Δευτεροπαθής ΣΔ: Ενδοκρινοπάθειες και φάρμακα

03

[1] ΣΠ. ΚΟΥΤΜΟΣ, [2] ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΑΓΓΕΛΟΥ

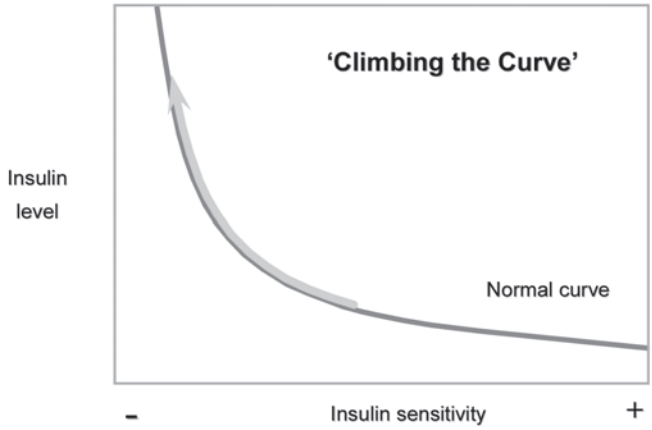
[1]Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Ενδοκρινολογικού τμήματος ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», [2]Ενδοκρινολόγος

Εισαγωγή

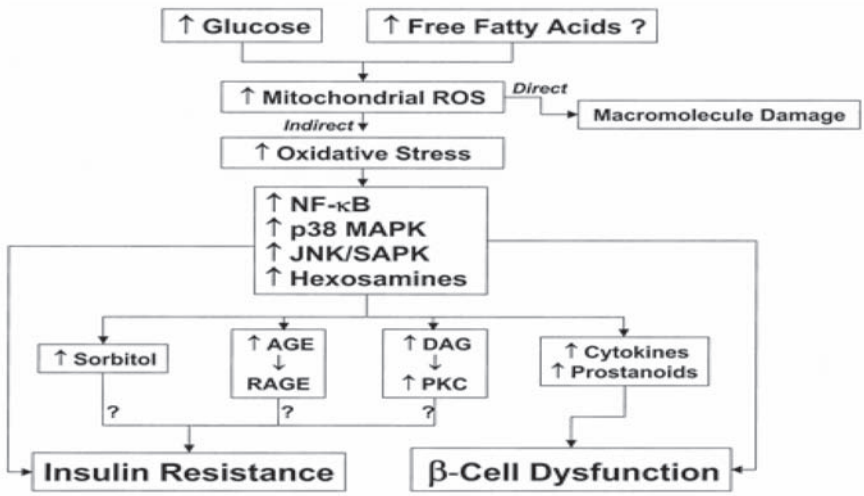
Γλυκαγόνη, αδρεναλίνη, κορτιζόλη και αυξητική είναι ορμόνες που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης κι είναι αυτές που εκλύονται στην υπογλυκαιμία, στα πλαίσια της κινητοποίησης των αντιρροπιστικών μηχανισμών του οργανισμού. Είναι προφανές πως η αυτόνομη υπερέκκριση ή η εξωγενής χορήγηση των ίδιων ουσιών έχει διαβητογόνο δράση. Το αποτέλεσμα όμως δεν είναι ευθύγραμμο ούτε αναγκαστικό. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι ένα πολυ-παραγοντικό νόσημα: περισσότεροι του ενός διαβητογόνοι παράγοντες πρέπει να συνυπάρξουν γιά να εκδηλωθεί. Στην ανασκόπηση αυτή θα αναφερθούμε στους μηχανισμούς με τους οποίους οι ορμόνες αυτές, καθώς και μερικά συνήθη φάρμακα, εξασκούν τη διαβητογόνο δράση τους και στα ειδικά προβλήματα που προκύπτουν από τη συνύπαρξη του διαβήτη με μιά άλλη ενδοκρινοπάθεια.

ΣΔ2: ινσουλιναντοχή και ινσουλινοπενία

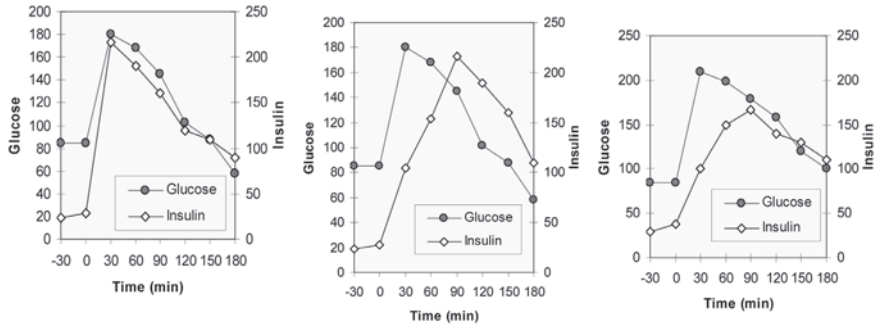
Η ινσουλιναντοχή είναι αυτή που χαρακτηρίζει τον ΣΔ2, αλλά από μόνη της δεν είναι αρκετή γιά την εκδήλωσή του. Χρειάζεται και σχετική ινσουλινοπενία. Οσο τα β-κύτταρα του παγκρέατος μπορούν να αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης, το κώλυμα της ινσουλιναντοχής ξεπερνάται και ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν διαταράσσεται. Υπάρχουν πράγματι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία χωρίς διαταραχή στην καμπύλη γλυκόζης (OGTT). Είναι οι ασθενείς που μπορούν να ανεβάσουν την έκκριση ινσουλίνης στις πολλές εκατοντάδες (διεθνείς) μονάδες (φ.: 5~25 δ.μ.) κι έτσι να κρατήσουν την OGTT φυσιολογική (Εικ.1). Οι περισσότεροι ασθενείς όμως δεν έχουν αυτή τη δυνατότητα και η καμπύλη τους διαταράσσεται όσο η ινσουλιναντοχή -από οποιαδήποτε αιτία- αυξάνει (Εικ.2 & 3).



Εικόνα 1. Ινσουλιναντοχή (ανεπίπλεκτη)



Εικόνα 2. «Πτώση από την καμπύλη»: εμφάνιση ΣΔ2



Εικόνα 3. Από την ινσουλιναντοχή στον σακχ. διαβήτη.
Τρείς OGTT του ίδιου ασθενούς. Απο την μία καμπύλη στην επομένη μεσολαβεί ένας περίπου χρόνος και 5~10 κιλά αυξημένου βάρους. Φαίνεται η αρχικά σύγχρονη αιχμή γλυκόζης και ινσουλίνης, η κατοπινή απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και τελικά η διαταραχή της καμπύλης (Δεδομένα του συγγραφέα).

Γιά τους παραπάνω λόγους η αναζήτηση νέων παραγόντων ινσουλιναντοχής ή/και ινσουλινοπενίας πρέπει να αποτελεί κεντρικό στοιχείο στο ιστορικό κάθε πρωτο-εμφανιζόμενου περιστατικού με ΣΔ2. Βάρος που αυξήθηκε, νέα ασθένεια που εκδηλώθηκε, στρες που κορυφώθηκε, φαρμακευτική αγωγή που άρχισε ή άλλαξε, εγχειρήσεις που προηγήθηκαν, κρυψιγενή νοσήματα που μπορεί να υποκρύπτονται, όλα πρέπει να αναζητηθούν στο πρόσφατο ή και παλιότερο ιστορικό του μεσήλικα ασθενούς που εμφανίζεται ξαφνικά με υψηλό σάκχαρο νηστείας, ή υψηλή HbA1c, ιδιαίτερα όταν λείπει το κληρονομικό αναμνηστικό. Τα συχνότερα από τα αίτια ινσουλιναντοχής και ινσουλινοπενίας παρατίθενται στους Πίνακες 2 και 3, αντίστοιχα.

Οταν μιά ενδοκρινοπάθεια αποτελεί το έδαφος γιά την απορρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας συνήθως έπονται από τα συμπτώματα και τα χαρακτηριστικά ευρήματα της ενδοκρινικής διαταραχής. Οπότε αν ο ΣΔ ήταν η αιτία προσέλευσης, η υποκείμενη ενδοκρινοπάθεια (ή άλλο νόσημα) δεν θα ανευρεθεί αν δεν αναζητηθεί από έναν υποψιασμένο, ερευνητικό ιατρό.

Πίνακας 2.

Συνήθη αίτια ινσουλιναντοχής
Παχυσαρκία
Φλεγμονώδεις παθήσεις
Κακοήθειες
Ενδοκρινοπάθειες
Αιμοχρωμάτωση (ηπατική αιμοσιδήρωση)
Ηλικία
Εμμηνόπαυση
Φάρμακα

Πίνακας 3.

Συνήθη αίτια ινσουλινοπενίας
Παγκρεατικά τραύματα και φλεγμονές
Καρκίνος παγκρέατος
Παγκρεατεκτομή
Αιμοχρωμάτωση (παγκρεατική αιμοσιδήρωση)
Φάρμακα (σωματοστατίνη, διαζοξίδη)
Αντισώματα κατά της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της

ΣΔ και μεγαλακρία

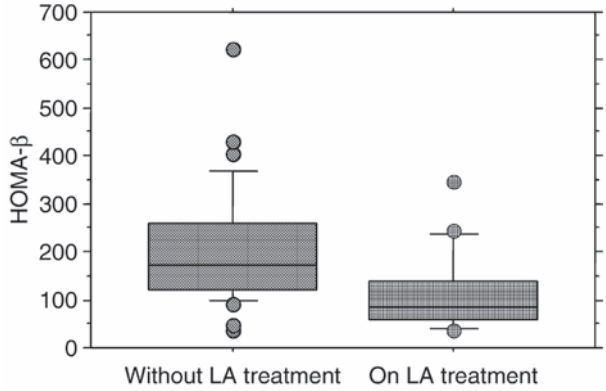
Κλινικός ΣΔ εμφανίζεται στο 10 με 15% των μεγαλακρικών ασθενών. Το 50% των υπολοίπων έχουν διαταραγμένη καμπύλη γλυκόζης. Αν και έχουν ανακοινωθεί σποραδικά περιστατικά εμφάνισης ή επιδείνωσης του ΣΔ μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση της μεγαλακρίας, ο κανόνας είναι η διαταραχή της γλυκόζης να υποστρέφει όταν η μεγαλακρία περάσει σε ύφεση, με οποιοδήποτε συνδυασμό θεραπευτικών μέτρων: εγχείρηση, σωματοστατίνη, pegvisomant, βρωμοκρυπτίνη, ή ακτινοβολίες.

Η αυξημένη IGF-1 που συνοδεύει την ενεργό μεγαλακρία δεν φαίνεται να αποτελεί διαβητογόνο παράγοντα. Το αντίθετο μάλιστα έχουν γίνει επιτυχημένες κλινικές δοκιμές γιά τη χρήση της στον ινσουλινο-εξαρτώμενο ΣΔ2, είτε σαν αντικαταστάτη, είτε σαν παράγοντα επιβοηθητικό της ινσουλίνης. Είναι η ίδια η αυξητική (GH) που είναι διαβητογόνος αυξάνοντας την ινσουλιναντοχή μέσω λιπόλυσης και αυξημένων τριγλυκεριδίων και ελευθέρων λιπαρών οξέων. Τα πρώτα είναι από μόνα τους δείκτης ινσουλιναντοχής. Τα δεύτερα ανταγωνίζονται άμεσα τη δέσμευση και δράση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της. Το αν θα επικρατήσει η διαβητογόνος δράση της αυξητικής ή η «προστατευτική» δράση της IGF-I φαίνεται πως είναι θέμα συνύπαρξης και άλλων παραγόντων και κυρίως του δείκτη μάζας σώματος (BMI), όπως φάνηκε σε μεγάλη, πρόσφατη προοπτική μελέτη από την Ιταλία [1].

Αντιμετώπιση του ΣΔ της μεγαλακρίας

Η σωματοστατίνη μειώνει την έκκριση όλων των πεπτιδικών ορμονών, μεταξύ αυτών και της ινσουλίνης. Οταν χορηγείται θεραπευτικά στη μεγαλακρία μειώνει την έκκριση ινσουλίνης (Εικόνα 4), αλλά γενικά βελτιώνει την ινσουλιναντοχή, μέσα από τη μείωση της αυξητικής που προκαλεί. Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι αρχικά μιά μικρή επιδείνωση (διπλασιασμός των περιστατικών με διαταραχή στη γλυκόζη) και αργότερα, με τη βελτίωση της μεγαλακρίας, βελτίωση ή και αποδρομή της διαταραχής. Καλό είναι λοιπόν οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενότερα. Ο ΣΔ στους

ινσουλινο-εξαρτώμενους μεγαλακρικούς ασθενείς βελτιώνεται από την αρχή. Οι υπόλοιποι φαίνεται να χρειάζονται κατά πρώτο λόγο ινσουλινο-εκκριτικά φάρμακα [2], όπως οι σουλφονυλουρίες και όχι τόσο ευαισθητοποιητές, όπως η μετφορμίνη.



Εικόνα 4. Εκκριτική ικανότητα β-κυττάρων μετά σωματοστατίνη
Μεγαλακρικοί σε θεραπεία με σωματοστατίνη έχουν σημαντικά μειωμένη έκκριτική ικανότητα ινσουλίνης (υπολογίζεται με τον δείκτη HOMA-β).
From Steffin B et al: European Journal of Endocrinology (2006), Vol 155, Issue 1, 73-78

Οι PPAR-γ αγωνιστές (πιο- & ροσι-γλιταζόνη) έχουν κι αυτοί θέση στην θεραπεία του ΣΔ της μεγαλακρίας. Εκτός του ότι η δράση τους προκαλεί και αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, έχει ανακοινωθεί περιστατικό μεγαλακρίας και ΣΔ όπου μόνοι αυτοί ρύθμισαν την γλυκόζη, ενώ η ινσουλίνη είχε αποτύχει [3].

Μεγάλες ελπίδες υπήρξαν όταν πριν λίγα χρόνια ανευρέθηκαν PPAR-γ υποδοχείς σε όλα τα αδενώματα της υπόφυσης και μάλιστα με δράση στην αναστολή του κυτταρικού πολλ/μού στην φάση G0/G1 και τελικά τον κυτταρικό θάνατο με απόπτωση [4]. Ομως τα αποτελέσματα από την πιλοτική χρήση των PPAR-γ αγωνιστών σε αδενώματα δεν έχουν ακόμη επιβεβαιώσει τις ελπίδες. Η ροσιγλιταζόνη σε 7 μεγαλακρικά περιστατικά δεν είχε αποτέλεσμα [5], ούτε σε 6 περιστατικά συνδρόμου Nelson [6]. Ισως οι δόσεις PPAR-γ που απαιτούνται να είναι σε τοξικά επίπεδα. Υπάρχουν δεδομένα από πειράματα in vitro όπου δόσεις PPAR-γ μικρότερες από τις αποτελεσματικές, ήταν εντελώς μη-δραστικές [7]. Μόνο σε ένα case report φάνηκε να μειώνει τις GH/IGF-I και να βελτιώνει τα μεγαλακρικά χαρακτηριστικά [8]. Τα μεμονομένα περιστατικά όμως στο θέμα αυτό πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό, γιατί τα σωματοτρόφα αδενώματα έχουν τη «συνήθεια» να νεκρώνονται κάποτε αυτόματα, χωρίς θορυβώδη συμπτωματολογία υποφυσεϊκής ανεπάρκειας, και να αυτοϊώνται.

Ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της αυξητικής (pegvisomant), είτε μόνος, είτε σε συνδυασμό με σωματοστατίνη, είναι αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση της με-

γαλακρίας, ιδίως όταν συνοδεύεται από ΣΔ. Ομως μιά παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων που παρατηρείται κατά την έναρξη της θεραπείας με pegvisomant, μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους διαβητικούς μεγαλακρικούς [9].

ΣΔ και διαγνωστικά κριτήρια μεγαλακρίας

Η καταστολή της αυξητικής μετά χορήγηση γλυκόζης είναι δοκιμασία επιλογής και το χρυσό στάνταρ σήμερα γιά τη διάγνωση και τον καθορισμό του ενεργού της μεγαλακρίας. Η δοκιμασία όμως έχει τους περιορισμούς της: δεν καταστέλλει την αυξητική όταν υπάρχει ΣΔ, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, νευρογενής ανορεξία και, κατά την ενήβωση.

Σε μή-μεγαλακρικούς διαβητικούς ασθενείς η στάθμη της GH είναι αυξημένη, κάποτε και της IGF-I, και ο άξονας GH/IGF-I διαταράσσεται σε κάθε περίπτωση αρρύθμιστου ΣΔ. Στους μεγαλακρικούς ασθενείς η IGF-I είναι απρόσφορα χαμηλή, όταν συνυπάρχει αρρύθμιστος ΣΔ [10] και ανεβαίνει στα φυσιολογικά μήνες μετά την αποτελεσματική θεραπεία τόσο του ΣΔ, όσο και της μεγαλακρίας [11]. Με βάση τα παραπάνω είναι φανερό ότι η συνύπαρξη ΣΔ και μεγαλακρίας κάνει δύσκολη τη χρήση των συμβατικών δεικτών γιά τη διάγνωση και την ενεργότητα του νοσήματος, η δε καμπύλη γλυκόζης δεν έχει την ίδια διαγνωστική αξία σαν κριτήριο γιά το ενεργό της νόσου, γιατί δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα [12]. Αλλωστε δεν είναι σωστό να χορηγείται γλυκόζη σε ασθενή με υπεργλυκαιμία νηστείας. Σ'αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιήσει κανείς -με επιφύλαξη- σαν κριτήριο ενεργότητας την στάθμη της GH επί υπεργλυκαιμίας.

Ενα γνωστό κέντρο αναφοράς γιά τη μεγαλακρία στην Ιταλία προτείνει γι'αυτές τις περιπτώσεις τη χρήση γαλανίνης. Το πεπτίδιο αυτό των 29 αμινοξέων δεν επηρρεάζει τη γλυκόζη. Φυσιολογικά προκαλεί αύξηση της GH, αλλά στους μεγαλακρικούς με ενεργό νόσημα προκαλεί, κατά το πλείστο, μείωσή της [13].

ΣΔ και σ. Cushing

Το σύνδρομο Cushing συνοδεύεται συχνά από δυσανεξία στη γλυκόζη (40~90%). Οφείλεται στην αυξημένη νεογλυκογένεση, στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από την αύξηση του σπλαγχνικού λίπους καί εν μέρει σε μείωση της έκκρισης ινσουλίνης. Κλινικός ΣΔ εκδηλώνεται στο 10~15% των περιπτώσεων, ιδίως σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ. Η κετοξέωση είναι σπάνια γιατί η ινσουλιναντοχή είναι που προεξάρχει και όχι η ινσουλινοπενία. Η υπερόσμωση όμως είναι πάντα πιθανή.

Δύο είναι τα καινούργια δεδομένα πάνω στη συνύπαρξη των δύο νοσημάτων. Πρώτο δεν φαίνεται να είναι τόσο σπάνια όσο παλαιότερα νομίζαμε –με βάση τη σπανιότητα του σ. Cushing και τη μεγάλη συχνότητα του ΣΔ2. Παλαιότερη μελέτη των Leibowitz et al. [14] βρήκε με τη χρήση του overnight τεστ με 1 mg DEX, που

αργότερα επιβεβαίωσε με μικρή (2 mg) και μεγάλη (8 mg) αναστολή, σ.Cushing στο 3.3% των ασθενών με αρρύθμιστο ΣΔ2 (HbA1c >9%). Τρία από τα τέσσερα περιστατικά με θετικό overnight test απεδείχθησαν σ.Cushing και οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι παρά την παχυσαρκία και την υπεργλυκαιμία η απλή αυτή δοκιμασία είναι επαρκής σαν τεστ προεπιλογής.

Δεύτερο δεδομένο είναι ότι η απορρύθμιση της γλυκόζης φαίνεται να προηγείται σημαντικά από τα εμφανέστερα κλινικά χαρ/κά του σ.Cushing (παχυσαρκία, υποκαλιαιμία κλπ), αρχίζοντας ακόμη από το υποκλινικό σύνδρομο. Σε νεότερη μελέτη από τη Γαλλία αναζητήθηκε σ.Cushing σε 200 συνεχόμενα περιστατικά αρρύθμιστου ΣΔ2 (HbA1c >8%), χωρίς άλλα χαρακτηριστικά υπερκορτιζολαιμίας. Προεπιλογή ήταν πάλι το overnight test με 1 mg DEX, αλλά με χαμηλό κατώφλιο ευαισθησίας -κορτιζόλη ορρού >60 nmol/L. Με τα πολύ συντηρητικά, τελικά κριτήρια των ερευνητών βρέθηκε 2% βέβαιωμένο σ.Cushing και ακόμη ένα 3.5% υποκλινικού συνδρόμου με ανεπαρκή καταστολή της ACTH και αδένωμα στο επινεφρίδιο 10~30 mm [15]. Πιό πρόσφατη εργασία με παρόμοιο πληθυσμό και μεθοδολογία βρήκε σε 100 συνεχή περιστατικά ένα μόνο με νόσο Cushing, που αποδείχθηκε μετά διασφηνοειδική υποφυσεκτομή [16].

Τα ευρήματα αυτών των μελετών είναι συμβατά και με τα δεδομένα εργασιών γιά τις παρενέργειες που εμφανίζει η συστηματική χορήγηση κορτιζόνης. Δόσεις στεροειδών που δεν καταστέλλουν την ACTH –αντιστοιχούν δηλαδή σε υποκλινικό σ.Cushing- σχεδόν διπλασιάζουν την πιθανότητα γιά εμφάνιση υπεργλυκαιμίας που απαιτεί φαρμακευτική αντιμετώπιση [17].

Συμπερασματικά κακή ρύθμιση του σακχάρου σε παχύσαρκο διαβητικό, ή, εμφάνιση ΣΔ χωρίς άλλη προφανή αιτία πρέπει να υποψιάζει γιά συνύπαρξη σ.Cushing, ακόμη κι αν λείπουν τα κλινικά χαρακτηριστικά του νοσήματος. Αν το overnight DEX τεστ με 1 mg είναι θετικό (κατώφλιο τα 2ng ή 56 nmol/L), η πιθανότητα να βρεθεί ο άξονας υποθαλαμο-υποφυσεο-επινεφριδιακός άξονας (ΥΥΕ), διαταραγμένος είναι περίπου 1/3 και πρέπει ν'ακολουθήσει το πληρέστερο πρωτόκολλο με μικρή αναστολή, κορτιζόλη ούρων και απεικονιστικά.

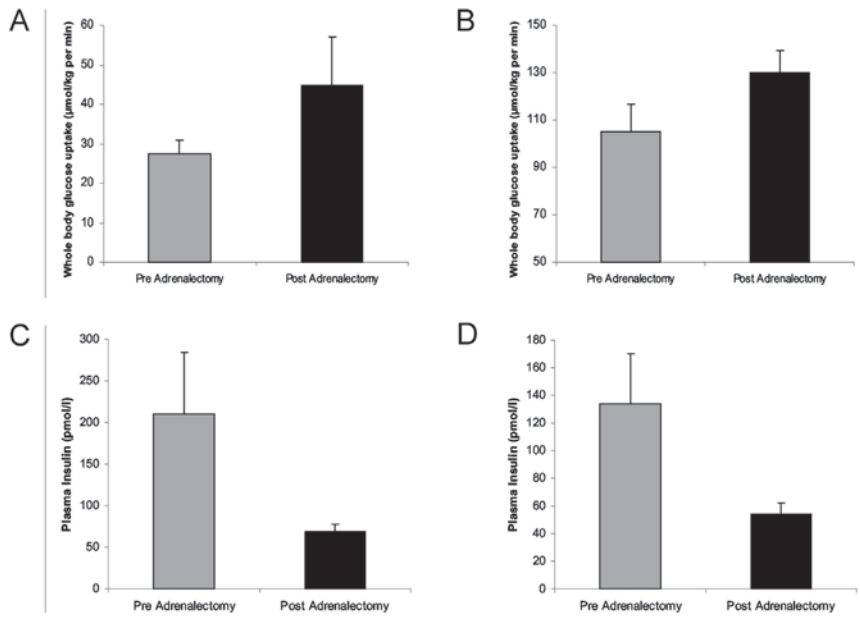
Η θεραπεία του ΣΔ όταν συνυπάρχει σ.Cushing ενδογενές ή ιατρογενές, δεν διαφέρει από εκείνη του ΣΔ2.

ΣΔ και φαιοχρωμοκύττωμα

Οι όγκοι που εκκρίνουν κατεχολαμίνες -φαιοχρωμοκύττωμα (Φ) και παραγαγγλιώματα- διαταράσσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης στο 25~75% των περιπτώσεων. Οι υψηλές συγκεντρώσεις κατεχολαμινών αναστέλλουν τα ινσουλινο-εκκριτικά ερεθίσματα μέσω α2-υποδοχέων των β-κυττάρων. Ο ερεθισμός των β-υποδοχέων αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης, αλλά και την ινσουλιναντοχή αυξάνοντας τη νεογλυκογένεση και τη γλυκογονόλυση [18]. Τελικά η ενδογενής υπερπαραγωγή όσο και η εξωγενής χορήγηση κατεχολαμινών έχουν διαβητογόνο αποτέλεσμα.

Το φαιοχρωμοκύττωμα δεν έχει συνήθως το μακρό προκλινικό στάδιο των αδενωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων. Η βιβλιογραφία πάντα έχει μεμονωμένα περιστατικά «σιωπηλών» φαιοχρωμοκυττωμάτων [19,20], η υπερπαραγωγή κατεχολαμινών όμως στο πλείστο των περιπτώσεων προκαλεί υπέρταση. Μπορεί η υπέρταση να είναι επεισοδιακή ή συνεχής, μπορεί να συνοδεύεται από την τριάδα της ταχυκαρδίας, κεφαλαλγίας και ιδρώτα ή όχι, είναι όμως σχεδόν πάντοτε παρούσα και συχνά συνοδεύεται από υποκλινικό ή κλινικό ΣΔ2. Η συνύπαρξη αυτή υπέρτασης και ΣΔ είναι επαρκής λόγος γιά να αναζητήσει κανείς το φαιοχρωμοκύττωμα.

Μετά την επιτυχή αφαίρεση του φαιοχρωμοκυττώματος η ινσουλιναντοχή που συνοδεύει διαβητικούς και μη ασθενείς υποχωρεί [21] (Εικόνα 5) και είναι πρακτικά όσοι είχαν κληρονομικό ιστορικό διαβήτη αυτοί που συνεχίζουν να χρειάζονται αντιδιαβητικά ή ινσουλίνη, κι αυτά όμως σε πολύ μειωμένες δόσεις.



Εικόνα 5. Μείωση της ινσουλιναντοχής μετά εκτομή φαιοχρωμοκυττώματος
A&C διαβητικοί. B&D μη-διαβητικοί. A&B Ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική αντλία. C&D ινσουλίνη νηστείας. Γκρίζα πριν, μαύρα μετά αδρεναλεκτομή. Όλες δείχνουν την στατιστικά σημαντικά μειωμένη ινσουλιναντοχή μετά την αφαίρεση του αδενώματος.
Διαμορφωμένο από: Wiesner, T. D. et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3632-3636

Καμμιά φορά υπογλυκαιμία μπορεί να παρουσιαστεί στους ασθενείς αυτούς ακόμη από τον προεγχειρητικό α- και β-αποκλεισμό. Εκεί χρειάζεται προσοχή και

τακτικός έλεγχος του σακχάρου γιατί η υπογλυκαιμία σε ασθενή με αδρενεργικό μπλόκ είναι ολιγο- ή ασυμπτωματική και μπορεί να εμφανισθεί κατ'ευθείαν με ψυχικά φαινόμενα και πολύ χαμηλά σάκχαρα.

Φάρμακα που προκαλούν ΣΔ

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα κυριότερα σκευάσματα που έχουν συνδεθεί με την πρόκληση υπεργλυκαιμίας και ΣΔ. Η σωματοστατίνη αναλύθηκε στο σχετικό κεφάλαιο της μεγαλακρίας.

Πίνακας 1.

Φάρμακα με διαβητογόνο δράση
Γλυκοκορτικοειδή
Σωματοστατίνη
Αντισυλληπτικά
Κυκλοσπορίνη και Ταρκόλιμους
Νικοτινικό οξύ
HIV-ανταγωνιστές πρωτεασών
Θειαζιδικά διουρητικά (>25 mg υδροχλωροθειαζίδης ή αναλόγου)
Αντι-ψυχωσικά σκευάσματα (κλοναζαπίνη κ.α)
GNRH αγωνιστές
Αλλα (β-αναστολείς, κλονιδίνη, αναστολείς Ca, πενταμιδίνη, αλκοόλ)

Κορτιζόλη και γλυκοκορτικοειδή

Οι παρενέργειες της κορτιζόνης, μεταξύ αυτών και ο ΣΔ εξαρτώνται από τρία στοιχεία: τη δόση, τη διάρκεια και την οδό χορήγησης.

Γιά το ρόλο της δόσης των κορτικοειδών ενδεικτική είναι μιά μεγάλη εργασία της Medicaid όπου υπολογίζει περίπου διπλάσιο τον κίνδυνο ΣΔ γιά ισοδύναμα υδροκορτιζόνης 1-39 mg/ημ, 3πλάσιο γιά 40-79 mg, 6πλάσιο γιά 80-119, και 10πλάσιο γιά >120 mg [17].

Ως προς τη διάρκεια, ακόμη και μικρές δόσεις κορτιζόνης αν παραταθούν αυξάνουν τον κίνδυνο παρενεργειών.

Η οδός χορήγησης έχει σημασία. Τα κορτικοειδή απορροφώνται από το δέρμα και τους βλεννογόνους και η χρόνια τέτοια χρήση τους έχει τους ίδιους κινδύνους με τη συστηματική χορήγηση. Η ενδαρθρική έγχυση κάνει παροδική υπερκορτιζολαιμία και διαταραχή της γλυκόζης. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή κατα 80~90% παραμένουν στο ρινοφάρυγγα και τελικά καταλήγουν στο πεπτικό. Στο πρώτο πέρασμα από το ήπαρ μετατρέπονται σε ανενεργά παράγωγα. Το 10~20% όμως μετά τον πνεύμονα καταλήγει στην κυκλοφορία (χωρίς «πρώτο πέρασμα»). Οταν

οι εισπνοές είναι καθημερινά πολλές (>750 μg φλουτικαζόνης προπιονικής) η υπερκορτιζολαιμία είναι επαρκής γιά να καταστείλει τον άξονα ΥΥΕ [22] και άρα, να προκαλέσει ολες τις παρενέργειες της συστηματικής χορήγησης, μεταξύ αυτών και ΣΔ2.

Κυκλοσπορίνη (ΚΚΣ) και Ταρκόλιμους (ΤΡΚ)

Πρόκειται γιά καινούργια ανοσοκατασταλτικά που αναστέλλουν την έκφραση των κυτταροκινών από το DNA των τ-λεμφοκυττάρων και ιδίως της ιντερλευκίνης 2 (IL-2). Χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με κορτικοειδή. Οι πρώτες εργασίες έφεραν το ΤΡΚ να κάνει πολύ συχνότερα υπεργλυκαιμία από την ΚΚΣ -31% και 12% αντίστοιχα [23]. Οι νεώτερες δίνουν περίπου τα ίδια ποσοστά, ιδιαίτερα όταν το ΤΡΚ δίδεται σε συνδυασμό.

Αντισυλληπτικά

Εξασκούν μείζονα δράση στα λιπίδια. Σαφής διαταραχή στη γλυκόζη έχει περιγραφεί με παλαιότερα σκευάσματα και ιδίως από το σκέλος του προγεσταγόνου [24]. Με τις μικρότερες δοσολογίες και τα σύγχρονα προγεσταγόνα οι διαταραχές στη γλυκόζη τείνουν να εξαλειφθούν και στα λιπίδια να αναστραφούν.

Βιβλιογραφία

(Οι αστερίσκοι στη συνιστώμενη βιβλιογραφία)

*1. Colao, A., et al., Impact of Somatostatin Analogs vs. Surgery on glucose metabolism in acromegaly: Results of a 5 years observational, open, prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 2008.
2. Steffin, B., et al., Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. Eur J Endocrinol, 2006. 155(1): p. 73-8.
3. Watanabe, A., et al., A case of secondary diabetes mellitus with acromegaly improved by pioglitazone. Diabet Med, 2004. 21(9): p. 1049-50.
4. Heaney, A.P., M. Fernando, and S. Melmed, PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. J Clin Invest, 2003. 111(9): p. 1381-8.
5. Bastemir, M., F. Akin, and G.F. Yaylali, The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in patients with acromegaly. Neuroendocrinology, 2007. 86(2): p. 119-23.
6. Munir, A., et al., Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(5): p. 1758-63.
7. Emery, M.N., et al., PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65(3): p. 389-95.
8. Gradiser, M., M. Matovinovic, and M. Vrkljan, Decrease in growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus a patient with acromegaly. Croat Med J, 2007. 48(1): p.

87-91.
*9. Neggers, S.J., et al., Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(12): p. 4598-601.
10. Lim, D.J., et al., Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-1 levels under poorly controlled glycemia. Endocr J, 2007. 54(4): p. 537-41.
11. Arihara, Z., et al., Acromegaly with normal IGF-1 levels probably due to poorly controlled diabetes mellitus. Tohoku J Exp Med, 2008. 216(4): p. 325-9.
**12. Giustina, A., et al., Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(2): p. 526-9.
*13. Mazziotti, G., et al., Biochemical evaluation of patients with active acromegaly and type 2 diabetes mellitus: efficacy and safety of the galanin test. Neuroendocrinology, 2008. 88(4): p. 299-304.
**14. Leibowitz, G., et al., Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 44(6): p. 717-22.
*15. Catargi, B., et al., Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(12): p. 5808-13.
**16. Reimondo, G., et al., Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 67(2): p. 225-9.
*17. Gurwitz, J.H., et al., Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. Arch Intern Med, 1994. 154(1): p. 97-101.
*18. Deibert, D.C. and R.A. DeFronzo, Epinephrine-induced insulin resistance in man. J Clin Invest, 1980. 65(3): p. 717-21.
19. Murao, K., et al., A case of pheochromocytoma complicated with slowly progressive type 1 diabetes mellitus and chronic thyroiditis. Endocrine, 2007. 32(3): p. 350-3.
20. Yamashita, S., et al., Occult extraadrenal pheochromocytoma treated as diabetes mellitus. Am J Med Sci, 1997. 314(4): p. 276-8.
21. Wiesner, T.D., et al., Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(8): p. 3632-6.
22. Lipworth, B.J., Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med, 1999. 159(9): p. 941-55.
23. Weir, M.R. and J.C. Fink, Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Am J Kidney Dis, 1999. 34(1): p. 1-13.
24. Krauss, R.M. and R.T. Burkman, Jr., The metabolic impact of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol, 1992. 167(4 Pt 2): p. 1177-84.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποιά ενδοκρινοπάθεια είναι πιθανώτερη σε ασθενή με υπέρταση, ΣΔ και βρογχοκήλη
   α) Φαιοχρωμικύττωμα
   β) Σ.Cushing
   γ) Μεγαλακρία

2. Οταν χορηγείται σωματοστατίνη στη μεγαλακρία, ποιά η άμεση και απώτερη επίδραση στον συνυπάρχοντα ΣΔ σε θεραπεία με ινσουλίνη;
   α) Αρχικά βελτίωση και αργότερα επιδείνωση
   β) Αρχικά επιδείνωση και αργότερα βελτίωση
   γ) Συνεχής βελτίωση
   δ) Συνεχής επιδείνωση
   ε) Καμμία μεταβολή

3. Σε ποιές καταστάσεις η δοκιμασία καταστολής της αυξητικής με γλυκόζη δίνει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα;
   α) Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια
   β) Νευρογενής ανορεξία και ενήβωση
   γ) Αναιμία και παχυσαρκία
   δ) Σακχ.διαβήτης
   ε) Α & Β & Γ
   ζ) Α & Β & Δ

4. Στη συνύπαρξη Cushing και σακχαρώδη διαβήτη ένα από τα παρακάτω είναι σωστό:
   α) Η συνύπαρξη είναι σπανιώτερη από 1/1000
   β) Ο ΣΔ έχει σαν βάση την ινσουλιναντοχή
   γ) Το υποκλινικό σύνδρομο Cushing δεν προκαλεί ΣΔ
   δ) Η μικρή αναστολή με 2 mg DEX είναι η προτιμώμενη πρώτη δοκιμασία)

5. Σε ποιές περιπτώσεις το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να κάνει υπογλυκαιμία;
   α) Μετά την επιτυχή αφαίρεσή του
   β) Κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού αποκλεισμού αν ο ασθενής παίρνει μετφορμίνη
   γ) Κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού αποκλεισμού αν ο ασθενής παίρνει γλιμεπιρίδη
   δ) Α & Β
   ε) Α & Γ

6. Πότε τα κορτικοστεροειδή είναι πιθανότερο να οδηγήσουν σε χρόνιες επιπλοκές;
   α) Μεγάλη δοσολογία γιά μακρό διάστημα
   β) Καταστολή του άξονα ΥΥΕ
   γ) Εισπνεόμενα σε μεγάλες καθημερινές δόσεις
   δ) Α & Β & Γ
   ε) Α & Γ

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά