

Diabetul zaharat secundar asociat bolilor endocrine

Diabetes secondary to endocrine diseases

A. GHEMIGIAN^{1,2}, I. POPESCU¹, E. PETROVA¹, A. BURUIANĂ¹

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Diabetul zaharat poate apărea ca și complicație a unor boli endocrine, situație în care este încadrat, conform clasificării actuale (American Diabetes Association) în clasa: „alte tipuri specifice de diabet”. Bolile endocrine implicate sunt în general de tip hiperfuncțional, caracterizându-se printr-o secreție hormonală excesivă care interferează cu secreția de insulină sau cu acțiunea acesteia. În timp se instalează intoleranța la glucoză, apoi diabetul zaharat. În general, aceste tipuri de diabet sunt forme ușoare, fără cetoacidoză diabetică, deoarece există secreție de insulină restantă. Mai mult decât atât, hiperglicemia este reversibilă odată cu corectarea endocrinopatiei de fond. Sunt trecute în revistă principalele boli endocrine care determină diabet zaharat secundar.

Cuvinte cheie: diabet zaharat secundar, acromegalie, sindrom Cushing, hipertiroidie

ABSTRACT

Diabetes mellitus may occur as a complication of endocrine disorders and its name is, according to current classification (American Diabetes Association): „other specific types of diabetes”. This particular endocrine diseases associate sustained and excessive hormonal secretion, which interferes insulin secretion or action. Over time, glucose intolerance and then diabetes occur. Generally, there are middle forms with no ketosis because of the persistence of endogenous insulin secretion. More than that, hyperglycemia is usually reversible with the treatment of the underlying endocrinopathy. Main endocrine diseases that cause diabetes are reviewed.

Keywords: secondary diabetes mellitus, acromegaly, Cushing syndrome, hyperthyroidism

INTRODUCERE

Diabetul zaharat este o boală cronică complexă care necesită urmărire permanentă, terapie proprie – destinată controlului glicemic, dar și al multiplilor factori de risc asociați. Clasificarea actuală (1) (American Diabetes Associa-

tion) împarte formele de diabet zaharat în 4 categorii:

- Tipul 1 – secundar distrucției β -celulare, care duce de obicei la deficit absolut de insulină;
- Tipul 2 – prin deficit progresiv al secreției de insulină pe fond de rezistență la insulină;

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adina Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bd. Aviatorilor nr. 34-36, sector 1, București, cod poștal 011863

E-mail: adinaghemi@yahoo.com

- Alte tipuri specifice de diabet – secundar altor cauze: deficite genetice β -celulare sau ale acțiunii insulinei, boli ale pancreasului exocrin (pancreatită, fibroză chistică, rezecție etc.), boli endocrine, iatrogen (tratamentul infecției HIV/SIDA sau posttransplant);
- Diabet gestațional – diabet diagnosticat în timpul sarcinii.

În timp ce primele două forme sunt cunoscute pe larg de majoritatea clinicienilor, practic, indiferent de specialitate, tipul al treilea cuprinde o lungă listă de boli cu care ne întâlnim mai rar, dar care merită cunoscute deoarece, în unele cazuri, diabetul zaharat poate fi forma de debut a bolilor de bază.

Bolile endocrine asociate cu diabet zaharat secundar despre care vom discuta în continuare sunt:

- acromegalia;
- deficitul de hormon de creștere;
- sindromul Cushing;
- feocromocitomul;
- hiperaldosteronismul primar;
- hipertiroidia;
- hiperparatiroidismul;
- tumorile neuro-endocrine gastro-enteropancreatice: glucagonomul, somatostatonomul.

Acromegalia

Modificările fenotipice și metabolice complexe din acromegalie se datorează hipersecreției de GH care, la rândul ei, determină producție excesivă de IGF1. Cel mai frecvent, sursa de GH este un adenom hipofizar. Funcția fiziologică a GH-ului este promovarea creșterii liniare, de aceea stimulează creșterea și diferențierea celulară, dar și producția hepatică de IGF1 – principalul mediator al efectelor sale somatice (2). Acțiunile sale metabolice susțin funcția de creștere: stimulează sinteza proteică, stimulează lipoliza, furnizând acizi grași liberi pentru energo-

geneză și protejând astfel aminoacizii, scade captarea tisulară a glucozei, crește producția hepatică a glucozei. Se observă că, practic, GH contracarează acțiunile insulinei (2). Mai mult decât atât, GH induce rezistență la insulină, determinând hiperinsulinism secundar. Prin toate aceste acțiuni, GH are un efect global hiperglicemiant. Ca o încercare de a contrabalansa acest efect, IGF1 are, la rândul lui, efecte metabolice similare cu ale insulinei: crește captarea tisulară a glucozei, scade producția hepatică de glucoză, crește sensibilitatea la insulină (3). Statusul glicemic al pacienților cu acromegalie este rezultatul interacțiunii complexe între GH, IGF1 și insulină.

TABELUL 2. Efectele GH și IGF 1 asupra metabolismului glucidic

Parametrul	GH	IGF1
Captarea glucozei în țesuturile periferice	-	+
Producția hepatică de glucoză	+	-
Depozitele hepatice de glicogen	+	0
Glicemie	+	-
Sensibilitatea la insulină	-	+
+ stimulare; - inhibare; 0 - efect neutru		

Pacienții cu acromegalie necontrolată dezvoltă de regulă intoleranță la glucoză (60-70% dintre cazuri) sau diabet (doar 10-15%) (4). Majoritatea nu sunt forme severe și nu necesită terapie insulinică.

Este de așteptat ca, în condițiile controlului eficient al acromegaliei (indiferent de metoda folosită: chirurgie, radioterapie, terapie medicamentoasă), statusul glicemic să se amelioreze. Este însă important de știut faptul că terapiile medicamentoase administrate acestor pacienți (analogii de somatostatin, antagoniștii receptorului pentru GH) interferează în mod direct cu metabolismul glucidic.

Analogii de somatostatin reduc producția hepatică de IGF1, nivelul plasmatic al acestuia fiind mai mic decât cel așteptat pentru concen-

TABELUL 1. Acțiunile principalelor hormoni diabetogeni

	Secreție β -celulară	Ficat		Mușchi		Țesut adipos	
		Glicogen	Gluconeogenează	Captarea glucozei	Eliberare aminoacizi	Captarea glucozei	Lipoliză
GH	+	+	+	-	?	-	+
Glucocorticoizi	+	+	+	-	+		+
Catecolamine	-	-	+	-	-	?	+
Glucagon	+	-	+	0	?	0	?
Hormoni tiroidieni	+	-	+	0	0	?	+
+ stimulare; - inhibiție; 0 efect neutru; ? efect incert							

trația de GH (5). Deși scăderea IGF1 înseamnă reducerea efectului său benefic asupra metabolismului glucidic, studiile au arătat că analogii cu acțiune îndelungată folosiți la ora actuală (Octreotid LAR și Lanreotid Autogel) au doar un efect clinic minim asupra metabolismului glucidic la pacienții cu acromegalie (6). Pasireotidul, un analog de somatostatin mai recent introdus, induce hiperglicemie la un număr neașteptat de mare de pacienți (7), printr-un mecanism incomplet elucidat: reducerea secreției de insulină, cu apariția unui dezechilibru între secreția de insulină și glucagon (8).

Pegvisomantul (analog al receptorului pentru GH) este superior analogilor de somatostatin în ceea ce privește controlul glicemic la pacienții cu acromegalie, reducând semnificativ glicemia bazală și hemoglobina glicozilată. Pegvisomantul îmbunătățește prin efect direct sensibilitatea la insulină la nivelul ficatului și al țesuturilor periferice (9).

Deficitul de GH

Este cunoscut că GH-ul are efect hiperglicemiant ce apare datorită creșterii rezistenței la insulină la nivelul ficatului, mușchiului și țesutului adipos. Efectul este de maximă importanță pentru că împiedică apariția hipoglicemiei în perioadele de post sau exercițiu fizic, energogeneza fiind bazată atunci pe acizii grași eliberați prin lipoliză. Ca urmare, deficitul de GH se asociază cu hipoglicemie, așa cum apare la copiii cu deficit izolat de GH (10).

Pacienții cu deficit izolat de GH instalat la vârstă adultă și netratat au însă riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 (11), având mai degrabă caracteristicile clinice ale sindromului metabolic. Explicația constă în schimbările compoziției corporale secundare deficitului de GH: reducerea masei musculare și creșterea adipozității cu dispoziție predominant centrală (12). Dintre acești pacienți, riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 este mai mare la cei cu IMC (indicele de masă corporală) și circumferința abdominală mai mare (11). De aceea este important să îi încurajăm pentru modificarea stilului de viață care ar duce la scăderea riscului de instalare a hiperglicemiei.

În acest context, este firesc să existe rețineri în ceea ce privește administrarea tratamentului de substituție cu GH la pacienții care asociază deficit de GH și diabet zaharat. Studiile au arătat că pe perioada primului an de tratament substi-

tutiv are loc într-adevăr deteriorarea sensibilității la insulină, accentuarea hiperinsulinismului și creșterea glicemiei. Ulterior însă, glicemia revine la nivelurile bazale datorită, probabil, efectelor benefice ale GH-ului asupra compoziției corporale (13). Riscul global de instalare a diabetului zaharat nu este crescut decât la cei cu obezitate abdominală importantă și sindrom metabolic preexistent (14).

Sindromul Cushing

Sindromul Cushing cuprinde un larg grup de semne și simptome care reflectă expunerea prelungită a țesuturilor la concentrații crescute de glucocorticoizi. Sursa excesului hormonal poate fi endogenă (tumoră adrenală secretantă de cortizol sau tumoră hipofizară secretantă de ACTH cu hiperplazie adrenală bilaterală secundară) sau exogenă (cea mai frecventă situație) – corticoterapia cronică cu doze mari de glucocorticoizi de sinteză.

Glucocorticoizii, alături de GH și catecolamine, sunt principalii hormoni de contrareglare a insulinei. Glucocorticoizii stimulează gluconeogeneza hepatică și cresc rezistența periferică la insulină, fiind responsabili de menținerea glicemiei în perioade de post sau efort fizic.

În mod normal, creșterea de scurtă durată a concentrației plasmatiche de cortizol aferentă situațiilor de stres duce doar la o creștere ușoară a glicemiei. Rezistența la insulină indusă de administrarea cronică de doze moderate de glucocorticoizi de sinteză este de obicei compensată prin creșterea eliberării de insulină din pancreas – hiperinsulinism (15).

Gradul alterării statusului glicemic la pacienții, cu sindrom Cushing endogen sau exogen depinde de rezerva β -celulară: 75-80% dintre pacienți vor avea toleranță alterată la glucoză și numai 10-15% diabet zaharat manifest (16).

Apariția diabetului zaharat în sindromul Cushing este consecința efectelor directe și indirecte ale excesului de cortizol. Ca efecte directe menționăm: creșterea gluconeogenezei, creșterea rezistenței periferice la insulină și alterarea secreției pancreatice de insulină prin acțiune directă asupra celulelor β . Efectul indirect se referă la redistribuția țesutului adipos caracteristică hiperkorticismului, cu adipozitate centrală și viscerală care agravează rezistența la insulină prin asocierea sindromului metabolic (17).

Restabilirea terapeutică a nivelurilor normale de cortizol ameliorează sau chiar normalizează toleranța la glucoză în câteva săptămâni.

Feocromocitomul

Este o tumoră cromafină secretantă de catecolamine care este localizată în regiunea centrală a glandei suprarenale – medulosuprarenala. Paraganglioamele sunt tot tumori cromafine, dar sunt localizate extraadrenal, la nivelul ganglionilor simpatici.

Feocromocitomul este cunoscut în primul rând ca și cauză de hipertensiune arterială secundară paroxistică, fiind asociat cu risc mare de deces prin accident cardiovascular.

Catecolaminele (adrenalina/epinefrina și noradrenalina/norpinefrina) au efecte și asupra metabolismului glucidic. Stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică (efect α 1), inhibă producția și secreția pancreatică de insulină prin acțiune directă asupra celulelor β (efect α 2). De asemenea, stimulează lipoliza (efect β), creșterea nivelului de acizi grași liberi determinând rezistența periferică la insulină (2).

Intoleranța la glucoză apare doar la 30% dintre pacienții cu feocromocitom. Diabetul zaharat manifest este rar întâlnit (18).

Administrarea de α -blocante ameliorează secreția de insulină și toleranța la glucoză, iar după îndepărtarea chirurgicală a tumorii echilibrul glicemic se restabilește în câteva săptămâni (19).

Hiperaldosteronismul primar

Excesul de aldosteron are ca origine un adenom suprarenal (sindromul Conn – clasic descris) sau hiperplazia adrenală micro/macronodulară uni/bilaterală – entitate din ce în ce mai frecvent descrisă în ultima vreme (12).

Nu este cunoscută incidența reală a intoleranței la glucoză la pacienții cu hiperaldosteronism primar, dar nu este foarte frecventă și nici foarte severă.

O posibilă legătură între cele două entități patologice este hipokaliemia, care deteriorează răspunsul tisular la acțiunea insulinei. Dar hipokaliemia nu este întâlnită decât la maximum 50% dintre pacienți, cei cu formele cele mai severe (20). De aceea, intoleranța la glucoză nu poate fi explicată doar prin hipokaliemie. Este posibilă existența unui mecanism direct: excesul de aldosteron se asociază cu alterarea fazei inițiale a secreției de insulină, situație reversibilă după excizia chirurgicală a tumorii (15).

Hipertiroidia

Indiferent de etiologie, excesul de hormoni tiroidieni are consecințe metabolice complexe, implicând și metabolismul glucidic: crește glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică, determină

o absorbție intestinală rapidă a glucidelor. Accelerarea lipolizei și catabolismului proteic duc la creșterea concentrației de acizi grași liberi și aminoacizi, determinând rezistență la insulină. Catabolizarea insulinei endogene și exogene este, de asemenea, accelerată (2).

Intoleranța la glucoză ușoară sau moderată a fost demonstrată la pacienții cu hipertiroidie. În cazurile în care apare diabet zaharat manifest, este de fapt vorba despre demascarea unui diabet zaharat latent. Cel mai frecvent întâlnim în practică alterarea inexplicabilă a controlului glicemic la un diabetic cunoscut, creșterea necesarului de insulină – situații în care screeningul funcției tiroidiene este obligatoriu (21).

Hiperparatiroidismul primar

Este o entitate patologică frecvent întâlnită, mai ales la pacienții vârstnici, cunoscută mai ales datorită consecințelor sale asupra metabolismului fosfo-calcic și sistemului osos. Acești pacienți prezintă tulburări ale metabolismului glucidic constând în rezistență la insulină, hiperinsulinism și intoleranță la glucoză. Semnificația clinică a acestor modificări nu este exact stabilă, fiind raportate câteva cazuri cu ameliorare spectaculoasă a controlului glicemic după paratiroidectomie (22).

Tumori neuro-endocrine gastro-entero-pancreatice

Constituie un grup heterogen de tumori cu originea în celulele neuroendocrine din tubul digestiv și pancreas. Ele pot fi: nefuncționale sau funcționale (secretă o mare varietate de peptide și neuroamine, determinând sindroame clinice diverse); benigne sau maligne (12).

Dintre tumorile a căror secreție interferează cu metabolismul glucidic determinând hiperglicemie, menționăm (23):

- glucagonomul: tumoră cu origine în celulele α -pancreatice, ce secretă glucagon, acesta fiind cunoscut ca având în mod fiziologic o acțiune hiperglicemiantă; alte caracteristici clinice asociate: eritemul necrolitic migrator (o formă particulară de rash cutanat), anemia;
- somatostatinomul poate avea ca punct de plecare celulele delta-pancreatice sau celulele neuroendocrine din mucoasa gastro-intestinală; somatostatina are efect hiperglicemiant prin inhibarea directă a secreției de insulină; alte manifestări clinice asociate: litiază biliară, diaree;

- VIP-omul este o tumoră ce provine din celulele pancreatice non-insulare ce fabrică VIP; hiperglicemia este ușoară și mai rar întâlnită, caracteristica clinică principală fiind diareea apoasă cu pierderi masive de apă și electroliți și deshidratare secundară;
- diabet zaharat secundar putem întâlni în tumori neuro-endocrine secretante de CRH sau ACTH (induc sindrom Cushing) sau GHRH (induc secreție excesivă de GH).

Aceste tumori sunt de regulă maligne și au prognostic prost.

Tratamentul diabetului zaharat secundar este în primul rând etiologic, al bolii de fond, dar include și mijloacele terapeutice uzual folosite în formele primare ale dezechilibrului glicemic. Dieta hipoglicemică, antidiabeticele orale și insulinoaterapia sunt folosite după aceleași reguli și principii. Mecanismul patogenetic implicat în marea majoritate a situațiilor este rezistența la insulină, de aceea metforminul este cel mai frecvent folosit ca terapie hipoglicemiantă la pacienții cu diabet zaharat endocrin.

BIBLIOGRAFIE

1. Standard of Medical Care in Diabetes 2014, American Diabetes Association, *Diabetes Care* January 2014 vol. 37 no. Supplement 1 S14-S80
2. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Ninth Edition, D.G. Gardner, D. Shoback, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2011
3. Holly J.M., Amiel S.A., Sandhu R.R., Rees L.H., Wass J.A. The role of Growth hormone in Diabetes, *J. Endocrinology*, 2008, 118:353-364
4. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 21:597-614,1992
5. Ruback K.Z., Madsen M., Andreasen C.M., Fisker S. & al. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery, *Eur J. Endocrinol*, 2010, 163:717-726
6. Mazziotti G., Floriani I., Bonadonna S., Torri V., Chanson P., Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies, *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1500-1508
7. Feelders R.A., Herder W.W., Neggers S.J., van der Lely A.J., Hofland L.J. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors, *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49:89-103
8. Poll F., Lehmann D., Illing S., Ginj M., Jacobs S., Lupp A. Pasireotide and octreotide stimulate distinct patterns of sst2A somatostatin receptors phosphorylation, *Mol Endocrinol* 2010; 24:436-446
9. Barkan A.L., Burman P., Clemmons D.R., Drake W.M., Gagel R.F. & al. Glucose Homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from log-acting octreotide to pegvisomant, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:5684-5691
10. Bougneres P.F., Artavia-Loria E., Ferre P., Chaussain J.L., Job J.C. Effects of hypopituitarism and growth hormone replacement therapy on the production and utilization of glucose in childhood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985, 61: 1152-1157
11. Abs R., Mattsson A.F., Thunander M. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset growth hormone (GH) deficiency before GH replacement – a KIMS analysis, *Eur J Endocrinol*. doi: 10.1530/EJE-12-0807.
12. Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, Saunders, 2012
13. Monson J.P., Growth Hormone Deficiency in Adults In: Besser G.M., Thorner M.O. (eds). *Comprehensive Clinical Endocrinology*, Mosby, 2002, pp. 47-56.
14. Svensson J., Fowelin J., Landin K., Bengtsson B.A., Johansson J.O. Effects of seven years of GH replacement on insulin sensitivity in GH deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2121-2127
15. Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders, E. Ghigo, M. Porta, *Frontiers in Diabetes*, vol. 22, Karger, 2014
16. Kahn C.R., Catanese V.M. Secondary forms of diabetes mellitus, Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Becker K.L., ed. Philadelphia, J.P. Lippincott, Co., 1990, p. 1087-93
17. Pivonello R., De Leo M., Vitale P., Cozzolino A., Simeoli C., De Martino M.C., Lombardi G., Colao A. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome, *Neuroendocrinology*. 2010; 92 Suppl 1:77-81. doi: 10.1159/000314319. Epub 2010 Sep 10
18. Ray S. Pheochromocytoma and Diabetes Mellitus [internet]. 2014 Aug 13; Diapedia 41040851114 rev. no. 42
19. Diamanti-Kandarakis E., Zapanti E., Peridis M.-H., Panayiotis N., Mastorakis G. Insulin resistance in pheochromocytoma improves more by surgical rather than by medical treatment, *Hormones (Athens)*. 2003 Apr-Jun;2(2):119.
20. Widimský J. Jr., Strauch B., Sindelka G., Skrha J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus?, *Physiol Res*. 2001; 50(6):603-7
21. Wu P., Thyroid Disease and Diabetes, *Clinical Diabetes*, vol. 18 no. 1 Winter 2000
22. Reddy P.A., Harinarayan C.V., Suresh V., Jena A., Kalawat T.C., et al. Can Diabetes Associated With Hyperparathyroidism Be an Additional Indication for Parathyroidectomy? A Case Report, *International J Endocrinol Metab*, 2009, vol. 7, 3:208-211
23. Batcher E., Madaj P., Gianoukakis A.G. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res*. 2011;36(1):35-43.