

# Ενδοκρινικές Διαταραχές στους Βαρέως Πάσχοντες Ασθενείς

## **Πέππα Μελπομένη**

Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, ΕΚΠΑ,  
Υπεύθυνη Μονάδος Ενδοκρινολογίας &  
Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών,  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,  
Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο,  
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»



# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς- Critical Illness

- ▶ Οξεία κατάσταση, που απειλεί την ζωή λόγω δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων
- ▶ Τραύμα, έγκαυμα, χειρουργείο, σήψη
- ▶ Συνεπάγεται παρατεταμένη ακινητοποίηση, μεγαλύτερο χρόνο μηχανικού αερισμού, μειωμένη ιστική ανακατασκευή, ατροφία της εντερικής βλέννας

# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς

- Τραύμα, μεγάλο χειρουργείο, σήψη κλπ
- Αυξημένο κόστος νοσηλείας



# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς- Οξεία & Χρόνια φάση

- ▶ Στόχος η αποκατάσταση της ομοιοστασίας του οργανισμού-
- ▶ stress response
- ▶ Πολλαπλές ενδοκρινικές και νευρικές μεταβολές
- ▶ Εξοικονόμηση ενέργειας και αιμοδυναμικής σταθερότητας, αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις από ζωτικά όργανα όπως εγκέφαλος, ανοσοποιητικό
- ▶ Μετάπτωση σε χρόνια φάση? Η ανάρρωση? (10ημέρες) Παραμονή σε μηχανικό αερισμό η μηχανήματα υποστήριξης?
- ▶ 5-30% των ασθενών μεταπίπτουν στην χρόνια φάση
- ▶ Αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (3 από 10 ενήλικες πεθαίνουν μετά 3 εβδομάδες νοσηλεία)



# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς- Ορμονικό προφίλ-Οξεία φάση

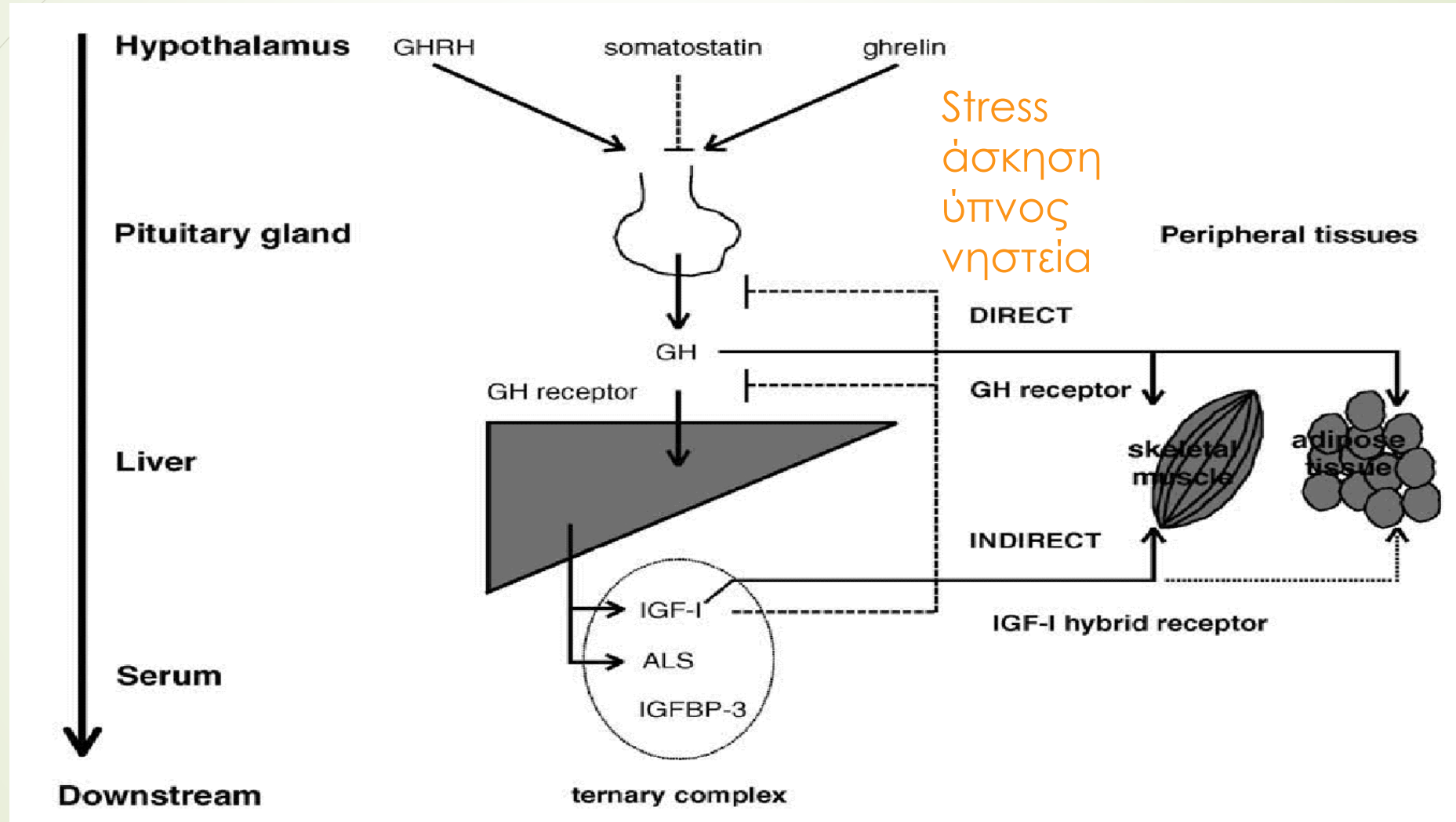
- ▶ Λεπτά ή ώρες μετά το συμβάν
- ▶ Εκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, διέγερση νευρώνων, έκκριση κατεχολαμινών
- ▶ Μείωση θρέψης
- ▶ Καταβολικό στάδιο με στόχο την εξοικονόμηση ενέργειας (εξάντληση μυϊκής μάζας, διατήρηση λιπώδους μάζας)
- ▶ Συμβάλλουν στο καταβολικό στάδιο η ακινητοποίηση, συστηματική φλεγμονή, πολυνευροπάθεια
- ▶ Ενδοκρινικές μεταβολές (σύστημα προσαρμογής? Ρόλος στην παθογένεια?)
- ▶ Μείωση κατανάλωσης οξυγόνου, διαταραχή λειτουργίας μιτοχονδρίων, μείωση κυτταρικού μεταβολισμού



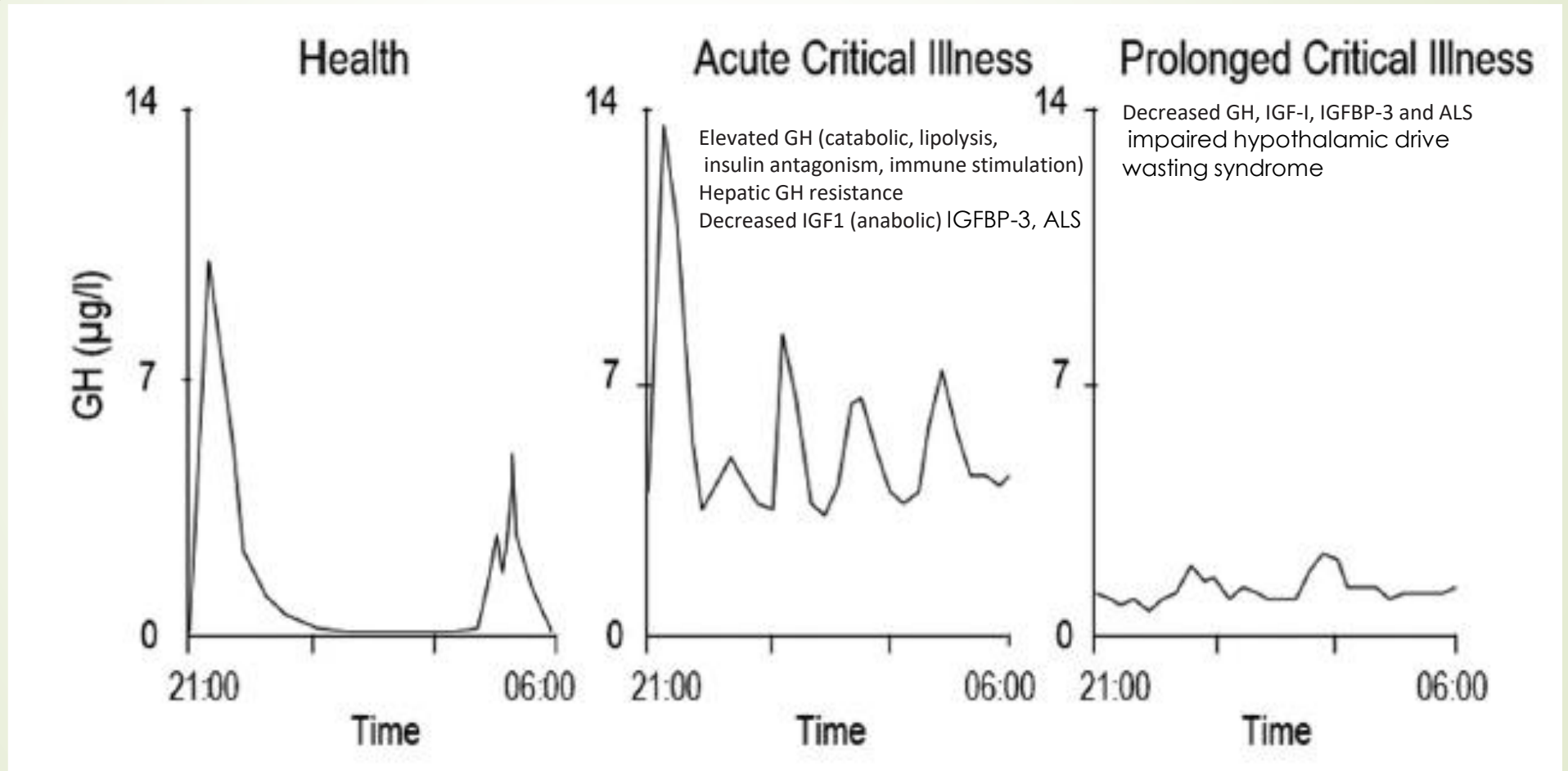
# Βαρέως Πάσχοντες Υποθάλαμος - Υπόφυση



# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς – Αξονας GH-IGF1



# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς – Αξονας GH-IGF1







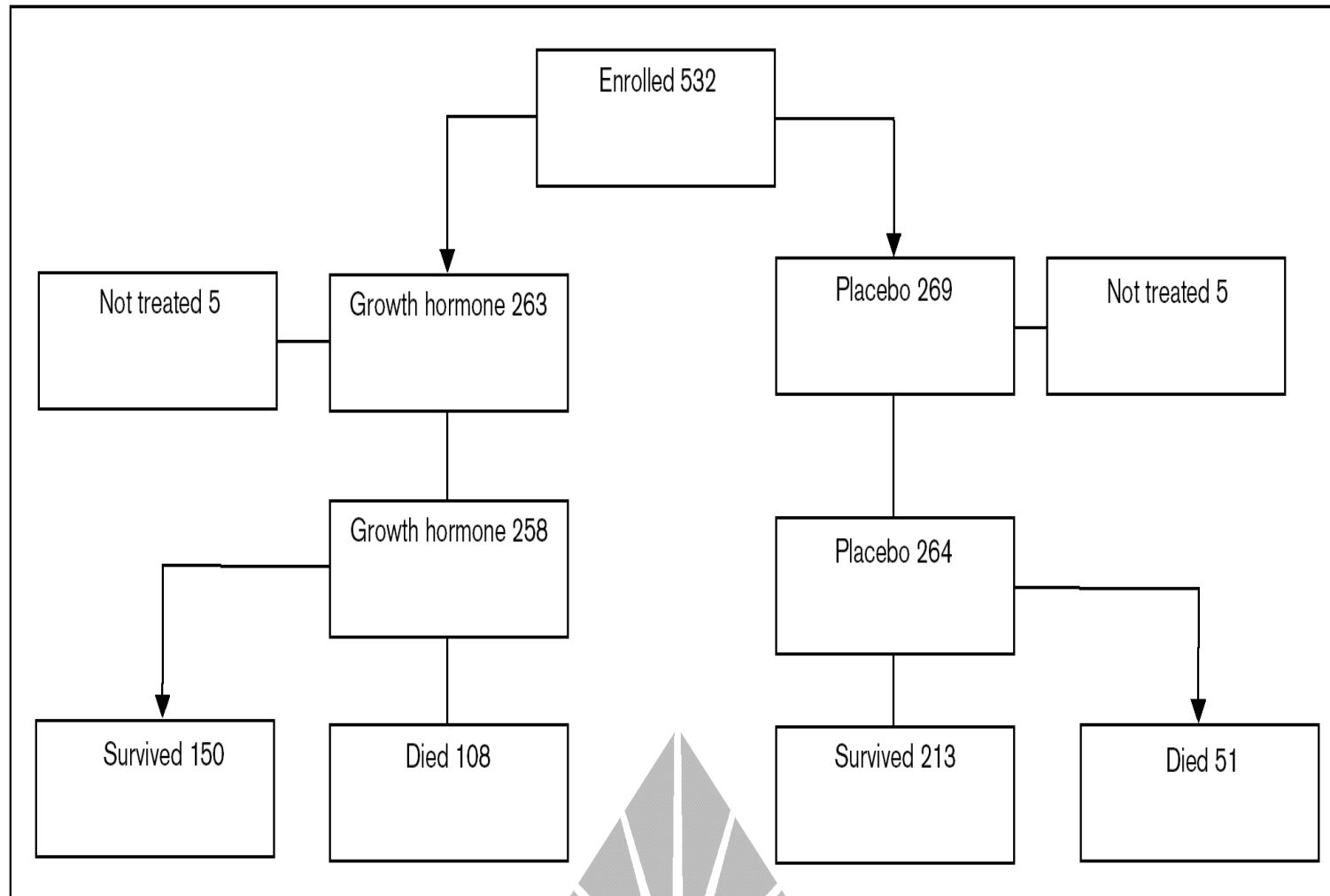
# Η χορήγηση GH.....

- Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 1999
- Χορήγηση GH (0.1mg/Kg), 5-8 ημέρες μετά την εισαγωγή των ασθενών για 3 εβδομάδες
- Αυξήθηκαν τα επίπεδα IGF-I, IGFBP3

# Αποτελέσματα

- ▶ Αυξημένη θνησιμότητα από σηπτικό shock, και πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια
- ▶ Αίτια? Ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένη λιπόλυση με παραγωγή κετονών, χολόσταση, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, μειωμένη κινητοποίηση της γλουταμίνης από μύες=ηπατική παραγωγή γλουταθειόνης, μεταβολισμός λευκών και εντερικών κυττάρων

Figure 1. Numbers of critically ill patients assigned to receive growth hormone or placebo





# Αν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη GH και γίνεται βαρέως πάσχων???

- ▶ Δεν πρέπει να διακοπεί η χορήγηση γιατί δεν έχει αποδειχθεί επικίνδυνη η χαμηλή δόση GH που λαμβάνεται ως υποκατάσταση
- ▶ Οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν χορήγηση μεγάλων δόσεων GH



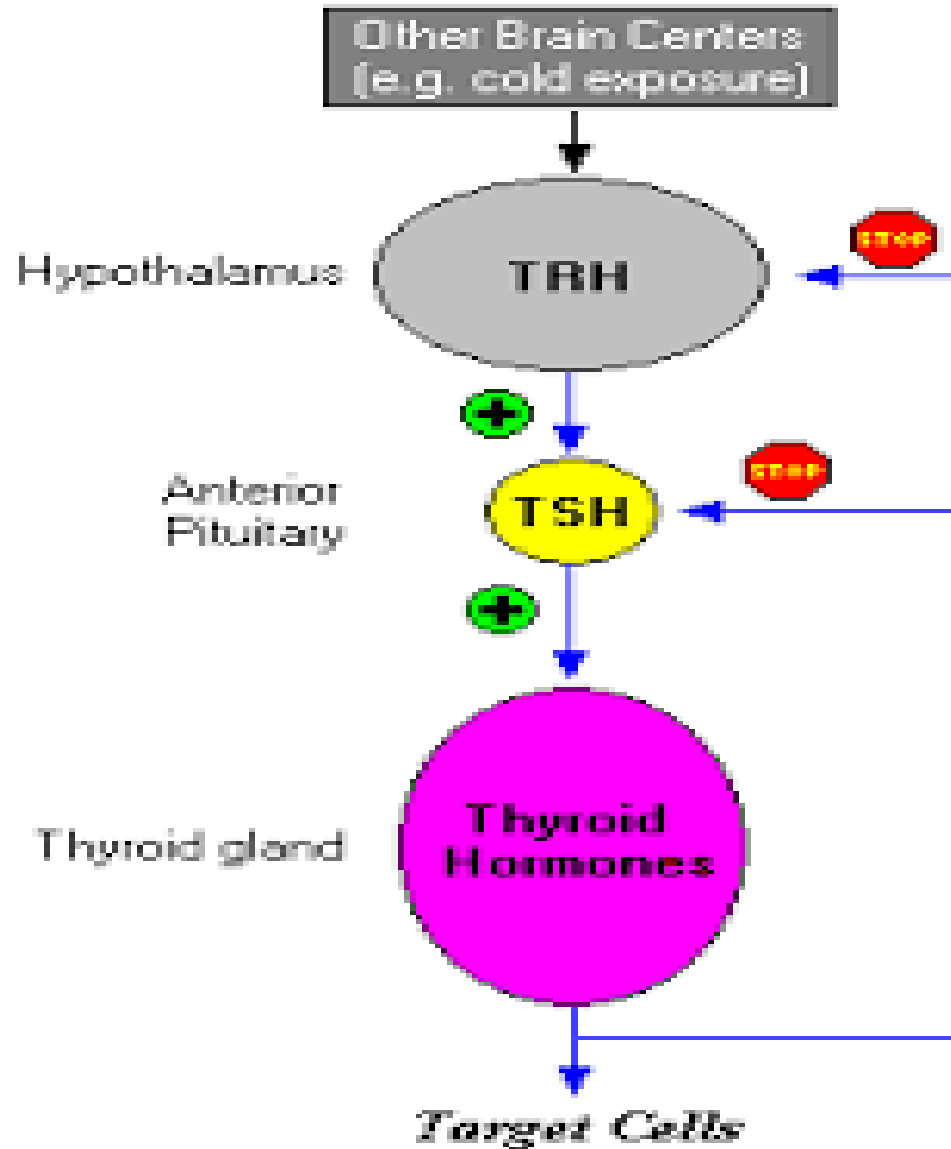
# Βαρέως πάσχοντα παιδιά?

- ▶ Παρουσιάζουν οξύ στάδιο με παρόμοια ευρήματα με ενήλικες
- ▶ Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το χρόνιο στάδιο
- ▶ Η χορήγηση GH συζητιέται αφού δεν υπάρχουν ανησυχητικά δεδομένα

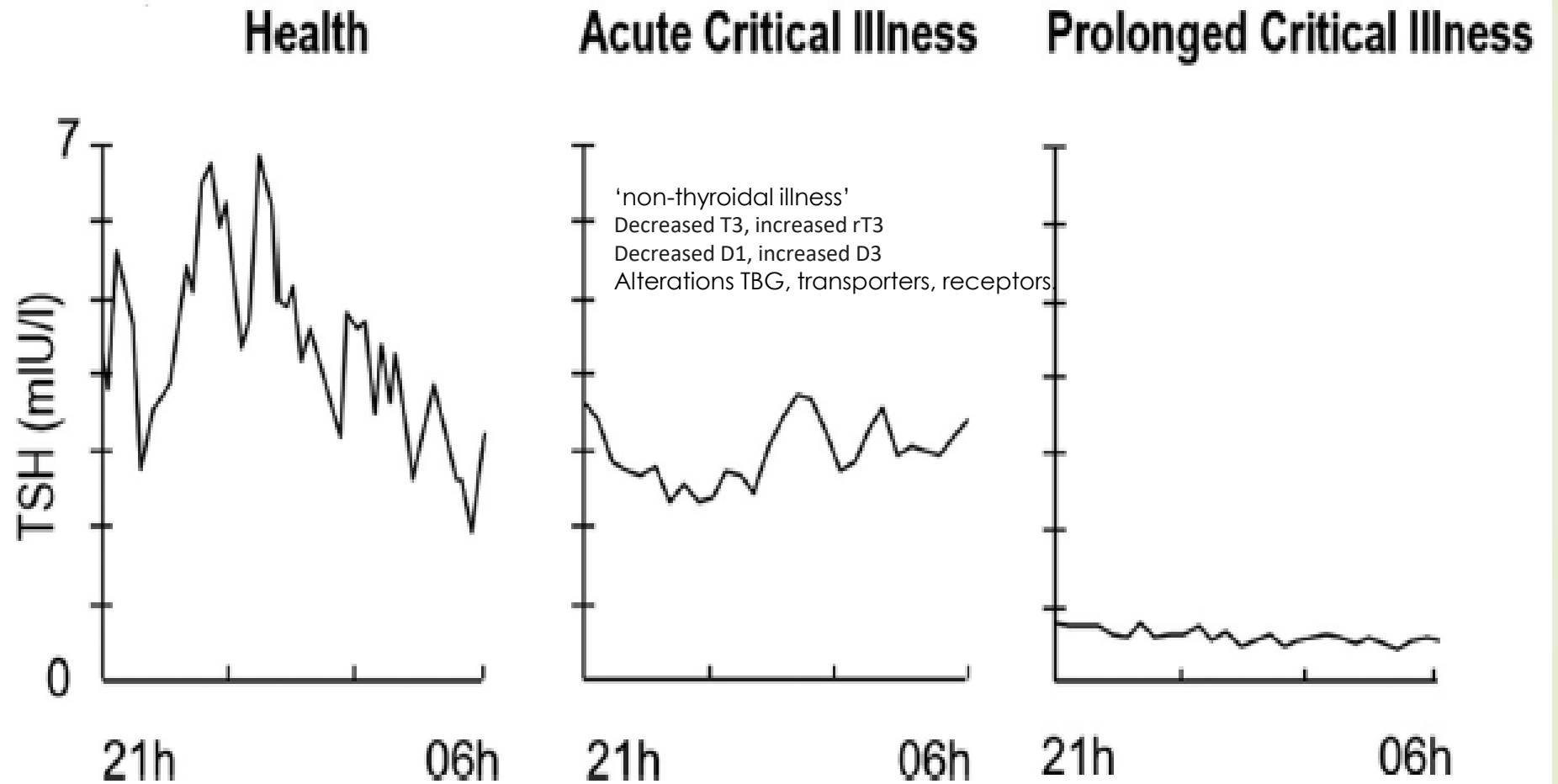
# Χορήγηση εκκρητικών της GH παραγόντων?

- ▶ Η συνεχής έγχυση GHRP με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση GHRH, αποκαθιστά την ρυθμική έκκριση GH και των συμπλόκων (IGF-I, IGFBP3, ALS)
- ▶ Συγχορήγηση TRH, GnRH
- ▶ Γκρελίνη?

# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας TRH-TSH

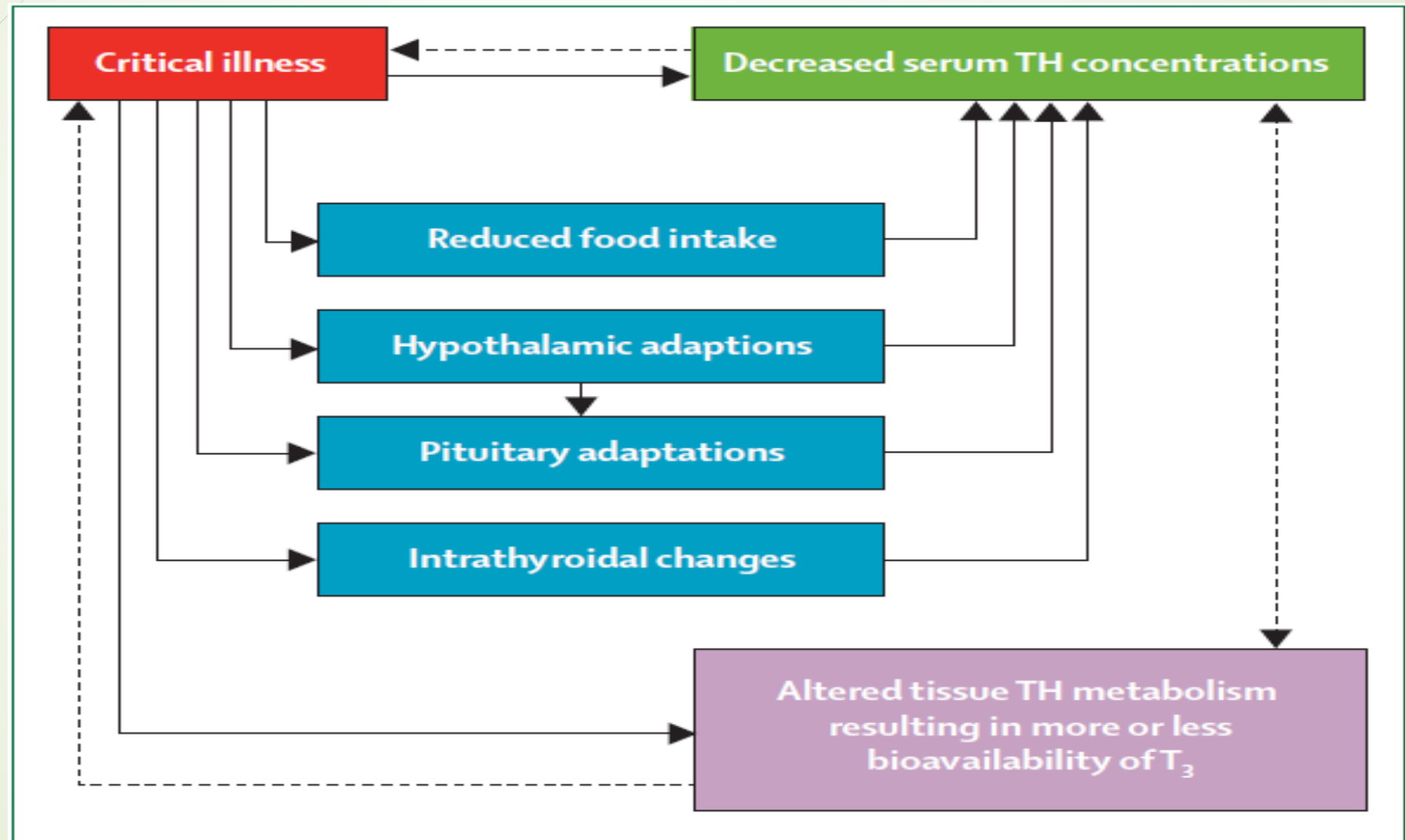


# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας TRH-TSH

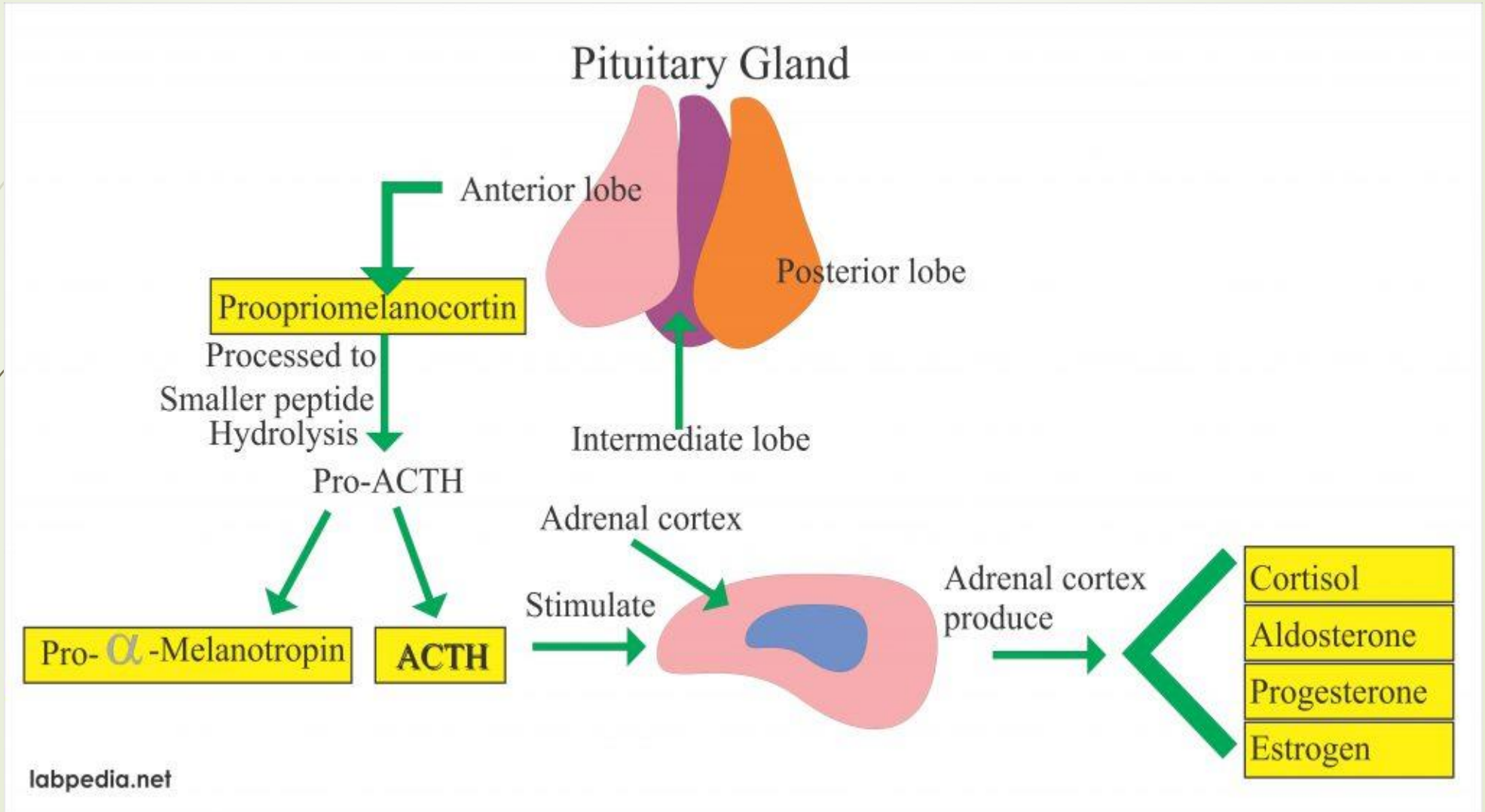




# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας TRH-TSH

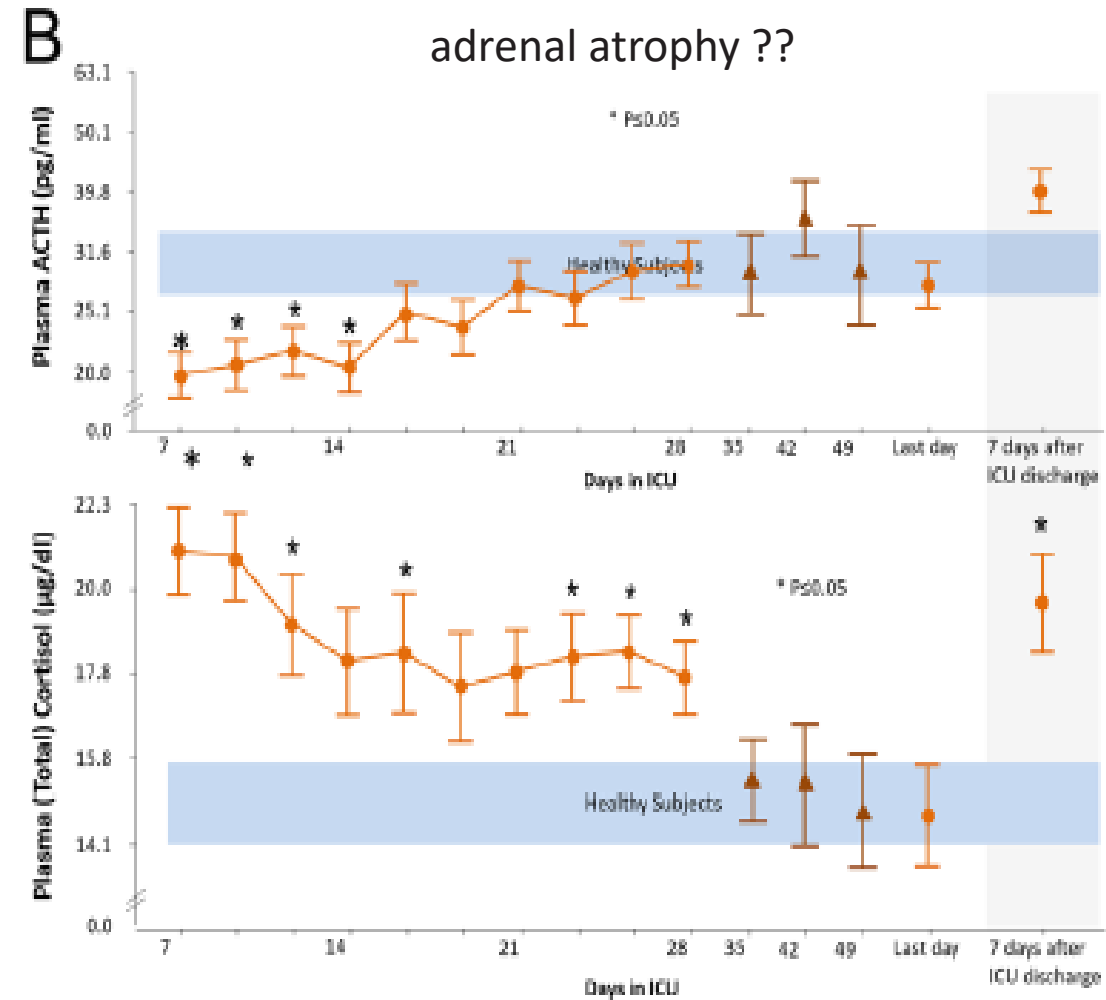
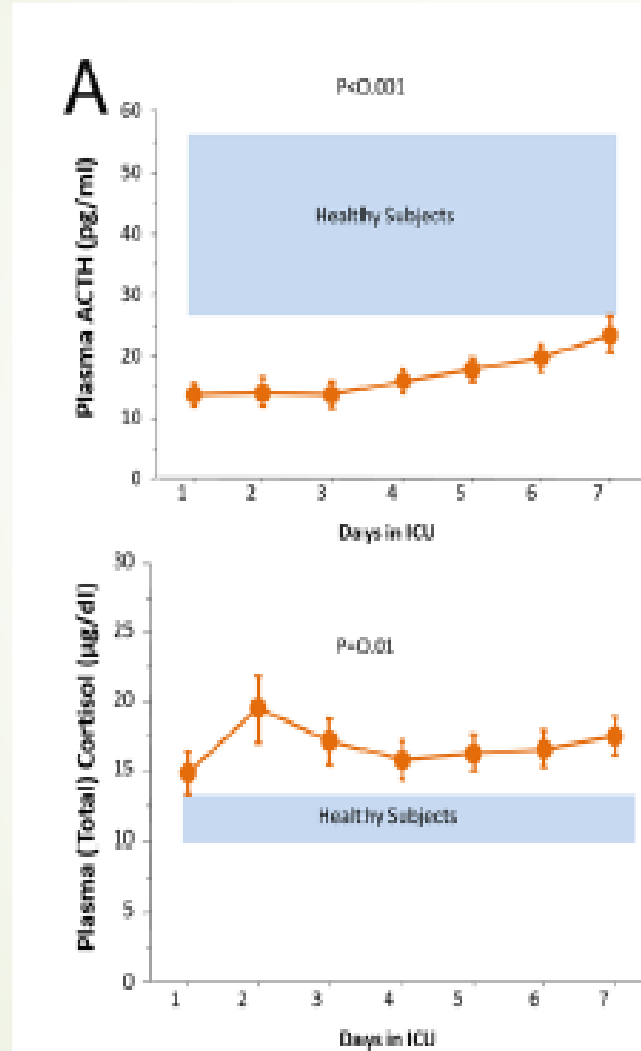


# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ACTH-Κορτιζόλη

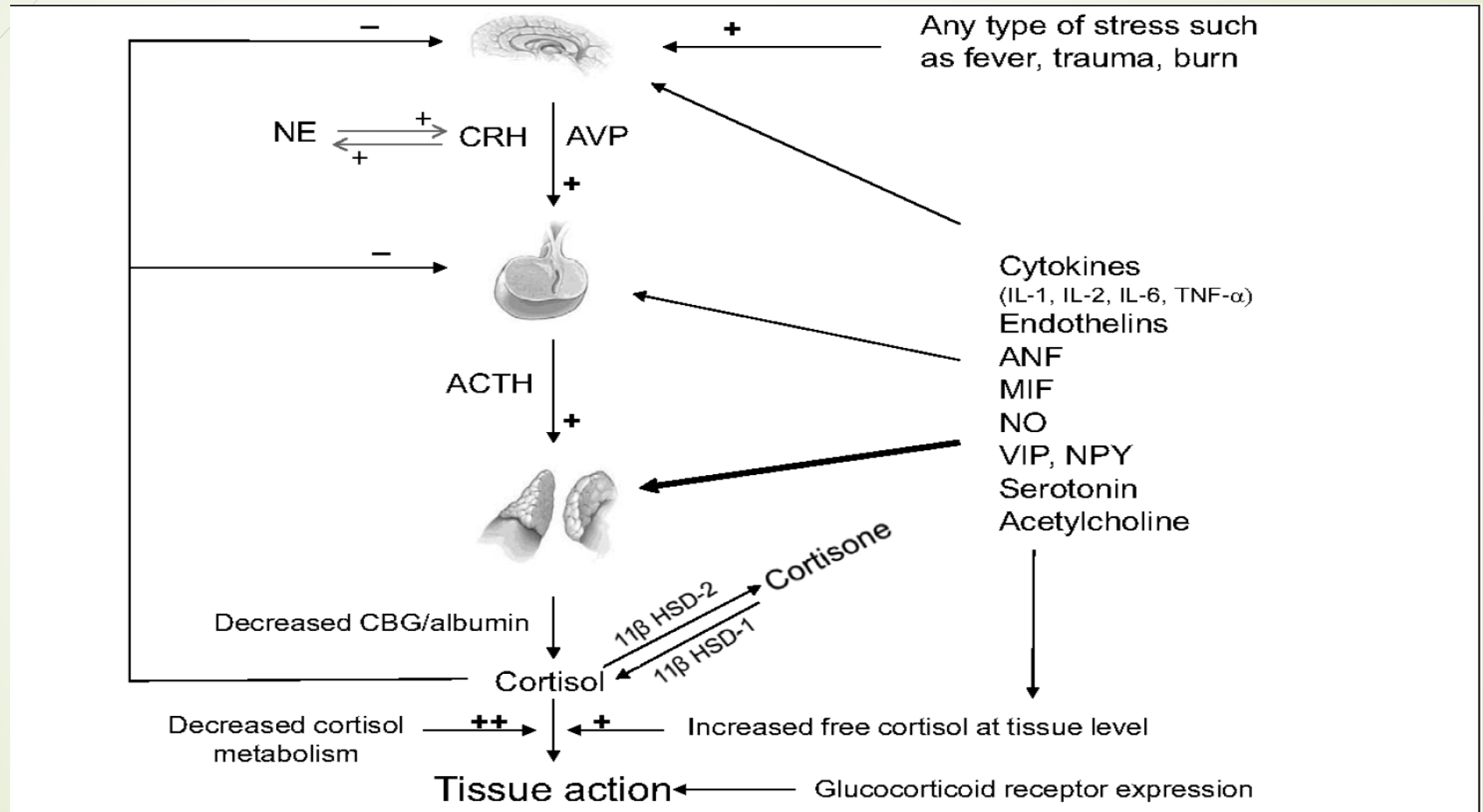


# Βαρέως πάσχοντες-Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ΑCTH-Κορτιζόλη

reduced hepatic expression and activity  
 Hepatic 5 $\alpha$ - and 5 $\beta$ -reductase,  
 renal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2  
 Suppressed CBG  
 Suppressed liver and immune GR receptors  
 glucocorticoid resistance  
 'relative adrenal insufficiency',  
 'critical illness-related corticosteroid insufficiency'



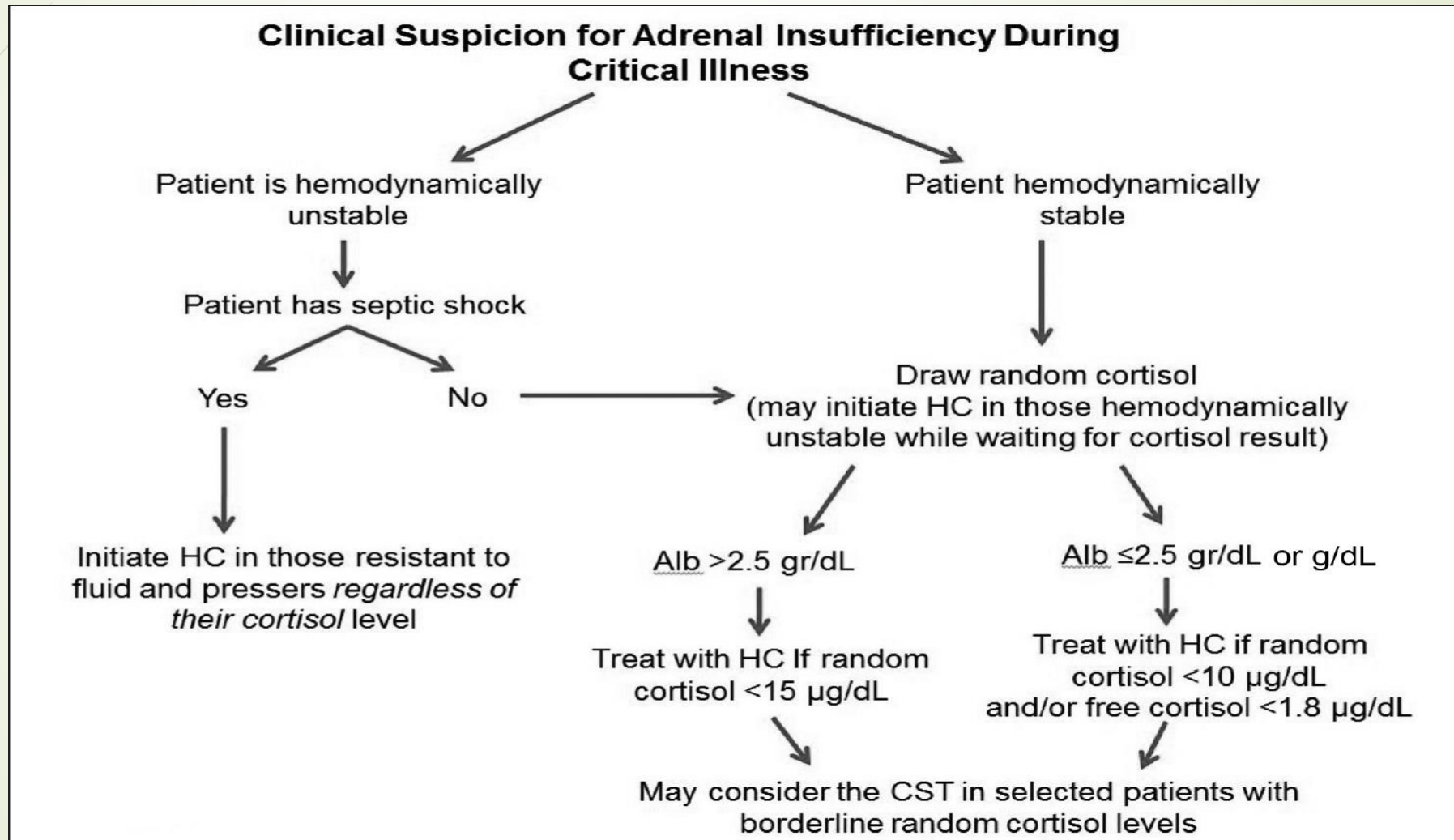
# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ΑCTH-Κορτιζόλη



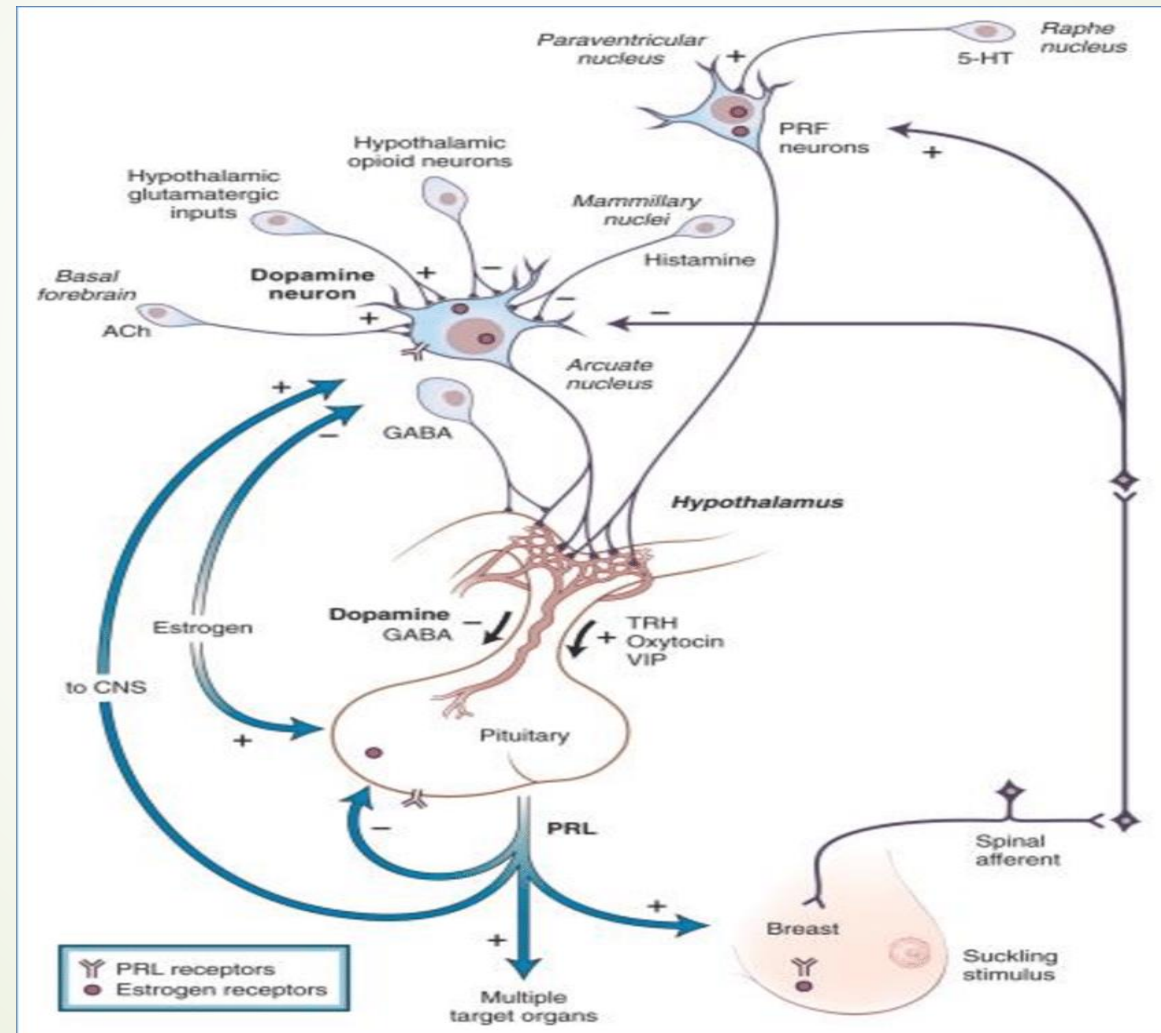
# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ΑCTH-Κορτιζόλη

- RCTs
- APROCCHSS trial, irrespective of CIRCI as defined by the response to cosyntropin, 90-day all-cause mortality was lower among patients receiving hydrocortisone-plus-fludrocortisone compared to placebo,
- ADRENAL trial, did not significantly differ
- ??? Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ??
- Θεραπεία στην χρόνια φάση?? (>14ημέρες?)

# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ΑCTH-Κορτιζόλη



# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Προλακτίνη



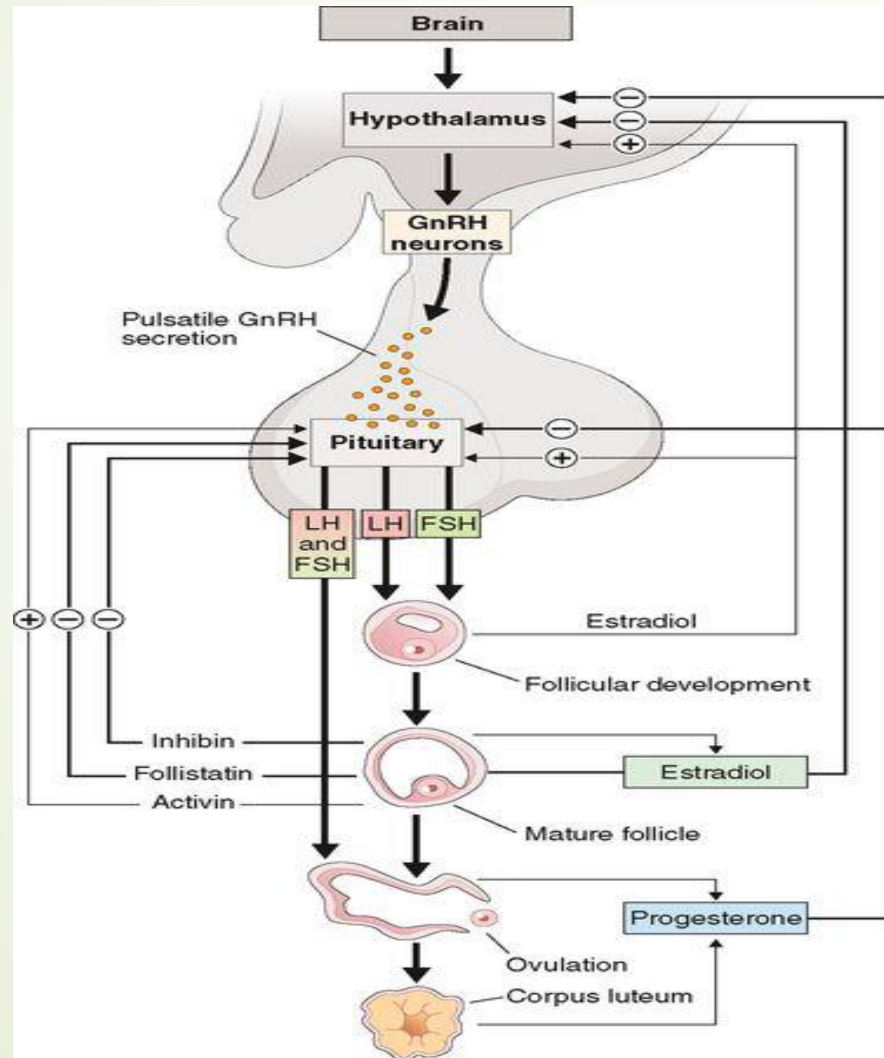


# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Προλακτίνη

- Γαλουχία
- Δράση στα λεμφοκύτταρα
- Αύξηση ήπατος
- Σημαντική στην επιβίωση
- Αυξημένα επίπεδα στην οξεία φάση
- Μειωμένα επίπεδα στη χρόνια φάση
- Ρόλος ενδογενούς ή εξωγενούς ντοπαμίνης???



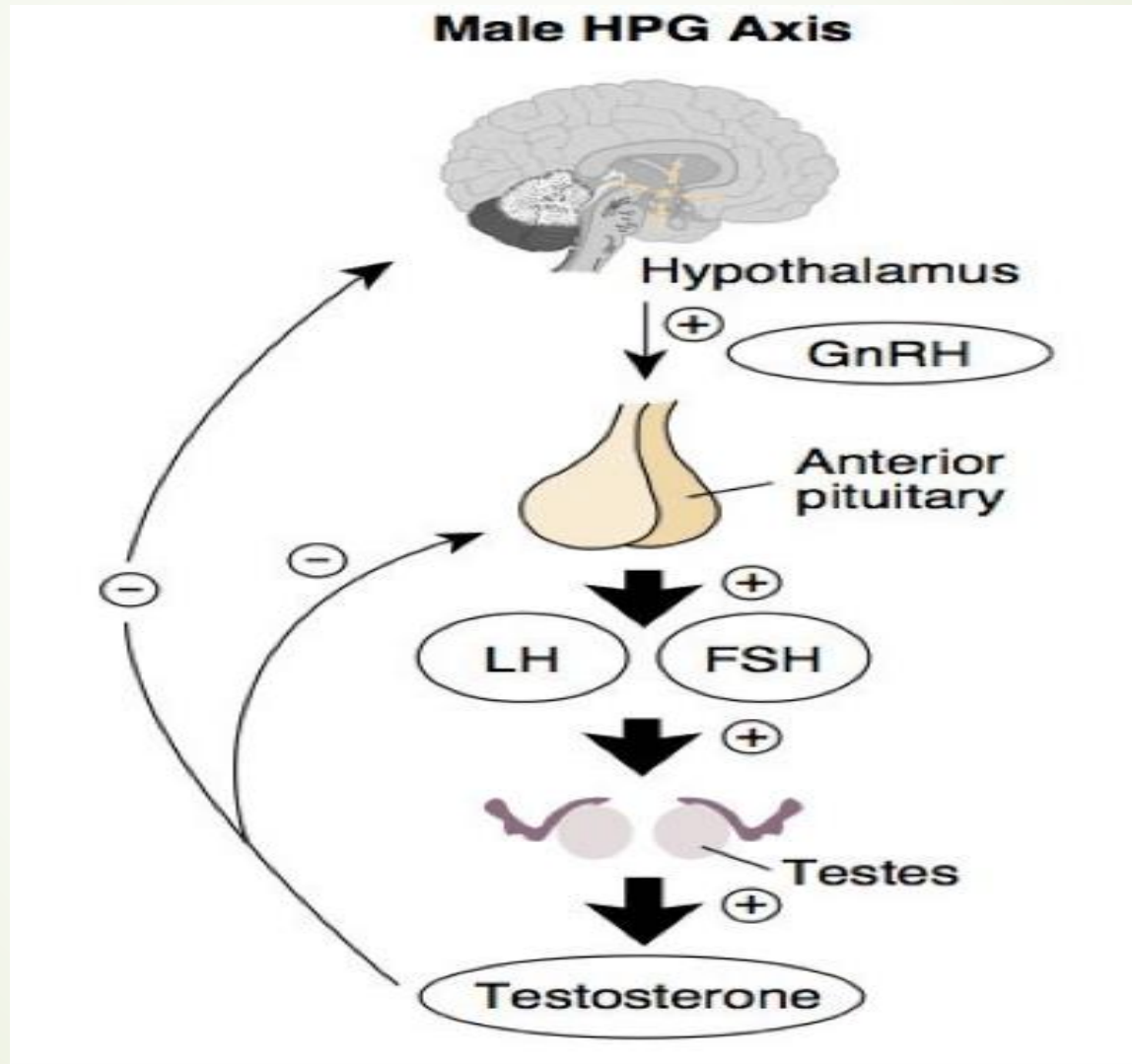
# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Γυναίκα-Αξονας Γονάδων



# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Γυναίκα-Αξονας Γονάδων

- Συνήθως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων (αυξημένη δράση αρωματάσης? Και αυξημένη μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα?)
- Χορήγηση οιστρογόνων?

# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Ανδρας-Αξονας Γονάδων



# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Ανδρας-Αξονας Γονάδων

## Οξεία φάση

- ▶ Μειωμένη τεστοστερόνη, με φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα LH
- ▶ Δράση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην λειτουργία των κυττάρων Leydig? Η αυξημένη περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (δράση στην αρωματάση?)

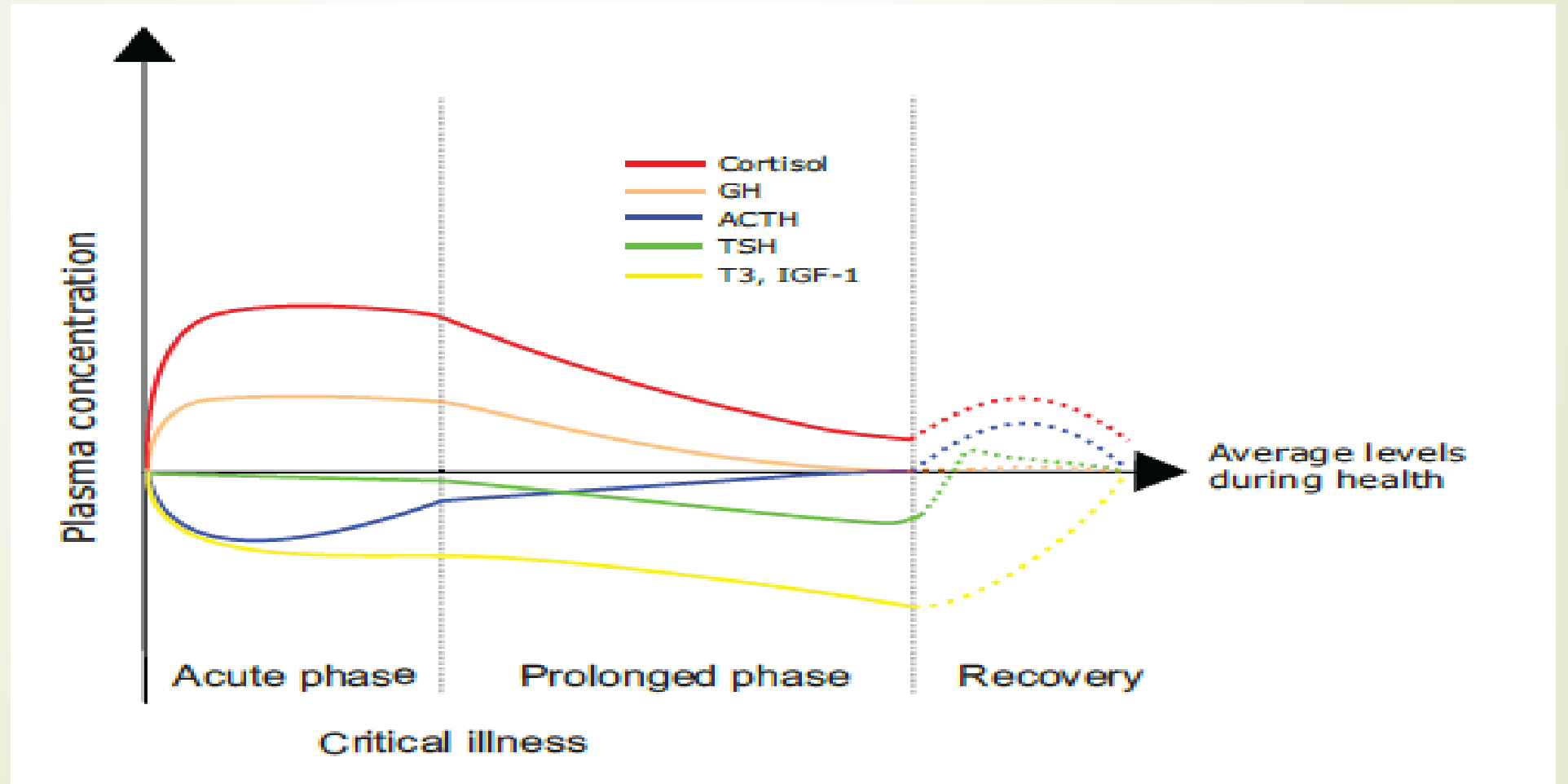
## Χρόνια φάση

- ▶ Περαιτέρω μείωση της τεστοστερόνης
- ▶ Μειωμένη έκκριση και ρυθμικότητα της LH? (υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός)

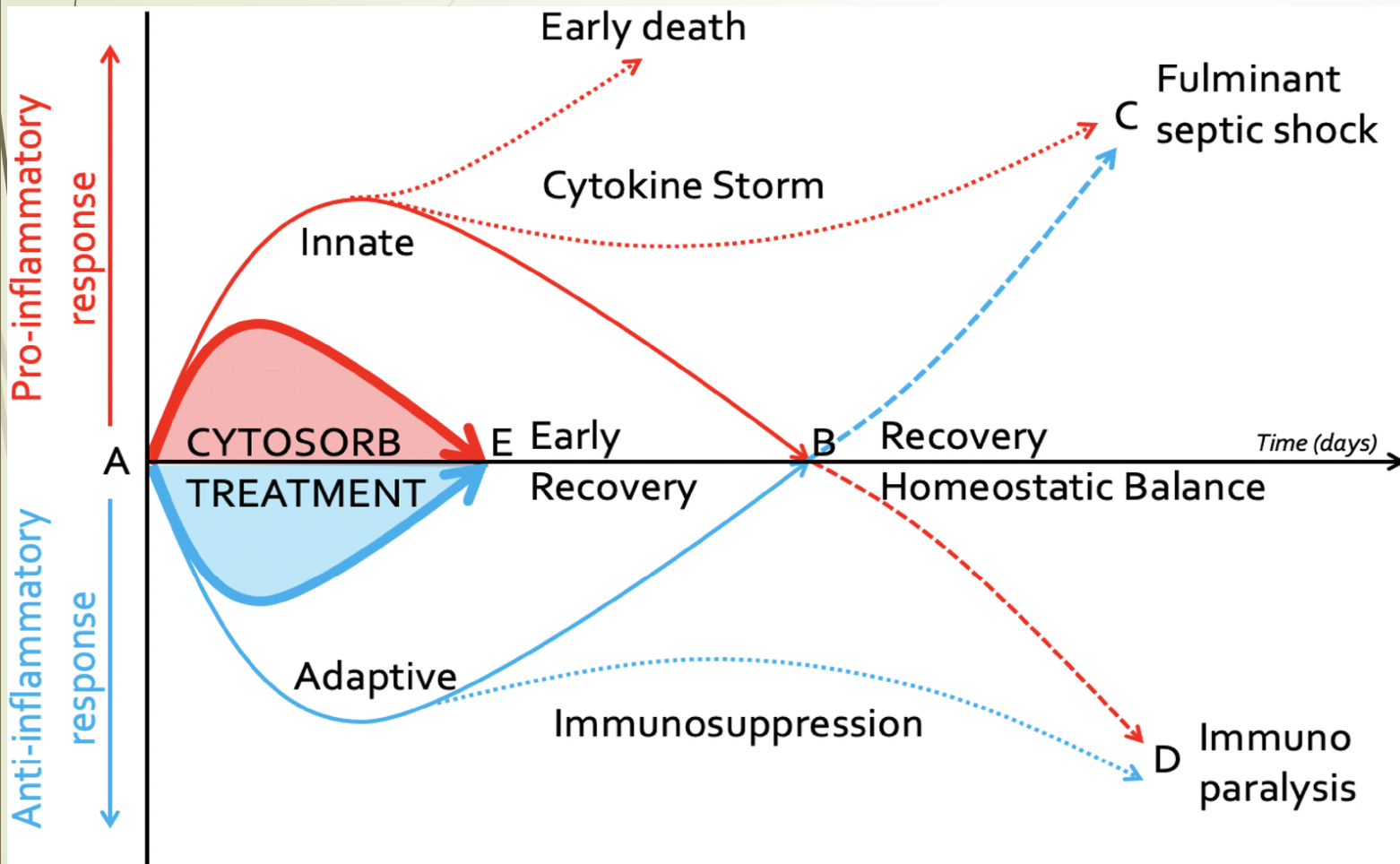
Χορήγηση ανδρογόνων? (εμπειρία από οξανδρολόνη)



# Ενδοκρινικές διαταραχές – Βαρέως πάσχοντες



# Βαρέως πάσχοντες- Ενδοκρινικές διαταραχές και κυτταροκίνες?



Φλεγμονώδης δράση στην υπόφυση?  
Παραγωγή NO και απόπτωση  
Στον υποθάλαμο και τα νευρικά κύτταρα

# Βαρέως πάσχοντες-Φάρμακα?- Ενδοκρινικές διαταραχές?

Medication	Mechanism
Glucocorticoids (parenteral, oral, topical, inhaled, nasal) <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 5</math> mg morning prednisone or its equivalent for more than 3 weeks<sup>a</sup></li><li>- <math>&gt;2</math> g/day high-potency or super-high-potency topical GC for more than 2-3 weeks</li><li>- 3 or more intra-articular or spinal glucocorticoid injections within 3 months prior to admission</li><li>- <math>\geq 1,500</math> <math>\mu\text{g}</math> per day inhaled GC (750 <math>\mu\text{g}</math> for fluticasone) for more than 3 weeks prior to admission</li></ul>	Decreased CRH and ACTH secretion leading to a decrease in cortisol secretion.
Ketoconazole, fluconazole	Inhibition of cortisol synthesis at several steps. Ketoconazole may have additional inhibitory effect on ACTH secretion.
Megestrol acetate	May decrease CRH and ACTH secretion leading to secondary AI.
Aminoglutethimide, trilostane, etomidate	Inhibition of cortisol synthesis.
Chronic opiate usage	May decrease CRH and ACTH secretion leading to secondary AI.
Phenobarbital, phenytoin, rifampin	Increased cortisol metabolism.
Anticoagulants, tyrosine kinase inhibitors	Adrenal or pituitary hemorrhage.
Mifepristone	Competitive inhibitor of glucocorticoid receptor.



# Βαρέως πάσχοντες-Φάρμακα?- Ενδοκρινικές διαταραχές?

➤ Ντοπαμίνη









# Βαρέως πάσχοντες-Διαταραχή Θρέψης?-Ενδοκρινικές διαταραχές?

- ▶ Οι ορμονικές μεταβολές θυμίζουν τις μεταβολές που βλέπουμε στη νηστεία
- ▶ Αντισταθμιστικός-Εξισορροπιστικός μηχανισμός?



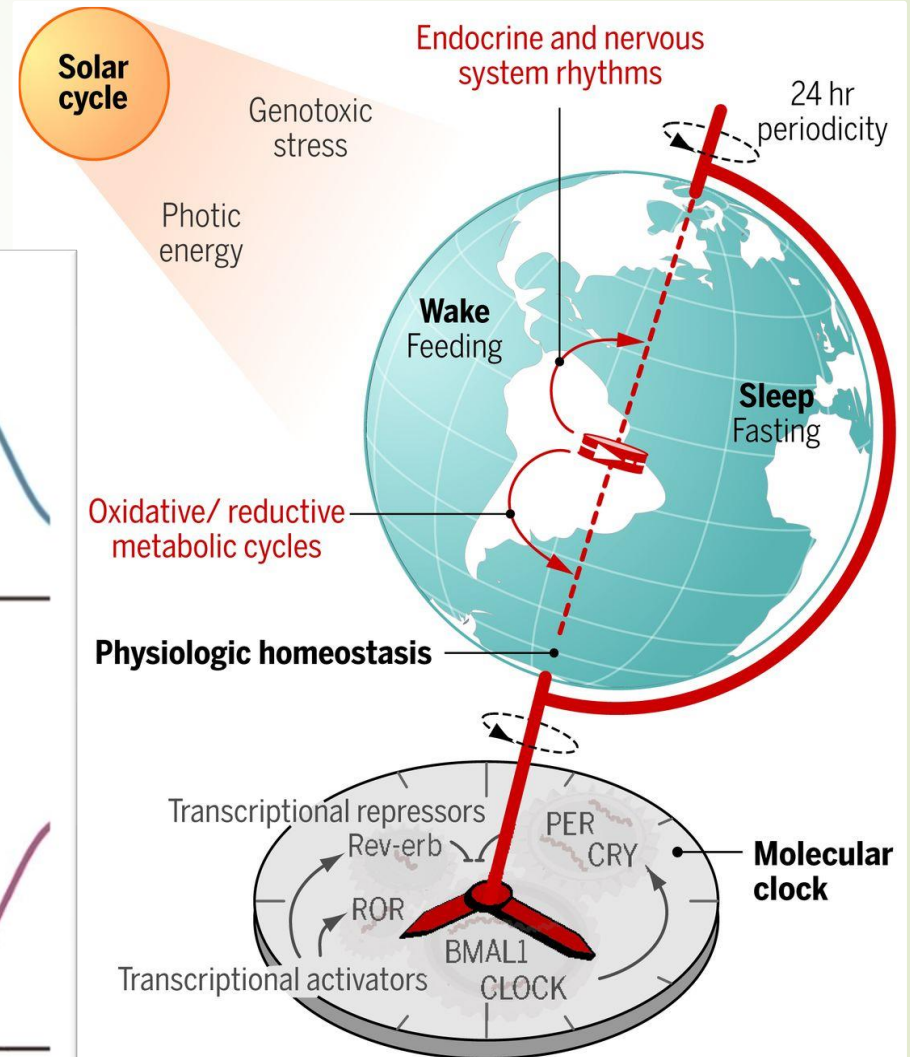
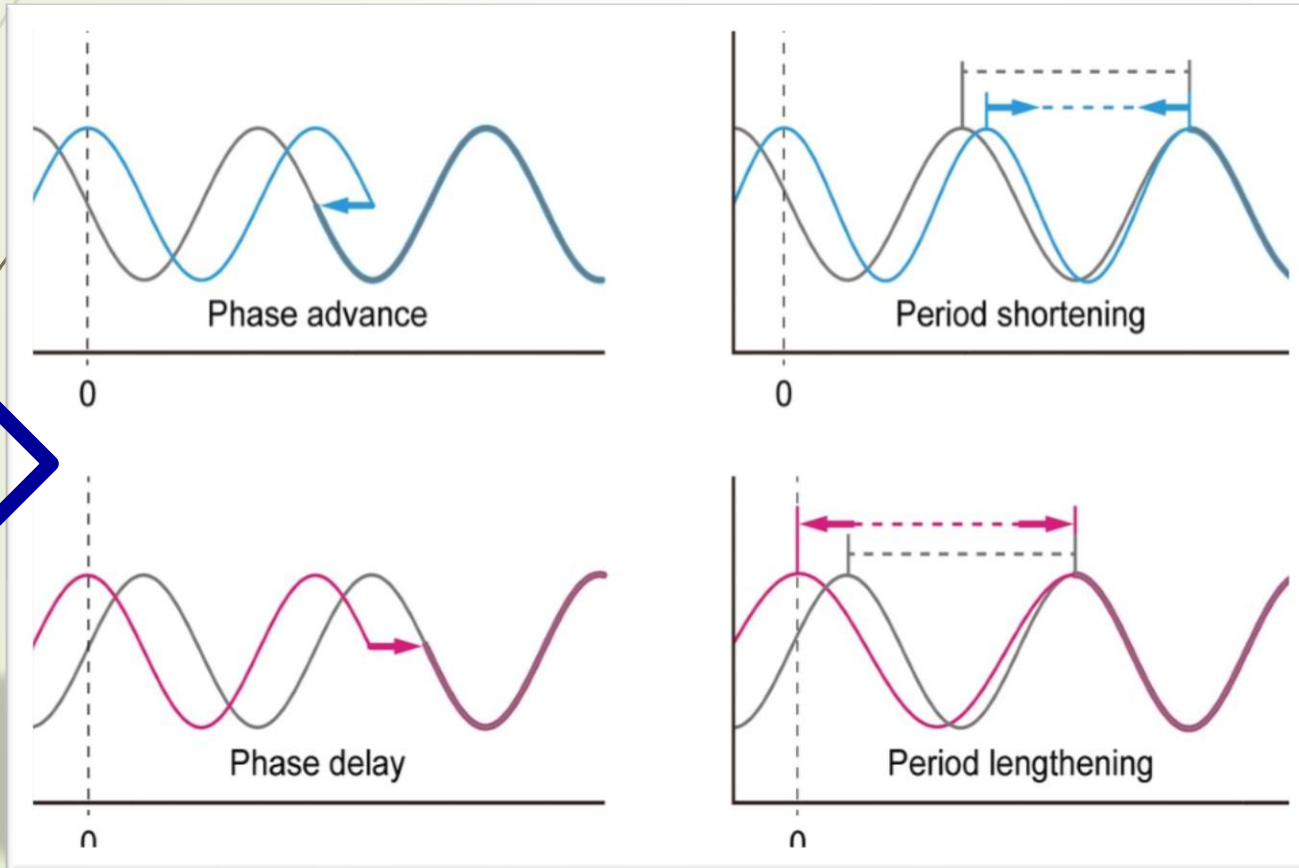
# Συμπέρασμα

- ▶ Ενδοκρινικές διαταραχές διαφορετικές στην οξεία συγκριτικά με την χρόνια φάση
- ▶ Οξεία φάση θυμίζουν μεταβολές «νηστείας»
- ▶ Χρόνια φάση, θυμίζουν ανστολή λειτουργίας
- ▶ Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα από την αξία της χορήγησης περιφερικών ορμονών
- ▶ Ίσως η χορήγηση εκλυτικών υποθαλαμικών παραγόντων?

# CIRCADIAN RHYTHM (or CLOCK)

(Mohawk A , et al. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 445-462)

**Circa** + **diēm**

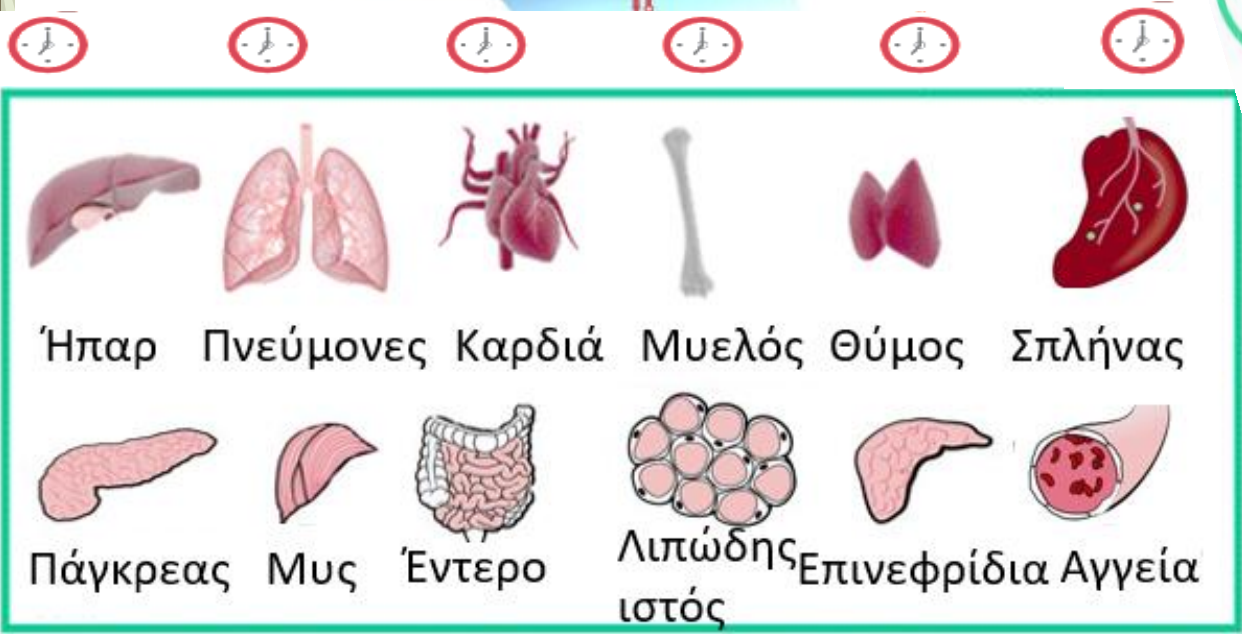
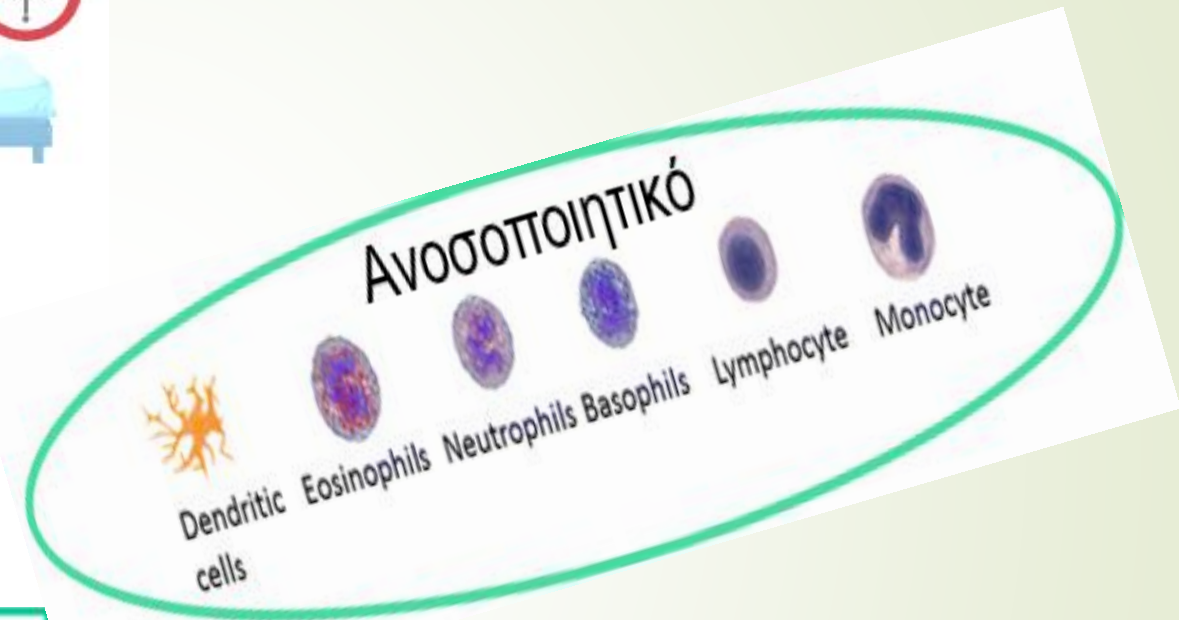
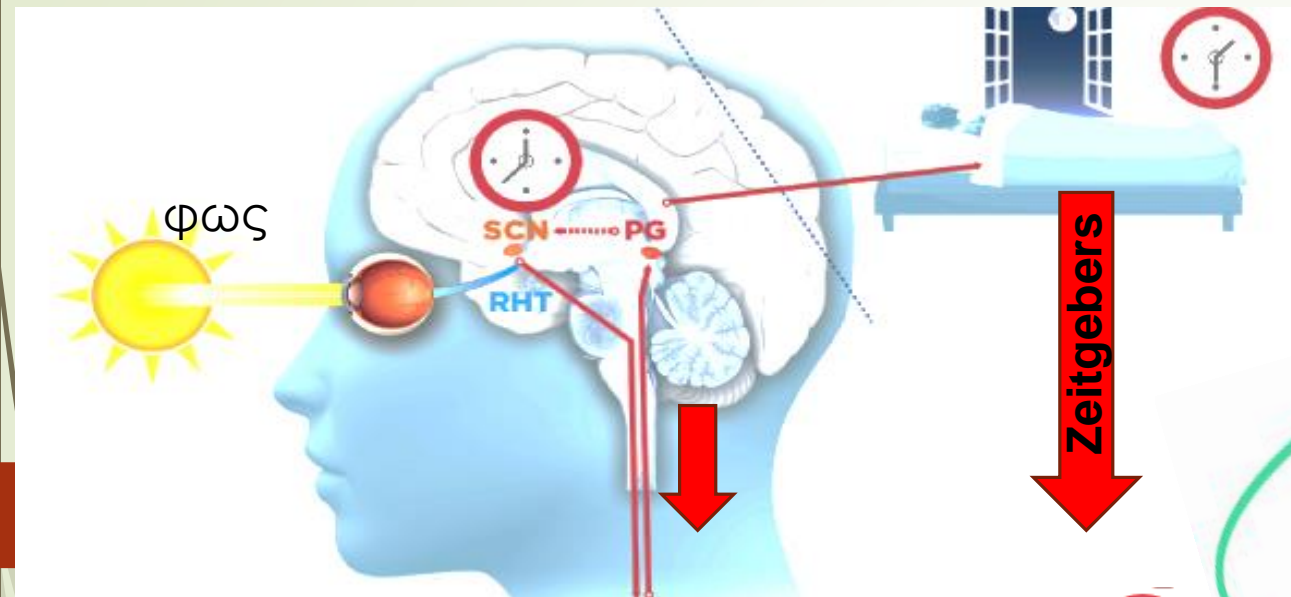


A vertical sidebar on the left side of the slide, enclosed in a blue border. It contains four categories, each with an icon and a gear symbol:

- Light:** Sun and moon icon.
- Feeding:** Pizza and apple icon.
- Sleep:** Bed and zzz icon.
- Exercise:** Tennis racket and soccer ball icon.

# ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΡΟΛΟΙ : ΣΥΓΧΡΟΝΙΖΟΝΤΑΣ ΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ

(Comas M ,et al. *Sleep Scie and Pract* 2017; 1:18)



- Διαταραχές ύπνου
- Δυσλιπιδαιμία
- Αυτοανοσία
- Ινσουλινοαντίσταση
- Χρόνιο στρες
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Παχυσαρκία
- Καρκινογένεση



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ  
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS

# ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΩΡΟΛΟΓΙΟΥ ΣΤΗ ΣΗΨΗ: ΜΕΛΕΤΗ CLOCK



*Μαρία Καλογρίδη*

*Υποψήφια Διδάκτωρ*

*Δ' Παθολογική Κλινική ΠΓΝ  
«ΑΤΤΙΚΟΝ»*

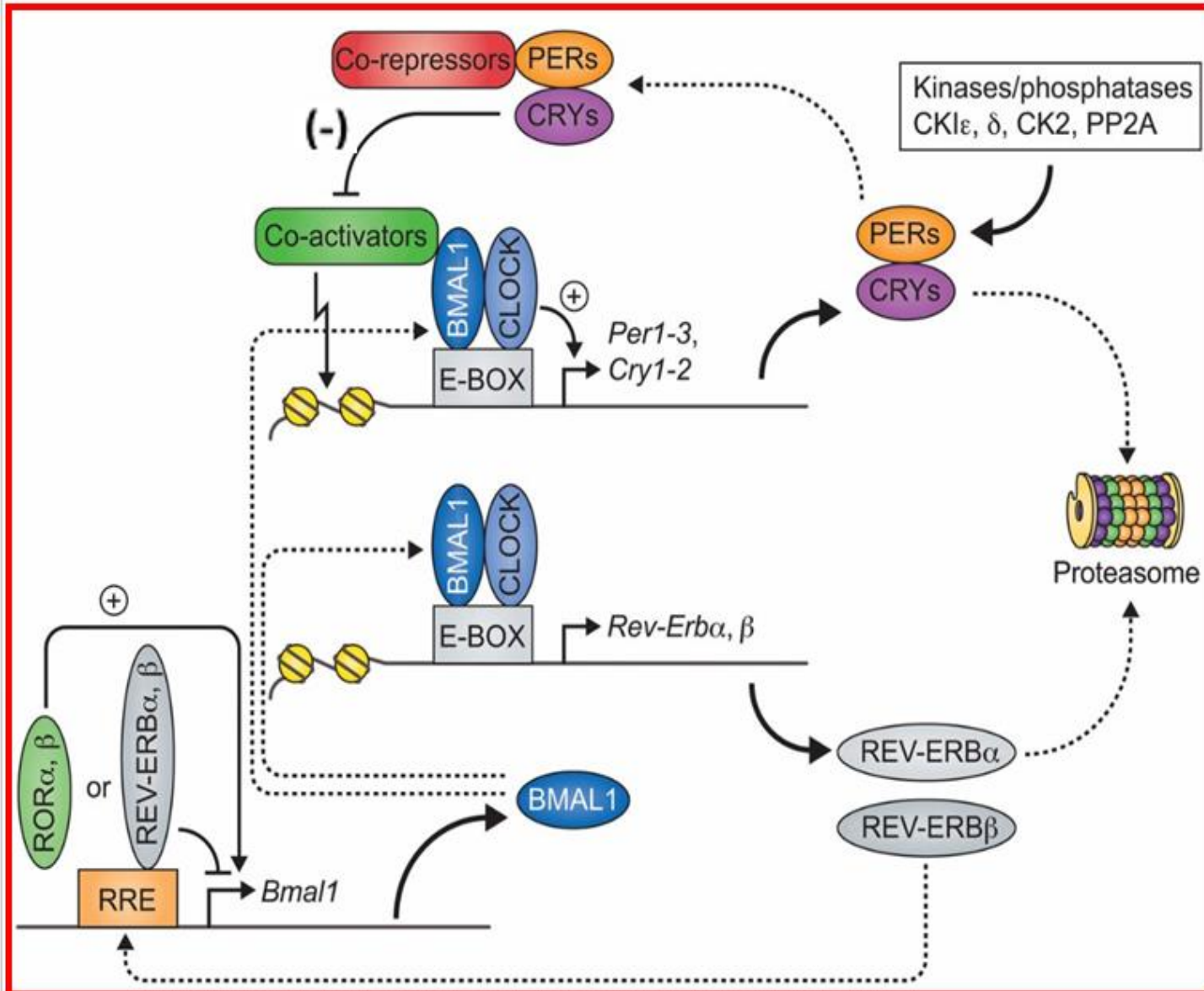
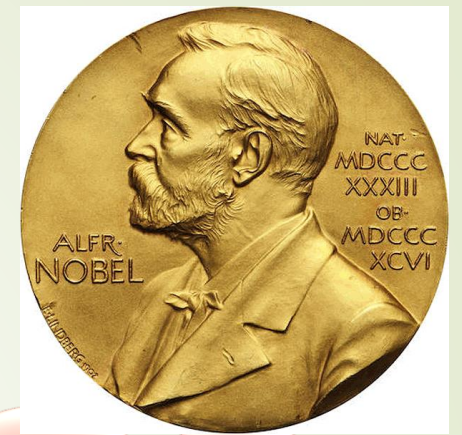
*Επιβλέπων*

*Καθηγητής Κος Ε. Γιαμαρέλλος*

*Συνεργάτης*

*Καθηγήτρια Μ. Πέττα*

# And the Nobel Prize in Medicine goes to...



« Your genes might make you who you are, but thanks to the work of today's Nobel prize winners (and tomorrow's biohackers), they might not always dictate the rhythms of your daily life.»