

Παθήσεις του φλοιού των επινεφριδίων και μεταβολισμός της γλυκόζης

Περίληψη

Α. Καραπιτέρης
Α. Αβραμίδης

Ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόλη), αλατοκορτικοειδή (Αλδοστερόνη) και στεροειδή του φύλου (ανδρογόνα και οιστρογόνα). Η κορτιζόλη η βασικότερη στεροειδής ορμόνη έχει σημαντική δράση στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Προκαλεί αύξηση παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ και μειώνει την χρησιμοποίηση της στους περιφερικούς ιστούς. Ο οργανισμός για να αντιρροπίσει τη δράση αυτή της κορτιζόλης, αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναμία, όσο φυσικά επαρκούν οι εφεδρείες των β κυττάρων του παγκρέατος. Για το λόγο αυτό ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης (ενδογενής υπερκορτιζολαιμία π.χ. σ. Cushing) παρουσιάζουν συχνά υπερινσουλιναμία σε ποσοστό έως και 90%, ενώ έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη μόνον 5%. Η εξωγενής υπερκορτιζολαιμία προκαλεί δυσανεξία στην γλυκόζη με τον ίδιο ακριβώς μηχανισμό, όπως και η ενδογενής. Η εμφάνιση όμως των παρενεργειών εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια χορήγησης, από τη δόσολογία και από την συνύπαρξη άλλων παθήσεων. Με την επίτευξη του ευκορτιζολισμού (χειρουργικώς ή με τη διακοπή χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών) αποκαθίσταται η δυσανεξία στη γλυκόζη εκτός φυσικά από την περίπτωση που προϋπάρχει διαβήτης. Άτομα με μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης (v. Addison) εμφανίζουν συχνά αυτόματες υπογλυκαιμίες σε ποσοστό μέχρι και 50%, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη που δημιουργούν τα μειωμένα επίπεδα της κορτιζόλης. Υπάρχει μια σειρά αυτοάνοσων πολυαδενικών συνδρόμων στην οποία συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης με θυρεοειδοπάθειες (v. Graves ή Hashimoto) ή και νόσο Addison.

Στο φλοιό των επινεφριδίων παράγονται α) τα γλυκοκορτικοειδή (κυριώτερος εκπρόσωπος κορτιζόλη) β) τα αλετροκορτικοειδή (αλδοστερόνη) και γ) τα στεροειδή του φύλου (ανδρογόνα και οιστρογόνα). Εξ αυτών η κορτιζόλη, η βασικότερη στεροειδής ορμόνη έχει σημαντική δράση στον μεταβολισμό της γλυκόζης^{1,2}.

Τα συνθετικά στεροειδή έχουν παρόμοια δράση με τα ενδογενή στεροειδή. Τα αλατοκορτικοειδή έχουν πολύ μικρότερη δράση στο μεταβολισμό της γλυκόζης, και ίσως η δράση τους να

Ενδοκρινολογική Κλινική
του Ιπποκρατείου Νοσ/μείου
Θεσσαλονίκη

είναι μόνον έμμεση λόγω των διαταραχών των ηλεκτρολυτών που δημιουργούν (υποκαλιαιμία).
 Η κορτιζόλη επιδρά στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

α) Αυξάνοντας την παραγωγή της γλυκόζης κυρίως στο ήπαρ και στους νεφρούς.

β) Μειώνοντας τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς². Πειραματική απόδειξη των ανωτέρω φαίνεται στο σχήμα I όπου παρατηρούμε την παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ σε υγιή άτομα μετά έγχυση φυσιολογικού ορού και σε άτομα στα οποία έχει προηγηθεί έγχυση κορτιζόλης σε συγκεντρώσεις τετραπλάσιες των φυσιολογικών.

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη μειώνει την παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ. Από το σχήμα I φαίνεται ότι για την μείωση της παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ στα υπερκορτιζολαιμικά άτομα χρειάζονται πολλαπλάσιες συγκεντρώσεις ινσουλίνης απ' ότι τα φυσιολογικά άτομα, δηλαδή υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ σ' αυτούς που παίρνουν κορτιζόλη. Στο ίδιο σχήμα φαίνεται ότι για την χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς (λειτουργία την οποία προάγει η ινσουλίνη) σε υπερκορτιζολαιμικά άτομα χρειάζονται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης απ' ότι σε φυσιολογικά άτομα, δηλαδή η κορτιζόλη δημιουργεί αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς.

Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, διότι:

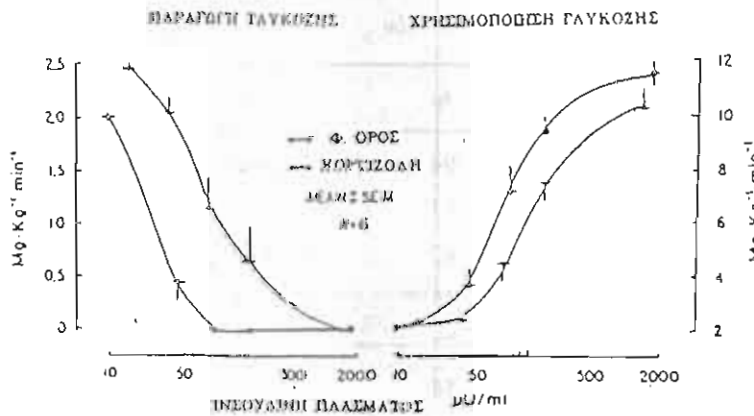
α) Μειώνουν την συγγένεια της ινσουλίνης προς τους υποδοχείς της^{2,3,4}

β) Μεταβάλουν τα λιπίδια των μεμβρανών⁵
 γ) Δρουν σε μεταϋποδοχειακό επίπεδο^{6,7,8,9}.

Ενδογενής υπερκορτιζολαιμία

Η κλινική κατάσταση στην οποία παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών είναι το σύνδρομο ή η νόσος Cushing. Αυξημένη παραγωγή και έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια μπορεί να υπάρχει είτε λόγω υπερέκκρισης ACTH από την υπόφυση (νόσος Cushing) ή έκτοπη παραγωγή ACTH από νεοπλάσματα (π.χ. μικροκυτταρικό νεόπλασμα πνεύμονος).

Είναι δυνατόν όμως η υπερέκκριση κορτιζόλης να μην εξαρτάται από την ACTH όπως στην περίπτωση που υπάρχει αδένωμα ή καρκίνωμα των επινεφριδίων (σύνδρομο Cushing). Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν η υπερκορτιζολαιμία οδηγεί σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και ο οργανισμός για να υπερνικήσει την αντίσταση αυτή αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία, έως εκεί φυσικά που επαρκούν οι εφεδρείες των β-κυττάρων. Γιαυτό το λόγο οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing έχουν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης (βασικές τιμές και τιμές μετά από διέγερση με Τολβουταμίδα). Οι τιμές ινσουλίνης αίματος σε ασθενείς με ν. Cushing είναι υψηλότερες όχι μόνο από τις τιμές φυσιολογικών ατόμων αλλά και από τις τιμές πηχυσάρκων πράγμα που έμμεσα αποδεικνύει ότι η υπερινσουλιναιμία στο σ. Cushing δεν οφείλεται στην πηχυσαρκία που είναι κι αυτή μέρος του κλινικού συνδρόμου.



Σχ. 1. Παριστάνεται η επίδραση της έγχυσης κορτιζόλης στη παραγωγή γλυκόζης (αριστερά) και στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης (δεξιά). Σε φυσιολογικά άτομα η Ε.Φ. έγχυση κορτιζόλης προκαλεί σαφή μείωση της δράσης της ινσουλίνης (τροποποίηση σχήματος των Rizza & συν. J Clin End Metab 1982; 54: 131).

Μια άλλη αιτία της υπερινσουλιναϊμίας σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing είναι η υπερέκκριση της γλυκαγόνης η οποία προκαλεί υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναϊμία.

Οι ασθενείς με σ. Cushing έχουν υπερινσουλιναϊμία με ή χωρίς παθολογική ανοχή γλυκόζης σε ποσοστό 90% ενώ έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν σ' ένα ποσοστό 5%¹. Σπουδαίο ρόλο για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη έχει φυσικά και η γενετική προδιάθεση του αρρώστου.

Οι ασθενείς με σ. Cushing δεν εμφανίζουν συχνά διαβητική κετοξέωση ούτε και τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη όπως αγγειοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια πιθανόν λόγω του μικρού σχετικά χρόνου της υπεργλυκαιμίας. Η πολυουρία που εμφανίζουν μπορεί να οφείλεται είτε στην υπερκορτιζολαιμία είτε και στην υπεργλυκαιμία. Με την επίτευξη του ευκορτιζολισμού είτε με διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος της υπόφυσης είτε με χειρουργική αφαίρεση των επινεφριδίων βελτιώνεται η δυσανεξία στη γλυκόζη εκτός φυσικά από την περίπτωση που προϋπάρχει λανθάνων διαβήτη^{10,11}.

Από τις δημοσιευμένες σειρές ασθενών με σ. Cushing^{1,12,13,14,15} σ' ένα συνολικό αριθμό 274 ασθενών οι 207 είχαν παθολογική ανοχή γλυκόζης και οι 67 απ' αυτούς εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη. Μόνο το 25% των ασθενών είχε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.

Εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών

Συχνά χορηγούνται συνθετικά κορτικοειδή

ως θεραπεία υποκατάστασης, ως αντιφλεγμονώδης αγωγή, είτε για την πρόκληση ανοσοκαταστολής.

Η εξωγενής υπερκορτιζολαιμία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη με τον ίδιο ακριβώς μηχανισμό όπως η ενδογενής υπερκορτιζολαιμία¹⁶. Οι ασθενείς που παίρνουν κορτιζόλη μπορεί να παρουσιάσουν μέρος ή όλη την κλινική εικόνα του υπερκορτιζολισμού και η εμφάνιση της δυσανεξίας στην γλυκόζη βρίσκεται στα ίδια περιπου ποσοστά όπως και με τον ενδογενή υπερκορτιζολισμό.

Η εμφάνιση των παρανεργειών των γλυκοκορτικοειδών (Πίν. 1) εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης αυτών. Η χορήγηση τους για μια-δύο μέρες μπορεί να προκαλέσει δυσανεξία στην γλυκόζη ή και σαφή υπεργλυκαιμία. Κατά την μακρόχρονη χορήγηση όμως υπάρχει κάποια βελτίωση της δυσανεξίας στην γλυκόζη έως εκεί φυσικά που παρκούν οι εφεδρείες των β-κυττάρων^{15,16,17,18}. Αν η κορτιζονοθεραπεία συνεχιστεί επί μακρόν σε σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων εμφανίζεται κλινικώς έκδηλος διαβήτης.

Όσον αφορά την επίδραση της εξωγενώς χορηγούμενης κορτιζόλης στην εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη η δόση υποκατάστασης δεν προκαλεί δυσανεξία στη γλυκόζη, μεγαλύτερες δόσεις όπως μπορεί να προκαλέσουν. Η ίδια δόση σε δύο διαφορετικά άτομα μπορεί να οδηγήσει σε δυσανεξία στην γλυκόζη στο ένα ενώ στο άλλο όχι. Αυτό συμβαίνει είτε λόγω της διαφορετικής κάθαρσης της κορτιζόλης που μπορεί να έχουν τα δύο αυτά άτομα, είτε λόγω των διαφορών που υπάρχουν στις πρωτεΐνες που συνδέουν

Πίνακας 1. Παρανεργίες γλυκοκορτικοειδών

	%		%
Παχυσαρκία	94	Ψυχικές διαταραχές	40
Πληθωρικό πρόσωπο	84	Εκχυμώσεις	36
Υπερτριχώση	82	Καρδιακή ανεπάρκεια	22
Διαταραχές Εμμ. Ρύσεως	76	Οίδημα	18
Υπέρταση	72	Νεφρολιθίαση	16
Λδύνата άκρα	58	Κεφαλαλγία	14
Ιώδεις Ραβδώσεις	52	Μελάγχρωση	6
Ακμή	40	Σακχαρώδης Διαβήτης	5

Baxter-Tyrrell (Endocrinology and Metabolism 1981)

και μεταφέρουν τα γλυκοκορτικοειδή, είτε σε κάποια διαταραχή στο σύστημα αλληλορύθμισης που ασκείται πάνω στον υποθάλαμο-υπόφυση. Η συνύπαρξη παθήσεων όπως υποθυροειδισμός ή ηπατική ανεπάρκεια, καθιστά πιθανότερη την εμφάνιση της δυσανεξίας στη γλυκόζη ακόμη και με μικρότερες δόσεις κορτιζόλης. Η διακοπή της θεραπείας βελτιώνει την δυσανεξία εκτός φυσικά από την περίπτωση που προϋπάρχει λανθάνων διαβήτης.

Σακχαρώδης Διαβήτης και Φλοιοεπινεφριδιακή Ανεπάρκεια (νόσος Addison)

Η παθολογική κατάσταση στην οποία υπάρχουν μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης όπως η δευτεροπαθής ή πρωτοπαθής ανεπάρκεια των επινεφριδίων (v. Addison) συνοδεύεται από συχνή εμφάνιση αυτομάτου υπογλυκαιμίας σ' ένα ποσοστό μέχρι και 50%^{19,20,21,22,23}.

Οι ασθενείς με νόσο Addison εμφανίζουν συχνά υπογλυκαιμίες λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη που είναι αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων της κορτιζόλης (Σχ. 2).

Στο σχήμα 2 φαίνεται η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με v. Addison όπως και η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας.

Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι συχνότερη

στη χρόνια ανεπάρκεια απ' ότι στην οξεία γιατί πρέπει να προηγηθεί εξάντληση των αποθηκών της γλυκόζης στον οργανισμό. Σ' αυτούς τους ασθενείς υπάρχει δυσαναλογία των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων με τα επίπεδα της γλυκόζης. Με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών επέρχεται αποκατάσταση των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων πριν ακόμη τα επίπεδα της γλυκόζης επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

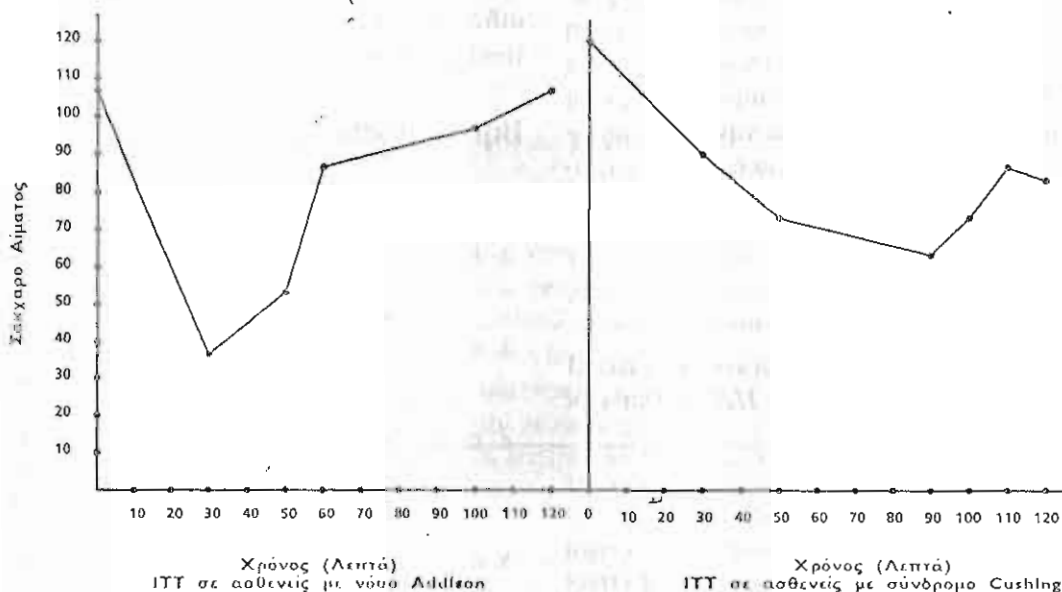
Συμπερασματικά στις ανεξήγητες υπογλυκαιμίες πρέπει να έχουμε υπόψη μας και το ενδεχόμενο ύπαρξης φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Σακχαρώδης Διαβήτης και σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρινολογίας

Εκτός από τις διαταραχές της γλυκόζης (υπογλυκαιμία) που παρατηρούνται στη v. Addison υπάρχει και μια σειρά συνδρόμων που αποκαλούνται «σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρινολογίας» όπου συνυπάρχει ο Σ.Δ. με την v. Addison^{24,25,26,27}.

Στο σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρινολογίας παρατηρούνται δύο ή περισσότερες ανεπάρκειες ενδοκρινών αδένων που έχουν κοινή αυτοάνοση αιτιοπαθογένεια. Διακρίνονται 3 τύποι (Πίν. 2).

Στους τύπους I και II η v. Addison συνυπάρχει με υποπαραθυροειδισμό (τύπος I) ή με ινσου-



Σχ. 2. Πρόκληση υπογλυκαιμίας με 0,1 μον. ινσουλίνης/Kg βάρους σε ασθενείς με v. Addison και σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας, από όπου εμφανίζεται η ενκόλια πρόκληση υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με v. Addison.

Πίνακας 2. Σύνδρομα αυτοάνοσης πολυενδοκρινιπάθειας

Τύπος I	Τύπος II	Τύπος III
v. Addison Υποαραθυρεοειδισμός Χρ. Καντιντίαση	v. Addison Θυρεοειδοπάθειες (v. Graves ή Hashimoto) Σ.Δ. ινσουλινο- εξαρτώμενος	Λεύκη Σ.Δ. Ινσουλινο- εξαρτώμενος Αλοπικία Μεγαλοβλαστική αναιμία

λινωεξαρτώμενο Σ.Δ. (τύπος II) και θυρεοειδοπάθεια. Η εμφάνιση των διαφόρων στοιχείων του συνδρόμου γίνεται με άλλοτε άλλη σειρά και η συχνότητα ανεύρεσης και άλλων στοιχείων αυτοάνοσης αιτιολογίας ποικίλει από περιστατικό σε περιστατικό. Οι γυναίκες υπερτερούν των ανδρών στην εμφάνιση των συνδρόμων αυτών λίγο περισσότερο στον τύπο II (1,83:1) από ότι στον τύπο I (1,35:1). Ο τύπος I εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, ο τύπος II γύρω στα τριάντα. Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις που μπορεί να συνυπάρχουν στα σύνδρομα αυτά είναι: λεύκη, χρόνια ενεργός ηπατίτις, αλωπεκία, κακοήθης αναιμία και ανεπάρκεια των γονάδων.

Πέραν της μεγάλης σπουδαιότητας των συνδρόμων αυτών όσο αφορά την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας αυτοάνοσων συνδρόμων, η γνώση τους έχει και πρακτικό ενδιαφέρον γιατί η ανεύρεση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ένα παιδί με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη θα πρέπει να μας θέσει σε εγρήγορση για την παρακολούθηση και την ανίχνευση και των άλλων στοιχείων του συνδρόμου που μπορεί να εμφανισθούν αργότερα.

Summary

Karapiperis A, Avramides A. Diseases of adrenal cortex and glucose metabolism. *Hellen Diabetol Chron* 1990; 1: 14-19.

The adrenal cortex secretes glucocorticoids (cortisol) mineralocorticoids (Aldosterone) and sex steroids (androgens and estrogens). Cortisol the most important of all, has a profound effect on glucose metabolism by increasing hepatic glucose production and by diminishing glucose utilization by peripheral tissues. These actions of

cortisol can be overcome by increased insulin production leading to hyperinsulinemia as long as β -cell function of pancreas is intact. For the above mentioned reason up to 90% of patients with increased plasma levels of cortisol (endogenous hypercortisolemia or Cushing's syndrome) show hyperinsulinemia whereas 5% of them show overt Diabetes Mellitus.

Exogenous administration of cortisone causes glucose intolerance through the same mechanism as the endogenous hypercortisolemia. The manifestation of glucose intolerance however depends upon the duration of cortisone administration, its dose and the coexistence or not of other diseases.

Upon achievement of eucortisolemia (surgically or by discontinuation of the exogenous administration of cortisone) glucose intolerance disappears in time except in those cases where there is preexisting Diabetes Mellitus.

Up to 50% of patients with low levels of cortisol (Addison's disease) show spontaneous hypoglycemia because of increased sensitivity to insulin.

There is a series of syndromes of autoimmune multiglandular deficiencies where Diabetes Mellitus type I coexists with thyroidopathies (Graves' disease or Hashimoto's) and/or Addison's disease.

Knowledge of the separate elements of each syndrome is necessary in order to predict the other elements of the syndrome and treat the patient accordingly.

Βιβλιογραφία

1. Plotz CM, Knowlton AJ, Regan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am. J. Med* 1952; 13: 597-616.
2. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-144.
3. Yasuda K, Kitabchi AE. Decreased insulin binding of human erythrocytes after dexamethasone or prednisone ingestion. *Diabetes* 1980; 29: 811-14.
4. De Pirro R, Bertoli A, Fusco A, Testa I, Greco AV, Lauro R. Effect of dexamethasone and cortisone on insulin receptors in normal human male. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 503-507.
5. Kahn CR, Goldfine ID, Neville DM. Alteration in insulin binding induced by changes in vivo in the levels of glucocorticoids and growth hormone. *Endocrinology* 1978; 103: 1054-1063.
6. Fantus IG, Rayan J, Hizuka N, Gorden P. The effect of

- glucocorticoids on the insulin receptor: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 953-60.
7. *Olefsky JM*. The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 1154-60.
 8. *Olefsky JM, Jonson J, Lin F*. The effects of acute and chronic dexamethasone administration on insulin binding to isolated rat hepatocytes and adipocytes. *Metabolism* 1975; 24: 517-522.
 9. *Goldfine ID, Kahn CR, Neville DM*. Decreased binding of insulin to its receptors in rats with hormone induced insulin resistance. *Biochem. Biophys Res Commun* 1973; 53: 852-865.
 10. *Hardy J*. Transphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors in P.O. Kohler, TG. *Ross Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors* New York, American Elsevier, 1973; pp. 179-194.
 12. *Cope O, Raker JW*. Cushing's disease: the surgical experience in the care of 46 cases. *N Engl J Med* 1955; 253: 119, 165.
 13. *Sprague RG, Randall RV, Salassa RM, et al*. Cushing's syndrome: a progressive and often fatal disease; a review of 100 cases seen between July 1945 and July 1954. Scientific exhibit. *Arch Intern Med* 1956; 98: 389.
 14. *Soffer LJ, Iannaccone A, Gabrielove JL*. Cushing's syndrome: a study of fifty patients. *Am J Med* 1961; 30: 129-142.
 15. *Perley N, Kipnis DM*. Effect of glucocorticoids on plasma insulin *N Engl J Med* 1966; 274: 1237-1241.
 16. *Conn J, Fajans SS*. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956; 5: 114-125.
 17. *Cahill GF, Jr*. Action of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism. In the *Adrenal Cortex*. Chri-
- sty, NP., Ed. New York Harper and Row 1971: 205-39.
 18. *Olefsky JM, Kimmerling G*. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976; 271: 202-10.
 19. *Solomon N, Carpenter CCJ, Bennett IL, Jr, Harvey AM*. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 300-00.
 20. *Yoo J, Kozak GP*. Diabetes and Addison's disease. *Postgrad Med* 1974; 55: 62-81.
 21. *Charib H, Gastineau CF*. Coexisting Addison's disease and diabetes mellitus; report of 24 cases with review of literature. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 217-.
 22. *Schmidt MB*. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh. Dtsch. Ges Pathol* 1926; 21: 212-.
 23. *Irvine WJ, Taft AD, Feek CM*. Addison's disease. In: V.H.T. James (Ed): *The Adrenal Gland*. New York, Raven Press, 1979; pp. 131-164.
 24. *Neufeld M., Maclaren N, Blizzard R*. Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediatric Annals* April 1980; 9: 4, 154-173.
 25. *Carpenter CCJ, et al*. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine (Balt)* 1964; 34: 153-180.
 26. *Blizzard RM, Chee D, Davis W*. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1966; 119-128.
 27. *Bottazzo GF, Florin-Christensen AF, Doniach D*. Isletcell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2 1974; 1279-1282.

Πρόσθετοι όροι

Συνθετικά κορτικοστεροειδή
Αντίσταση στην ινσουλίνη
Σύνδρομο Cushing
Νόσος του Addison
Αυτοάνοσα πολυαδενική σύνδρομα

Key words

Synthetic corticosteroids
Insulin resistance
Cushing syndrome
Addison disease
Autoimmune multiglandular syndromes