

Klinika Ogólna Chorób Wewnętrznych. Instytut Chorób Wewnętrznych.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Hanzlik

Jolanta MIECZKOWSKA

Wydalenie amin katecholowych u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa i wolem guzkowym nadczynnym przed i po leczeniu Propranololem

Устранение катехоламинов у пациентов, болеющих Грейвса—Базедовой болезнью и гиперфункцией узлового зоба до и после лечения Пропранололом

The Excretion of Catecholamines in Patients with Graves-Basedow Disease and in Those with Hyperfunction of Nodular Goitre after and before Treatment with Propranolol

Podobieństwo objawów pobudzenia adrenergicznego i nerwicy spostrzegano od dawna, stąd też badania nad rolą układu adrenergicznego podejmowane były przez wielu autorów. Ich rozbieżne wyniki nie pozwoliły jednak na ostateczne rozstrzygnięcie zagadnienia, które stało się aktualne na nowo po wprowadzeniu do leczenia nadczynności tarczycy leków blokujących wybiórczo receptory β -adrenergiczne, między innymi Propranololu, uznawanego za najskuteczniejszy spośród nich (1).

Podjęto zatem badania mające na celu wyjaśnienie, czy Propranolol, zmieniając obraz kliniczny nadczynności tarczycy, wpływa na niektóre metaboliczne wykładniki aktywności układu adrenergicznego.

MATERIAŁ I METODY BADAŃ

Badaniami objęto 35 chorych z nadczynnością tarczycy, w tym 23 pacjentów z chorobą Graves-Basedowa, w wieku 17—70 lat (średnia 41 lat) i 12 z wolem guzkowym nadczynnym, w wieku 18—68 lat (średnia 44 lata) oraz 25 osób klinicznie zdrowych, w wieku 17—72 lat (średnio 42 lata), stanowiących grupę kontrolną.

Rozpoznanie nadczynności tarczycy ustalono w oparciu o typowy wywiad, wynik badania fizycznego (indeks rozpoznania klinicznego według Crooksa) oraz wyniki badań izotopowych tarczycy, takich jak testy wewnątrzustrojowe i zewnątrzustrojowe (poziom trój-jodotyroniny, poziom tyroksyny, współczynnik wiązania trój-jodotyroniny, iloraz efektywnej tyroksyny, indeks wolnej tyroksyny).

W przypadku choroby Graves-Basedowa i wola guzkowego nadczynnego oznaczono dobowe wydalanie dopaminy (DA), noradrenaliny (NA), adrenaliny (A) i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego (VMA) z moczem przed i po leczeniu Propranololem, podawanym w dawce 80 mg/dobę doustnie przez 8 dni. W grupie kontrolnej wydalanie katecholamin i VMA oznaczono jednorazowo.

A, NA i DA oznaczano metodą fluorymetryczną opracowaną przez Tyburczyka i Zawisłaka (10), a ekstynkcję odczytywano używając fluorymetru typu Farranda, przy długości fal 370/480 nm i 440/520 nm.

Tab. 1. Porównanie wydalania katecholamin i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigda
Comparison of catecholamine and 3-metoxty-4-hydroxymandelic acid excretion in

| Cecha Feature | Grupa Group | Okres Period | od from | do to | M | SD | SE | V |
|--|----------------|-----------------|------------|----------|-------|-------|-------|------|
| DOPAMINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | a | 97,0 | 971,1 | 297,8 | 214,5 | 61,9 | 72,0 |
| | | b | 116,6 | 416,0 | 224,0 | 97,6 | 25,3 | 39,1 |
| | P ₂ | a | 60,9 | 627,6 | 243,1 | 124,4 | 25,9 | 51,2 |
| | | b | 106,8 | 640,0 | 286,8 | 122,3 | 25,6 | 42,8 |
| | P | a | 60,9 | 871,1 | 261,9 | 160,0 | 27,0 | 61,1 |
| | | b | 106,8 | 640,0 | 255,3 | 114,7 | 19,4 | 43,2 |
| NORADRENALINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | a | 2,48 | 72,02 | 12,12 | 19,79 | 5,43 | 89,0 |
| | | b | 1,52 | 22,79 | 11,96 | 6,72 | 1,94 | 56,2 |
| | P ₂ | a | 4,43 | 51,52 | 14,44 | 10,96 | 2,29 | 75,9 |
| | | b | 2,86 | 31,91 | 13,24 | 7,98 | 1,66 | 60,3 |
| | P | a | 2,48 | 72,02 | 16,73 | 14,23 | 2,40 | 85,0 |
| | | b | 1,52 | 41,91 | 12,80 | 7,49 | 1,27 | 58,6 |
| ADRENALINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | a | 2,18 | 14,28 | 5,52 | 3,61 | 1,042 | 65,4 |
| | | b | 1,39 | 15,63 | 5,65 | 4,41 | 1,272 | 77,9 |
| | P ₂ | a | 0,85 | 26,43 | 6,04 | 5,56 | 1,159 | 92,0 |
| | | b | 1,59 | 20,62 | 6,49 | 4,06 | 0,846 | 62,5 |
| | P | a | 0,85 | 26,43 | 5,86 | 4,93 | 0,833 | 84,1 |
| | | b | 1,39 | 20,62 | 6,20 | 4,14 | 0,699 | 66,7 |
| 3-metoksy- 4-hydroksymandelic acid mg/dobę mg/per full day | P ₁ | a | 1,46 | 6,52 | 3,42 | 1,64 | 0,473 | 47,9 |
| | | b | 0,80 | 8,48 | 3,61 | 2,15 | 0,621 | 59,6 |
| | P ₂ | a | 1,03 | 10,77 | 4,64 | 2,44 | 0,509 | 52,6 |
| | | b | 2,20 | 8,77 | 4,82 | 1,86 | 0,367 | 38,5 |
| | P | a | 1,03 | 10,77 | 4,22 | 2,25 | 0,381 | 53,4 |
| | | b | 0,30 | 8,77 | 4,40 | 2,02 | 0,341 | 45,8 |

Objaśnienia: P₁ — pacjenci z wolem guzkowym, nadczynnym, P₂ — pacjenci Basedowa łącznie; a — przed leczeniem; b — po leczeniu.

Explanation: P₁ — patients with nodular goitre; P₂ — patients with Graves-disease considered together; a — before treatment; b — after treatment.

Kwas 3-metoksy-4-hydroksymigdałowy oznaczano metodą P i s a n o i wsp. (6). Ekstynkcję odczytywano za pomocą spektrofotometru typu UNICAM SP1400, przy długości fali 493 nm. Ilość wydalaných amin katecholowych wyrażano w $\mu\text{g}/\text{dobę}$, natomiast ilość wydalanego kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego — w $\text{mg}/\text{dobę}$.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników badań przeprowadzono w grupie kontrolnej, w grupie pacjentów z chorobą Graves-Basedowa, w grupie z wolem guzkowym nadczynnym oraz w obu grupach chorych łącznie.

łowego między badanymi grupami chorych oraz między chorymi a grupą kontrolną relation to examined sick groups as well as sick patients versus control group

| Porównanie grup P_1 i P_2 P_1 as compared to P_2 | | | Porównanie chorych z grupą kontrolną Sick patients versus control group | | |
|---|-------|------|--|-------|-------|
| różnica średnich differences in mean values | t | p | różnica średnich differences in mean values | t | p |
| | | | +60,7 | 0,966 | 0,30 |
| | | | -13,1 | 0,477 | 0,60 |
| -54,67 | 0,81 | 0,40 | + 6,0 | 0,214 | 0,80 |
| -62,87 | 1,57 | 0,10 | +49,8 | 1,790 | 0,09 |
| | | | +24,8 | 0,850 | 0,40 |
| | | | +28,2 | 1,269 | 0,20 |
| | | | +9,44 | 1,670 | 0,10 |
| | | | +0,28 | 1,105 | 0,90 |
| -6,67 | 1,133 | 0,20 | +2,77 | 1,006 | 0,30 |
| +1,28 | 0,475 | 0,60 | +1,56 | 0,677 | 0,50 |
| | | | +5,06 | 1,752 | 0,09 |
| | | | +1,12 | 0,276 | 0,70 |
| | | | +1,448 | 1,302 | 0,09 |
| | | | +1,582 | 1,900 | 0,20 |
| +0,523 | 0,294 | 0,70 | +1,970 | 1,612 | 0,10 |
| +0,840 | 0,565 | 0,50 | +2,602 | 2,602 | 0,02 |
| | | | +1,791 | 1,950 | 0,06 |
| | | | +2,135 | 2,671 | 0,02 |
| | | | +0,287 | 0,553 | 0,50 |
| | | | +0,478 | 0,728 | 0,40 |
| +1,225 | 1,558 | 0,10 | +1,512 | 2,736 | 0,02 |
| +1,210 | 1,735 | 0,09 | +1,688 | 3,819 | 0,001 |
| | | | +1,092 | 2,500 | 0,02 |
| | | | +1,274 | 3,167 | 0,01 |

z chorobą Graves-Basedowa; P — pacjenci z wolem guzkowym i chorobą Graves-Basedow's disease; P — patients with nodular goitre and with Graves-Basedow's

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Wyniki badań, uzyskane z analizy statystycznej, zestawiono w tab. 1 i 2. Na ich podstawie można wnosić, że w przypadku choroby Graves-Basedowa dobowe wydalanie adrenaliny (po leczeniu) i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego (zarówno przed, jak i po leczeniu) w porównaniu z grupą kontrolną jest istotnie statystycznie wyższe. Natomiast u chorych z wolem guzkowym nadczynnym w porównaniu z grupą kontrolną nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wydalaniu amin katecholowych i kwasu 3-metoksy-3-hydroksymigdałowego z moczem (tab. 1).

Na podstawie zwiększonego wydalania A i VMA z moczem w przypadku choroby Graves-Basedowa można by sądzić o ich podwyższonym poziomie we krwi, co według poglądów większości autorów świadczyć może o pobudzeniu układu współczulno-nadnerczowego. Ponieważ jednak u chorych z wolem guzkowym nadczynnym podobnych różnic nie stwierdzono, można by przypuszczać, że rola układu adrenergicznego w obu jednostkach chorobowych jest odmienna.

Wydaje się, że poza omówioną wyżej interpretacją uzyskanych wy-

Tab. 2. Wielkość i istotność zmian w czasie leczenia
Quantity and significant changes in the examined

| Cecha Feature | Grupa Group | Wielkość zmian Quantity of changes | | |
|---|----------------|---------------------------------------|----------|--------------------------|
| | | od from | do to | średnia mean value |
| DOPAMINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | -529,8 | +34,5 | -73,8 |
| | P ₂ | -219,6 | +417,8 | +43,7 |
| | P | -529,8 | +417,8 | +3,4 |
| NORADRENALINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | -56,13 | +8,20 | -9,16 |
| | P ₂ | -19,61 | +11,02 | -1,21 |
| | P | -56,13 | +11,02 | -3,94 |
| ADRENALINE μg/dobę μg/per full day | P ₁ | -5,36 | +8,64 | +0,135 |
| | P ₂ | -16,12 | +16,77 | +0,452 |
| | P | -16,12 | +16,77 | +0,343 |
| 3-metoksy-4-hydroksymandellic acid mg/dobę mg/per full day | P ₁ | -1,57 | +2,97 | +0,191 |
| | P ₂ | -6,39 | +4,95 | +0,177 |
| | P | -6,39 | +4,95 | +0,181 |

Objaśnienia: P₁ — pacjenci z wolem guzkowym nadczynnym; P₂ — pacjenci robą Graves-Basedowa.

Explanation: P₁ — patients with nodular goitre; P₂ — patients with Graves-disease considered together.

ników w rozważaniach dotyczących różnego wydalania katecholamin w obu badanych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną należałoby brać pod uwagę możliwość zależności między ilością wydalanych amin katecholowych a stopniem nasilenia objawów nadczynności tarczycy.

Ostateczne wyciągnięcie wniosków i rozstrzygnięcie zagadnienia wymaga jednak dalszych, bardziej szczegółowych badań. Wprawdzie podejmowano wiele, podobnych do przedstawionych, badań nad rolą układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy, to jednak ich wyniki nie są jednoznaczne. Większość z nich donosi o zwiększonym wydalaniu adrenaliny z moczem, podwyższonym jej poziomie w surowicy krwi w nadczynności tarczycy (2, 8). Niektórzy autorzy, np. C o u l o m b e, dowiedli, że w nadczynności tarczycy poziom we krwi i wydalanie adrenaliny z moczem jest prawidłowe, co mogłoby świadczyć o nie zmienionej aktywności układu współczulno-nadnerczowego u tych chorych (3, 7). W piśmiennictwie znajdujemy także dowody na zmniejszenie poziomu amin we krwi i ich zmniejszone wydalanie z mocznem w nadczynności tarczycy (9).

Należy zaznaczyć, że w przytoczonych badaniach autorzy nie uwzględniali faktu, że nadczynność tarczycy może być wywołana przez szereg

Propranololem w badanych grupach chorych
sick groups during Propranolol treatment

| SD _d | SE _d | Istotność zmian Significant elements of changes | | Wpływ grupy na wielkość zmian Influence of a group upon quantity of changes | | |
|-----------------|-----------------|---|------|---|-------|------|
| | | t | p | różnica średnich differ- ences in mean values | t | p |
| 166,3 | 48,0 | 1,538 | 0,10 | -117,5 | 2,242 | 0,05 |
| 136,7 | 28,5 | 1,534 | 0,10 | | | |
| 155,7 | 26,3 | 0,130 | 0,80 | | | |
| 18,71 | 5,40 | 1,696 | 0,10 | -7,95 | 1,407 | 0,15 |
| 8,03 | 1,67 | 0,721 | 0,40 | | | |
| 13,02 | 2,20 | 1,787 | 0,08 | | | |
| 3,728 | 1,076 | 0,125 | 0,90 | -0,317 | 0,185 | 0,80 |
| 6,380 | 1,330 | 0,340 | 0,70 | | | |
| 5,555 | 0,939 | 0,939 | 0,70 | | | |
| 1,376 | 0,397 | 0,480 | 0,60 | +0,014 | 0,019 | 0,60 |
| 3,014 | 0,628 | 0,281 | 0,70 | | | |
| 2,547 | 0,431 | 0,420 | 0,60 | | | |

z chorobą Graves-Basedowa; P — pacjenci z wolem guzkowym nadczynnym i cho-
Basedow disease; P — patients with nodular goitre and with Graves-Basedow

różnych przyczyn, nie brali także pod uwagę stopnia nasilenia objawów tej nadczynności. Te pozornie sprzeczne wyniki badań, spotykane w piśmiennictwie, w większości dotyczą prac doświadczalnych wykonanych na zwierzętach z tyreotoksykozą, a tylko w części prowadzono je u ludzi, co sugeruje ostrożność i nie pozwala na uogólnienie wniosków płynących z badań własnych.

Istnieje natomiast szereg doniesień o korzystnym działaniu Propranololu stosowanym w przypadku nadczynności tarczycy, niezależnie od jej przyczyn. Występujące bowiem w tej chorobie objawy, zbliżone do pobudzenia adrenergicznego, ustępują lub zmniejszają się u większości chorych leczonych tym lekiem (3). Można by zatem przypuszczać, że zastosowanie Propranololu, powodującego łagodzenie tych objawów, wpłynie w sposób istotny na wydalanie katecholamin i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego z moczem. Wyniki badań wykazały jednak, że zmiany w wydalaniu A, DA, NA i VMA w czasie leczenia Propranololem były losowe, zarówno w przypadku choroby Graves-Basedowa, jak i wola guzkowego nadczynnego, a także w obu badanych grupach łącznie (tab. 2).

W dostępnym piśmiennictwie nie przeprowadzono badań w warunkach przyjętego przeze mnie modelu doświadczalnego. Podobny model znajdujemy jedynie u Benedicta i wsp. (1), którzy badali chorych z nadciśnieniem leczonych Propranololem. Autorzy ci również wykazali, że Propranolol nie wpływa w sposób statystycznie istotny na wydalanie amin katecholowych z moczem oraz na ich poziom w surowicy krwi.

Wydaje się, że Propranolol, zmieniając obraz kliniczny tyreotoksykozy, w głównej mierze oddziałuje na układ adrenergiczny, zwłaszcza na receptory β , które w nadczynności tarczycy mają przewagę ilościową, czy też czynnościową (11).

Jednakże wielu autorów donosi o zmniejszonym stężeniu trójjodotyroniny w surowicy krwi podczas leczenia tym lekiem, co prawdopodobnie związane jest nie tyle ze zmniejszeniem wydzielania hormonów z tarczycy, ile z ich obwodową przemianą poza gruczołem tarczowym. Wspomniany wyżej mechanizm działania leku wydaje się nie mieć jednak decydującego znaczenia dla obserwowanej poprawy klinicznej, zwłaszcza wobec faktu korzystnego działania innych niż Propranolol leków, blokujących wybiórczo układ adrenergiczny, a stosowanych w nadczynności tarczycy (5).

Z przytoczonych rozważań wynika, że rola układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy jest niewątpliwa i interesująca, a mechanizm działania leków wpływających na układ adrenergiczny tylko w części został wyjaśniony. Zagadnienie to wymaga dalszych, bardziej szczegółowych badań.

Wnioski

1. Propranolol nie wpływa na wydalanie adrenaliny, noradrenaliny, dopaminy i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego z moczem w sposób statystycznie istotny, zarówno w przypadku choroby Graves-Basedowa, jak i wola guzkowego nadczynnego, a także w obu badanych chorobach łącznie.

2. W przypadku choroby Graves-Basedowa w porównaniu z grupą kontrolną wydalanie adrenaliny (po leczeniu) i kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego (zarówno przed, jak i po leczeniu) jest istotnie statystycznie wyższe.

PIŚMIENNICTWO

1. Benedict C. R. i wsp.: Acute and Long-term Effects of β -adrenergic Blockade on Blood Pressure and Sympathetic Activity in Man. *J. Physiol.* **271**, 35P, 1977.
2. Bielecka J.: Układ adrenergiczny a hormony tarczycy. *Pol. Tyg. Lek.* **7**, 269, 1966.
3. Coulombe P. i wsp.: Plasma Catecholamine Concentration in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Metabolism* **9**, 973, 1976.
4. Łopatyński J., Mardarowicz G.: Propranolol w leczeniu tyreotoksykozy. *Pol. Tyg. Lek.* **7**, 265, 1979.
5. Nauman J. i wsp.: Influence of Propranolol on Levels of Thyroxine in Hyperthyrotoxic Patients. *Mat. Pol.* **6**, 178, 1974.
6. Pisano J. J. i wsp.: Determination of 3-Methoxy-hydroxymandelic Acid in Urine. *Clin. Chim. Acta.* **7**, 285, 1962.
7. Rom-Bogusławska E. S., Lewczenko T. P.: K woprosu o czuwstwielnosti tirieotoksiczeskogo sierdca k adrienergiczeskim wlijanijam. *Probl. Endokrin.* **3**, 35, 1977.
8. Stelmasiak T. i wsp.: Wydalanie kwasu 3-metoksy-4-hydroksymigdałowego (KMHM) w moczu u chorych z nadczynnością tarczycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2**, 129, 1971.
9. Stoffer S. S. i wsp.: Plasma Catecholamines in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **36**, 587, 1973.
10. Tyburczyk W., Zawiślak H.: Fluorymetryczna metoda oznaczania wolnej adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy w moczu. *Diagn. Lab.* **7**, 307, 1971.
11. Williams L. T. i wsp.: Thyroid Hormone Regulation of Adrenergic Receptor Number. *J. Biol. Chem.* **252**, 2787, 1977.

Otrzymano 20 XII 1982.

РЕЗЮМЕ

Исследовано суточные устраниения адреналина, норадреналина, дофамина и 3-метокси-4-гидроксиминдальной кислоты у 12 больных с гиперфункцией узлового зоба и у 23 с болезнью Грейвса—Базедова с симптомами гипертиреоза

перед и после лечения Пропранололом. Из проведенных исследований следует, что Пропранолол не влиял статистически значимо на устранение с мочой катехоламинов и 3-метокси-4-гидроксиминдальной кислоты. Зато замечено как у больных с болезнью Грейвса—Базедова, так и у больных с гиперфункцией узлового зоба, а тоже в обоих исследованных группах больных вместе.

Суточное устранение катехоламинов и 3-метокси-4-гидроксиминдальной кислоты у больных с гиперфункцией узлового зоба по сравнению с контрольной группой не отличалось статистически значимо. У больных с болезнью Грейвса—Базедова было замечено высшее, по сравнению с контрольной группой, устранение адреналина (после лечения) и 3-метокси-4-гидроксиминдальной кислоты (как перед так и после лечения). Так как у больных с гиперфункцией узлового зоба похожие различия не были заметны, может это указывать на иную роль адренергической системы, чем в болезни Грейвса—Базедова.

S U M M A R Y

The excretion of catecholamines and of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid contained in the urine of patients, both with Graves-Basedow disease and with hyperfunction of nodular goitre was examined. The influence of Propranolol was not observed in either of the examined groups considered together. The 24-hour excretion of catecholamines and of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in the group of patients with hyperfunction of nodular goitre did not differ from the control group in a statistically significant way.

However, the higher excretion of adrenaline (after treatment) and of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (both before and after treatment) was observed when compared with the control group. Because in patients with hyperfunction of nodular goitre such differences were not found, this could indicate that the role of the adrenergic system is different in Graves-Basedow disease and in hyperfunction of nodular goitre.