

تأثير مشابهاة السوماتوستاتين طويلة الأمد في مستويات هرمون النمو عند مرضى ضخامة النهايات بعد الجراحة غير التامة

غدير عماد مارديني*

يونس قبلان**

الملخص

خلفية البحث وهدفه : تعد ضخامة النهايات متلازمة سريرية قليلة الشيوع تنجم عن زيادة إفراز هرمون النمو بعد البلوغ، وأشيع سبب لضخامة النهايات هو ورم (غُدوم) مفرز لهرمون النمو من النخامى الأمامية، وتعد الجراحة -خاصة المدخل عبر الوتدي- الخط الأول لعلاج مرضى ضخامة النهايات، ونظراً لتفاوت نسب نجاحها، كان لابد من دراسة دور العلاج الدوائي في تحسين الضبط بعد الجراحة.

هدف البحث لدراسة تأثير مشابهاة السوماتوستاتين طويلة الأمد (الأوكتريو تايد Octreotide) في خفض مستويات هرمون النمو (GH) وعامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1) في نهاية الفترة العلاجية.

الطرائق : أجريت دراسة راجعة Retrospective على 30 مريضاً شُخّصَ لهم ضخامة نهايات وخضعوا لجراحة غير شافية عبر الوتدي أو عبر القحف، وهم من الذين قبلوا في شعبة أمراض الغدد في مستشفى المواساة الجامعي لتلقي العلاج بالأوكتريو تايد المديد بجرعة 30 ملغ شهرياً لمدة علاجية بلغت وسطياً 6.4 أشهر (5 - 11 شهر)، وأجري التقييم الهرموني بتحليل عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1)، وهرمون النمو (GH) قبل البدء بالعلاج وبعد 3 أشهر ثم في نهاية المدة العلاجية.

النتائج : للأوكتريو تايد تأثير مهم إحصائياً في خفض المستويات البدئية لهرمون النمو (GH) وعامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1) مقارنة بمستوياتها في نهاية العلاج، تحقق ضبط GH لقيم أقل من 2.5 نانوغ/مل بنسبة 40% و ضبط IGF-1 (ضمن المجال الطبيعي نسبةً للعمر والجنس) بنسبة 40%، والضبط التام عند 33.3% من المرضى. وانخفاض مهم إحصائياً في قيم GH و IGF-1 البدئية مقارنة بقيمها في الشهر الثالث من العلاج.

الاستنتاج : يوجد دور مهم للأوكتريو تايد في تحقيق الضبط الهرموني وخفض مستويات GH و IGF-1 خاصة في الأشهر الثلاث الأولى من العلاج.

الكلمات المفتاحية : ضخامة النهايات، الوكتريو تايد، هرمون النمو، عامل النمو الشبيه بالأنسولين.

*طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم والاستقلاب) - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

ghadeermardini@gmail.com

**أستاذ في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم والاستقلاب) - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

younes.kabalan@gmail.com

Effects of long-acting Somatostatin analog on Growth hormone levels in acromegaly patients after incomplete surgery

Ghadeer Emad Mardini*

Younes Kabalan**

Abstract

Background & Aim: Acromegaly is a rare clinical syndrome associated with high levels of growth hormone.

The most common cause is a tumor (adenoma) secreting growth hormone from the anterior pituitary (representing 95% of the causes).

Surgical treatment -especially Trans-sphenoidal surgery- is the first line therapy for acromegaly but due to the variation of its successful rates, there is a need to study the role of medical treatment in improving the results after incomplete surgery.

This research aim to study the effect of long acting somatostatin analog -Octreotide- in reducing Growth hormone (GH) and Insulin-like growth factor (IGF-1) levels at the end of treatment.

Methods: A retrospective study included 30 patients diagnosed with acromegaly who had unsuccessful surgery -whether trans-sphenoidal or trans-cranial- admitted to the endocrinology department at Al-Mowasat University Hospital in Damascus to be treated with long-acting Octreotide 30 mg monthly. Hormonal evaluation for Growth hormone (GH) and Insulin-like growth factor (IGF-1) had been done at baseline ,after 3 months and at the end of treatment duration, which ranged from 5-11 months (mean of 6.4 months).

Results: There was a strong statistically effect of Octreotide in reducing mean basal levels of GH and IGF-1 at the end of treatment and achieving GH control (GH less than 2.5 ng/ml) in 40% , IGF-1 control (normal for age and sex) in 40% and complete control (GH < 2.5 ng/ml with normal IGF-1) in 33.3% of patients. A significant decrease of GH and IGF-I levels was accomplished by the third month compared to baseline levels.

Conclusion: There is an important role of Octreotide in hormonal control and decreasing GH and IGF-1 levels especially after three months of treatment.

Key words: Acromegaly, Octreotide, growth hormone, Insulin-like growth factor.

* M.D. Department of Internal medicine (Endocrinology) - Faculty of Medicine – Damascus University. E-mail: ghadeermardini@gmail.com

** Prof. Dr. Department of Internal medicine (Endocrinology) - Faculty of Medicine – Damascus University E-mail: younes.kabalan@gmail.com

المقدمة :

ضخامة النهايات مرض مزمن بطيء التطور قليل الشبوع (نسبة الوقوع السنوية 6-8 حالات لكل مليون نسمة) ينجم عن زيادة إفراز هرمون النمو بعد البلوغ، يبلغ متوسط العمر للإصابة 40-45 سنة. أشيع سبب لضخامة النهايات هو ورم (غُدوم) مفرز لهرمون النمو من النخامى الأمامية (يشكل 95% من الأسباب) (Fernandez et al., 2010, 377)

تترافق ضخامة النهايات مع زيادة المراضة والوفيات التي ترتبط بشكل أساسي مع الأمراض القلبية الوعائية والرئوية. (Melmed et al., 2006, 2558)

يلعب GH و IGF-1 دوراً هاماً في تقييم خطورة الوفيات، حيث تنخفض الخطورة عند ضبط GH و IGF-1، كما ربطت بعض الدراسات تحسن الوفيات بانخفاض GH لوحده بمعزل عن IGF-1 (Ayuk et al., 2004, 1613)، لذلك فإن الهدف من العلاج هو خفض مستويات هرمون النمو (GH) وعامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1) للطبيعي وتدبير الاختلالات مما قد يخفف نسبة المراضة والوفيات لمستويات مشابهة للجمهرة الطبيعية. (Holdaway et al., 2008, 89)

الخط الأول للعلاج هو الجراحة عبر الوتدي trans-sphenoidal surgery وتعتمد معدلات الهجوع بعد الجراحة على عدة عوامل، لكن حتى مع الأيدي الخبيرة فإن معدل الهجوع يصل لـ 80-85 % في الأورام النخامية الصغيرة microadenomas (أقل أو يساوي 1سم) بينما يقدر بـ 38-65 % للأورام الكبيرة macroadenomas (أكبر من 1سم) لذلك فإن العديد من المرضى بحاجة لمعالجة مساعدة بعد الجراحة، خاصة المعالجة الدوائية. (Ben-Shlomo et al., 2008, 192)

تتوفر حالياً العديد من الأدوية لعلاج ضخامة النهايات غير الشافية بعد الجراحة (المحددة مخبرياً بـ GH أعلى من

1 نانوغرام/مل و IGF-1 أعلى من المجال الطبيعي للعمر والجنس)، وتعتبر مشابهات السوماتوستاتين طويلة الأمد Long-acting somatostatin analogs (SSAs) كالأوكترينوتايد Octreotide الخيار الدوائي الأفضل لضخامة النهايات سواء كعلاج بدئي قبل الجراحة أو علاج مساعد بعدها. (Fleseriu et al., 2011, 184)

يقوم الأوكترينوتايد (مشابه سوماتوستاتين من الجيل الأول) بالارتباط بمستقبلات السوماتوستاتين من النمط الثاني (SSRT2) بشكل أساسي ليثبط إفراز هرمون النمو من النخامى. وقامت العديد من الدراسات باقتراح عدة عوامل تنبؤية للاستجابة على العلاج، منها العمر والجنس وحجم الورم والمستويات البدئية لهرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالأنسولين في محاولة لتحديد مقارنة شخصية لكل مريض وبالتالي تحسين النتائج العلاجية.

تقدر فعالية مشابهات السوماتوستاتين في ضبط الـ IGF-1 (بعودته للمجال الطبيعي نسبةً للعمر والجنس) بـ 40-75% بينما تقدر نسبة ضبط GH (انخفاضه لأقل من 2.5 نانوغرام/مل) بحوالي 47-68% (Bevan et al., 2002, 4554)

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة تأثير الأوكترينوتايد طويل الأمد على مستويات هرمون النمو عند مرضى ضخامة النهايات بعد الجراحة غير التامة.

مراحل العمل:

أجريت دراسة راجعة Retrospective تم فيها الرجوع إلى ملفات مرضى ضخامة النهايات في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق على فترتين زمنيتين، الأولى من آذار 2019 حتى آب 2020 وامتدت فترة العلاج من 5 لـ 11 شهراً.

والمجموعة الثانية بين كانون الثاني 2010 حتى تموز 2011 وامتدت الفترة العلاجية بين 5-6 شهور.

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم ضخامة نهايات شعاعياً ومخبرياً بعد البلوغ وخضعوا لجراحة عبر الوتدي أو عبر القحف ودلّ التقييم المخبري لهم بعد الجراحة على عدم الشفاء، يحدد عدم الشفاء بقيم لهرمون النمو (GH) أكثر من 1 نانوغرام/مل و/أو عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1) أعلى من المجال الطبيعي نسبة للعمر والجنس والذين خضعوا لعلاج شعاعي قبل البدء بالعلاج الدوائي. استبعد من الدراسة مرضى ضخامة النهايات الذين حققوا معايير الشفاء المخبرية بعد الجراحة والمرضى الذين عولجوا بالأوكترينوتايد Octreotide كعلاج بدئي قبل الجراحة والحوامل والمرضعات والذين تلقوا علاج دوائي لمدة أقل من 5 أشهر.

بلغ حجم العينة بعد تطبيق المعايير المذكورة أعلاه 30 مريضاً، قبلوا في شعبة أمراض الغدد في مستشفى المواساة الجامعي حيث تمت معايرة GH و IGF-1 قبل البدء بالعلاج (قاعدتي) ثم بعد 3 أشهر ثم في نهاية الفترة العلاجية في اليوم السابق لموعد الحقنة التالية.

تمت معايرة كل من الـ GH و IGF-1 على عينة دم وريدية صيامية صباحية، في مخبر مستشفى المواساة الجامعي بدمشق بمقاييس مناعية Chemiluminescence Automated Immunometric assay عالية الحساسية {بلغت 0.01 نانوغرام/مل لهرمون النمو (GH) و 20 نانوغرام/مل لعامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1)} باستخدام جهاز Siemens IMMULITE 1000 System USA للمجموعة الأولى (2019-2020) وجهاز DiaSorin LIAISON® XL Italy للمجموعة الثانية (2010-2011).

تلقى كل مريض العلاج بالأوكترينوتايد المديد (الساندوستاتين) 30 ملغ Sandostatin® LAR Depot

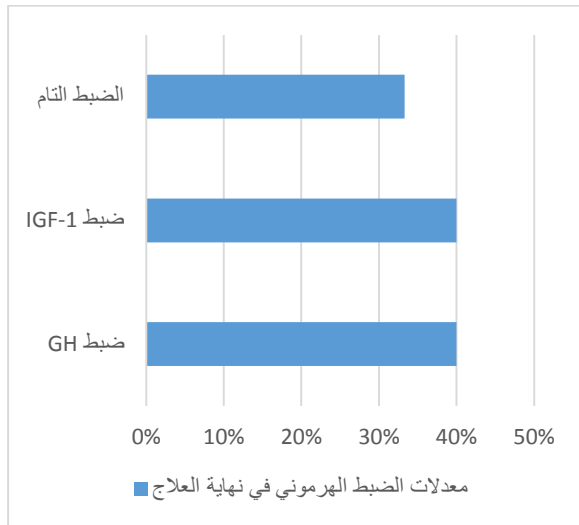
Novartis 30 mg (octreotide acetate) حقناً عضلياً (بالعضلة الإليوية) بفواصل شهرية. نظراً لأهمية كل من GH و IGF-1 في تقييم خطورة المراضة والوفيات فقد تم تحديد ثلاث مجموعات للضبط الهرموني في دراستنا، حيث عُرّف ضبط IGF-1 بعودته للمجال الطبيعي (بعد مقارنته مع المجال الطبيعي لكل مريض نسبة للعمر والجنس حسب المجالات المعيارية) وضبط هرمون النمو GH بانخفاضه لأقل من 2.5 نانوغرام/مل، أما الضبط التام فهو باجتماع المعيارين معاً (IGF-1 ضمن المجال الطبيعي نسبة للعمر والجنس مع قيمة GH أقل من 2.5 نانوغرام/مل).

استخدم البرنامج الإحصائي SPSS v25 لدراسة صفات العينة وإجراء الاختبارات الملائمة وحساب المتوسط الحسابي والانحرافات المعيارية واستخدام T-Test أو Wilcoxon للمتغيرات الرقمية المستمرة.

النتائج:

تم إجراء الدراسة على 30 مريضاً وفق معايير الاشتمال خلال فترتين زمنيتين، المجموعة الأولى 2019-2020 (8 مرضى) والمجموعة الثانية 2010-2011 (22 مريضاً) حيث شملت العينة الكلية 17 أنثى (بنسبة 56.7%) و 13 ذكراً (بنسبة 43.3%).

تراوحت أعمار المرضى بين 20-57 سنة، ويوضح الجدول (1) بيانات المرضى المشمولين بالدراسة .



الشكل (1): معدلات الضبط الهرموني

تمت دراسة الفوارق في متوسط قيم GH و IGF-1 البدئية وبعد 3 أشهر، حيث لوحظ تناقص متوسط IGF-1 البدئي من $552.20 \pm (209.09)$ نانوغرام/مل إلى $375.32 \pm (201.23)$ نانوغرام/مل في الشهر الثالث من العلاج بفارق هام إحصائياً ($P=0.003$). بينما تناقص متوسط GH البدئي من $32.64 \pm (49.69)$ نانوغرام/مل إلى $14.21 \pm (26.33)$ نانوغرام/مل بعد 3 أشهر من العلاج وبفارق هام إحصائياً ($P=0.000$). يوضح الجدول (2) النتائج المذكورة سابقاً لمقارنة القيم الهرمونية خلال العلاج

الجدول (1): توصيف بيانات المرضى المشمولين بالدراسة

Mean $\pm$ (std. deviation)	
Age (year)	38.9 $\pm$ (10.4)
Basal IGF-1 (ng/ml)	552.20 $\pm$ (209.09)
3-month IGF-1 (ng/ml)	375.32 $\pm$ (201.37)
Final IGF-1 (ng/ml)	353.36 $\pm$ (197.08)
Basal GH (ng/ml)	32.64 $\pm$ (49.69)
3-month GH (ng/ml)	14.21 $\pm$ (26.33)
Final GH (ng/ml)	11.98 $\pm$ (25.35)

لوحظ ضبط IGF-1 (ضمن المجال الطبيعي نسبة للعمر والجنس) عند 12 مريضاً (بنسبة 40%)، وبلغ متوسط قيمة IGF-1 البدئية $552.20 \pm (209.09)$ نانوغرام/مل بينما بلغ متوسط قيمته النهائية $353.36 \pm (197.08)$ نانوغرام/مل بفارق هام إحصائياً ($P=0.001$).

تحقق ضبط GH (قيمة أقل من 2.5 نانوغرام/مل) عند 12 مريضاً (بنسبة 40%)، وبلغ متوسط قيم GH البدئية $32.64 \pm (49.69)$ نانوغرام/مل ومتوسط قيمته النهائية $11.98 \pm (25.35)$ نانوغرام/مل وبفارق هام إحصائياً ($P=0.000$).

تحقق الضبط التام لكلا المعيارين معاً (IGF-1 طبيعي مع GH أقل من 2.5 نانوغرام/مل) عند 10 مرضى (بنسبة 33.3%).

يوضح الشكل (1) البيانات السابقة:

وفي دراسة أخرى أجراها Grasso *et al.* عام 2017 على 1047 مريضاً كانت نسبة ضبط GH 54% وضبط IGF-1 39%.

(Grasso *et al.*, 2017, 73)

هذا الاختلاف في نسب الضبط بين الدراسات قد يعزى لعدة أسباب منها اختلاف المدة العلاجية وعدد المرضى والتعريف المعتمد لتحديد الاستجابة المخبرية.

أظهرت دراستنا وجود فارق هام إحصائياً في قيم GH و IGF-1 البدئية مقارنة بقيمتها بعد 3 أشهر من العلاج ($p > 0.003$).

قلّة من الدراسات تناولت أهمية التقييم المخبري بعد 3 أشهر من العلاج، منها الدراسة التي أجراها Petersenn *et al.* عام 2020 على 72 مريضاً لتحديد العوامل التنبؤية بالاستجابة لمشابهاة السوماتوستاتين طويلة الأمد حيث أتت بنتائج مشابهة لدراستنا، إذ أشارت إلى وجود فارق هام إحصائياً بين التقييم الهرموني البدئي وبعد 3 أشهر، كما أشارت إلى دور قيم كل من IGF-1 و GH بالشهر الثالث كعامل تنبؤي هام بالضبط الهرموني في نهاية العلاج. (Petersenn *et al.*, 2020, 171)

الخلاصة: - نسبة الضبط المخبري في نهاية العلاج لـ GH و IGF-1 والضبط التام هي 40%، 40%، 33.3% على الترتيب.

- انخفاض هام إحصائياً في قيم GH و IGF-1 البدئية مقارنة بالقيم النهائية.

- انخفاض هام إحصائياً في قيم GH و IGF-1 في الشهر الثالث من العلاج مقارنة بالقيم البدئية.

الجدول (2) : مقارنة بين متوسط قيم GH و IGF-1 خلال العلاج

Mean $\pm$ (SD)	IGF-1 (ng/ml)	GH (ng/ml)
Basal	552.20 $\pm$ (209.09)	32.64 $\pm$ (49.69)
3-month	375.32 $\pm$ (201.23)	14.21 $\pm$ (26.33)
Final	353.36 $\pm$ (197.08)	11.98 $\pm$ (25.35)
P value	Basal vs 3-month 0.001	Basal vs 3-month 0.000
	Basal vs final 0.003	Basal vs final 0.000

مناقشة النتائج:

أظهرت دراستنا وجود فارق هام إحصائياً في قيمة كل من GH والـ IGF-1 بين بداية ونهاية العلاج ($p > 0.001$)، حيث حقق 40% من المرضى ضبط IGF-1 (ضمن المجال الطبيعي للعمر والجنس) وأيضاً 40% من المرضى حققوا ضبط GH (قيم أقل من 2.5 نانوغرام/مل) بينما تحقق الضبط التام عند 33.3% من المرضى (IGF-1 طبيعي مع GH أقل من 2.5 نانوغرام/مل).

تتفاوت النتائج السابقة مع بعض الدراسات التي أجريت لتحديد فعالية الأكريوتايد منها دراسة Tutuncu *et al.* التي أجريت عام 2012 على 32 مريضاً وامتدت لـ 12 شهر، حيث بيّنت أن ضبط GH و IGF-1 والضبط التام لكلا المعيارين قد تحقق عند 67%، 67%، 64% على الترتيب.

(Tutuncu *et al.*, 2012, 398)

أما دراسة Colao *et al.* التي أجريت عام 2014 على ما يقارب 182 مريضاً بلغت نسبة ضبط IGF-1 للمجال الطبيعي للعمر والجنس 23.9% وضبط GH (أقل من 2.5 نانوغرام/مل) 51.6% وضبط المعيارين معاً عند 19% من المرضى.

(Colao *et al.*, 2014, 791)

المقترحات والتوصيات:

- العلاج الدوائي بالأوكثريوتايد المديد خيار فعال وآمن في ضبط المرض، وتقليل نسبة المراضة والوفيات المرافقة لارتفاع مستويات هرمون النمو (GH) في الدوران، لذا نوصي بتطبيق هذه المقاربة الدوائية على كل مريض لم يحقق الشفاء بعد الجراحة.
- يجب اعتماد عدة معايير مخبرية لتقييم الاستجابة على المعالجة بمشابهات السوماتوستاتين.
- التقييم الهرموني بعد 3 أشهر من العلاج قد يفيد في التعرف الباكر على المرضى الأقل الاحتمالية للاستجابة للعلاج لاحقاً، وبالتالي إمكانية التحويل للعلاجات البديلة.

References :

1. Fernandez, A., Karavitaki, N. & Wass, J. A. H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **72**, 377–382 (2010).
2. Melmed, S. Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2558–2573 (2006).
3. Ayuk, J. *et al.* Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1613–1617 (2004).
4. Holdaway, I. M., Bolland, M. J. & Gamble, G. D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* **159**, 89–95 (2008).
5. Ben-Shlomo, A. & Melmed, S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol. Cell. Endocrinol.* **286**, 192–198 (2008).
6. Fleseriu, M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. *Pituitary* **14**, 184–193 (2011).
7. Bevan, J. S. *et al.* Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 4554–4563 (2002).
8. Tutuncu, Y. *et al.* Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* **15**, 398–404 (2012).
9. Colao, A. *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 791–799 (2014).
10. Grasso, L. F. S., Auriemma, R. S., Pivonello, R. & Colao, A. Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **12**, 73–85 (2017).
11. Petersenn, S., Houchard, A., Sert, C. & Caron, P. J. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary* **23**, 171–181 (2020).