

Ανασκόπηση

Δευτεροπαθείς μορφές σακχαρώδους διαβήτη

Περίληψη

Φ.Κ. Χαρσούλης

Ο δευτεροπαθής διαβήτης εμφανίζεται σε ορισμένες ενδοκρινικές παθήσεις κατά τις οποίες υπάρχει υπερέκκριση αντιρροπιστικών της ινσουλίνης ορμονών, σε παγκρεατικές παθήσεις, μετά λήψη ορισμένων φαρμάκων καθώς και σε συνδυασμό με μεγάλο αριθμό γενετικών συνδρόμων. Από τις ενδοκρινικές παθήσεις, στη μεγαλακρία, η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης ανταγωνίζεται την περιφερική δράση της ινσουλίνης, ενώ στο σύνδρομο Cushing τα γλυκοκορτικοστεροειδή αυξάνουν τη γλυκογονόλυση και τη νεογλυκονεογένεση ενώ ανταγωνίζονται περιφερικά την ινσουλίνη. Η υπερέκκριση γλουκαγόνου και κατεχολαμινών, στο γλουκαγόνομα και στο φαιοχρωμοκύτωμα αντίστοιχα, αυξάνουν τη γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση, ενώ ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης. Η διόρθωση της κυρίας ενδοκρινόπαθειας κατά κανόνα βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη. Ο παγκρεατικός διαβήτης προκαλείται μέσω μεγάλης ελάττωσης έκκρισης της ινσουλίνης και του γλουκαγόνου, γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δυσχερή την καλή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος, με εμφάνιση πολλών επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η αντιμετώπιση του διαβήτη επιπίπτει στο πλαίσιο της γενικότερης αντιμετώπισης της παγκρεατικής πάθησης. Από τα φάρμακα που επηρεάζουν την ανοχή γλυκόζης αναφέρονται η φεντοϊνή και η πενταμιδίνη (ελάττωση έκκρισης ινσουλίνης) τα διουρητικά της θειαζίδης και της αγκύλης (ελάττωση έκκρισης ινσουλίνης), τα γλυκοκορτικοειδή (ελάττωση δράσης ινσουλίνης) και οι β-αδρενεργοί αποκλειστές (ελάττωση έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης).

Ορισμός

Η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων παρατηρείται σε ποικιλία καταστάσεων, εκτός από τις πρωτοπαθείς μορφές του σακχαρώδους διαβήτη και καλείται δευτεροπαθής διαβήτης. Σε πολλές περιπτώσεις η διάκριση μεταξύ της ταυτόχρονης εμφάνισης πρωτοπαθούς σακχαρώδους διαβήτη και του διαβήτη που είναι δευτεροπαθής μιας άλλης νόσου δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα διότι δεν υπάρχουν γνωστοί γενετικοί δείκτες για τον πρωτοπαθή σακχαρώδη διαβήτη. Εντούτοις ο δευτεροπαθής διαβήτης αποτελεί πραγματική κλινική οντότητα δεδομένου ότι σε πολλές περιπτώσεις η διόρθωση της κυρίας νόσου αποκαθιστά το φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης.

Β' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Αίτια

Ο δευτεροπαθής διαβήτης μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδυασμό με ενδοκρινικές ή μη ενδοκρινικές διαταραχές (Πίν. 1,2,3). Οι πιο συχνές ενδοκρινικές παθήσεις που συνοδεύονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης οφείλονται σε υπερπαραγωγή αντιρροπιστικών ορμονών, όπως η αυξητική ορμόνη, το γλουκαγόνο, η κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες. Στις παθήσεις αυτές ο δευτεροπαθής διαβήτης συνήθως αναστρέφεται με την επιτυχή θεραπεία της κύριας νόσου και χαρακτηρίζεται από την απουσία κέτωσης και τη διατήρηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Ο δευτεροπαθής διαβήτης που προκαλείται από ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης είναι λιγότερο συνήθης και παρατηρείται κυρίως στο φαιοχρωμοκύτωμα και στα πλαίσια της αυτοάνοσης πολυενδοκρινολογίας, οπότε μπορεί να συνοδεύεται από κέτωση.

Οι μη ενδοκρινικές καταστάσεις που συνοδεύονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης εμπίπτουν σε τρεις γενικές κατηγορίες. Πρώτον, διάφορες παθολογικές οντότητες του παγκρέατος παραβιάζουν την έκκριση της ινσουλίνης και του γλουκαγόνου με αποτέλεσμα την εμφάνιση κετοοξέωσης (Πίν. 1). Στην ομάδα αυτή υπάγονται η χρόνια παγκρεατίτις, η παγκρεατεκτομή, η αιμοχρωμάτωση και ο τροπικός διαβήτης. Μια δεύτερη μεγάλη ομάδα περιλαμβάνει το διαβήτη που προκαλείται από φάρμακα, με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή ελαττωμένα (π.χ. φενυτοΐνη, πενταμιδίνη (Πίν. 2)). Στην τελευταία ομάδα περιλαμβάνονται γενετικά

Πίνακας 1. Αίτια Δευτεροπαθούς Διαβήτη**Ενδοκρινικές παθήσεις**

Μεγαλακρία
Σύνδρομο Cushing
Γλουκαγόνομα
Φαιοχρωμοκύτωμα
Υπερθυρεοειδισμός
Καρκινοειδές σύνδρομο
Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
Υπερπρολακτιναιμία
Αυτοάνοσα πολυενδοκρινικά σύνδρομα

Παγκρεατικές παθήσεις

Παγκρεατεκτομή
Παγκρεατίτις: οξεία και χρόνια
Τροπικός διαβήτης
Αιμοχρωμάτωση

Πίνακας 2. Διαβητογόνοι φαρμακολογικοί παράγοντες**Φάρμακα που ελαττώνουν την έκκριση ινσουλίνης**

Αντιεπιληπτικά: Φενυτοΐνη
Ανθελμινθικά: Πενταμιδίνη
Διουρητικά: Θειαζίδες-Φουροσεμίδη-Εθακρυνικό οξύ
Κατιόντα: Βάριο-Κάδμιο-Λίθιο-Κάλιο-Ψευδάργυρος
Ορμόνες: Σωματοστατίνη
Εντομοκτόνα: DDT-Φθοριούχα-Πυριμινίλη (Vacor)

Αντινεοπλαστικά: L-ασπαραγινάση-Μιθραμυκίνη

Φάρμακα που ελαττώνουν τη δράση της ινσουλίνης
Ορμόνες: Γλουκαγόνο - Γλυκοκορτικοστεροειδή-Αυξητική ορμόνη-Ασβέστιο

Φάρμακα που ελαττώνουν την έκκριση και δράση της ινσουλίνης

Αδρενεργικοί ουσίες: Αδρεναλίνη-Νοραδρεναλίνη
Αντιυπερτασικά: Κλονιδίνη-Διαζοξιδή-Πραζοσίνη
Ουσίες αποκλειστές: διαύλων ασβεστίου - β-αποκλειστές, ισταμινεργικοί
Ψυχοφαρμακολογικά: Βενζοδιαζεπίνες-Εθανόλη-Οπιούχα
Φενοθειαζίνες

Πίνακας 3. Γενετικά σύνδρομα που συνοδεύονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης

Οξεία διαλείπουσα πορφυρία
Σύνδρομο Alström (παχυσαρκία, κώφωση, αμφιπάθεια pigmentosa)
Αταξία-τηλεαγγειεκτασία
Σύνδρομο Cockayne
Κυστική ίνωση
Αταξία Friedreich
Νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου I
Σύνδρομο Herrmann
Χορεία Huntington
Μεμονωμένη ανεπαρκής έκκριση αυξητικής ορμόνης
Σύνδρομο Klinfelter
Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl
Λεπρεχωνισμός
Λιποατροφικός διαβήτης
Νόσος Machado
Μυοτονική δυστροφία
Πανυποφυσιακός νανισμός
Σύνδρομο Prader-Willi
Τρισωμία 21
Σύνδρομο Werner
Σύνδρομο Wolfram

σύνδρομα, παθήσεις που προσβάλλουν την ηπατική ή νεφρική λειτουργία, τους ηλεκτρολύτες του ορού ή τη μυϊκή λειτουργία και προκαλούν παθολογική ανοχή γλυκόζης (Πίν. 3).

Διαβήτη ενδοκρινικών διαταραχών

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν παθολογική ανοχή γλυκόζης σε καταστάσεις υπερπαραγωγής ορμονών συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Μεγαλακρία

Η νόσος προκαλείται από υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone, GH) συνήθως από αδένωμα της πρόσθιας υπόφυσης και σπανιότερα από υπερέκκριση της εκλυτικής ορμόνης της GH από νεοπλασματικά κύτταρα κάποιου νευροενδοκρινικού όγκου.

Μεταβολικές επιδράσεις – Κλινική εικόνα διαβήτη

Η αυξητική ορμόνη ασκεί πολλαπλές επιδράσεις στην αύξηση των κυττάρων και στον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Οι πρώτες ασκούνται κυρίως μέσω της ενδιάμεσης ορμόνης, του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης ή σωματομεδίνης C, που παράγεται στο ήπαρ και οι δεύτερες άμεσα από την ίδια την GH. Η σημασία των φυσιολογικών επιπέδων GH στην αύξηση των παιδιών είναι γνωστή, αλλά ο ακριβής ρόλος στους ενήλικες είναι ασαφής. Τα επίπεδα της είναι αυξημένα κατά τη νηστεία και κατά την υπογλυκαιμία μετά χορήγηση ινσουλίνης¹. Τα φυσιολογικά επίπεδα της GH προκαλούν λιπόλυση και κετοναίμια αλλά οι δράσεις αυτές αντιρροπούνται από τα φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης. Ασκεί επίσης άμεση επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης

και γλουκαγόνου που δεν ασκείται από τη σωματομεδίνη-C².

Αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης μπορούν να προκαλέσουν ελάττωση της δέσμευσης της ινσουλίνης στους υποδοχείς των οργάνων-στόχων και να προκαλέσουν ελάττωση της μεταφοράς της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα. Τα αποτελέσματα είναι η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Η δράση αυτή της GH καλείται διαβητογόνος. Σε αντίθεση με τα αυξημένα επίπεδα η χορήγηση GH σε υποφουσεκτομηθέντα ζώα, μοιάζει πολύ με της ινσουλίνης. Στο ήπαρ και στους μυς αυξάνει την πρόσληψη αμινοξέων και την ενσωμάτωσή τους σε πρωτεΐνη, ενώ στους μυς και στο λιπώδη ιστό διεγείρει την πρόσληψη και κατανάλωση της γλυκόζης. Με εξαίρεση τη δράση της στην πρωτεϊνοσύνθεση, οι ινσουλινικές δράσεις της GH διαρκούν ολίγες ώρες. Η επίδραση της GH στην έκκριση της ινσουλίνης είναι διφασική. Κατά την εξωγενή χορήγηση, κατά τα πρώτα πέντε λεπτά, επέρχεται αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, ενώ κατά τις επόμενες 1-5 ώρες επέρχεται αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης και αύξηση της γλυκόζης του αίματος. Σε χρόνια υπερέκκριση της ορμόνης όπως στη μεγαλακρία, η ανταγωνιστική δράση προς την ινσουλίνη, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, εφόσον υπάρχει γενετική προδιάθεση του ατόμου³.

Κλινική εικόνα σακχαρώδους διαβήτη

Περίπου 60% των μεγαλακρικών ασθενών παρουσιάζουν παθολογική ανοχή γλυκόζης, ενώ από τους υπολοίπους με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης περίπου 20% παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ορού. Η παθολογική ανοχή γλυκόζης και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζουν την πλειονότητα των ασθενών, ενώ ένα

Πίνακας 4. Μηχανισμοί δυσανεξίας γλυκόζης σε υπερπαραγωγή ορμονών

Ενδοκρινοπάθεια	Ορμόνη	Παραγωγή γλυκόζης		Κατανάλωση γλυκόζης	
		Γλυκογονόλυση	Γλυκονογένεση	Έκκριση ινσουλίνης	Δράση
Μεγαλακρία	GH	--	--	--	+
Σ.Cushing	Γλυκο/δή	+	+	--	+
Γλουκαγόνωμα	Γλουκαγόνο	+	+	+	--
Φαιο-	Κατεχολαμίνες	+	+	+	--
Υπερθ/σμός	T ₃ , T ₄	+	+	+	?
Αλδοστερ/σμος	Αλδο-	--	--	+	--
Καρκινοειδές	Σεροτονίνη	--	--	+	--
Προλακτινωμα	Προλακτίνη	--	--	--	+

μικρό ποσοστό παρουσιάζει ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης, αγνώστου αιτιολογίας⁴.

Μετά την επιτυχή χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος της υπόφυσης η παθολογική ανοχή γλυκόζης αποκαθίσταται, ενώ στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών η παθολογική έκκριση της ινσουλίνης διατηρείται έως και 2 χρόνια μετά την εγχείρηση παρά τις φυσιολογικές τιμές γλυκόζης, GH και σωματομεδίνης C. Είναι άγνωστο αν η υπερινσουλιναιμία αυτή είναι δευτεροπαθής σε αύξηση της μάζας των β-κυττάρων ή της απάντησης σε μια μικρή υπερέκκριση της GH από το αδένωμα λόγω ατελούς αφαίρεσης ή υποτροπής, ή σε ελαττωμένη περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Σύνδρομο Cushing

Το σύνδρομο Cushing προκαλείται από χρόνια αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών στο πλάσμα, που προκαλείται από εξωγενή λήψη ή υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων από υπερέκκριση της ACTH είτε από αδένωμα της προσθίας υπόφυσης είτε από νευροενδοκρινικό όγκο ως παρανεοπλασματική εκδήλωση, και από αδένωμα του φλοιού των επινεφριδίων που παράγει κορτιζόλη.

Μεταβολικές επιδράσεις γλυκοκορτικοειδών

Τα γλυκοκορτικοστεροειδή συμβάλλουν στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης αίματος, προάγοντας την παραγωγή αμινοξέων από τους μυς και ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λίπος καθώς και τη χρησιμοποίησή τους ως προδρόμων ουσιών για γλυκονεογένεση, στο ήπαρ και στους νεφρούς⁷.

Η κορτιζόλη επάγει άμεσα τα ένζυμα τα οποία υπεισέρχονται στη γλυκονεογένεση. Σε υγιή άτομα όπου η έκκριση της ινσουλίνης διατηρείται φυσιολογική, οι επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών δεν είναι εμφανείς διότι η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης, αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση και αναστέλλει τη λιπόλυση και την απελευθέρωση των αμινοξέων. Η απώλεια της ανοχής γλυκόζης στον υπερκορτιζολισμό συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και ελαττωμένη περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης παρά τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης⁵. Επομένως το τελικό αποτέλεσμα της περισσειάς γλυκοκορτικοστεροειδών στην ανοχή υδατανθράκων εξαρτάται από την εκάστοτε ισορροπία της παραγωγής και κατανάλωσης γλυκόζης αφενός και της υπερινσουλιναιμίας και αντίστασης στην

ινσουλίνη αφετέρου.

Οι μηχανισμοί οι οποίοι υπεισέρχονται στην ελαττωμένη περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης και αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πολλοί. Συγκλίνουσες πειραματικές ενδείξεις συνηγορούν ότι υπάρχει ελάττωση της δεσμευτικής ικανότητας της ινσουλίνης στους υποδοχείς των ηπατοκυττάρων και λιποκυττάρων, καθώς και μετασυναπτική μεταβολή της ενδοκυττάριας μεταφοράς γλυκόζης με τη δράση της ινσουλίνης⁶.

Κλινική εικόνα σακχαρώδους διαβήτη

Υπεργλυκαιμία νηστείας παρατηρείται μόνο σε 5% των ασθενών με σύνδρομο Cushing, ενώ αντίσταση στην υπερινσουλιναιμία, νηστείας και μετά διέγερση, παρατηρείται σε 90% των ασθενών⁷. Η υπερινσουλιναιμία είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα⁸. Δεν υπάρχει όμως κανένας αξιόπιστος τρόπος με τον οποίο μπορεί να προβλεφθεί η ανάπτυξη διαβήτη σε άτομα που πρόκειται να πάρουν γλυκοκορτικοστεροειδή. Η ανάπτυξη διαβήτη σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση και παίρνουν γλυκοκορτικοειδή βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ηλικία, το βάρος σώματος, τη δόση των γλυκοκορτικοειδών και το θετικό οικογενές ιστορικό διαβήτη⁹. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που προκαλείται από υπερκορτιζολισμό, ενδογενή ή εξωγενή, έχουν την τάση να αναπτύσσουν υπερωσμωτισμό μη κετωτικό κώμα.

Γλουκαγόνομα

Είναι εξαιρετικά σπάνιοι κακοήθεις όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος που εκκρίνουν γλουκαγόνο και προκαλούν κλινική εικόνα η οποία χαρακτηρίζεται από νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα, νορμοχρωμική νορμοκυτταρική αναιμία, στοματίτιδα, απώλεια βάρους, και δυσανεξία γλυκόζης.

Μεταβολικές επιδράσεις γλουκαγόνου

Το κύριο όργανο στόχος του γλουκαγόνου είναι το ήπαρ, όπου αυξάνει τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση, δρώντας σε υποδοχείς που ενεργοποιούν το κυκλικό μονοαδενοσινοτριφωσφορικό (cAMP)¹⁰. Το γλουκαγόνο δρα επίσης στους μυς, όπου προάγει την παραγωγή αμινοξέων και ελευθέρων λιπαρών οξέων, που χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ουσίες της γλυκονεογένεσης. Με τον τρόπο αυτό το γλουκαγόνο βοηθά

τη διατήρηση της γλυκόζης του πλάσματος στη νηστεία και μετά τη λήψη γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνες¹¹. Εκτός τούτων, το γλουκαγόνο είναι ισχυρό ερέθισμα έκκρισης των κατεχολαμινών, η δράση των οποίων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι ανάλογη. Η ινσουλίνη ανταγωνίζεται αυτές τις καταβολικές επιδράσεις του γλουκαγόνου στους μυς και στο λίπος.

Σε ασθενείς με γλουκαγόνομα, τα επίπεδα του γλουκαγόνου πλάσματος είναι αυξημένα (900-7600 pg/ml, φ.τ. 100-200 pg/ml) και προκαλούν υπεργλυκαιμία, οφειλομένη στην αυξημένη γλυκογονόλυση και γλυκονογένεση στο ήπαρ. Σε αντίθεση όμως με την περίσσεια κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης δεν υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, αλλά απλώς αυξημένη παραγωγή γλυκόζης. Εάν η κατανάλωση της γλυκόζης παρέμενε φυσιολογική, το άτομο δεν θα παρουσίαζε υπεργλυκαιμία. Ως εκ τούτου, δεδομένου ότι δεν υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, πρέπει να υπάρχει ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης είτε με παρακρινική επίδραση του γλουκαγόνου είτε μέσω αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης με α-αδρενεργό δράση στους υποδοχείς¹².

Κλινική εικόνα Σ.Δ.

Πρακτικώς όλοι οι ασθενείς με γλουκαγόνομα παρουσιάζουν παθολογική ανοχή γλυκόζης. Τα αυξημένα επίπεδα γλουκαγόνου ενέχονται στην παθογένεση της χαρακτηριστικής δερματικής βλάβης. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται όχι μόνο με τα αυξημένα επίπεδα αλλά και με τη βιοχημική ανάλυση του κυκλοφορούντος γλουκαγόνου. Το γλουκαγόνο που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποτελείται από το αμιγώς παγκρεατικό γλουκαγόνο μοριακού βάρους 3500 daltons και άλλα πεπτίδια μοριακού βάρους 40.000, 9.000 και 2.000 daltons. Στους ασθενείς με γλουκαγόνομα κυκλοφορεί κυρίως η μορφή με μοριακό βάρος 3.500 daltons. Η επιτυχής χειρουργική αφαίρεση του όγκου επιφέρει ίαση του διαβήτη¹³.

Φαιοχρωμοκύτωμα

Τα φαιοχρωμοκυτώματα είναι όγκοι που παρατηρούνται σε 90% των περιπτώσεων στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, ενώ τα υπόλοιπα απαντούν κατά μήκος της κοιλιακής αορτής, στο όργανο του Zuckerkandl, στην ουροδόχο κύστη και στο μεσαύλιο. Οι όγκοι παράγουν συνεχώς ή

διαλειπόντως αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη.

Μεταβολικές επιδράσεις κατεχολαμινών

Πολλές από τις επιδράσεις των κατεχολαμινών στον ενδιάμεσο μεταβολισμό είναι αντίθετες με αυτές της ινσουλίνης. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις αδρεναλίνης διεγείρουν τη γλυκογονόλυση στους μυς, τη λιπόλυση των λιποκυττάρων, και την ηπατική γλυκονογένεση και γλυκογονόλυση, με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής γλυκόζης¹⁴. Επιπλέον τούτων διεγείρουν την έκκριση του γλουκαγόνου.

Παθολογικώς αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών ελαττώνουν κυρίως την έκκριση ινσουλίνης και σε μικρότερο βαθμό την περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης. Η ανασταλτική αυτή επίδραση της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης αίρεται από τον α-αδρενεργό αποκλειστή, φεντολαμίνη. Αντίθετα η έκκριση της ινσουλίνης διεγείρεται από τις β-αδρενεργές επιδράσεις των κατεχολαμινών. Οι επιδράσεις των κατεχολαμινών στο ήπαρ, μύες, και λίπος ασκούνται κυρίως από τους β-αδρενεργούς υποδοχείς, μέσω του κυκλικού AMP. Οι α-αδρενεργοί υποδοχείς προκαλούν την ηπατική γλυκογονόλυση. Φαίνεται ότι οι περισσότερες επιδράσεις των κατεχολαμινών στην παραγωγή γλυκόζης ασκούνται από την αδρεναλίνη. Οι επιδράσεις των κατεχολαμινών στην έκκριση της ινσουλίνης ασκούνται μέσω των α₂ και β₂ υποδοχέων¹⁵.

Κλινική εικόνα Σ.Δ.

Η παθολογική ανοχή γλυκόζης περιγράφηκε σε 25 έως 75% των ασθενών, ενώ κατά κανόνα η γλυκόζη πλάσματος νηστείας είναι φυσιολογική. Η παθολογική ανοχή γλυκόζης συνοδεύεται από ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Κετοοξέωση δεν παρατηρείται. Η επιτυχής χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποκαθιστά την ομοιόσταση της γλυκόζης, κατά τις επόμενες 4 εβδομάδες μετά την εγχείρηση.

Άλλες ενδοκρινικές διαταραχές

Ο υπερθυρεοειδισμός, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, το προλακτινώμα και το καρκινοειδές μπορούν να προκαλέσουν ελαφρά παθολογική ανοχή γλυκόζης, η οποία κατά κανόνα δεν χρειάζεται θεραπεία, η δε περιγραφή τους εκφεύγει των ορίων του παρόντος.

Παγκρεατικός διαβήτης

Ο παγκρεατικός διαβήτης αναπτύσσεται μετά καταστροφή του παγκρέατος από επίκτητη πάθηση, η οποία προσβάλλει την εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα του. Παρά το ότι είναι σπάνια μορφή διαβήτη εντούτοις η περιγραφή του αξίζει να αναφερθεί αφενός διότι σε ορισμένες περιοχές της γης είναι σχετικά συχνή αιτία διαβήτη αφετέρου διότι παρουσιάζει ορισμένα ειδικά ορμονικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά, κυριότερο των οποίων είναι η αστάθεια στην αντιδιαβητική θεραπεία. Τέλος ο παγκρεατικός διαβήτης παριστάνει ένα πρότυπο χρόνιας υπεργλυκαιμίας που δεν σχετίζεται με γενετικούς και κληρονομικούς χαρακτήρες. Ως εκ τούτου η εκτίμηση της συχνότητας και της εξέλιξης των επιπλοκών σε ασθενείς με δευτεροπαθή διαβήτη δίνει πληροφορίες για τη μεταβολική θεωρία της παθογένεσης των διαβητικών επιπλοκών. Σε αντίθεση με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και II ο παγκρεατικός διαβήτης χαρακτηρίζεται από συνδυασμένη έλλειψη ινσουλίνης και γλουκαγόνου, γεγονός που επιτρέπει την κατανόηση του ρόλου του γλουκαγόνου στην παθογένεση των μεταβολικών διαταραχών του σακχαρώδη διαβήτη.

Παγκρεατεκτομή

Κλινική εικόνα

Η πρώτη παρατήρηση ότι η παγκρεατεκτομή προκαλεί σακχαρώδη διαβήτη έγινε το 1889 από τον Minkowski⁶. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης και η θεραπευτική χορήγηση της κατά τα τελευταία 70 χρόνια επέτρεψε την ευρεία εφαρμογή της παγκρεατεκτομής η οποία σήμερα διενεργείται σε νεοπλάσματα και κύστες του παγκρέατος καθώς και σε υποτροπιάζοντα χρόνια παγκρεατίτιδα. Η ανεπάρκεια της εξωκρινούς και ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος προκλήεται, όταν αφαιρεθεί ή καταστραφεί περισσότερο από 75% του παρεγχύματος. Οι μέσες ημερήσιες ανάγκες της ινσουλίνης είναι λιγότερες σε παγκρεατεκτομηθέντες διαβητικούς από τους αντίστοιχους διαβητικούς τύπου I⁶. Η συχνότητα της κετοοξέωσης είναι μικρή αλλά οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας (Πίν. 5).

Παθοφυσιολογία

Κύριο χαρακτηριστικό είναι η έλλειψη της ινσουλίνης η οποία είναι συνάρτηση της αφαιρέσεως ποσότητας παγκρέατος. Συγχρόνως συνυπάρχει και έλλειψη του παγκρεατικού γλουκαγόνου.

Πίνακας 5. Κλινικές διαφορές ΣΔ-I - παγκρεατικής νόσου

	Παγκρεατικός διαβήτης	ΣΔ-I
Γλυκαιμική αστάθεια	+++	++
Απαιτήσεις σε ινσουλίνη	+	+++
Υπογλυκαιμία	+++	++
Κετοοξέωση	+	+++
Αγγειακές επιπλοκές	+	+++

Εντούτοις διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα γλουκαγόνου στο πλάσμα, τα οποία όμως δεν μεταβάλλονται μετά από δοκιμασίες διέγερσης ή καταστολής¹⁷. Οι παρατηρήσεις έδειξαν ότι απουσιάζει πλήρως από το πλάσμα το παγκρεατικό γλουκαγόνου, μοριακού βάρους 3500-Da, ενώ κυκλοφορούν πολυπεπτίδια του εντερικού γλουκαγόνου. Τα ελαττωμένα επίπεδα του παγκρεατικού γλουκαγόνου είναι υπεύθυνα για τη σχετική αντίσταση εμφάνισης κετοοξέωσης καθώς και για την αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Οι παγκρεατεκτομηθέντες ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη τάση για επεισόδια υπογλυκαιμίας, γεγονός που κατατάσσει αυτήν την ομάδα των διαταραχών στην κατηγορία του «εύθραυστου» διαβήτη. Η έλλειψη του γλουκαγόνου προκαλεί καθυστέρηση ανάνηψης από την υπογλυκαιμία μετά χορήγηση ινσουλίνης. Στις περιπτώσεις αυτές η αποκατάσταση της γλυκόζης εξαρτάται από την έκκριση των κατεχολαμινών. Οι ασθενείς με ολική παγκρεατεκτομή όμως παρουσιάζουν επιπλέον μικρή και επιβραδυνόμενη έκκριση αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Η συνδυασμένη έλλειψη γλουκαγόνου και αδρεναλίνης είναι υπεύθυνα για την καθυστέρηση ή αδυναμία ανάνηψης των επιπέδων γλυκόζης μετά από υπογλυκαιμία (Πίν. 6).

Παγκρεατίτις

Κλινική εικόνα Σ.Δ.

Η παθολογική ανοχή γλυκόζης αποτελεί τμήμα της κλινικής εικόνας της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Η υπεργλυκαιμία και η γλυκοζουρία στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι παροδικές αν και ενίοτε σοβαρές και συνήθως υποχωρούν σε 3-6 εβδομάδες. Σε 3-5% των ασθενών οι διαταραχές αυτές παραμένουν μονίμως¹⁹. Η χρο-

Πίνακας 6. Μεταβολικές διαταραχές ΣΔ-Ι - παγκρεατικής νόσου

	Παγκρεατικός διαβήτης	ΣΔ-Ι
Έκκριση ινσουλίνης	↓	↓
Έκκριση γλουκαγόνου	↓	↑
Ηπατική παραγωγή γλυκόζης	↓	↑
Αμινοξέα γλυκονογένεσης	↑	↓
Γαλακτικό/Πυρουβικό	↓	↕
Κετονικά σώματα	↓	↑
Ευαισθησία σε ινσουλίνη	↕	↓

νία παγκρεατίτις χαρακτηρίζεται από τη συνεχιζόμενη καταστροφή του παγκρέατος, η οποία εμμένει ακόμη και μετά την απομάκρυνση της κυρίαρχης αιτίας. Οι διάφορες μορφές παγκρεατίτιδος έχουν διαφορετική επίπτωση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η χρόνια ιδιοπαθής και αλκοολική παγκρεατίτις έχουν μικρότερη συχνότητα διαβήτη από τη λιθιασική παγκρεατίτιδα. Υπολογίζεται ότι στις χώρες του δυτικού ημισφαιρίου της γης, 60-70% των ασθενών με λιθιασική παγκρεατίτιδα εκδηλώνουν σακχαρώδη διαβήτη, 20% έχουν παθολογική ανοχή γλυκόζης και επιπλέον 5-8% έχουν ανωμαλίες έκκρισης ινσουλίνης. Μικρότερα ποσοστά εμφανίζουν ασθενείς χωρίς παγκρεατική λιθίαση¹⁸.

Παθοφυσιολογία

Η χρόνια παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από διάχυτη ίνωση και επασβέσωση του παγκρεατικού παρεγχύματος, που έχουν ως συνέπεια την ελάττωση της μάζας των β-κυττάρων των νησιδίων και την ανάλογη ελάττωση έκκρισης της ινσουλίνης, με επακόλουθο την παθολογική ανοχή γλυκόζης. Σε αρκετές περιπτώσεις τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης είναι φυσιολογικά αλλά η εφεδρική έκκριση υπολείπεται. Εκτός από την ινσουλίνη παραβλάπτεται και η έκκριση του γλουκαγόνου και οι ασθενείς με παγκρεατίτιδα μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες²⁰. Στην πρώτη τα επίπεδα του γλουκαγόνου είναι πολύ ελαττωμένα ενώ στη δεύτερη είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Το κυκλοφορούν όμως γλουκαγόνου στο πλάσμα είναι εντερικής προέλευσης και όχι παγκρεατικής. Η έλλειψη αυτή του παγκρεατικού γλουκαγόνου μ.β. 3500 Da εξηγεί την αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις περι-

γράφηκε «παγκρεατικό» γλουκαγόνου να παράγεται από το βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν είναι η πρόσληψη αλκοόλης, η πλημμελής διατροφή, η σύνθεση της διαίτας, η απώλεια βάρους και η υποκειμένη πάθηση του ήπατος.

Τροπικός διαβήτης

Ορισμός

Αποτελεί ιδιαίτερη κατηγορία διαβήτη, που διαφέρει από τους τύπους Ι και ΙΙ και παρατηρείται στις χώρες της τροπικής ζώνης της Ασίας και της Αφρικής και Αμερικής. Προϋπόθεση αποτελεί η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής (ο υποσιτισμός) και διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: το σακχαρώδη διαβήτη από ανεπαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών και τον ινολιθιασικό παγκρεατικό διαβήτη.

α) Σακχαρώδης διαβήτης εξ υποσιτισμού και ανεπαρκούς πρόσληψης πρωτεϊνών

Η μορφή αυτή του διαβήτη περιγράφηκε το 1955 από τον Hugh-Jones και ονομάστηκε αρχικά διαβήτης τύπου J διότι η πρώτη αναφορά έγινε από την Jamaica. Τα χαρακτηριστικά του είναι: α) εισβολή σε νεαρά ηλικία, συνήθως 15-40 ετών, β) ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης με ενδείξεις αντίστασης στην ινσουλίνη (ημερήσια δόση ινσουλίνης συνήθως >1,5 U/Kg βάρους σώματος), γ) αντίσταση στην κέτωση, δ) μεγάλη απώλεια βάρους με ιστορικό ανεπαρκούς λήψης πρωτεϊνών²¹.

Η εισβολή του διαβήτη είναι αιφνίδια, με τα συνήθη συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, πολουρίας, πολυδιψίας και πολυφαγίας. Η γλυκόζη αίματος είναι αυξημένη, 360-540 mg/dl, αλλά η γενική κατάσταση είναι καλή και δεν εμφανίζεται κέτωση. Ένα βασικό πρόβλημα είναι η έλλειψη ειδικού διαγνωστικού δείκτη, που να ξεχωρίζει τη μορφή αυτή του διαβήτη από το διαβήτη τύπου Ι. Η αντίσταση στην κέτωση είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό σημείο αλλά δεν ξεχωρίζει ικανοποιητικά τις δύο μορφές. Η συμβολή επίσης της ανίχνευσης στον ορό αντινησιδιακών αντισωμάτων στη διάκριση των δύο καταστάσεων είναι περιορισμένη, διότι τα αντισώματα αυτά βρέθηκαν μόνο σε 30% των ασθενών με διαβήτη τύπου Ι και σε 37% ασθενών με διαβήτη εξ υποσιτισμού.

β) Ινολιθιασικός παγκρεατικός διαβήτης**Ορισμός - Συχνότητα**

Πρόκειται για νεανικού τύπου διαβήτη που παρατηρείται στις τροπικές χώρες, χαρακτηρίζεται δε ιστολογικώς από ίνωση και λιθίαση του παγκρέατος, κλινικώς δε από χρόνια κοιλιακό άλγος, λόγω της παγκρεατίτιδας, σακχαρώδη διαβήτη και μεγάλη απώλεια βάρους. Τα κριτήρια του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) είναι τα κάτωθι: α) εμφάνιση σε τροπική χώρα, β) κριτήρια διαβήτη από Π.Ο.Υ., γ) χρόνια παγκρεατίτις με λιθίαση ή τρία από τα παρακάτω: 1) ανώμαλη μορφολογία του παγκρέατος, 2) χρόνια κοιλιακό άλγος, 3) στεατόρροια, 4) παθολογική παγκρεατική δοκιμασία, 5) απουσία άλλης παγκρεατικής νόσου. Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται στις διάφορες χώρες της τροπικής ζώνης της Ασίας και Αφρικής από 1 έως 10%²².

Κλινική εικόνα Σ.Α.

Η νόσος περιγράφηκε σε ασθενείς αυτών των χωρών που διαβιούν υπό άθλιες κοινωνικές συνθήκες και παρουσιάζουν έντονη απίσχναση, διάταση της κοιλίας, διόγκωση των παρωτιδών και αλλοιώσεις του δέρματος και του τριχωτού που μοιάζουν με το Kwashiorkor. Εντούτοις τα τελευταία χρόνια η νόσος περιγράφηκε σε ασθενείς των μεσαίων και ανώτερων κοινωνικών στρωμάτων²². Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν χρόνια επιγαστρικό κοιλιακό άλγος, που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ ένα τρίτο περίπου παρουσιάζει ογκώδη, πολτώδη και λιπαρά κόπρανα. Εάν η ποσότητα του λίπους της τροφής αυξηθεί, πρακτικώς όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν στεατόρροια. Ο διαβήτης είναι βαρύς, επιβάλλει χορήγηση ινσουλίνης, αν και σπανίως παρουσιάζει κετοοξέωση. Οι λόγοι είναι η μικρή ποσότητα λιπώδους ιστού και η ατελής κινητοποίηση ελευθέρων λιπαρών οξέων, τα ελαττωμένα επίπεδα γλουκαγόνου στο αίμα και η διατήρηση μικρών ποσοτήτων ινσουλίνης στο πλάσμα. Το πάγκρεας ιστοπαθολογικώς είναι μικρό, ατροφικό, ενώδες με πολλούς μικρούς λίθους φωσφορικού ή οξαλικού ασβεστίου, μαγνησίου και πρωτεΐνης στους κυρίους πόρους. Η παθογένεση της νόσου δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως και αναμφίβολα συμμετέχουν πολλοί παράγοντες όπως ο υποσιτισμός, η κατανάλωση σε ορισμένες κεντροαφρικανικές χώρες του φυτού *Cassava* που περιέχει κυανογόνα αλκαλοειδή (*tapioca*, *manioc*), αλλά και γενετικοί και οικογενείς παράγοντες καθώς και η έλλειψη διαφόρων μικροστοιχείων.

Αιμοχρωμάτωση

Η αιμοχρωμάτωση οφείλεται σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου σε διάφορα όργανα του σώματος με αποτέλεσμα την κίρρωση του ήπατος, σακχαρώδη διαβήτη και βλάβες άλλων οργάνων του σώματος. Η αιμοχρωμάτωση διακρίνεται σε δύο μορφές, την πρωτοπαθή-ιδιοπαθή οικογενή διαταραχή και τη δευτεροπαθή υπερφόρτωση με σίδηρο¹⁸.

α) Πρωτοπαθής αιμοχρωμάτωση

Ο σακχαρώδης διαβήτης παρατηρείται σε 75% των ασθενών με αιμοχρωμάτωση και οι παλιότεροι Γάλλοι συγγραφείς αποκαλούσαν τη νόσο χαλκόχρου διαβήτη. Σε αντίθεση με τη χρόνια παγκρεατίτιδα, σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση ο διαβήτης είναι πρώιμο σημείο της διαταραχής του μεταβολισμού του σιδήρου και προηγείται της εμφάνισης της αιμοχρωμάτωσης, περίπου κατά ένα χρόνο²³. Σπανίως συνοδεύεται από παχυσαρκία και προσβάλλει τους άνδρες 40 φορές περισσότερο από τις γυναίκες.

Ο διαβήτης αρχικά θεωρήθηκε ότι προκαλείται από την εναπόθεση σιδήρου στα νησίδια του παγκρέατος, πρόσφατα όμως αποδείχθηκε ότι ο διαβήτης της πρωτοπαθούς αιμοχρωμάτωσης, προκαλείται από την συνδυασμένη επίδραση γενετικής προδιάθεσης για διαβήτη και διήθησης του παγκρέατος από περίσσεια σιδήρου. Κατά κάποιο τρόπο η εναπόθεση σιδήρου και η καταστροφή των νησιδίων είναι ένας παράγων του περιβάλλοντος που αποκαλύπτει γενετική προδιάθεση.

β) Δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση²⁴

Στη χώρα μας υπερβολική εναπόθεση σιδήρου παρατηρείται σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε πολλαπλές μεταγγίσεις. Η προκαλούμενη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης είναι συνάρτηση της διάρκειας της νόσου και του αριθμού των μεταγγίσεων. Η εμφάνιση διαβήτη σε έναν ασθενή που υποβάλλεται χρονίως σε μεταγγίσεις είναι κακό προγνωστικό σημείο και κατά κανόνα οι ασθενείς καταλήγουν τα επόμενα 2 χρόνια. Ο επιπολασμός του διαβήτη σε μεταγγιζόμενους ασθενείς είναι περίπου 15% ενώ η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης είναι περίπου 60%.

Παθοφυσιολογία

Η παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης στην αιμοχρωμάτωση οφείλεται σε τρεις παράγοντες: κίρρωση ήπατος, εναπόθεση σιδήρου στο

πάγκρεας και συνύπαρξη πρωτοπαθούς σακχαρώδους διαβήτη. Η εναπόθεση του σιδήρου είναι λιγότερη στα νησίδια του παγκρέατος απ' ό τι στην εξωκρινή μοίρα και οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση παρουσιάζουν ελάττωση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Η ελάττωση έκκρισης της ινσουλίνης και η επακόλουθη υποϊνσουλιναιμία είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός ανάπτυξης του διαβήτη παρά η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης²⁵. Σε μια αρχική φάση είναι δυνατόν να προηγείται αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και αύξηση της έκκρισής της. Πάντως ο ακριβής μηχανισμός διαταραχής έκκρισης της ινσουλίνης δεν έχει καθορισθεί επακριβώς, διότι τα κύτταρα των νησιδίων σε μεγάλο βαθμό δεν παρουσιάζουν επαναπόθεση σιδήρου.

Φαρμακευτικός διαβήτης

Ποικιλία φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να επηρεάσει την ανοχή των υδατανθράκων, παραβλάπτοντας είτε την έκκριση είτε τη δράση της ινσουλίνης²⁶. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε άμεση επίδραση της ουσίας ή σε έμμεση, μέσω μεταβολών των αντισταθμιστικών ουσιών ή κατιόντων όπως π.χ. του K^+ , που υπεισέρχονται στην έκκριση της ινσουλίνης. Με τον τρόπο αυτό οι ουσίες αυτές μπορούν να αποκαλύψουν είτε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης είτε περιφερική αντίσταση στη δράση της, σε έναν ασθενή ο οποίος μέχρι εκείνη τη στιγμή εθεωρείτο ότι έχει φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης. Επίσης, μπορούν να επιδεινώσουν την ρύθμιση του διαβήτη ενός διαβητικού ασθενούς.

Φάρμακα που ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης

Άμεση ελάττωση έκκρισης ινσουλίνης

Τα πιο αντιπροσωπευτικά φάρμακα αυτής της ομάδας είναι το αντιεπιληπτικό νατριούχος φενυτοΐνη (Epanutin) και το ανθελμινθικό πενταμιδίνη. Η φενυτοΐνη χορηγούμενη σε δόσεις επαρκείς ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, προκαλεί σημαντική ελάττωση της πρώιμης και όψιμης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Η δράση αυτή ασκείται μέσω αποκλεισμού της παθητικής διόδου Na^+ ή Ca^+ κατά μήκος της μεμβράνης του β-κυττάρου²⁷.

Η πενταμιδίνη χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για τη θεραπεία της λείσμανιάσης και της

τρυπανοσωμιάσης, τα τελευταία όμως χρόνια χρησιμοποιείται στην πνευμονία από pneumocystis carinii, ασθενών με AIDS. Το φάρμακο προκαλεί κυτταρόλυση των β-κυττάρων και αρχική απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ στη συνέχεια προκαλείται εξάντληση των β-κυττάρων και ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης²⁸.

Έμμεση ελάττωση έκκρισης ινσουλίνης

Τα σημαντικότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι τα διουρητικά της θειαζίδης καθώς και τα διουρητικά της αγκύλης του Henle. Τα πρώτα έχουν άμεση επίδραση στην έκκριση της ινσουλίνης και έμμεση μέσω της ελάττωσης του καλίου που παραβλάπτει την έκκριση της ινσουλίνης. Τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη, εθακρυνικό οξύ) ελαττώνουν το K^+ με αποτέλεσμα να προκαλείται παθολογική ανοχή γλυκόζης. Η συχνότητα της διαταραχής κυμαίνεται από 10 έως 40% και εξαρτάται από τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου²⁶.

Φάρμακα που ελαττώνουν τη δράση της ινσουλίνης

Ο κυριότερος εκπρόσωπος της ομάδας αυτής είναι τα γλυκοκορτικοειδή, η δράση των οποίων στον ενδιάμεσο μεταβολισμό αναπτύχθηκε προηγουμένως. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή αυξάνουν την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και ελαττώνουν την κατανάλωσή της από την ινσουλίνη στην περιφέρεια. Η χορήγησή τους επιδεινώνει προϋπάρχοντα διαβήτη ή αποκαλύπτει λανθάνοντα. Η δράση των άλλων ορμονών, όπως του γλουκαγόну και της αυξητικής ορμόνης αναπτύχθηκε προηγουμένως.

Φάρμακα που ελαττώνουν την έκκριση και δράση της ινσουλίνης

Η πιο αντιπροσωπευτική ομάδα φαρμάκων είναι οι αποκλειστές των β-αδρενεργών υποδοχέων των κατεχολαμινών. Είναι γνωστό ότι οι κατεχολαμίνες ασκούν τις φυσιολογικές τους επιδράσεις μετά δέσμευση σε ειδικά μόρια υποδοχείς στις επιφάνειες των κυττάρων στόχων. Σήμερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων α και β, έκαστος των οποίων διαιρείται σε δύο υποτύπους α_1 , α_2 και β_1 , β_2 . Τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος έχουν α υποδοχείς, η διέγερση των οποίων ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης και του γλουκαγόну, και β-υποδοχείς η διέγερση των οποίων αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης και του γλουκαγόну. Οι φαρμακολογικές δόσεις των κατεχολαμινών προκα-

λούν υπεργλυκαιμία διεγείροντας άμεσα τη νεογλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση, και έμμεσα μέσω της διεγερσης του γλουκαγόνου ενώ συγχρόνως αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης μέσω των α -αδρενεργών υποδοχέων.

Οι αποκλειστές των β -αδρενεργών υποδοχέων ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης. Η γλυκογονόλυση και η γλυκονεογένεση που προκαλούνται από τις κατεχολαμίνες παραβλάπτονται επίσης²⁶. Εκλεκτικοί αποκλειστές των β -υποδοχέων (π.χ. η ατενολόλη) ασκούν μικρότερη επίδραση στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ανάνηψη από την εξ ινσουλίνης υπογλυκαιμία, δεδομένου ότι οι α -αδρενεργοί υποδοχείς των β -κυττάρων ανήκουν στην υποκατηγορία α_2 , ενώ οι ηπατικοί β -αδρενεργοί υποδοχείς ανήκουν στην υποκατηγορία β_2 .

Στην ίδια ομάδα υπάγονται και τα οπιούχα φάρμακα. Η μορφίνη προκαλεί υπεργλυκαιμία και οι ηρωινομανείς έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και ελαττωμένη απάντηση στην ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης²⁷.

Επιπλοκές δευτεροπαθούς διαβήτη

Οι γνωστές χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι σπάνιες στις δευτεροπαθείς μορφές, κυρίως διότι μικρό μόνο ποσοστό (συνήθως <20%) αναπτύσσει αληθινό διαβήτη ενώ είναι σπάνιο η νόσος να παραμένει άνευ θεραπείας για 20 ή περισσότερα χρόνια. Παθολογική ανοχή γλυκόζης παρατηρείται σε 75 έως 90% των ασθενών κάθε κατηγορίας και ορισμένοι από αυτούς έχουν τη νόσο για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν επιπλοκές από τους οφθαλμούς, τους νεφρούς και τα νεύρα. Ασθενείς με παγκρεατικό διαβήτη εμφανίζουν αμφιβληστροειδοπάθεια τύπου υποστρώματος αλλά όχι παραγωγική. Ασθενείς με αιμοχρωμάτωση και διαβήτη εμφανίζουν αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 20 έως 30%. Στη παθογένεση όμως της μικροαγγειοπάθειας αυτής της νόσου υπεισέρχεται ενδεχομένως και η εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς καθώς και η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη του διαβήτη³⁰.

Θεραπεία δευτεροπαθούς διαβήτη

Η θεραπεία του δευτεροπαθούς διαβήτη επικεντρώνεται κυρίως στην αντιμετώπιση της κυρίας νόσου. Μέχρις ότου όμως επιτευχθεί αυτός ο στόχος ή εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί, ο διαβήτης αντιμετωπίζεται με βάση την κυρίαρχη παθολογική διαταραχή. Ασθενείς με μεγαλακρία ή σύνδρομο Cushing που διατηρούν την ενδογενή

έκκριση ινσουλίνης θεραπεύονται με σουλφονουλουρίες αλλά και με ινσουλίνη εάν η ρύθμιση του σακχάρου δεν είναι ικανοποιητική. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα ή γλουκαγόνωμα. Αντίθετα ασθενείς με παγκρεατικό διαβήτη θα χρειασθούν εντατική και πολύ προσεκτική χορήγηση ινσουλίνης μέσα στο γενικότερο πλαίσιο αντιμετώπισης της παγκρεατικής πάθησης (Πίν. 7).

Πίνακας 7. Θεραπεία Σ.Δ. παγκρεατικής νόσου

1. Δίαιτα - 2200-3000 Kcal/ημ.
 - μικρά, συχνά γεύματα
 - διακοπή αλκοόλ
 - μικρή λήψη λίπους
2. Παγκρεατικά ένζυμα, ηλεκτρολύτες, Ca, Vit D, K
3. Σουλφονουλουρίες: Εάν C-πεπτιδίο >2 ng/ml (διέγερση)
4. Ινσουλίνη - μικρές δόσεις διαλυτής πριν από γεύματα
 - προσοχή στις μακράς δράσης ινσουλίνες
 - συνεχής υποδόρια έγχυση (:)

Summary

Charsoulis F. Secondary diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1996; 2: 94-104.

Secondary diabetes may occur in association with endocrine and nonendocrine disorders. The most common endocrine disease associated with glucose intolerance are those associated with overproduction of counter regulatory hormones: growth hormone, glucagon, cortisol and catecholamines. In these diseases, the secondary diabetes is usually reversible with successful treatment of the underlying disorder, and it is characterized by the absence of ketosis and the preservation of endogenous insulin secretion. Nonendocrine conditions associated with glucose intolerance fall into three general categories. Pancreatic diseases may be accompanied by variable amounts of insulin and glucagon deficiency. Pancreatitis, pancreatectomy, hemochromatosis and malnutrition related diabetes of the tropics are the major causal factors within this group. A second and large category includes drug-induced diabetes and glucose intolerance. This may occur in the presence of adequate le-

vels of insulin (i.e. corticosteroids) or because of impaired insulin secretion (i.e. B-cell toxins). Finally several complex genetic syndromes, as well as diseases affecting hepatic or renal function, dietary composition, or body weight, serum electrolytes or muscle function may cause impaired glucose tolerance.

Βιβλιογραφία

1. Bernois K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 337-352.
2. Butler P, Kryshak E, Rizza R. Mechanism of growth hormone induced postprandial carbohydrate intolerance in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E513-E520.
3. Foss MC, Saad MJ, Paccola BM, et al. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1048-52.
4. Hitman GA, Katz J, Lytras N, et al. Are there genetic determinants for the glucose intolerance of acromegaly? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 817-20.
5. Baxter J, Forsham P. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 1972; 53: 573-85.
6. Fantus G, Ryan J, Hizuka N, Gordon P. The effect of glucocorticoids on the insulin receptor: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 953-56.
7. Perley N, Kipnis DM. Effect of glucocorticoids on plasma insulin. *N Engl J Med* 1966; 274: 1237-40.
8. Wajchenberg BL, Leme CE, Leraris AC, et al. Insulin resistance in Cushing's disease: evaluation by studies of insulin binding to erythrocytes. *Diabetes* 1984; 33: 455-60.
9. Arner P, Gunnarson R, Blomdahi S, Groth C. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant patients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 23-27.
10. Liljenquist JE, Mueller GL, Cherrington AD, et al. Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. *J Clin Invest* 1977; 59: 369-73.
11. Marliss EB, Aoki TT, Unger RH, et al. Glucagon levels and metabolic effects in prolonged fasted man. *J Clin Invest* 1970; 49: 2256-60.
12. Porte DL Jr. A receptor mechanism for inhibition of insulin release. *J Clin Invest* 1966; 46: 86-90.
13. Lightman SL, Bloom SR. Cure of insulin-dependent diabetes mellitus by removal of a glucagonoma. *Br Med J* 1974; 1: 367-9.
14. Rizza RA, Cryer PE, Haymond MW, Gerich JE. Adrenergic mechanisms for the effects of epinephrine on glucose production and clearance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 682-7.
15. Smith PH, Porter DJr. Neuropharmacology of the pancreatic islets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1976; 16: 269-80.
16. Del Prato S, Tiengo A, Baccaglioni U, et al. Effect of insulin replacement on intermediary metabolism in diabetes secondary to pancreatectomy. *Diabetologia* 1983; 25: 252-6.
17. Tiengo A, Bessoud M, Valverde I, et al. Absence of islet alpha cell function in pancreatectomized patients. *Diabetologia* 1982; 22: 25-32.
18. Del Prato S, Tiengo A. Diabetes secondary to acquired disease of the pancreas. In: KGMM Alberti, De Fronzo RA, Kien H, Zimmet P (eds). *International Textbook of Diabetes*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1992: 197-220.
19. Joffe BI, Bank S, Jackson WPU, et al. Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis. *Lancet* 1968; 11: 890-4.
20. Kalk WJ, Vinik AI, Bank S, et al. Glucagon responses to arginine in chronic pancreatitis: possible pathogenic significance in diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 257-63.
21. Mohan V, Alberti KGMM. Diabetes in the tropics. In: KGMM Alberti, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds). *International Textbook of Diabetes*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1992: 177-196.
22. Yajnik CS. Diabetes secondary to tropical calcific pancreatitis. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 777-805.
23. Saddi R, Feingold J. Idiopathic haemochromatosis and diabetes mellitus. *Clin Genet* 1974; 5: 242-7.
24. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in B-thalassemia major. *Metabolism* 1977; 26: 43-52.
25. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809-13.
26. Ferner RE. Drug induced diabetes. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 849-866.
27. Pace CS, Livingston E. Ionic basis of phenytoin sodium inhibition of insulin secretion in pancreatic islets. *Diabetes* 1979; 28: 1077-82.
28. Shen M, Orwoll ES, Conte JE Jr, et al. Pentamidine-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *Am J Med* 1989; 86: 72-6.
29. Passariello N, Grisigliano D, Quatraro A, et al. Glucose tolerance and hormonal responses in heroin addicts: a possible role for endogenous opiates in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1983; 32: 1163-7.
30. Tiengo A, Segato T, Briani G, et al. The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 1983; 6: 570-8.