

# 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

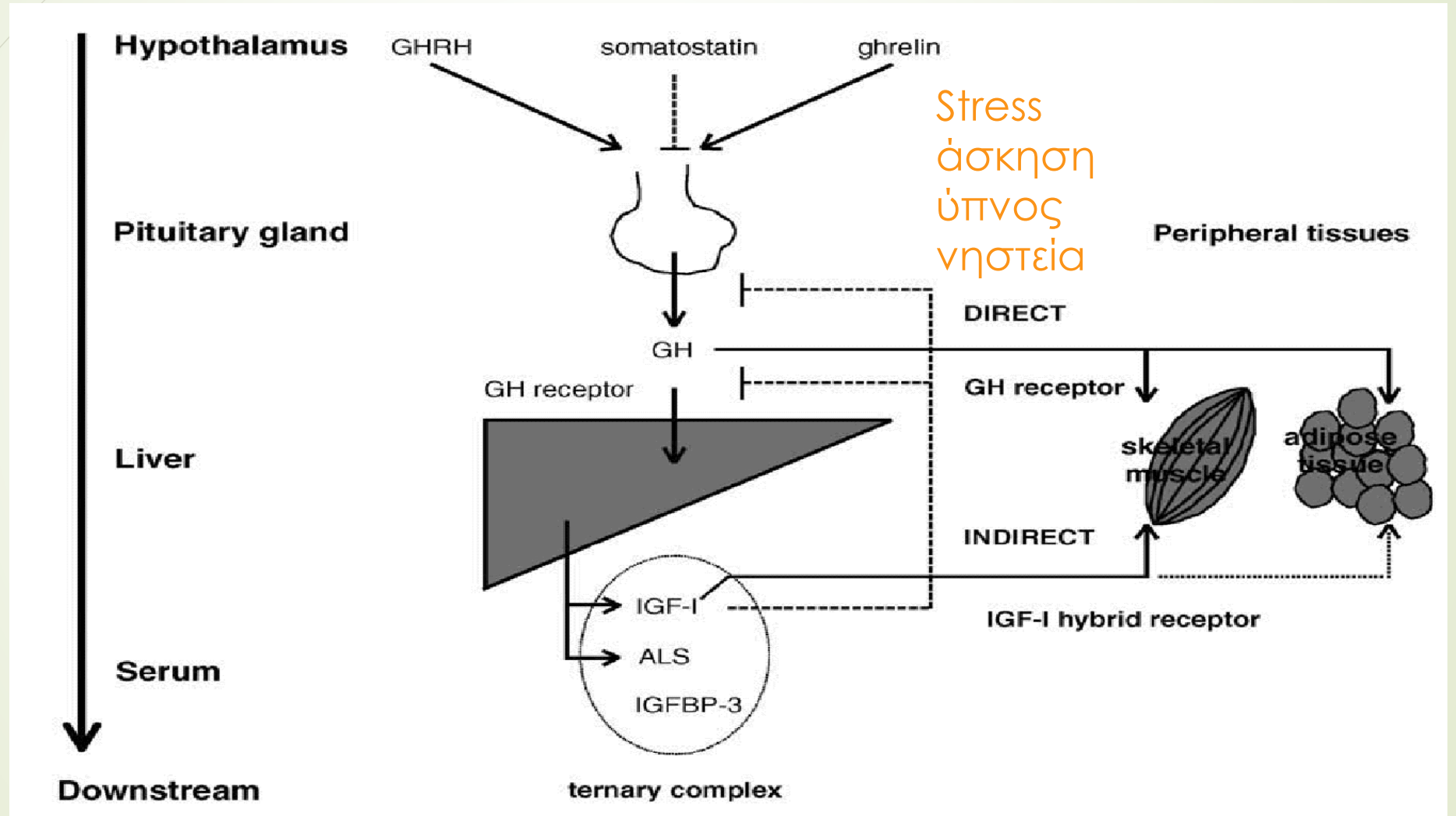
- ▶ Λεπτά ή ώρες μετά το συμβάν
- ▶ Εκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, διέγερση νευρώνων, έκκριση κατεχολαμινών
- ▶ Μείωση θρέψης
- ▶ Καταβολικό στάδιο με στόχο την εξοικονόμηση ενέργειας (εξάντληση μυϊκής μάζας, διατήρηση λιπώδους μάζας)
- ▶ Συμβάλλουν στο καταβολικό στάδιο η ακινητοποίηση, συστηματική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



# Βαρέως Πάσχοντες Υποθάλαμος - Υπόφυση

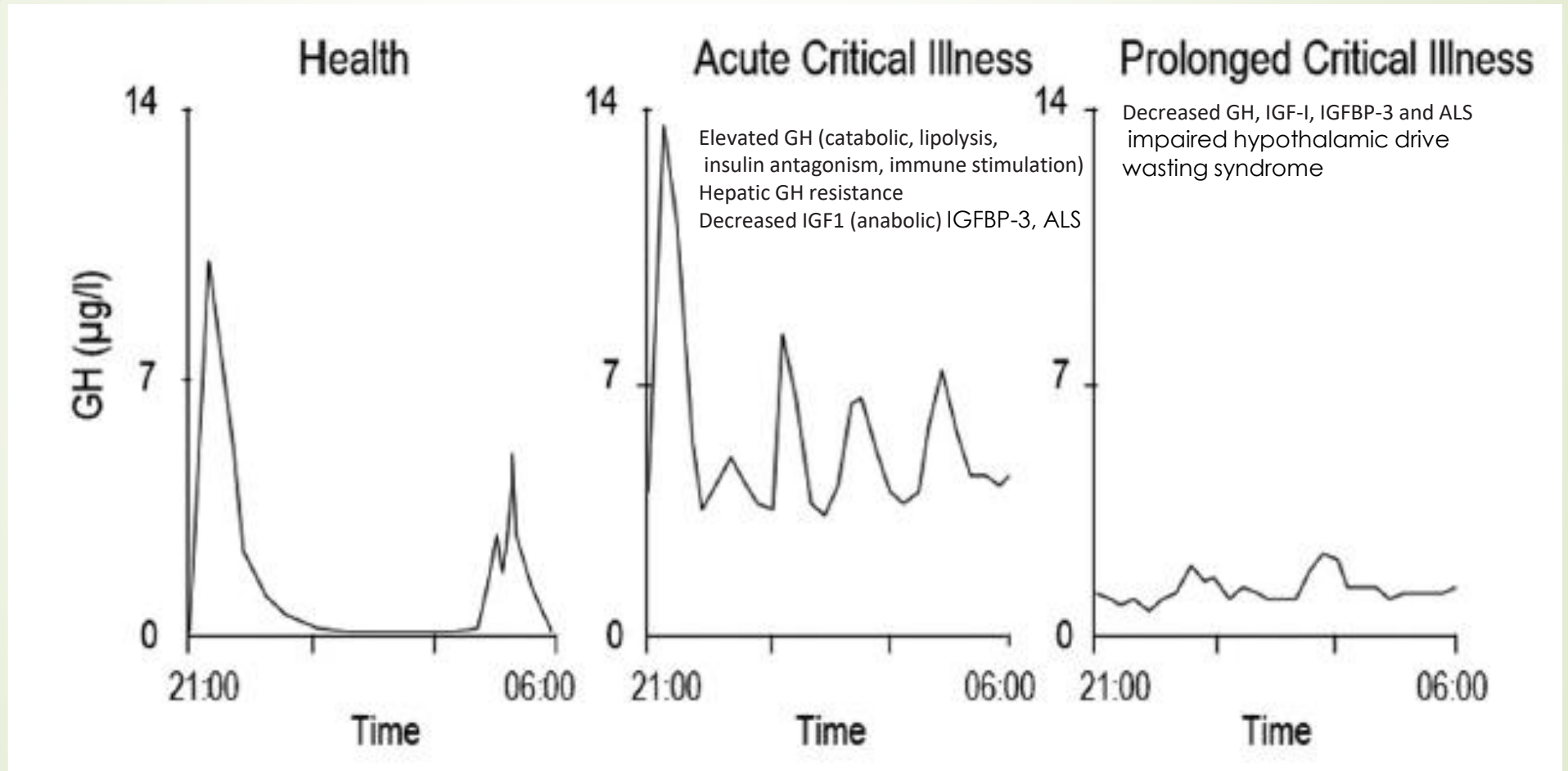


# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς – Αξονας GH-IGF1





# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς – Αξονας GH-IGF1







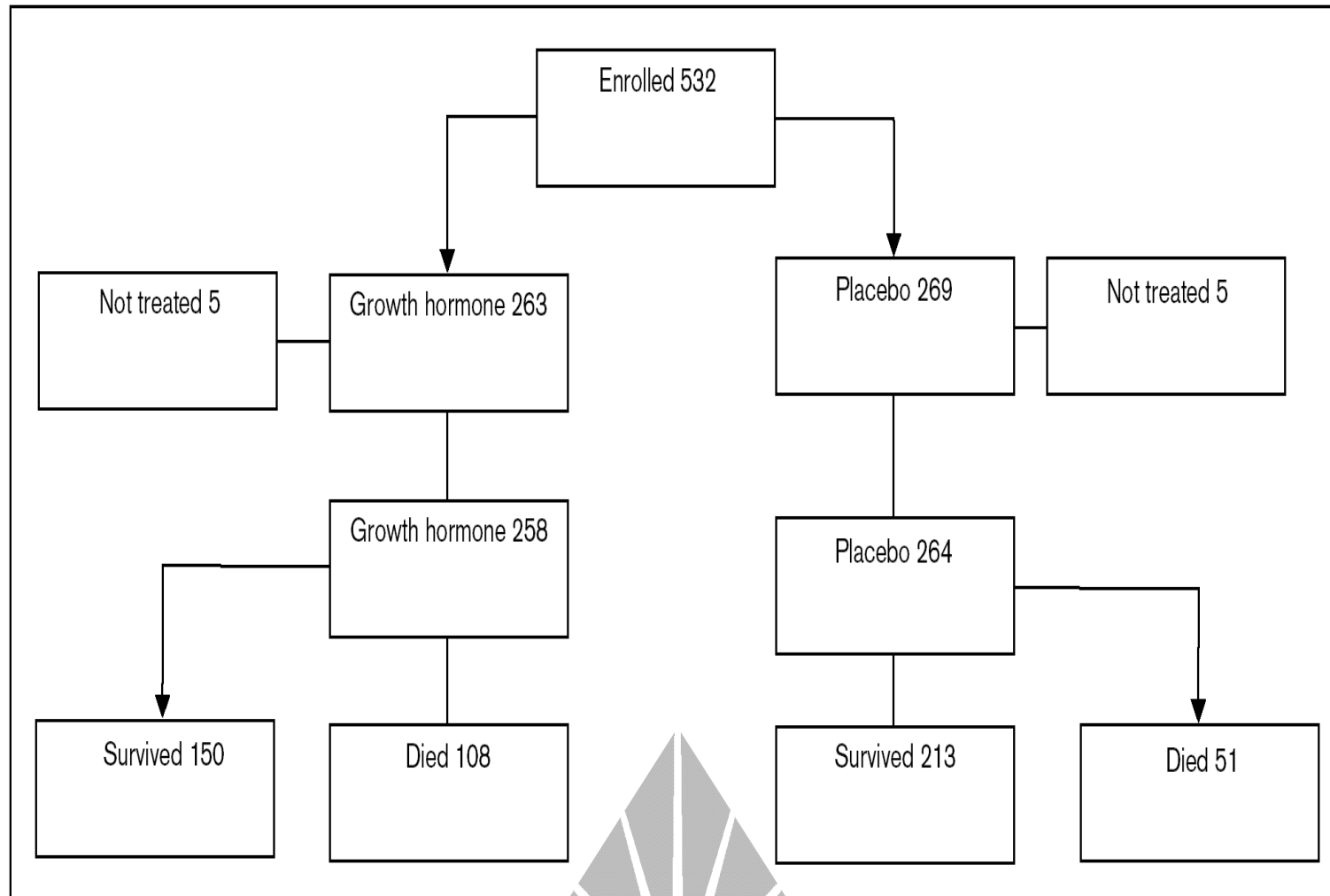
# Η χορήγηση GH.....

- 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



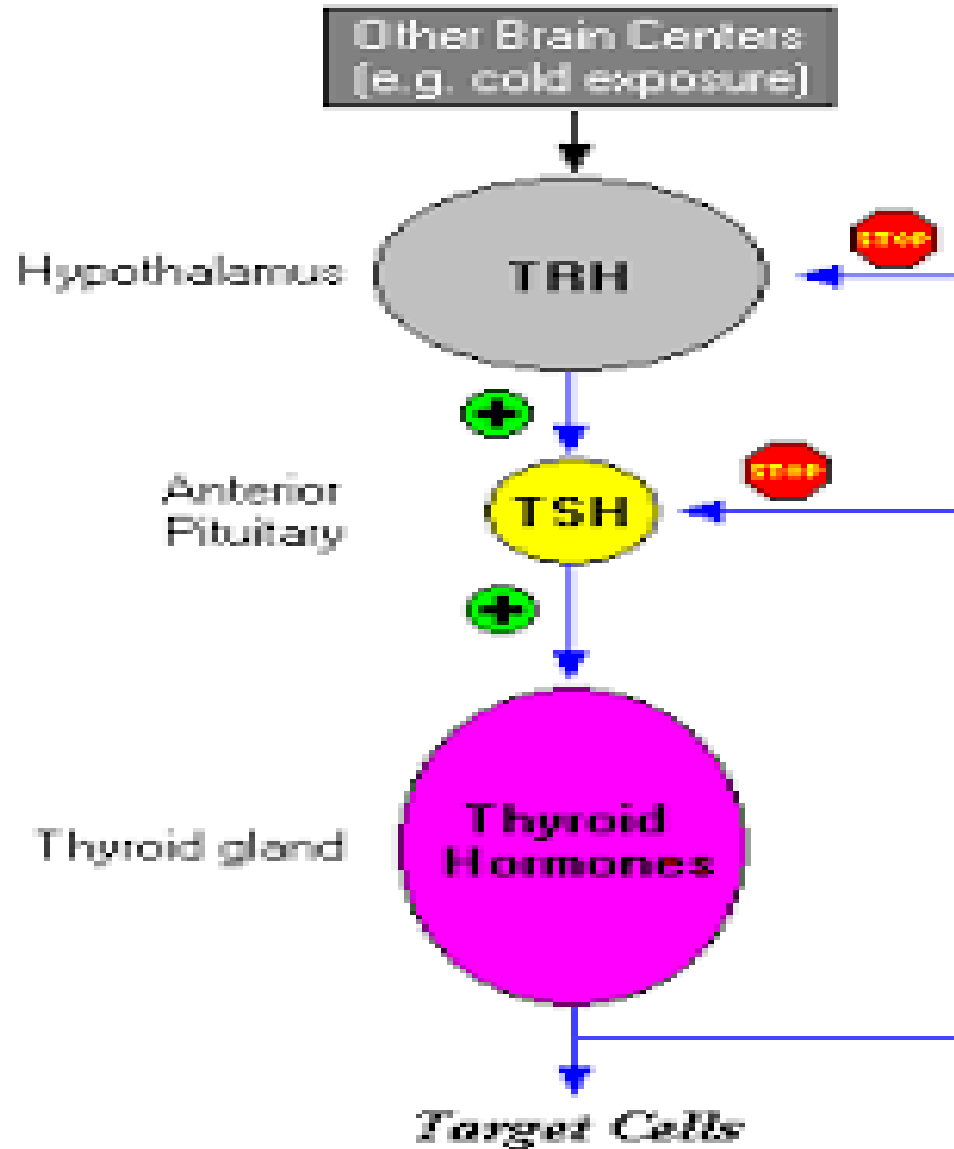
# Βαρέως πάσχοντα παιδιά?

- ▶ 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 εκκριντικών της GH παραγόντων?

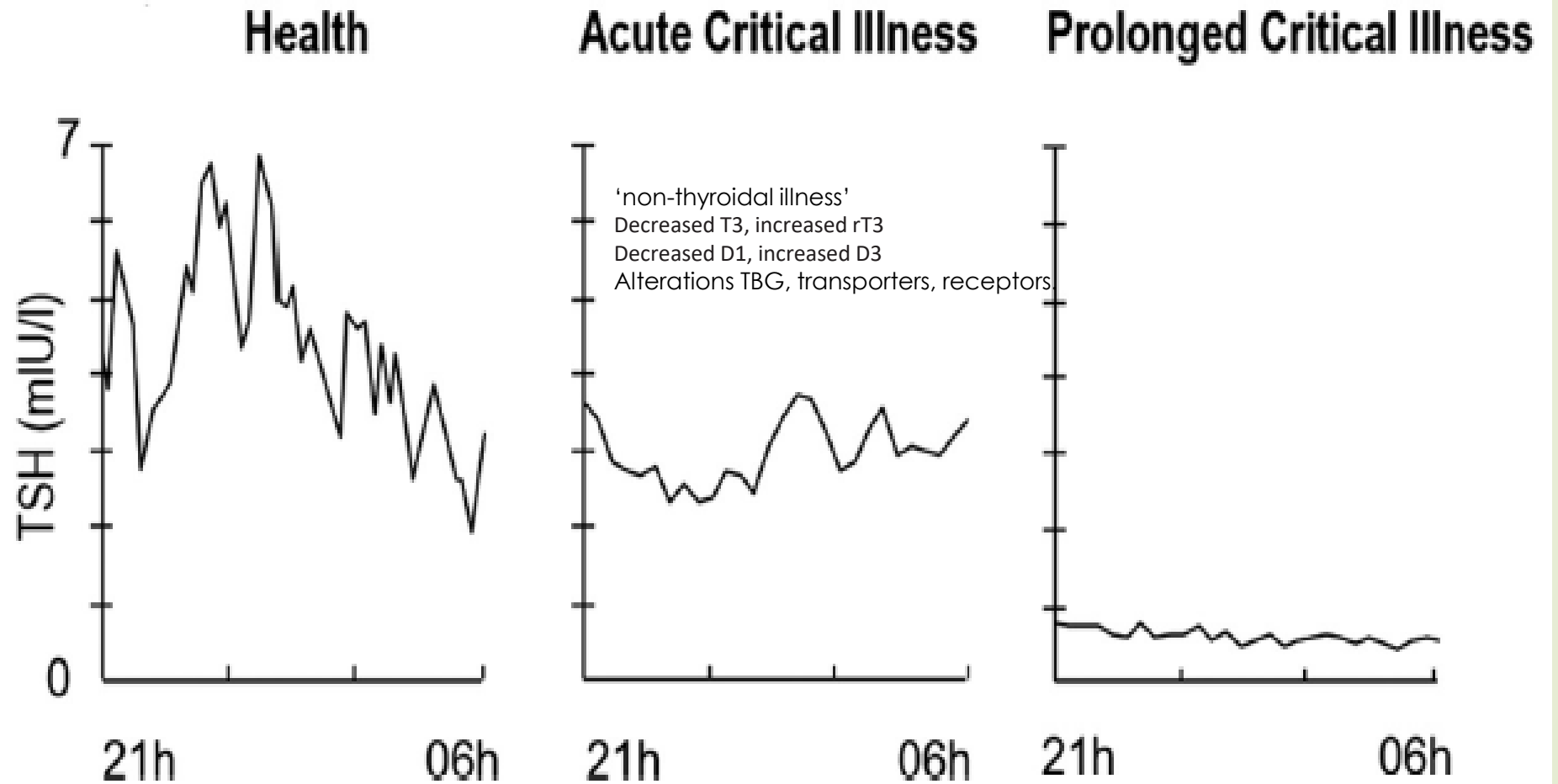
- ▶ Η συνεχής έγχυση GHRP με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση GHRH, αποκαθιστά την ρυθμική έκκριση GH και των συμπλόκων (IGF-I, IGFBP3, ALS)
- ▶ Συγχορήγηση TRH, GnRH
- ▶ Γκρελίνη?

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

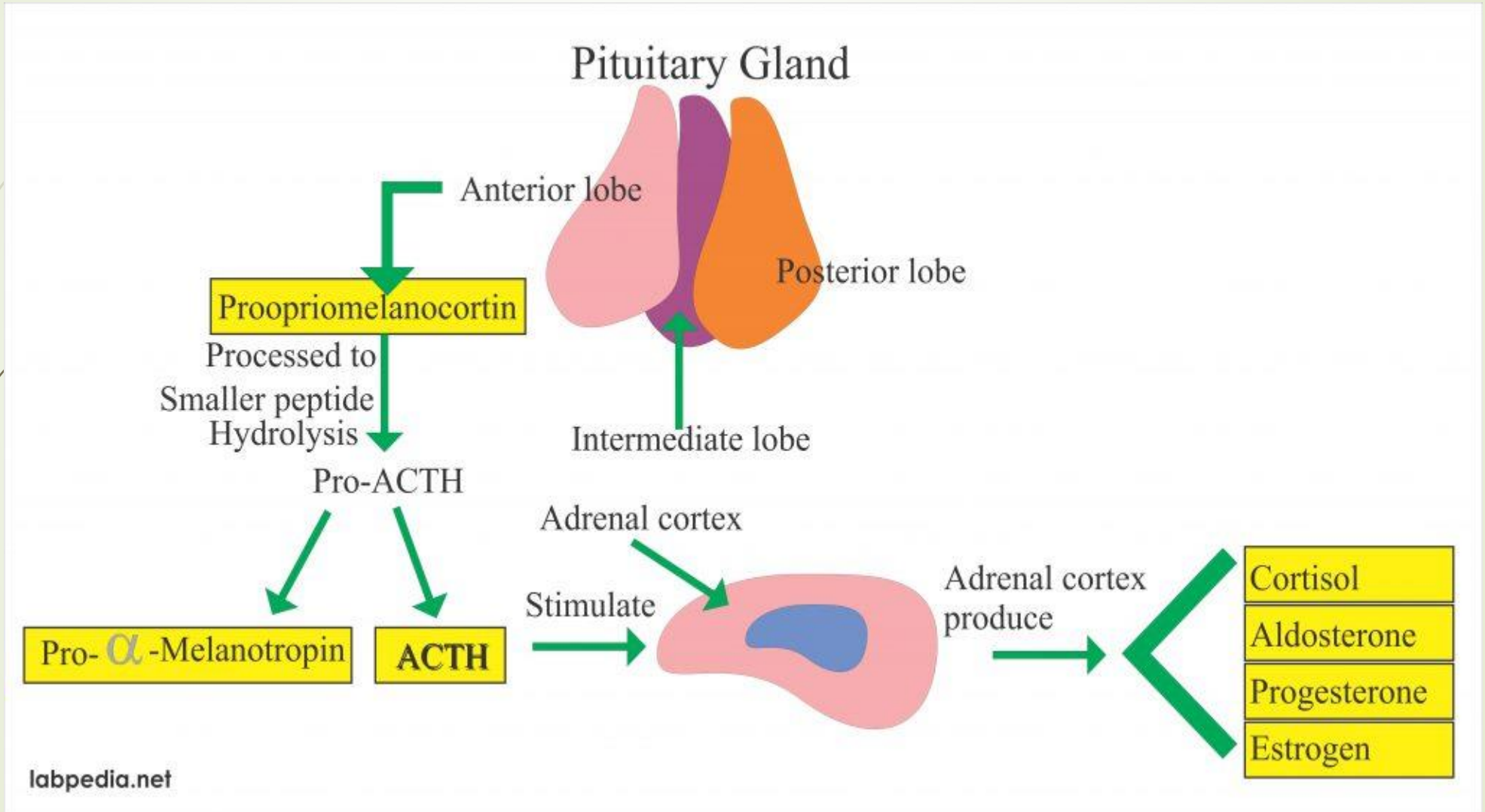




# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας TRH-TSH

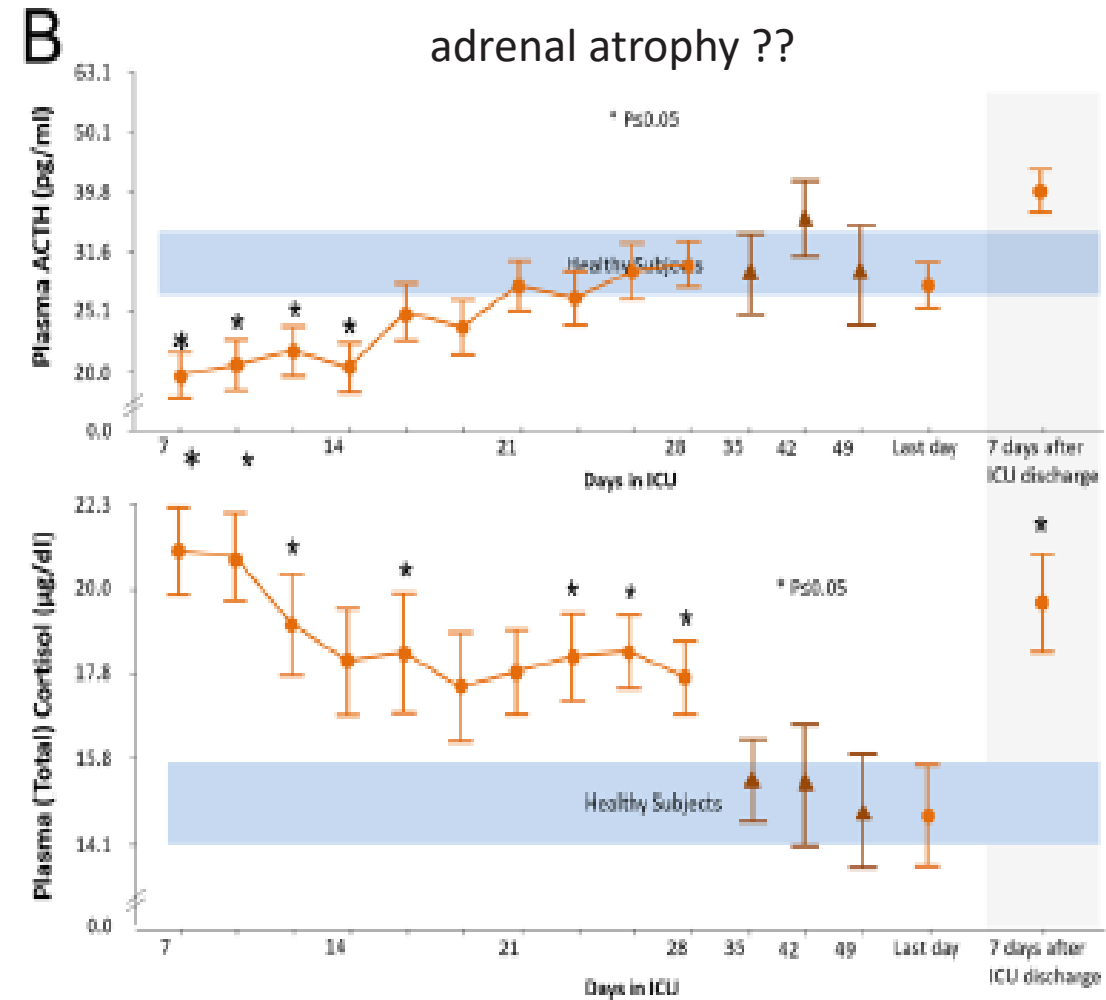
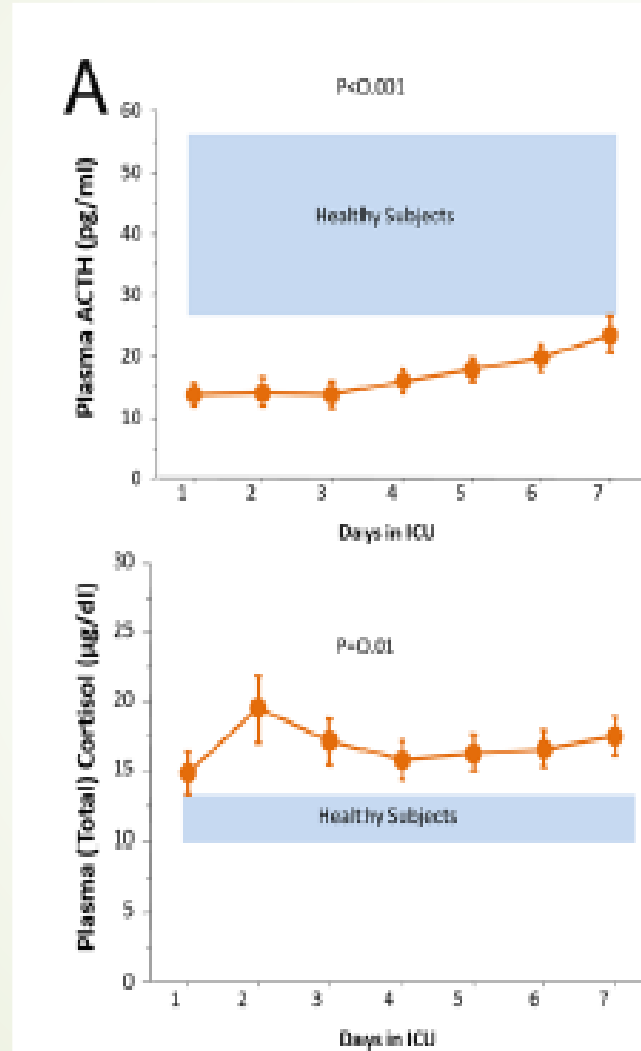


# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Αξονας ΑCTH-Κορτιζόλη



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

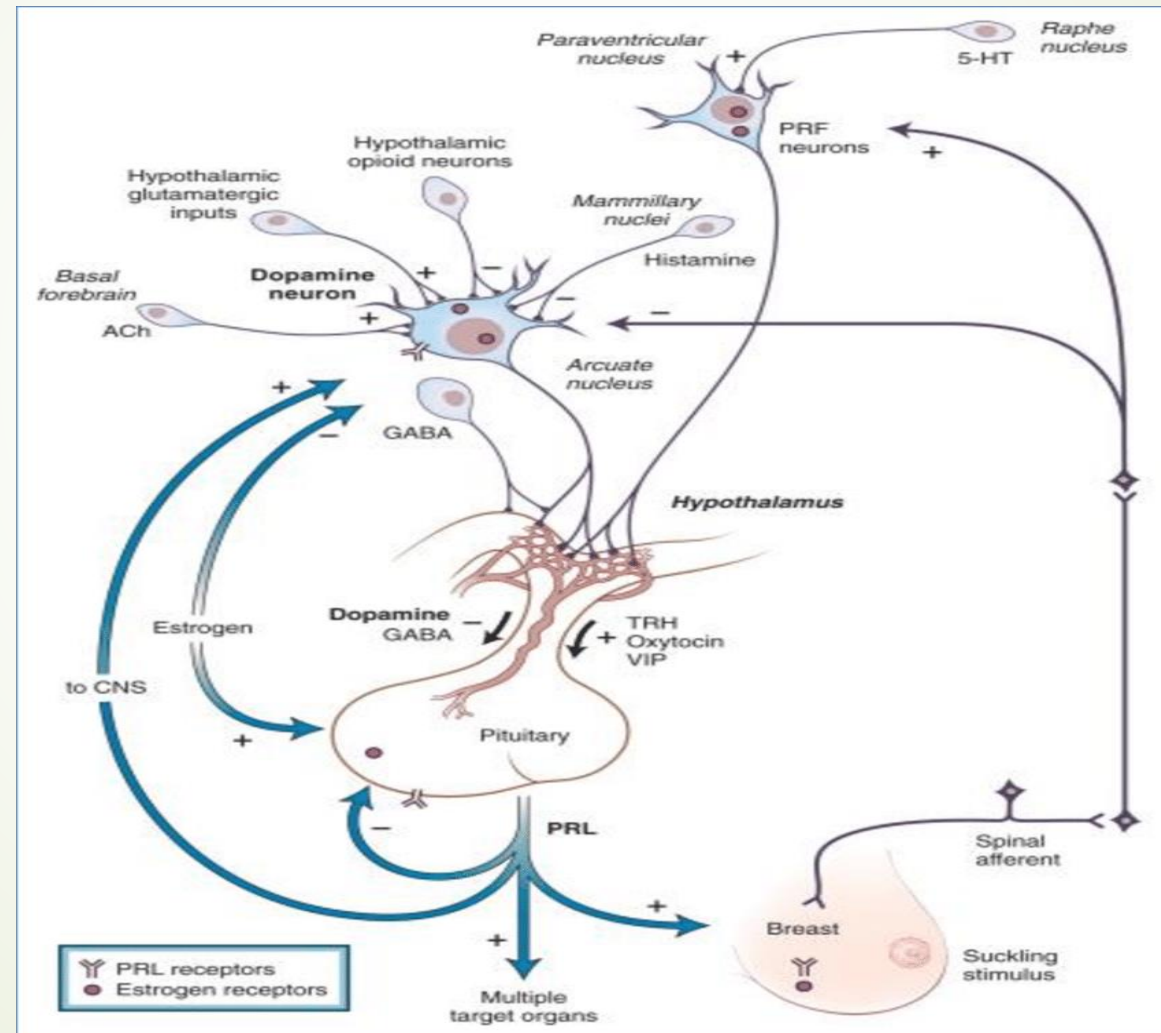
reduced hepatic expression and activity  
 Hepatic 5 $\alpha$ - and 5 $\beta$ -reductase,  
 renal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2  
 Suppressed CBG  
 Suppressed liver and immune GR receptors  
 glucocorticoid resistance  
 'relative adrenal insufficiency',  
 'critical illness-related corticosteroid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



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

- 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- Προλακτίνη



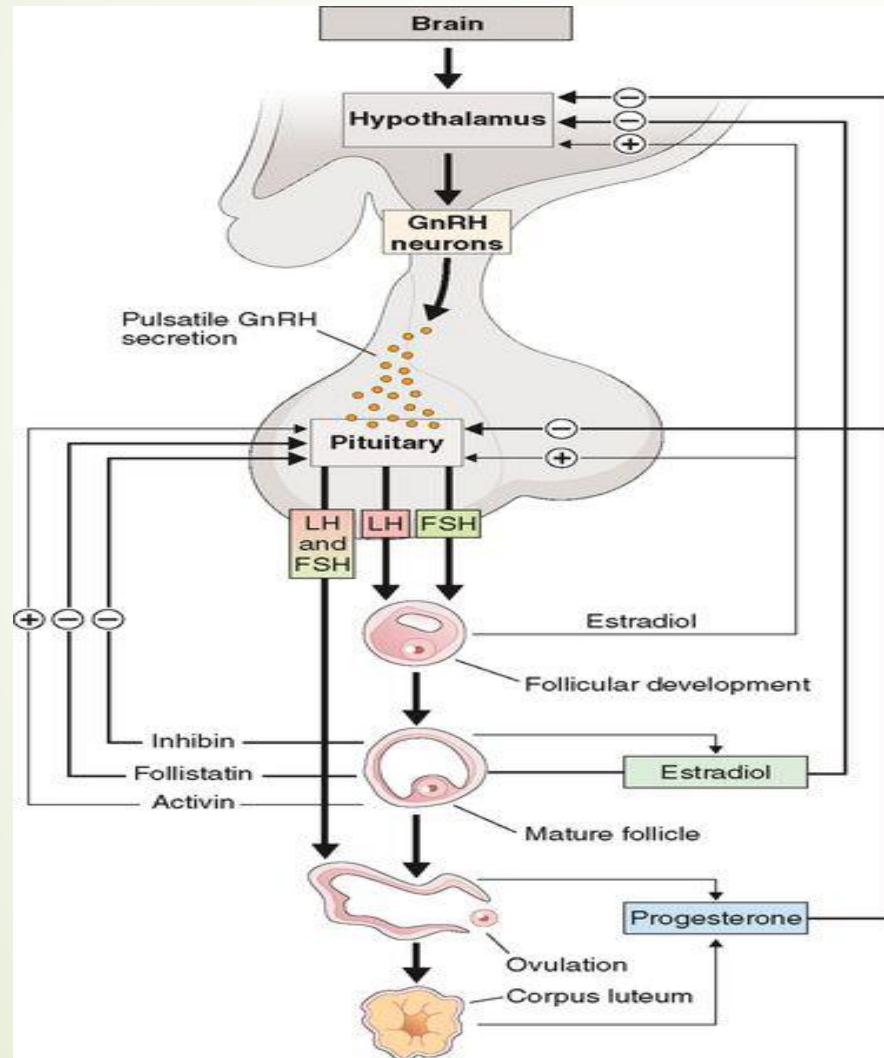


# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Προλακτίνη

- 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

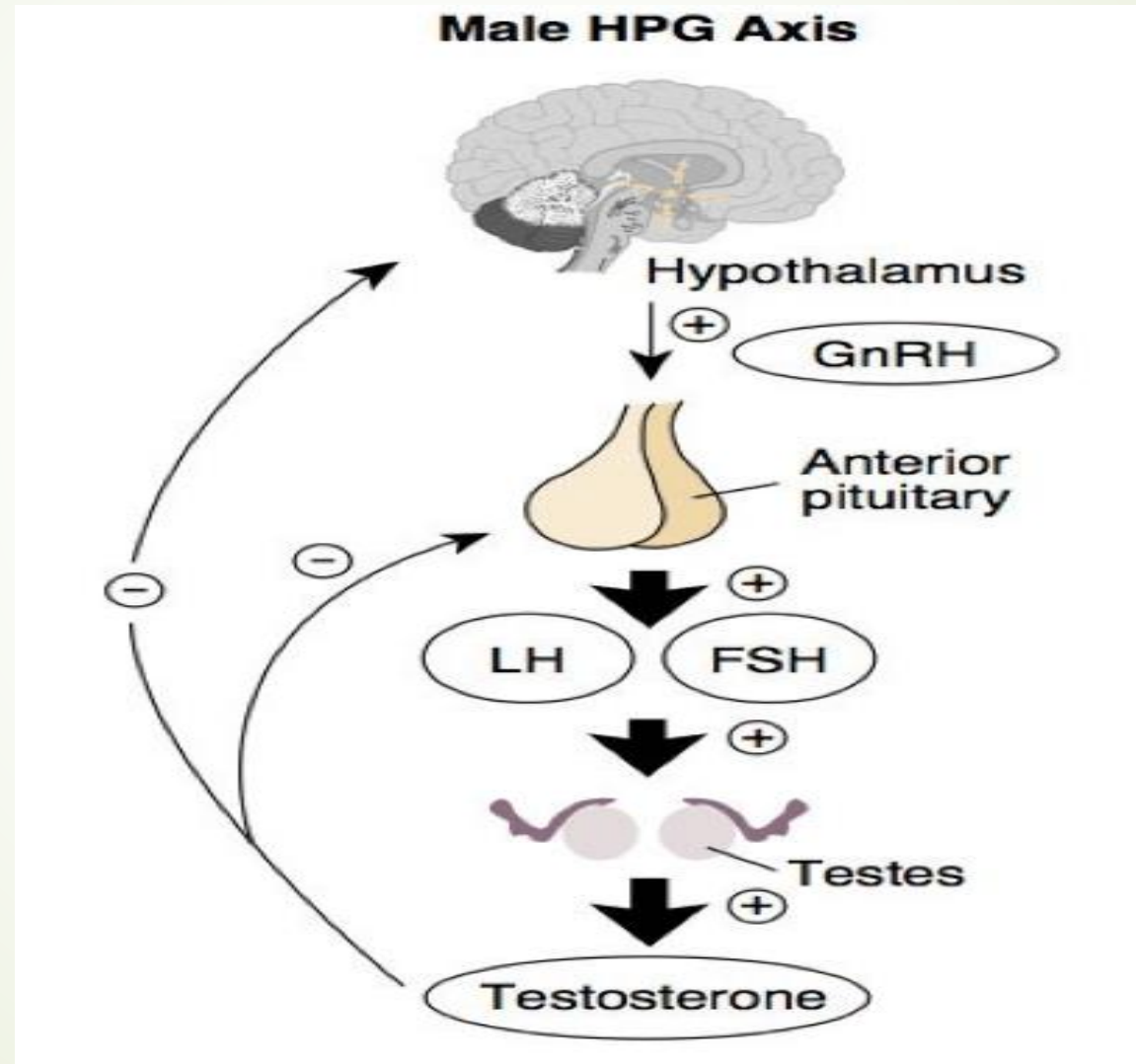




# Βαρέως πάσχοντες- Υποθάλαμος-Υπόφυση- Γυναίκα-Αξονας Γονάδων

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

# 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)
-