვლევის ჩატარებისას.

და ბოლოს, რაც შეეხება ზჰთ-ის გავლენას თტჰ-ის მაჩვენებელზე, ეს საკითხი ჩვენი კვლევის ფარგლებში სათანადოდ არ იქნა შეფასებული. ჩვენ დავაკვირდით ზჰთ-ის გავლენას თტჰ-ზე ზჰუ-ის მქონე პირებში, რომლებიც ლევოთიროქსინით მკურნალობდნენ. თტჰ-ის მაჩვენებლები საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მსგავსი აღმოჩნდა, როგორც კვლევის დასაწყისში, ისევე ბოლოს. საინტერესო იქნებოდა ზჰთ-ის თტჰ-ზე გავლენის შესწავლა ჰიპოპიტუიტარიზმის მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც ლევოთიროქსინს არ იღებენ. ასევე, მნიშვნელოვანია ზჰთ-ის ზეგავლენის დადგენა ჰიპოფიზის სხვა ჰორმონების მაჩვენებლებზე. ვიმედოვნებთ, რომ მომავალში აღნიშნულ საკითხსაც სათანადოდ შევისწავლით.

დასკვნები:

- 1) ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია დადებით გავლენას ახდენს ლიპიდური ცვლის მნიშვნელოვანი მაჩვენებლების- დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ცვლაზე.
- 2) გამოვლინდა დადებითი კორელაცია ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებით თერაპიასა და ძვლის მინერალურ შემცველობას შორის. ამაზე დაყრდნობით, შესაძლოა ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონი მივიჩნიოთ ოსტეოპოროზის პრევენციის საშუალებადაც კი.
- 3) ლიპოლიზური აქტივობის მიუხედავად, ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითმა თერაპიამ შესაძლოა არ იქონიოს დადებითი გავლენა ცხიმოვანი ქსოვილის მოცულობის

შემცირებაზე. აღნიშნული შესაძლოა უკავშირდებოდეს ზრდის ჰორმონით მკურნალობის ფონზე გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევას.

4) ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპია დადებით გავლენას ახდენს ფსიქოლოგიური სტატუსის გაუმჯობესებაზე. აღნიშნული ხელს უწყობს ფიზიკურ აქტივობებში ჩართულობასა და ცხოვრების ხარისხის ამაღლებას ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პირებში.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- ჰიპოფიზის აღენომექტომიის შემდგომ ან სხვა ეტიოპათოგენეზით განპირობებული ჰიპოპიტუიტარიზმის დროს, ზრდის ჰორმონის უკმარისობის სკრინინგის მიზნით, საჭიროა განისაზღვროს ზრდის ჰორმონის რაოდენობა სისხლში.
- ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პაციენტებში რეკომბინანტული ზრდის ჰორმონის გამოყენება საშუალებას მოგვცემს თავიდან ავირიდოთ არსებული დისლიპიდემიის უარყოფითი დინამიკა, მაღალი და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მაჩვენებლების ნორმალიზებით.
- მკურნალობასთან ერთად, ზრდის ჰორმონის უკმარისობის მქონე პაციენტმა საჭიროა დაიცვას დიეტოთერაპია და იყოს ფიზიკურად აქტიური.
- ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის პრევენციის კლასიკურ მეთოდებთან ერთად, საჭიროა განიხილებოდეს ზრდის ჰორმონის ჩანაცვლებითი თერაპიის მნიშვნელობა, ზრდის ჰორმონის უკმარისობისა და ჰიპოპიტუიტარიზმის სხვა ფორმების დროს.

- ზრდის ჰორმონით მკურნალობის დროს აუცილებელია მოხდეს პაციენტის ნახშირწყლოვანი ცვლის მუდმივი მონიტორინგი.
- ჩანაცვლებითი ზრდის ჰორმონის მიერ მეტაბოლურ ცვლაზე დადებითი თუ უარყოფითი გავლენიდან გამომდინარე, რეკომენდირებულია ზრდის ჰორმონის უკმარისობის ან ჰიპოპიტუიტარიზმის სხვა ფორმის მქონე პაციენტის მუდმივი დაკვირვება დინამიკაში, განსაკუთრებით კი დიაგნოზის დასმიდან 3 წლის მანძილზე.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015 Jun. 36 (3):305-342
2. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016 Feb. 174 (2):P1-9
3. <http://rama.moh.gov.ge/geo>
4. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JC, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul. 81 (1):1-14. [Medline]. [Full Text].

5. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct. 15 Suppl 2:1-29. [Medline].
6. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr. 89 (4):1684-9
7. Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass JA. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mar. 70 (3):435-8
8. Stochholm K, Berglund A, Juul S, Gravholt CH, Christiansen JS. Socioeconomic factors do not but GH treatment does affect mortality in adult-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov. 99 (11):4141-8.
9. Gil Y, Melmed, Shane M, Devlin, George Vlotides, Deepti Dhall,¹ Soraya Ross, Run Yu, and Shlomo Melmed. Anti-Aging Therapy with Human Growth Hormone Associated with Metastatic Colon Cancer in a Patient with Crohn's Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar; 6(3): 360–363.
10. Pagana KD, Pagana TJ, eds. Blood Studies. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests.* 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier; 2010. Chapter 2
11. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. Chemistry Studies. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests.* 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Chapter 6.
- 12 Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 83:382–395.

13. Tanriverdi F, Kelestimur F. Neuroendocrine Disturbances after Brain Damage: An Important and Often Undiagnosed Disorder. *J Clin Med*. 2015 Apr 28. 4 (5):847-57.
14. Guaraldi F, Grottoli S, Arvat E, Ghigo E. Hypothalamic-Pituitary Autoimmunity and Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*. 2015 May 19. 4 (5):1025-35.
15. Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk factor profile and increased carotid intima-medial thickness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:508–15. [PubMed]
16. Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(Suppl 1):S41–9. [PubMed]
17. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JC, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul. 81 (1):1-14
18. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Hägström M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:881–889. [PubMed]
19. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocr Pract*. 2009 Sep-Oct. 15 Suppl 2:1-29
20. Hull KL, Harvey S. Growth Hormone and Reproduction: A Review of Endocrine and Autocrine/Paracrine Interactions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:234014
21. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, et al. The influence of Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA, Pereira AM, Biermasz NR. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with growth hormone

deficiency (GHD): the Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov. 81 (5):727-35. [Medline].

22. Snyder PJ, Biller BM, Zagar A, Jackson I, Arafah BM, et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res*. 2007 May. 22 (5):762-70

23. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2001 Feb. 16 (2):398-405

24. Kuzma M¹, Payer J. [Growth hormone deficiency, its influence on bone mineral density and risk of osteoporotic fractures]. *Cas Lek Cesk*. 2010;149(5):211-6.

25. Wexler T¹, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, Utz AL, Biller B, Nachtigall L, Loeffler J, Swearingen B, Klibanski A, Miller KK.

Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2471-7. doi: 10.1210/jc.2008-2671. Epub 2009 Apr 14.

26. Woodhouse LJ, Mukherjee 2008 The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* .2008. 27:287-317

27. Lange M¹, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Vahl N, Jørgensen JO, Christiansen JS, Poulsen SS, Sneppen SB, Juul A. Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2011 Aug;145(2):147-53.

28. Martin Lange, Jesper Thulesen¹, Ulla Feldt-Rasmussen, Niels E Skakkebaek², Nina Vahl³, Jens O Jørgensen³, Jens S Christiansen Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *EJE*. 2010. 147-153

29. Jesús Devesa,¹ Cristina Almengló, Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016; 9: 47–71.

30. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb. 87 (2):477-85. [Medline].

31. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May. 87 (5):2067-79. [Medline].
32. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan. 88 (1):95-102. [Medline].
33. Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty ML, et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1. 102 (8):2844-2852
34. Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun. 98 (6):2187-97. [Medline]. [Full Text].
35. Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, Ibrahim H, Fraser WD, Vora JP. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;54:709–717. [PubMed]
36. Sonntag WE, Csiszar A, deCabo R, et al. Diverse roles of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in mammalian aging: progress and controversies. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2012;67(6):587–598
37. Carter CS, Ikeno Y, et al. Adult-onset growth hormone and insulin-like growth factor I deficiency reduces neoplastic disease, modifies age-related pathology, and increases life span. *Endocrinology.* 2005;146(7):2920–2932
38. Tucker M. “longer acting GH promising for GHD”. ENDO-2017: endocrine society annual meeting
39. Loudon k, Once-Weekly Growth Hormone Treatment Feasible in Adults, Kids *Diabetes & Endocrinology,* 2014.4 (2) 80-84

40. J. Roemmler; A. Gockel; B. Otto; M. Bidlingmaier; J. Schopohl
Effects on Metabolic Variables After 12-month Treatment With A New Once-a-week Sustained-release Recombinant Growth Hormone (GH: LB03002) in Patients With GH Deficiency. *Clin Endocrinol.* 2012;76(1):88-95.
41. Hoffman, A.R., Biller, B.M., Cook, D. *et al.* (2005) Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6431–6440
42. Biller, B.M., Ji, H.J., Ahn, H. *et al.* (2011) Effects of once-weekly sustained-release growth hormone: a double-blind, placebo-controlled study in adult growth hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, 1718–1726
43. van der Klaauw, A.A., Romijn, J.A., Biermasz, N.R. *et al.* (2006) Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. *European Journal of Endocrinology* 155, 701–708
44. Vageesh S. Ayyar. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Sep; 15(Suppl3): S162–S165.
45. Koch TK, Berg BO, De Armand SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relationship to administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med.* 1985;313:731–3. [PubMed]
46. Flodh H. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: Development and production. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 325:1–9
47. Attanasio, A.F., Bates, P.C., Ho, K.K. *et al.* (2002) Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status – 3-year results from the HypoCCS Database. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87, 1600–1606
48. Greenwood Fc, Landom J. the plasma Sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response in control subjects. *J clin. Invest.* 45:429

49. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, et al. 2005 The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 60:513–516. Abstract, Medline, ISI
50. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. *Cell.* 2004; 117(2): 145-6.
51. Olbernsen K, Sylvia L. (2008). "Practical Pituitary Pathology: What Does the Pathologist Need to Know?". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 132 (8): 1231–40. doi:10.1043/1543-2165(2008)132[1231:PPPWDT]2.0.CO;2 (inactive 2015-01-09). PMID 18684022
52. Appelman-Dijkstra NM¹, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Eur J . Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Endocrinol.* 2013 May 28;169(1):R1-14. doi: 10.1530/EJE-12-1088. Print 2013 Jul.
53. Harald J Schneider¹ , Michael Buchfelder² , Henri Wallaschofski³ , Anton Luger⁴ , Gudmundur Johannsson⁵ , Peter H Kann⁶ and Anders Mattsson⁷. Proposal of a clinical response score and predictors of clinical response to 2 years of GH replacement therapy in adult GH deficiency . *EJE.* 173 (6).843-851
54. Sathivageeswaran M, Burman P, Lawrence D, Harris AG, Falletti MG, Maruff P, et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: A placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:439–47. [PubMed]
55. Møller N¹, Jørgensen JO, Abildgård N, Orskov L, Schmitz O, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose metabolism) *Horm Res.*;36 (2) 11-15
56. (Cordido F., Fernandez T., Martinez T., Peñalva A., Peinó R., Casanueva F. F., Dieguez C. 2008. Effect of acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in obese adults with and without hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 4350–4354
57. Dominici F. P., Argentino D. P., Muñoz M. C., Miquet J. G., Sotelo A. I., Turyn D. (2008). Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm. IGF Res.* 15, 324–336
58. Chen X. L., Lee K., Hartzell D. L., Dean R. G., Hausman G. J., McGraw R. A., Della-Fera M. A., Baile C. A. (2001). Adipocyte insensitivity to insulin in growth hormone-transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 283, 933–937. doi:10.1006/bbrc.2001.4882 [PubMed] [Cross Ref]
59. Sadeghi-Nejad A. Development of diabetes mellitus in two boys after the initiation of growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:541–544

60. Giavoli, C., Porretti, S., Ronchi, C.L. *et al.* (2004) Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy. *Metabolism* 53, 740–743
61. Lee S, Barton ER, Sweeney HL, Farrar RP. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol.* 2004;96:1097–1104
62. Underwood LE, Baxter RC, Clemmons DR. Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. *J Clin Invest.* 91:391–396
63. Banu MJ, Orhii PB, Mejia W. 2009 Analysis of the effects of growth hormone, voluntary exercise, and food restriction on diaphyseal bone in female F344 rats. *Bone* 25: 469-80
64. Peter Gillberg Hans Mallmin Marianne Petré-Mallmin Sverker Ljunghall Anna G. Nilsson, Two Years of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone Increases Bone Mineral Density in Men with Idiopathic Osteoporosis
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 87, Issue 11, 1 November 2002, Pages 4900–4906
65. John P Monson,* Peter Jönsson,† Maria Koltowska-Hägström,†‡ and Ione Kourides§ Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Oct; 67(4): 623–628.
66. Radcliffe DJ¹, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(8):499-524
67. Giannoulis, M.G., Sonksen, P.H., Umpleby, M. *et al.* (2006) The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 477–484.
68. Murray RD¹, Shalet SM. The use of self-rating questionnaires as a quantitative measure of quality of life in adult growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2004;22(5 Suppl):118-26.
69. Kim Y¹, Hong JW¹, Chung YS², Kim SW³, Cho YW⁴, Kim JH⁵, Kim BJ⁶, Lee EJ⁷.
Efficacy and safety of sustained-release recombinant human growth hormone in Korean adults with growth hormone deficiency. *Yonsei Med J.* 2014 Jul;55(4):1042-8
70. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:382–395. [PubMed]

71. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Hägström M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:881–889. [PubMed]

72. Freedman RJ(1), Malkovska V, LeRoith D, Collins MT. Author information: (1)Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and *Human* Development, Bethesda, MD. *Endocr J.* 2005 Oct;52(5):571-5)

73. Zhanzhan Li,¹ Qin Zhou,¹ Yanyan Li,² Jun Fu,¹ Xinqiong Huang,¹ and Liangfang Shen¹

Growth hormone replacement therapy reduces risk of cancer in adult with growth hormone deficiency: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Dec 6; 7(49): 81862–81869.

74. Sanjay Kalra, Abdul Hamid Zargar,¹ Sunil M. Jain,² Bipin Sethi,³ Subhankar Chowdhury,⁴ Awadhesh Kumar Singh,^{5,6} Nihal Thomas,⁷ A. G. Unnikrishnan,⁸ Piya Ballani Thakkar,⁹ and Harshad Malve¹⁰

Diabetes insipidus: The other diabetes

Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jan-Feb; 20(1): 9–21.

75. Chadi Saifan, Rabih Nasr,*Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. *ISRN Nephrol.* 2013; 2013: 797620.

76. Theo Diamandis,^{#1} Chiara Gonzales-Portillo,^{#1} Gabriel S. Gonzales-Portillo,^{#1} Meaghan Staples,¹ Mia C. Borlongan,¹ Diana Hernandez,¹ Sandra Acosta,¹ and Cesar V. Borlongan¹.

Diabetes Insipidus Contributes to Traumatic Brain Injury Pathology Via CD36 Neuroinflammation Med Hypotheses. 2013 Nov; 81(5): 10.1016/j.mehy.2013.08.022.

77. Joseph Verbalis, M.D., Georgetown University; Gary Robertson, M.D., Northwestern University. Diabetes insipidus and related disorders. March 2012. *EJE.* 23 (3).

78. Elizabeth A D Hammock^{1,*}Developmental Perspectives on Oxytocin and Vasopressin. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan; 40(1): 24–42.

79. Barry G Arnason,¹ Regina Berkovich,² Anna Catania,³ Robert P Lisak,⁴ and Mone Zaidi⁵

- Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Feb; 19(2): 130–136.
80. Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Disorders of adrenal development. *Endocr Dev*. 2008. 13:19-32.[Medline].
81. Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb. 22(1):77-93. [Medline].
82. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr*. Dec. 109(6):959-64. [Medline].
83. Trabado S, Maione L, Salenave S, Baron S, Galland F, Bry-Gaillard H, et al. Estradiol levels in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism and the effects of different modalities of hormonal treatment. *Fertil Steril*. 2011 Jun. 95(7):2324-9, 2329.e1-3. [Medline].
84. Efesoy O, Cayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. *J Androl*. 2009 May 28. [Medline]. [Full Text].
85. Zhang M, Tong G, Liu Y, et al. Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun. 100(6):2449-55. [Medline].
86. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul. 89(7):3161-7. [Medline]. [Full Text]
87. Bulow B, Hagmar L. Kronenberg HM.. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2011. P.45-49
88. Vishal Gupta and Marilyn Lee¹ Central hypothyroidism
Indian J Endocrinol Metab. 2011 Jul; 15(Suppl2): S99–S106.

89. Yvette Carter, Rebecca S. Sippel, and Herbert Chen. Hypothyroidism After a Cancer Diagnosis: Etiology, Diagnosis, Complications, and Management. *Oncologist*. 2014 Jan; 19(1): 34–43.
90. Damiano Gullo, Adele Latina, Francesco Frasca, Rosario Le Moli, Gabriella Pellegriti, Riccardo Vigneri. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in All Athyreotic Patients. *PLoS One*. 2011; 6(8): e22552. Published online 2011
91. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec. 30 (4):443-55. [Medline]. [Full Text].
92. Adrienne C.M. Persoon,¹ Pieter L. Jager,² Wim J. Sluiter,¹ John T.M. Plukker,³ Bruce H.R. Wolffenbuttel,¹ and Thera P. Links¹. A Sensitive Tg Assay or rhTSH Stimulated Tg: What's the Best in the Long-Term Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? *PLoS ONE*. 2007; 2(8): e816.
93. Cosman F, Post KD, Holub DA, et al. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 68(4):240-56. [Medline].
94. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, et al. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug. 80(8):2302-11. [Medline]. [Full Text].
95. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 2007 Apr. 30(4):268-73. [Medline].
96. Mukherjee A¹, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Dec;59(6):743-8.
97. Powe CE¹, Allen M, Puopolo KM, Merewood A, Worden S, Johnson LC, Fleischman A, Welt CK. Acquired prolactin deficiency (APD) after treatment for Cushing's disease is a reliable marker of irreversible severe GHD but does not reflect disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):645-53.
98. Ho KK¹; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants.

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.

99. ADA guidelines-Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1)

100. KCJ Yuen. Growth Hormone Stimulation Tests in Assessing Adult Growth Hormone Deficiency. *FACE.* 2016. 43 (12)

101. Juliana F. Moura,¹ Luiz DeLacerda,² Romolo Sandrini,² Fernanda M. Borba,² Denise N. Castelo,² Elis R. Sade,¹ Sandra Sella,³ João C. Minozzo,³ Luis G. Callefe,¹ and Bonald C. Figueiredo^{1,*} ELISA for Determination of Human Growth Hormone: Recognition of Helix 4 Epitopes. *J Biomed Biotechnol.* 2004 Jul 29; 2004(3): 143–149.

102. Ketha H¹, Singh RJ² Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). *Methods.* 2015 Jun 15;81:93-8. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.04.029. Epub 2015 Apr 30.

103. NHANES 2005–2006 Data Documentation Laboratory Assessment: Triglycerides, LDL-Cholesterol, and Apolipoprotein (ApoB)

104 .Evaluation of the precision of the Friedewald's formula for the calculation of low density lipoprotein cholesterol concentration in serum. 2001 *Pol Merkur Lekarski*

105. <https://www.ace.com/files/lipid-guidelines.pdf>

106. Biller BM¹, Ji HJ, Ahn H, Savoy C, Siepl EC, Popovic V, Coculescu M, Roemmler J, Gavrilă C, Cook DM, Strasburger CJ. 12-month effects of once-weekly sustained-release growth hormone treatment in adults with GH deficiency. *Pituitary.* 2013 Sep;16(3):311-8.

107. Clare M. Reynolds, Jo K. Perry, and Mark H. Vickers*

Manipulation of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor (GH-IGF) Axis: A Treatment Strategy to Reverse the Effects of Early Life Developmental Programming. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug; 18(8): 1729.

108. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Siinksen PH. 1989 The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 321(26):1797-1803.

109. Beshyah SA, Henderson A, Niththyananthan R, Sharp P, Richmond W, Johnston DG. Metabolic abnormalities in growth hormone deficient adults II, Carbohydrate tolerance and lipid metabolism. *Endocrinol Metab.* 1(5):173-180.
110. Chaves VE, Junior FM, Metabolic effects of growth hormone in adipose tissue. *Endocrine.* 2013 Oct;44(2):293-302
111. Darlene E, Berryman, Edward O. Growth hormone's effect on Adipose Tissue:Quality Versus Quantity. *Intern. Journal of molecular sciences,* 2010. 112 (12).45-54
112. Chikani V, Cuneo RC, Hickman I, Ho KK. Growth hormone (GH) enhances anaerobic capacity: impact on physical function and quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Oct. 85 (4):660-8.
113. Shin-Hye Kim, MD, PhD and Mi-Jung Park, MD, PhD
Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Sep; 22(3): 145–152.
114. Webb SM. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(9 Suppl):52–55. [PubMed]
115. McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. **Qual Life Res.** 1999;8:373–383. [PubMed]
116. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Hägström M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:881–889. [PubMed]
117. Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, Ibrahim H, Fraser WD, Vora JP. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:709–717. [PubMed]
118. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth*

Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:382–395. [PubMed]

119. Barkan AL¹. The "quality of life-assessment of growth hormone deficiency in adults" questionnaire: can it be used to assess quality of life in hypopituitarism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;86(5):1905-7.

120. Malik IA¹, Foy P, Wallymahmed M, Wilding JP, MacFarlane IA. Assessment of quality of life in adults receiving long-term growth hormone replacement compared to control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Jul;59(1):75-81.