

# مطالعه گذشته نگر شیوع دیابت ثانوی در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوم، کوشینگ و آکرومگالی در سالهای ۱۳۷۳-۱۳۵۸ در بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدحسن باستان حق - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر باقر لاریجانی - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد پژوهی - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مامک شریعت - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## A Retrospective Study of Secondary Diabetes Prevalence in Pheochromocytoma, Cushing and Acromegal Patients.

### ABSTRACT

Some of the endocrinologic diseases, especially Acromegaly, Cushing and Pheochromocytoma have multiple effects on blood glucose metabolism and regulation in non - diabetic patients. In this retrospective survey, records of patients of Theran Medical Sciences University hospitals have been reviewed. Of 124 Acromegals, GTT was performed for 51 patients, being impaired in %18. To evaluate diabets, FBS and BS of 90 patients were checked, overt diabetes was detected in %27.

Among 90 Cushing patients , blood glucose was checked in 60 cases, %47 of these patients had levels above the normal range, and %39 had glucosuria. Among 80 Pheochromocytoma patients, 16 cases (%26.5) had overt diabetes.

In comparison with other studies, we have obtained a little different results concerning diabetes and impaired GTT prevalence.

### خلاصه

دچار فئوکروموسیتوم، از بین ۸۰ بیمار ۲۶/۵٪ (۱۶ نفر) دیابت آشکار داشتند. در مقایسه با سایر گزارش‌ها به نظر می‌رسد شیوع GTT مختل و دیابت در این بررسی تفاوت‌های اندکی با دیگر مطالعات دارد.

### مقدمه

همچنانکه دیابت می‌تواند غدد درون‌ریز دیگر را در مواردی متأثر سازد، مدت مدیدی است که نشان داده شده است اختلال متابولیسم گلوکز می‌تواند بطور ثانوی در برخی بیماریهای اندوکراین دیده شود. در سال ۱۹۲۶، Davidoff، ۱۲ مورد دیابت آشکار را از میان ۱۰۰ بیمار مبتلا به آکرومگالی گزارش کرد. Cogges hell نیز

برخی از بیماریهای آندوکراین خصوصاً آکرومگالی، کوشینگ و فئوکروموسیتوم اثرات زیادی بر روی متابولیسم و کنترل قند خون در افراد غیر دیابتی دارند. در این بررسی گذشته‌نگر پرونده‌های بیماران مبتلا به بیماریهای فوق در بین سالهای ۱۳۷۳-۱۳۵۸ در بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی تهران مطالعه شد. از ۱۲۴ بیمار مبتلا به آکرومگالی برای ۵۱ بیمار تست تحمل گلوکز انجام گرفته بود که ۱۸٪ آنان GTT مختل داشتند. جهت ارزیابی دیابت میزان FBS و BS ۹۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفته بود، دیابت آشکار در ۲۷٪ وجود داشت. همچنین از ۹۰ بیمار مبتلا به کوشینگ، میزان قند خون در ۶۰ مورد بررسی شده بود که ۴۷٪ قند خون بالاتر از میزان طبیعی و ۳۹٪ گلوکزآوری مثبت داشتند. در بررسی بیماران

## نتایج

در این مطالعه ۱۲۴ بیمار (۶۲ زن و ۶۲ مرد) مبتلا به آکرومگالی از بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سن بیماران ۳۷ سال با حداکثر شیوع سنی ۳۰-۲۰ سال بوده است. جهت تشخیص آکرومگالی برای ۵۱ بیمار، تست تحمل گلوکز انجام شده بود که با توجه به معیارهای استاندارد، تست تحمل گلوکز (GTT) در ۱۸٪ مختل و ۷۲٪ طبیعی بود.

نود بیمار جهت ارزیابی ابتلا به دیابت تحت بررسی آزمایشات بیوشیمی (BS, FBS) قرار گرفته بودند که ۲۷٪ دیابت آشکار داشتند، که در ۸ نفر سابقه فامیلی مثبت دیابت وجود داشت.

شیوع جنسی و سنی بیماران مبتلا به کوشینگ مورد مطالعه ۳۴/۴٪ مرد با میانگین سنی ۳۱/۹۷ سال و ۶۵/۶٪ زن با میانگین سنی ۳۳/۳۰ سال بوده است. حداکثر شیوع سنی در ۲۹-۲۰ سالگی گزارش شده است. در ۶۰ بیمار مبتلا به کوشینگ که تحت ارزیابی‌های وضعیت قند خون قرار گرفته بودند؛ ۲۸ نفر (۴۸٪) با توجه به آزمایشات پاراکلینیکی (BS, FBS) مبتلا به دیابت آشکار بودند. همچنین از میان افرادی که قند خون بالا داشتند گلوکزوری در ۱۴ نفر (۵۰٪) دیده شده بود.

از ۶۰ بیمار مبتلا به فئوکروموسیتوم، (۳۲ نفر مرد و ۲۸ نفر زن، و متوسط سن  $4 \pm 32$  سال با حداکثر شیوع در دهه دوم و سوم. دیابت آشکار در ۱۶ مورد (۲۶/۵٪) و پلی‌وری، پلی‌دیپسی در ۱۲ نفر (۱۸/۲۸٪) مشاهده شده است.

## بحث

هورمون رشد در شرایط فیزیولوژیکی مثل خواب، فعالیت عضلانی، استرس و هیپوگلیسمی بیشتر ترشح می‌شود. GH اثرات مشابه انسولین خود را از طریق IGF-I اعمال می‌کند (۱).

دو تا چهار ساعت پس از تزریق هورمون رشد بیش از میزان فیزیولوژیک هورمون رشد، علائم حاد و گذرای مشابه انسولین بروز می‌کند ولی پس از چند ساعت اثرات آنتاگونیست انسولین ظاهر می‌گردد (۷).

در اصل هورمون رشد تعادل بین انسولین و گلوکاگون را برقرار می‌کند. این هورمون تنظیم کننده قند خون در گرسنگی است که موجب لیپولیز، ترشح کبدی گلوکز، کاهش مصرف کربوهیدراتها و افزایش کاتابولیسم عضلانی می‌شود. هورمون رشد بدلیل اکسیداسیون چربی، میزان اکسیداسیون گلوکز رانیز کم می‌کند. در

در سال ۱۹۴۰، ۱۵۳ آکرومگال را بررسی کرد و متوجه شد ۱۷٪ دچار دیابت ملیتوس شده‌اند (۱).

دیابت آشکار همراه با گلوکزوری، هیپوگلیسمی و کتواسیدوز بطور ثانوی در اختلالات آندوکراین شیوع زیادی ندارد مگر آنکه بیمار زمینه ژنتیکی مساعدی داشته باشد. عوارض دیررس دیابت نیز کمتر دیده می‌شود و نوعاً مورتالیتی و موربیدیتی در این بیماران ناشی از خود بیماری زمینه‌ای است (۱۰).

علل دیابت ثانویه متعدد است، از جمله (۳):

- ۱- بیماریهای آندوکراین
  - ۲- بیماریهای پانکراس
  - ۳- تجویز دارو
  - ۴- اختلالات ژنتیک همراه اختلال تحمل گلوکز GTT
- اختلال تحمل به گلوکز در این بیماریها از طرق مختلف ایجاد می‌شود:

- ۱- کاهش حساسیت به انسولین
- ۲- مهار ترشح سطح انسولین
- ۳- آشکار شدن زمینه مخفی ژنتیکی
- ۴- بیماریهای پلی آندوکراین فامیلیال یا مکانیسم زمینه‌ای
- ۵- فاکتورهای اتوایمون (۲).

## روش مطالعه

این مطالعه بصورت گذشته‌نگر، با مراجعه به پرونده‌های پزشکی صورت گرفته است. معیارهای تشخیص بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوم، کوشینگ و آکرومگالی به شرح زیر می‌باشد:

ملاک تشخیص در مورد بیماران فئوکروموسیتوم تستهای بیوشیمی (میزان VMA، برابر نرمال و افزایش کاتکول آمینهای آزاد ادراری ۲۴ ساعته)، علائم بالینی، رادیولوژی مثبت و نتیجه پاتولوژی مثبت پس از عمل جراحی بوده است. تشخیص بیماران آکرومگالی براساس علائم بالینی همراه با عدم افت هورمون رشد بدنبال تست تحمل گلوکز سه ساعته به میزان کمتر از ۵ng/ml و یا وجود هورمون رشد به میزان بسیار زیاد همراه با علائم بالینی شاخص و افزایش کورتیزول همراه با تست دگزامتازون مثبت صورت گرفته است.

دیابت آشکار براساس قند خون ناشتا (FBS) بیشتر از 140mg/dl در دو نوبت و یا قند خون (BS) بیش از 200mg/dl همراه علائمی چون پلی‌وری، پلی‌دیپسی، پلی‌فازی، لاغری و غیره تشخیص داده شد.

براساس مطالعات انجام شده، در کوشینگ GTT مختل حدوداً ۸۰٪ موارد و دیابت آشکار در بیش از ۲۵٪ و در برخی مطالعات تا ۳۸/۷٪ گزارش شده است (۲،۶).

برطبق یافته‌های این تحقیق نیز هیپرگلیسمی در ۴۸٪ مبتلایان به کوشینگ دیده شده است.

برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که در افراد مسن، بیماریهای عروقی، اختلال متابولیسم گلوکز و هیپرتانسیون همراه کوشینگ نقش جدی در مورتالیتته بیماران دارند (۱۷).

فتوکروموسیتوم، تومور ناشی از سلولهای کرومافینی سیستم سمپاتیک است که آدرنالین، نورآدرنالین و دوپامین را ترشح می‌کند. کاتکول آمین‌ها با اثر  $\alpha$ -inhibitory بر روی سلولهای پانکراس باعث هیپوانسولینمی می‌شود، حساسیت بافتی به انسولین را کاهش می‌دهند و احتمالاً ترانسپورت گلوکز را نیز مختل می‌کنند (۳). در شرایط عادی  $\alpha$ -receptor ترشح انسولین را مهار و موجب ترشح گلوکاگون می‌شود و  $\beta 2$  ترشح انسولین را تحریک می‌نماید. لازم به ذکر است که اثر مهاری  $\alpha$  بر اثرات تحریکی  $\beta$  غالب است.

کاتکول آمینها از طریق گلوکونئوزنز و گلیکوژنولیز، تولید کبدی گلوکز را تحریک می‌کنند. گلیکوژنولیز با واسطه هر دو رسپتورهای  $\beta, \alpha$  صورت می‌گیرد که رسپتورهای  $\beta$  لیپولیز و اکسیداسیون اسید آمینه شاخه‌دار را تحریک و پروتئولیز را مهار می‌کنند (۷).

انسیدانس بروز GTT مختل در فتوکروموسیتوم ۳۰٪ گزارش شده است ولی میزان ابتلا به دیابت ملیتوس بسیار کمتر و عوارضی همچون کتواسیدوز دیابتی نادر است (۷). علت این اختلال مولتی فاکتوریال بوده و می‌توان با مکانیسم‌های احتمالی زیر آنرا توجیه نمود:

۱- مهار ترشح انسولین از طریق  $\alpha$ -receptor

۲- تحریک گلیکوژنولیز کبدی و عضلانی و افزایش Out-put

گلوکز کبدی با واسطه  $\beta$ -receptor

۳- القای لیپولیز (۷).

در این مطالعه نیز ۲۶/۵٪ بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم دیابت آشکار داشتند.

در فتوکروموسیتوم عموماً پس از عمل جراحی و یا طبی علائم بالینی و آزمایشگاهی دیابت و GTT مختل پس از چند هفته تا چند ماه مرتفع می‌شود (۱۸-۷-۴-۱).

جدول شماره ۱ مکانیسم عملکرد هورمونهای مختلف را در ایجاد دیابت ثانویه به تفصیل نشان می‌دهد.

زمان غذا خوردن میزان آن کاهش می‌یابد ولی در شرایط پاتولوژیک اثرات دیابتوزنیک آن به وضوح دیده می‌شود (۱).

اکرومگالی بدلیل ترشح دائم هورمون رشد از آدنوم هیپوفیز، اثرات تحریکی هیپوتالاموس و یا ترشحات اکتوپیک بروز می‌کند. در این بیماری تعداد رسپتورهای انسولین و میزان affinity بالا می‌رود (۱). در افرادی که سلولهای B سالم دارند، هیپرانسولینمی جبرانی ایجاد می‌شود که در شرایط طولانی موجب موربیدیته ناشی از بیماریهای قلبی- عروقی می‌گردد (۲). هورمون رشد احتمالاً اثرات ژن حمل گلوکز (GLUT-1) را نیز مهار می‌کند (۷).

در اکرومگالی، احتمالاً به علت اختلال Post-receptor و مقاومت به انسولین و همچنین وجود زمینه اختلال در سلولهای B، اختلال GTT در ۶۰-۷۰٪ و دیابت آشکار در ۲۰-۱۰٪ بیماران گزارش شده است (۵-۷). البته، نوعاً دیابت ملیتوس اغلب در کسانی دیده می‌شود که حداقل ۱۵-۱۰ سال از ابتلا به اکرومگالی در آنها گذشته باشد (۶). براساس یافته‌های این تحقیق GTT مختل در ۱۸٪ و دیابت آشکار در ۲۷٪ بیماران مبتلا به اکرومگالی دیده شده است.

در اکرومگالی میزان IGFI, GH خون و ادرار، مارکرهای خوبی جهت پیگیری پاسخ به درمان هستند. البته باید به این نکته توجه داشت که در افراد دیابتی افت کمتری متعاقب درمان بروز می‌کند (۱۲) و شاید این مطلب به علت ترشح زیاد این هورمونها در افراد مبتلا به دیابت ثانوی نسبت به سایر مبتلایان اکرومگالی باشد (۱۲-۶). فنوتیپ HLA و سابقه فامیلی دیابت ملیتوس و مدت ابتلا به اکرومگالی از فاکتورهای مهم ابتلا به دیابت ثانوی می‌باشند (۵).

غالباً پس از درمان اکرومگالی، دیابت و اختلالات متابولیسم قند نیز بهبود می‌یابد (۱۴).

سندرم کوشینگ در اثر افزایش گلوکوکورتیکوئیدها بصورت آگروژن یا آندوژن بروز می‌نماید. اختلال تحمل گلوکز و یا دیابت آشکار در بیماران مبتلا به کوشینگ به دلایل متعددی از قبیل: کاهش affinity رسپتورها برای اتصال به انسولین، مقاومت به انسولین، کاهش مصرف محیطی گلوکز، افزایش لیپولیز چربی و آزاد سازی اسید آمینه از عضله و فراهم شدن precursor گلوکز برای گلوکونئوزنز، افزایش برداشت اسید از اسید آمینه، تحریک Phosphoenolpyruvate carboxikinase و در نتیجه افزایش گلوکونئوزنز از پیرووات همچنین افزایش ترشح گلوکاگون رخ می‌دهد.

جدول شماره ۱- محل اثر هورمونهای اصلی دیابتوزن در انسان

Hormone	$\beta$ -cell secretion	Liver		Muscle		Adipose tissue	
		Glycogen <sup>#</sup>	Gluconeogenesis	Glu.	aa release	Glu. uptake	Lipolysis
Growth Hormone	+	+	+	-	?	-	+
Glucagone	+	-	+	0	?	0	?
Cathecholamine	-	-	+	-	-	?	+
Glucocorticoid	+	+	+	-	+	-	+
Thyroid hormone	+	-	+	0	0	?	+

\*Net effect of glycogen content via glycogen syonthesis or glycogenolysis.

+ = Sitmulation

- = inhibition

0 = no effect

? = uncertain

درمان بیماری زمینه‌ای برطرف می‌شوند ولی کنترل قند خون در حین درمان بیماری اولیه و حتی در صورت لزوم پس از درمان، باید مورد توجه قرار گیرد.

در انتها به این نتیجه می‌رسیم که برخی بیماریهای اندوکرین خصوصاً اکرومگالی، کوشینگ و فنوکروموسیتوم موجب اختلال در متابولیسم قند خون می‌شوند و اگرچه این اختلالات اکثراً پس از

### منابع

1. Degroot, Leslie; and et all. Endocrinology, second and third edition, W.B. saunders company 1989,1995
2. p. Ganda, J.Stuart soeldner; Diabetes mellitus, Therapy & practice, Third edition
3. Alberti K.G.M.M, Defronzo R.A., keem H.,zimmet P.;International texbook of diabetc mellitus, 1992.
4. L.Becker kenneth; Principles & practice of endoctrine & metabolism, 1990.
5. Wilson & Foster; William's Text book of endocrinology, eight edition 1992.
6. Pickup John & williams Gareth; Text book of diabetes 1991.
7. KAHN C.Ronald, MD,C. Weir Gordon, MD; JOSLIN'S diabetes mellitus, 13th edition.
8. Nazaimoon, WM & others; Evaluation of suppression of growth hormones levels followin a 75g oral glucose tolerance Test.Med-J-Malaysia 1992, Jun, 47(2); 103-9.
9. Nestler-JE & Mc Clanahan, MA; Diabetes & adrenal disease. Baillieres - Clin - Endocrinol - Metab (1992) Oct; 6(4): 829-47.
10. Edelman - ER & Others; Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma. Cleve - Clin - J- Med (1992) Jul - Aug; 59(4): 423-7.
11. Moller - N & Others; Effects of growth hormone on glucose metabolism. Horm - Res. (1991); 36 suppl 1:32-5.
12. Fredstrop. L & Werner - S; Growth hormone & insulin - like growth factor - in blood & urine as response markers during treatment of acromegaly with octreotide; a double - blind placebo - Controlled study. J-Endocrinol -Invest. (1993) Apr; 16(4): 253-8.
13. Nichols - R; Concurrent illness and complications associated with canine hyperadrenocorticism. probl - Vet - Med. (1990) Dec; 2(4): 565-72
14. OLHare - JA & Others; Experiences with octreotide in acromegaly. Ir - J - Med - Sci. (1993). Feb; 162(2): 40-2
15. Akai - H & Others; A case of adrenal mixed tumor of pheochromocytoma & adreocortical adenoma presenting diabetes mellitus & hypertension. Nippon - Naibunpi - Gakkaizasshi (1993) Aug 20; 69(7): 659-69.
16. Balestrieri - PG & Others; Diabetes mellitus as presenting feature in extra - adrenal pheochromocytoma report of a case. Acta -

- Diabetol - Lat. (1990) Jul - Sep; 27(3): 261-5
17. Etxabe - J & Vazquez - JA; Morbidity & mortality in Cushings disease: an epidemiological approach. *clin - Endocrinol-oxf.* (1994) Apr; 40(4): 479-84.
18. Zanin - L & Others; Necrosis of a pheochromocytoma associated with spontaneous remission of diabetes & hypertension. *Clin - Endocrinol - oxf.* (1993) Nov; 39(5): 613-7.
- ۱۹- بررسی گذشته نگر پرونده‌های پزشکی ۱۲۴ مورد مبتلا به اکرومگالی: دکتر محمد بزوهی - دکتر باقر لاریجانی - دکتر محمد حسن باستان حق - حسین خواجه دینی. چهارمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران - اردیبهشت ۱۳۷۲.
- ۲۰- بررسی گذشته‌نگر پرونده‌های پزشکی ۹۰ مورد مبتلا به کوشینگ: دکتر باقر لاریجانی - دکتر زهره الهیان؛ باستان ۱۳۷۴.
- ۲۱- بررسی گذشته‌نگر پرونده‌های پزشکی ۶۰ مورد مبتلا به فوکروموسیتوم: دکتر محمد بزوهی - دکتر باقر لاریجانی - دکتر محمد حسن باستان حق - ناهید سرحدی؛ سومین کنگره بین‌المللی غدد درون ریز در ایران. شهریور ۱۳۷۴.