

ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИЈЕ НАДБУБРЕГА У СИНДРОМУ ХРОНИЧНОГ ЗАМОРА

Милош ЖАРКОВИЋ¹, Милорад ПАВЛОВИЋ², Ана ПОКРАЈАЦ-СИМЕУНОВИЋ¹,
 Јасмина ЋИРИЋ¹, Биљана БЕЛЕСЛИН¹, Зорана ПЕНЕЗИЋ¹, Сања ОГЊАНОВИЋ¹,
 Славица САВИЋ¹, Јасмина ПОЛУГА², Божо ТРБОЈЕВИЋ¹, Милка ДРЕЗГИЋ¹

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Синдром хроничног замора (СХЗ) се дефинише удруженошћу дуготрајног замора са више соматских симптома. Циљ нашег истраживања је био да проучимо одговор кортизола на стимулацију малим дозама (1 μ g) АСТН, користећи претходно проверену методологију. Одговор кортизола код оболелих од СХЗ упоредили смо са одговором код здравих и код пацијената са супресијом хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине због дуготрајне употребе кортикостероида. Контролна група (К) се састојала од 39 испитаника, група са инсуфицијенцијом надбубрега (ИН) од 22 испитаника, а СХЗ група од девет испитаника. Пораст кортизола током АСТН теста (дефинисан као разлика концентрација у датом и нултом минути) у 15. и 30. минути био је значајно већи у К групи него у остале две групе, између којих није било разлике. Ни у другим испитиваним параметрима није било разлике између групе са СХЗ и ИН. Међутим, постоји јасна хетерогеност одговора кортизола у СХЗ групи јер је од девет испитаника пет имало одговор сличан К групи, док су четири имала одговор сличан ИН групи. Очито је да у СХЗ постоји хетерогеност у одговору коре надбубрега на стимулацију са АСТН и да једна група болесника са СХЗ има снижену осетљивост коре на стимулацију са АСТН, каква се виђа и у секундарној инсуфицијенцији надбубрега.

Кључне речи: синдром хроничног замора, инсуфицијенција коре надбубрега, АСТН тест.

УВОД

Синдром хроничног замора (СХЗ) је дефинисан на основу удружености дуготрајног замора са четири или више симптома наведених у табели 1 у најкраћем трајању од шест месеци, а у одсуству других соматских или озбиљних психијатријских болести [1]. Међутим, ова дефиниција само омогућава клиничку дијагностику болести, али не говори ништа ни о етиологији, ни о патогенези болести.

Сличност знакова СХЗ и знакова инсуфицијенције коре надбубрега навела је истраживаче на испитивање хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине (ХХА). Прве студије су показале постојање умереног недостатка глукокортикоида, вероватно централног порекла [2]. У даљим истраживањима показано је да је снижен одговор АСТН на стимулацију вазопресином [3]. Одговор АСТН на стимулацију са СРН био је или смањен, или неизмењен [2, 4-6]. Међутим, резултати испитивања одговора ко-

ре надбубрега на стимулацију са АСТН нису били једнозначни. Неки аутори су нашли да је снижен максималан одговор, док су други нашли нормалан одговор кортизола и ДНЕА код пацијената са СХЗ [7-10]. Скот (Scott) и сарадници [10] су нашли да је пораст кортизола значајно мањи код оболелих од СХЗ. Ова група истраживача је код неких пацијената нашла и значајно смањене величине надбубрега [11]. Овакви разнолики и неконзистентни резултати могу да се објасне и хетерогеношћу популације јер је СХЗ болест изазвана вишеструким узроцима, али и методолошким разликама између студија.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања био је да проучимо одговор кортизола на стимулацију малим дозама (1 μ g) АСТН, користећи претходно проверену методологију [12]. Одговор кортизола код оболелих од СХЗ

ТАБЕЛА 1. CDC критеријуми за дијагнозу СХЗ.

TABLE 1. CDA Chronic fatigue syndrome diagnostic criteria.

ДУГОТРАЈНИ ЗАМОР УДРУЖЕН СА ЧЕТИРИ ИЛИ ВИШЕ СЛЕДЕЋИХ СИМПТОМА	PROLONGED FATIGUE ACCOMPANIED WITH FOUR OR MORE OF THE FOLLOWING SYMPTOMS
1. Поремећај памћења или концентрације	1. Impaired memory or concentration
2. Бол у грлу	2. Sore throat
3. Осетљивост цервикалних или аксиларних лимфних жлезда	3. Tender cervical or axillary lymph nodes
4. Бол у мишићима	4. Muscle pain
5. Бол у више зглобова	5. Multi-joint pain
6. Новонастале главобоље	6. New headaches
7. Осећај умора после спавања	7. Unrefreshing sleep
8. Дуготрајни замор после напора	8. Post exertion malaise

ТАБЕЛА 2. Карактеристике испитиваних субјеката и одговора кортизола на АСТН.

TABLE 2. Characteristics of the studied subjects and their cortisol response to ACTH.

	КОНТРОЛЕ CONTROL	ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА НАДБУБРЕГА ADRENAL INSUFFICIENCY	СХЗ CFS
Старост (године) Age (years)	37.8±2.2	43.4±2.6	35.0±1.8
Тежина (kg) Weight (kg)	69.5±2.5	72.8±2.7	60.3±3.5
Доза (ng/kg) Dose (ng/kg)	15.2±0.6	14.2±0.6	17.1±1.1
Доза (ng/m ²) Dose (ng/m ²)	570±13	559±11	604±23
Нестимулисани кортизол (nmol/l) Baseline cortisol (nmol/l)	410±24	368±52	441±65
Пораст у 15. минути (nmol/l) Increment at 15 min (nmol/l)	223±20	52±8*	97±27*
Пораст у 30. минути (nmol/l) Increment at 30 min (nmol/l)	281±26	115±23*	139±44*
Пораст у 60. минути (nmol/l) Increment at 60 min (nmol/l)	206±31	126±33	115±36
Максималан пораст (nmol/l) Maximal increment (nmol/l)	314±27	175±28*	205±37

* $p < 0,05$ у поређењу са контролом; * $p < 0,05$ comparing to control

упоредили смо са одговором код здравих и код пацијената са супресијом ХХА осовине због дуготрајне употребе кортикостероида.

МЕТОД РАДА

Одговор кортизола анализиран је у три групе испитаника: контролној (К), са инсуфицијенцијом коре надбубрега (ИН) и групи оболелих од СХЗ. Контролна група се састојала од 39 испитаника, ИН од 22 испитаника а СХЗ група од девет испитаника. Подаци о испитаницима дати су у табели 2.

Критеријуми за избор испитаника за К групу били су: да у анамнези нема података о замарању, да нема података о хроничним болестима ни о психијатријским болестима, као и о употреби алкохола или недозвољених супстанци, да током претходног месеца нису боловали нити користили лекове, да током претходне две недеље није било промене дневног ритма (спавање – будно стање), да су физикални преглед и лабораторијска испитивања функције јетре и бубрега били у границама нормале, да није било знакова запаљења, инфекције и анемије.

Испитаници у ИН групи су лечени кортикостероидима због Грејвсове (*Graves*) офталмопатије. Пре и током терапије тиреоидна функција код ових болесника била је нормална. Лечење је трајало шест месеци и састојало се од шест терапијских циклуса. Сваки циклус је почињао са два дана интравенске примене 500 mg метилпреднизолонa, а настављао се са пероралном применом преднизона, почевши са 40 mg и смањујући дозу за по 10 mg недељно. АСТН

тест рађен је трећег или четвртог дана по прекиду последњег циклуса кортикостероидне терапије.

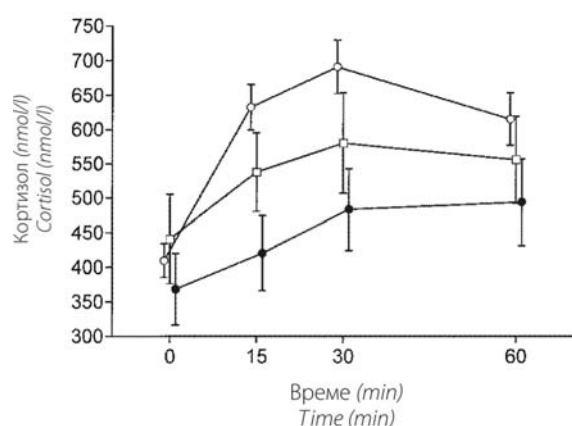
СХЗ је дијагностикован на основу критеријума *Centers for Disease Control and Prevention* из Атланте, у држави Џорџија (САД) [1]. Сви оболели су били детаљно испитивани да би се искључили органски узроци њиховог замора. Испитаници из ове групе такође нису узимали лекове у периоду од месец дана пре извођења тестова.

Нискодозни АСТН тест започињао је у осам часова интравенском инјекцијом 1 μg АСТН (Галеника, Београд). Узорци крви за одређивање кортизола узимани су у нултом, 15, 30. и 60. минути. Кортизол је одређиван применом радиоимуноесеја (*Kort RIA-CT, INEP*, Земун). Коефицијент варијације унутар прибора је 5,8%, а између два прибора 6,5%.

Подаци су представљени као средња вредност \pm стандардна грешка (*SE*). За статистичку анализу коришћен је ANOVA тест са *Games-Howell post-hoc* тестом за утврђивање разлика између група. Статистичка сигнификантност била је на нивоу од 0,05 за α грешку.

РЕЗУЛТАТИ

Доза АСТН израчуната на килограм телесне тежине или на квадратни метар телесне површине није се значајно разликовала између група. Такође се ни нестимулисана концентрација кортизола није разликовала између група. Међутим, концентрација кортизола после 15. и после 30. минута теста била је значајно нижа у ИН групи него у К групи. Концентрација кортизола у СХЗ групи била је мања него у К



ГРАФИКОН 1. Концентрација кортизола током АСТН теста. Подаци су представљени као средња вредност \pm SE. Контролна група представљена је светлим круговима, група са инсуфицијенцијом надбубрега тамним круговима, а група са СХЗ светлим квадратима.

GRAPH 1. Blood cortisol concentration during ACTH test. Data are presented as mean \pm SE. Control subjects are presents as open circles, adrenal insufficiency subjects as close circles, and CFS subjects as open rectangles.

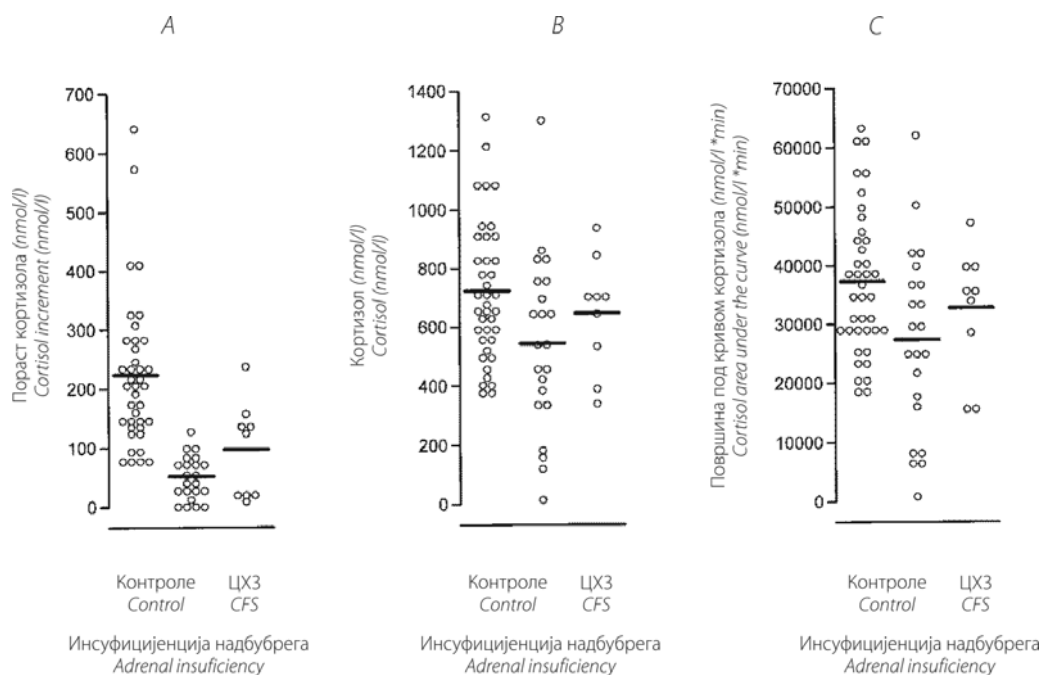
групи и већа него у ИН групи. Ипак, разлика у концентрацији кортизола између СХЗ групе и друге две групе није достигла статистичку значајност (Графикон 1). Међутим, пораст кортизола (дефинисан као разлика концентрација у датом и нултом минуту) у 15. и 30. минуту био је значајно већи у К групи него у остале две групе, између којих није било разлике. Насупрот томе, максималан пораст кортизола се ни-

је разликовао између СХЗ и осталих група, мада је ИН група имала значајно ниже вредности у односу на К групу. Максимална концентрација кортизола и површина испод криве одговора кортизола биле су значајно ниже у ИН групи у поређењу са К групом. Међутим, ни у овим параметрима није било разлике између СХЗ групе и друге две групе (Графикон 2).

ДИСКУСИЈА

На основу наших резултата може да се закључи да код болесника са СХЗ постоји поремећај одговора надбубрега на стимулацију са АСТН. Осим тога, изгледа да постоје две подгрупе болесника – једна са нормалним одговором кортизола на стимулацију, а друга са сниженим одговором, који је сличан одговору у секундарној инсуфицијенцији коре надбубрега.

У неколико претходних студија анализиран је одговор кортизола на АСТН стимулацију. Хадсон (Hudson) и Клир (Cleare) [7] су анализирали одговор кортизола на стимулацију са $1 \mu\text{g}$ АСТН код здравих и оболелих од СХЗ. Они су упоредили максималну концентрацију, максималан пораст и површину испод криве одговора кортизола. Ни у једном од испитиваних параметара није било разлике између група. Аутори су приметили да је одговор кортизола у СХЗ групи релативно низак. Насупрот њима, Скот и сарадници [10] су приметили да је пораст кортизола у 30. минуту значајно мањи у СХЗ групи него у кон-



ГРАФИКОН 2. Параметри одговора кортизола на АСТН тест. Панел А: пораст кортизола у 15. минуту; панел В: максимални пораст кортизола; панел С: површина под кривом одговора кортизола. Горизонталне линије представљају средњу вредност групе.

GRAPH 2. Parameters of cortisol response to ACTH. Pane A: cortisol increment at 15 minutes; pane B: maximal cortisol response; pane C: area under the cortisol response curve. Horizontal bar represents group mean.

троли. Узимајући у обзир податке које смо добили у нашем истраживању, може да се закључи да су разлике између претходних истраживања проузроковане методолошким разлозима. Ми смо показали да је пораст кортизола у 15. и 30. минуту значајно нижи у СХЗ групи него у К групи. Максимална концентрација, максимални пораст и површина под кривом одговора кортизола није се разликовала између К и СХЗ група. Ово је у сагласности са нашим ранијим резултатима, где смо доказали да је најбољи дијагностички параметар у оквиру нискодозног АСТН теста пораст кортизола у 15. минуту [12]. Између СХЗ и ИН група није било значајне разлике ни у једном од анализираних параметара, иако је ИН група у односу на К групу имала значајно ниже вредности концентрација у 15. и 30. минуту максималне концентрације, максималног пораста и површине испод криве одговора кортизола. Ови подаци указују на снижену осетљивост коре надбубрега на стимулацију са АСТН. Постоји јасна хетерогеност одговора кортизола у СХЗ групи јер је од девет испитаника пет имало одговор сличан К групи, док су четири имала одговор сличан ИН групи. Нажалост, нисмо успели да одредимо која би карактеристика испитаника могла да указује на тип одговора. Слична хетерогеност одговора примећена је и у неким претходним истраживањима [7, 10]. Ова хетерогеност у одговору кортизола на АСТН стимулацију није последица проблема са репродуцибилношћу теста, јер је одговор ИН групе хомоген, посебно пораст кортизола у 15. минуту. И друге студије су показале добру репродуцибилност овог теста [13, 14]. На основу ових података може да се закључи да је хетерогеност у одговору кортизола на АСТН код оболелих од СХЗ узрокована или самим карактеристикама и током СХЗ, или неким неидентификованим карактеристикама самих испитаника. Стога би и ово могао да буде узрок различитих резултата који су добијени у претходним истраживањима.

ЗАКЉУЧАК

На основу нашег истраживања и изнетих података можемо да закључимо да оболели од СХЗ представљају хетерогену групу када је у питању функција ХХА осовине. У једној групи оболелих одговор коре надбубрега на стимулацију са АСТН је очуван, док је у другој групи овај одговор снижен и има ка-

рактеристике одговора у инсуфицијенцији коре надбубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121(12):953-959.
2. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, Chrousos GP, Gold PW. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6):1224-1234.
3. Altemus M, Dale JK, Michelson D, Demitrack MA, Gold PW, Straus SE. Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(2):175-188.
4. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6):450-457.
5. Kavelaars A, Kuis W, Knook L, Sinnema G, Heijnen CJ. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):692-696.
6. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3545-3554.
7. Hudson M, Cleare AJ. The 1microg short Synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(5): 625-630.
8. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res* 2000;97(1): 21-28.
9. De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, Velkeniers B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 1999; 31(1):18-21.
10. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(6):733-737.
11. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(7):759-768.
12. Žarković M, Ćirić J, Stojanović M, Penezić Z, Trbojević B, Drezgic M, Nešović M. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9):3170-3173.
13. Dickstein G, Spiegel D, Arad E, Shechner C. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(2):172-175.
14. Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 microg) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2): 153-158.

ADRENAL CORTEX FUNCTION IMPAIRMENT IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Miloš ŽARKOVIĆ¹, Milorad PAVLOVIĆ², Ana POKRAJAC-SIMEUNOVIĆ¹, Jasmina ĆIRIĆ¹, Biljana BELESLIN¹, Zorana PENEZIĆ¹, Sanja OGNJANOVIĆ¹, Slavica SAVIĆ¹, Jasmina POLUGA², Božo TRBOJEVIĆ¹, Milka DREZGIĆ¹

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Institute of Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is defined as constellation of the prolonged fatigue and several somatic symptoms, in the absence of organic or severe psychiatric disease. However, this is an operational definition and conclusive biomedical explanation remains elusive.

Similarities between the signs and symptoms of CFS and adrenal insufficiency prompted the research of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) derangement in the pathogenesis of the CFS. Early studies showed mild glucocorticoid deficiency, probably of central origin that was compensated by enhanced adrenal sensitivity to ACTH. Further studies showed reduced ACTH response to vasopressin infusion. The response to CRH was either blunted or unchanged. Cortisol response to insulin induced hypoglycaemia was same as in the control subjects while ACTH response was reported to be same or enhanced. However, results of direct stimulation of the adrenal cortex using ACTH were conflicting. Cortisol and DHEA responses were found to be the same or reduced compared to control subjects. Scott et al found that maximal cortisol increment from baseline is significantly lower in CFS subjects.

The same group also found small adrenal glands in some CFS subjects. These varied and inconsistent results could be explained by the heterogeneous study population due to multifactorial causes of the disease and by methodological differences.

The aim of our study was to assess cortisol response to low dose (1 µg) ACTH using previously validated methodology. We compared cortisol response in the CFS subjects with the response in control and in subjects with suppressed HPA axis due to prolonged corticosteroid use.

Cortisol responses were analysed in three subject groups: control (C), secondary adrenal insufficiency (AI), and in CFS. The C group consisted of 39 subjects, AI group of 22, and CFS group of nine subjects. Subject data are presented in table 1.

Low dose ACTH test was started at 0800 h with the iv injection of 1 µg ACTH (Galenika, Belgrade, Serbia). Blood samples for cortisol determination were taken from the iv cannula at 0, 15, 30, and 60 min.

Data are presented as mean±standard error (SE). Statistical analysis was done using ANOVA with the Games-Howell post-hoc test to determine group differences.

ACTH dose per kg or per square meter of body surface was not different between the groups. Baseline cortisol was not different between the groups. However, cortisol concentrations after 15 and 30 minutes were significantly higher in the C group than in the AI group. Cortisol concentration in the CFS group was not significantly different from any other group (Graph 1). Cortisol increment at 15 and 30 minutes from basal value was significantly higher in C group than in other two

groups. However, there was no significant difference in cortisol increment between the AI and CFS groups at any time of the test. On the contrary, maximal cortisol increment was not different between CFS and other two groups, although it was significantly higher in C group than in the AI group. Maximal cortisol response to the ACTH stimulation and area under the cortisol response curve was significantly larger in C group compared to AI group, but there was no difference between CFS and other two groups.

Several previous studies assessed cortisol response to ACTH stimulation. Hudson and Cleare analysed cortisol response to 1 µg ACTH in CFS and control subjects. They compared maximum cortisol attained during the test, maximum cortisol increment, and area under the cortisol response curve. There was no difference between the groups in any of the analysed parameters. However, authors commented that responses were generally low. On the contrary Scott et al found that cortisol increment at 30 min is significantly lower in the CFS than in the control group. Taking into account our data it seems that the differences found in previous studies papers are caused by the methodological differences. We have shown that cortisol increment at 15 and 30 min is significantly lower in CFS group than in C group. Nevertheless, maximum cortisol attained during the test, maximum cortisol increment, and area under the cortisol response curve were not different between the C and CFS groups. This is in agreement with our previous findings that cortisol increment at 15 minutes has the best diagnostic value of all parameters obtained during of low dose ACTH test. However, there was no difference between CFS and AI group in any of the parameters, although AI group had significantly lower cortisol concentrations at 15 and 30 minutes, maximal cortisol response, area under the cortisol curve, maximal cortisol increment, and maximal cortisol change velocity than C group. Consequently, reduced adrenal responsiveness to ACTH exists in CFS.

In conclusion, we find that regarding the adrenal response to ACTH stimulation CFS subjects present heterogeneous group. In some subjects cortisol response is preserved, while in the others it is similar to one found in secondary adrenal insufficiency.

Key words: chronic fatigue syndrome, adrenal cortex insufficiency, ACTH test.

Miloš ŽARKOVIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 63 17
Faks: 011 685 357
E-mail: mzarkov@eunet.yu