

Αντιμετώπιση συνδρόμων που οφείλονται σε γενετική βλάβη του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της

Περίληψη

Τζάντ Μούσλεχ

Τα σύνδρομα, που οφείλονται σε γενετική ανωμαλία του μορίου της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της είναι σπάνια και απαιτούν ειδική αντιμετώπιση. Οι στόχοι της θεραπείας εξατομικεύονται. Για την αντιμετώπιση της μελανίζουσας ακάνθωσης χρησιμοποιείται τοπικά η τρετινοΐνη. Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων προκαλούν υπερτρίχωση και χορηγούνται από του στόματος αντισυλληπτικά ή αγωνιστές (agonists) του υποθαλαμικού παράγοντα (GnRH) σε συνδυασμό με αντιανδρογόνα. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ινσουλινοαντίσταση η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει έως ένα βαθμό την διαταραχή αυτή. Η χορήγηση υψηλής πυκνότητας ινσουλίνης (U-500/mL), της φαιντοΐνης και του IGF-1 φαίνεται ωφέλιμη και ελαττώνει την ινσουλινοαντίσταση σ' αυτούς τους ασθενείς.

Τα σύνδρομα που οφείλονται σε γενετική βλάβη του μορίου της ινσουλίνης και του υποδοχέα της παρά τη σπανιότητά τους παρουσιάζουν διαγνωστικό και θεραπευτικό ενδιαφέρον, μας δίνουν σημαντικές πληροφορίες για τη δράση της ινσουλίνης και έχουν ανάγκη ειδικής αντιμετώπισης.

Η θεραπευτική προσέγγιση των συνδρόμων αυτών που είναι συμπτωματική και όχι αιτιολογική, παρουσιάζει μεγάλη δυσχέρεια. Έτσι θα ήταν πιο σωστό αντί της λέξης θεραπεία να χρησιμοποιηθεί η λέξη αντιμετώπιση.

Τα προβλήματα που συναντούμε στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, θα αναπτυχθούν ξεχωριστά για κάθε σύνδρομο. Επειδή όμως υπάρχουν προβλήματα που είναι κοινά, ακολουθείται πολλές φορές η ίδια θεραπευτική προσέγγιση.

Σε ασθενείς με ινσουλινοπάθειες, δηλαδή που έχουν παθολογικό μόριο ινσουλίνης αν και όποτε εκδηλώνεται ο Σακχαρώδης Διαβήτης χορηγούμε εξωγενώς ινσουλίνη!

Στους ασθενείς με τύπου-A ινσουλινοαντίσταση έχουμε να αντιμετωπίσουμε τρία βασικά προβλήματα.

1. Μελανίζουσα ακάνθωση

Θεωρείται η αιτία που οδηγεί τις περισσότερες φορές τον

ασθενή να επισκευτεί το γιατρό. Η βοήθεια που έχουμε να προσφέρουμε σε αυτούς τους ασθενείς είναι η αισθητική θεραπεία (πλαστική χειρουργική), τοπικές επαλλήψεις με κρέμα Tretinoin (παράγωγο της Βιταμίνης Α) και χορήγηση του αυξητικού παράγοντα IGF-1 που μπορεί να έχει κάποιο αποτέλεσμα, στο οποίο θα αναφερθώ εκτενέστερα παρακάτω.

2. Υπερανδρογοναιμία

Η αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης που προκαλείται από την αύξηση των ανδρογόνων και συνδυάζεται με την τυπική εικόνα των πολυκυστικών ωοθηκών όπως διαταραχές της εμμήνου ρύσης, μπορεί να γίνει με την σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών, η μέθοδος αυτή όμως έχει εγκαταληφθεί. Η κυκλική θεραπεία με χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης βοηθάει στη ρύθμιση του κύκλου. χρειάζεται όμως προσοχή στη χορήγηση αυτών των φαρμάκων, επειδή μπορεί να επιδεινώσουν τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Η Σπειρονολακτόνη είναι ένα γνωστό διουρητικό που ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης. Πρόσφατα² χρησιμοποιήθηκε ως αντιανδρογόνο για την θεραπεία της υπερτρίχωσης, χορηγείται σε δόση 100 μέχρι 200 mg ημερησίως. Έχει ορισμένες παρενέργειες όπως οι συχνές αιμορραγίες που προκαλεί στο ενδιάμεσο του κύκλου και σπάνια προκαλεί ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Η κετοκοναζόλη είναι ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο, που προκαλεί αναστολή της στεροειδογένεσης σε επίπεδο του κυτοχρώματος B-450. Θεωρείται ασφαλές φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης και χορηγείται σε δόση 200 mg τρεις φορές ημερησίως³.

Βελτίωση της υπερτρίχωσης και ελάττωση των επιπέδων των ανδρογόνων επιτυγχάνεται με χορήγηση αγωνιστών του υποθαλαμικού παράγοντα (GnRH) σε συνδυασμό με αντιανδρογόνα όπως η κυπροτερόνη⁴. Επίσης μπορεί να χορηγήσουμε δεξαμεθαζόνη όταν υπάρχει επινεφριδική συμμετοχή.

Η ελάττωση των επιπέδων των ανδρογόνων χωρίς μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης, με την χορήγηση των αντιανδρογόνων, αποδεικνύει ότι η ινσουλινοαντίσταση δεν φαίνεται να εξαρτάται από τα ανδρογόνα.

3. Ινσουλινοαντίσταση-Σακχαρώδης Διαβήτης

Είναι γνωστό ότι στην παχυσαρκία όπου υπάρχει μικρού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί να βελτιώσει την ινσουλινοαντίσταση. Αντίθετα οι ασθενείς με τύπου-Α αντίσταση δεν παρουσιάζουν καμία μεταβολή με την ολιγοθερμιδική διαίτα. Χρειάζεται εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας.

Η προσπάθεια χορήγησης μεγάλων δόσεων ινσουλίνης κατά της υπεργλυκαιμίας, μπορεί να αποτύχει λόγω του σοβαρού βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη.

Δοκιμάστηκαν διάφορα φαρμακευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας όπως η ινσουλίνη υψηλής πυκνότητας, η φαινυτοΐνη και ο IGF-I.

Η ινσουλίνη υψηλής πυκνότητας (U-500/mL) είναι πιο δραστική από την ινσουλίνη U-100 και ελαττώνει δραματικά τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη από 55-75%⁵. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, πιστεύεται ότι υπάρχει διαφορετικός ρυθμός απορρόφησης στον υποδόριο ιστό (μικρότερος όγκος), διαφορετική χημική συγγένεια με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και τέλος πιθανοί άλλοι παράγοντες άγνωστοι μέχρι στιγμής.

Η ινσουλίνη αυτή μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με αντισώματα κατά της ινσουλίνης. Χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή της σ' αυτά τα άτομα λόγω της πιθανής υπογλυκαιμίας.

Η φαινυτοΐνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο, που χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τις κράμπες που παρατηρούνται στο σύνδρομο αυτό, διαπιστώθηκε στην συνέχεια ότι μπορεί να βελτιώσει την ινσουλινοαντίσταση⁶. Ο μηχανισμός δράσης της φαινυτοΐνης δεν είναι γνωστός, πιστεύεται ότι προκαλεί μείωση της αντίστασης με απευθείας δράση στον υποδοχέα ή την ελάττωση της έκκρισης των β-κυττάρων που οδηγεί στην βελτίωση της υπερινσουλιναϊμίας, ενώ η μακροχρόνια χορήγηση της αυξάνει την κάθαρση της ινσουλίνης. Χορηγείται σε δόση 100 mg τρεις φορές ημερησίως.

Ο IGF-1 είναι πολυπεπτιδίο που αποτελείται από 70 αμινοξέα που έχει μεγάλη συγγένεια με την ινσουλίνη. Έχει αυτοκρινική, παρακρινική

και ενδοκρινική δράση. Προκαλεί αύξηση και διαφοροποίηση των κυττάρων. Μπορεί να δράσει μέσω δικού του υποδοχέα ή μέσω υποδοχέα της ινσουλίνης και προάγει τη μεταφορά γλυκόζης και τη σύνθεση του γλυκογόνου στο μυϊκό ιστό. Η χορήγησή του σε μεγάλες δόσεις προκαλεί μεταβολικό αποτέλεσμα όμοιο με της ινσουλίνης. Ο IGF-I παρασκευάζεται στο εργαστήριο με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA (rh IGF-I).

Με αυτά τα δεδομένα η χορήγηση του IGF-I (rh IGF-I) σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση και Μ-ακάνθωση λόγω γενετικής βλάβης του υποδοχέα θεωρήθηκε ωφέλιμη. Υπάρχουν αρκετές μελέτες όπου χορηγήθηκε το φάρμακο σε αυτά τα άτομα. Η πιο αντιπροσωπευτική μελέτη προέρχεται από την Ιαπωνία και δημοσιεύτηκε στο Diabetes τον Μάιο του 1993, όπου μελετήθηκαν 11 ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση, 6 με τύπου -A, 2 με λιποατροφία και 2 με λεπρεχωνισμό⁷.

Ο rh IGF-I δόθηκε σε ταχεία και μακροχρόνια χορήγηση. Στην ταχεία χορήγηση δόθηκε σε δοσολογία 0,1-0,3 mg/Kg βάρους σώματος υποδορίως ενώ στη μακροχρόνια χορήγηση σε δοσολογία 0,4 mg/Kg ΒΣ δύο φορές την ημέρα για 12 μήνες. Τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά τόσο στην ταχεία όσο και στην μακροχρόνια χορήγηση όπου ελαττώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1 C).

Αξιοσημείωτο ότι στη μακροχρόνια χορήγηση του IGF-I (rh IGF-I) μερικά άτομα είχαν μικρή βελτίωση της μελανίζουσας-ακάνθωσης.

Ο IGF-I (rh IGF-I) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υπογλυκαιμικός παράγοντας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω γενετικής βλάβης του υποδοχέα, προκαλώντας ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης.

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης του IGF-I (rh IGF-I) είναι:

1ον. Ελαττώνει τα επίπεδα της γλυκόζης προκαλώντας βελτίωση της γλυκοτοξικότητας και έτσι βελτιώνεται η δράση της ινσουλίνης⁸.

2ον. Ο IGF-I (rh IGF-I) δρα απευθείας στο Β-κύτταρο, ελαττώνοντας την έκκριση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα ελάττωσης της υπερινσουλιναιμίας⁹.

3ον. Είναι γνωστό ότι δρα μέσω των υποδοχέων της ινσουλίνης¹⁰.

4ον. Μπορεί να δράσει μέσω δικού του υποδοχέα, τροποποιώντας την μετάδοση των ενδο-

κυτταρίων σημάτων¹¹.

5ον. Δρα μέσω διαφοροποιημένης IGF-I¹² ή υβριδικού υποδοχέα IGF-I-ινσουλίνης¹³. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο IGF-I (rh IGF-I) ελαττώνει τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε διαβητικούς τύπου II¹⁴.

Ο λεπρεχωνισμός είναι ένα συγγενές σπάνιο σύνδρομο που η παθοφυσιολογία του είναι άγνωστη καθώς και η θεραπευτική του προσέγγιση είναι δυσχερής. Χρειάζεται συνεχή και στενή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος και χορήγηση ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης.

Συχνά μικρά γεύματα δίνονται σ' αυτούς τους ασθενείς για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας νήστεως. Επίσης μπορεί να χορηγήσουμε IGF-I (rh IGF-I) με καλό αποτέλεσμα⁷. Δυστυχώς αυτά τα άτομα πεθαίνουν σε ηλικία 1 έως 2 ετών.

Στους ασθενείς με λιποτροφικό διαβήτη έχουμε τα εξής:

α. Δερματικές εκδηλώσεις

Για την αντιμετώπιση της υπερτριχώσης και της μελανίζουσας ακάνθωσης ακολουθείται ίδια θεραπευτική προσέγγιση με τους ασθενείς τύπου Α-Ινσουλινοαντίσταση. Τελευταία γίνονται προσπάθειες για αυτομεταμόσχευση του λιπώδους ιστού στο πρόσωπο για αισθητικούς λόγους¹⁵.

β. Υπερλιπιδαιμία

Στους ασθενείς αυτούς ο περιορισμός των θερμίδων¹⁶, η διαίτα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα¹⁷ και η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων μπορεί να ελαττώσουν τα υψηλά επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο της παγκρεατίτιδας.

γ. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο περιορισμός των θερμίδων και η φαινοφλουραμίνη, μπορεί να βελτιώσουν την δυσανεξία στη γλυκόζη¹⁸. Χορηγούνται επίσης υπογλυκαιμικά δισκία με αμφίβολα αποτελέσματα. Τέλος μπορεί να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις ινσουλίνης και IGF-I (rh IGF-I). Δυστυχώς η νόσος οδηγεί κατά κατόνα σε θάνατο από ηπατική ανεπάρκεια.

Στους ασθενείς με τύπου Β-ινσουλινοαντίσταση καθώς και σ' αυτούς που έχουν αντισώματα κατά της ινσουλίνης, η ανοσοκαταστολή με πρεδνιζολόνη κυκλοφωσφαμίδη και πλασμαφαίρεση είναι οι κύριες θεραπευτικές δυνατότητες που

έχουμε¹⁹. Χρειάζεται προσοχή στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών λόγω της υπογλυκαιμίας που εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εκείνο που πρέπει να επισημανθεί είναι η ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση και διαφορική διάγνωση των συνδρόμων αυτών, αν και δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία, η έγκαιρη συμπτωματική αντιμετώπιση των επιμέρους διαταραχών όπως αμηνόρροια, υπερλιπιδαιμία και διαβήτη μπορεί να βελτιώσει αισθητά τόσο την ποιότητα όσο και τη διάρκεια ζωής των ασθενών αυτών.

Η έρευνα όμως και η προσπάθεια συνεχίζεται, αν και ο δρόμος είναι μακρύς, φαίνεται στο μέλλον ότι ανατέλλουν καινούργιοι θεραπευτικοί ορίζοντες για την αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών με ινσουλινοαντίσταση. Αυτό μπορεί να γίνει με χορήγηση παραγόντων που επηρεάζουν την ενδοκυττάρια διέλευση του σήματος όπως PTPάσες, GLUT4, TNFα²⁰.

Η οριστική βέβαια λύση στα σύνδρομα αυτά θα δοθεί με γενετική παρέμβαση στα υπεύθυνα γονίδια, αν και όποτε γίνει²¹.

Summary

Mouslech T. Management of syndromes due to genetic defects of insulin molecule or insulin receptor. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 1: 31-35.

Syndromes with genetic defect in the insulin molecule or insulin receptor are very rare and need special managements. The skin complications are often only cosmetic Acanthosis nigricans may be controlled by careful application of tretinoin cream. The elevated ovarian androgens causing hirsutism can be managed with oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH) plus an antiandrogen. In patients with insulin resistance, weight loss may ameliorate the peripheral insulin resistance to some degree. When extremely high doses of insulin must be given, U500 insulin may be more effective, for unknown reasons. Phenytoin and IGF-I also were found to be of some benefit in patients with insulin resistance.

Βιβλιογραφία

1. Nanjo K, Sanke T, Miyano M, Okai K, Sowa R, Kondo M, Nishimura S, Iwo K, Miyamura K, Given BD, Chan SJ, Tager HS, Steiner DF, Rubenstein AH. Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (Insulin Wakayama). *J. Clin Invest* 1986; 77: 514-19.
2. Cummings DC. Treatment of hirsutism with spironalactone. *JAMA* 1982; 247: 1295.
3. Peper GM, Poretsky L, Gabrilove JL, et al. Ketocanazole reverses hyperandrogenism in a patient with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1047-52.
4. Corenblum B, Baylis BW. Medical therapy for the syndrome of familial virilization, insulin resistance and acanthosis nigricans. *Fertil Steril* 1990; 53: 421-5.
5. Nathan DM, Axelrod L, Flier JS, et al. U-500 insulin in the treatment of antibody-mediated insulin resistance. *Ann Intern Med* 1981; 94: 653-6.
6. Minaker KL, Flier JS, Landsberg L, et al. Phenytoin-induced improvement in muscle cramping and insulin action in three patients with the syndrome of insulin resistance, acanthosis nigricans and acral hypertrophy. *Arch Neurol* 1989; 46: 981-5.
7. Hideshi Kujuya, Nobuo Matsuura, Michiyo Sakamoto, et al. Trial of InsulinLike Growth Factor I. Therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. *Diabetes* 1993; 42: 696-705.
8. Rosati L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-30.
9. Van Schravendijk DR, Heylen L, Van de Brande JL, Peleleer DG. Direct effect of insulin and insulin-like growth factor-I on the secretory activity of rat pancreatic beta cells. *Diabetologia* 1990; 33: 649-53.
10. Rechler MM, Zapf J, Nissley SP, et al. Interactions of insulin-like growth factors I and II and Multiplication stimulating activity with receptors and serum carrier proteins. *Endocrin*. 1980; 107: 1451.
11. Mastrick CC, Kato H, Roberts CT, Leroith D, Salteil AR. Insulin and insulin-like growth factor-I receptors similarly stimulate deoxyribonucleic acid synthesis despite differences in cellular protein tyrosine phosphorylation. *Endocrinology* 1994; 145: 214.
12. Condorelli G, Bueno R, Smith RJ. Two alternatively spliced forms of the human insulin-like growth factor I receptor have distinct biological activities and internalization kinetics. *J Biol Chem* 1994; 269: 8510-6.
13. Moxham CP, Duronio V, Jacobs S. Insulin-like growth factor I receptor b-subunit heterogeneity: evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem* 1989; 264: 132-8.
14. Mosey AC, Morrow L, O'Brien M, Young S, Clemmons D. Insulin-like growth factor I (rh IGF-1) increases insulin sensitivity and effectively treats Type II diabetes mellitus. Ανακοινώθηκε στο 15ο συνέδριο του IDF, Kobe, Japan, Νοέμβριος 1994.
15. Hurwitz PJ, Sarel R. Facial reconstruction in partial lipodystrophy. *Ann Plast Surg* 1982; 8: 253-7.
16. Schwartz R, Schaller IA, Renold AE. Generalized lipodystrophy, hepatic cirrhosis, disturbed carbohydrate metabolism and accelerated growth (lipodystrophic diabetes): longitudinal observations and metabolic studies.

- Am J Med 1960; 28: 973-85.
17. *Stacpoole PW, Alig J, Kilgore LL, et al.* Lipodystrophic diabetes mellitus. Investigations of lipoprotein metabolism and the effects of omega - 3 fatty acid administration in two patients. *Metabolism* 1988; 37: 944-51.
 18. *Wilson TA, Melton T, Clarke WL.* The effect of fenfluramine and caloric restriction on carbohydrate homeostasis in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care* 1983; 6: 160-5.
 19. *Kawanishi K, Kawamura K, Nishina Y, et al.* Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 15-21.
 20. *Stephens JM, Pekala PH.* Transcriptional repression of the GLUT-4 and C/EBP genes in 3T3-L₁ adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-45.
 21. *Selden RF, Skoskiewicz MS, Russell PS, Goodman HM.* Regulation of insulin gene expression. Implications for gene therapy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1067-76.
-