

Acromegalie en diabetes mellitus

*Prof. Dr. R. Rottiers, Dienst Endocrinologie en Stofwisselingsziekten, Universitair Ziekenhuis, Gent
Tempo Medical, december 1997, nummer 185 - pg. 29-32*

Als uiting van overproductie van groeihormoon wordt acromegalie meestal gediagnosticeerd op basis van de opvallende klinische kenmerken. In 50% van de gevallen gaat de ziekte gepaard met een gestoorde glucosetolerantie, maar in slechts 10 % van de gevallen ontstaat - eerder laatstijdig - een klinische diabetes. Dat diabetes de eerste manifestatie kan zijn van een miskende acromegalie, wordt geïllustreerd door de volgende ziektegeschiedenis.

Casus

D.D., 49 jaar, heeft sinds twee jaar diabetes, vastgesteld tijdens een episode van een vrij plots gewichtsverlies van 8 kg, gepaard gaande met polyclipsie en polyurie. Gezien er geen overgewicht bestaat - hij weegt op dat ogenblik 67 kg - wordt dadelijk geopteerd voor insulinetherapie. De aanvangsdosis bedraagt 20 E insuline lente. Het eerste jaar stelt de behandeling geen problemen. Zowat een jaar later moet de insulinedosis progressief flink worden opgedreven tot 80 E. Nog een jaar later bedraagt deze zelfs 100 E. Zijn gewicht bedraagt nu 79 kg - hij meet 1,70 m - hetzij 4 kg meer dan voordat de diabetes werd vastgesteld.

De man is in juni 1979 een aandachtig luisteraar tijdens een voorlichtingsvergadering ingericht door de toenmalige BVS, nu VDV (Vlaamse Diabetes Vereniging). Hij wordt getroffen door de mededeling dat een dosis van meer dan 60 E insuline meestal wijst op insuline-resistentie en vooral wordt gezien bij zwaarlijvigheid. Na de voordracht stapt hij naar de spreker en vraagt of deze hem te dik vindt. Waarop de spreker hem antwoordt met een wedervraag: "Heeft niemand u ooit gezegd dat er iets fout is met uw hypofyse?"

Wat was hier gaande?

De spreker was getroffen door het klassieke acromegaal aspect van de man, dat zijn behandelende arts, die hem sinds lang kende - door de lang - zame evolutie - blijkbaar niet was opgevallen.

Uiteraard volgde hierop een specialistisch onderzoek.

De persoonlijke voorgeschiedenis leerde dat hij sinds 1974 - drie jaar voordat de diabetes werd vastgesteld - duidelijke artralgieën had gekregen in de schouders en de ellebogen naast een typisch carpale-tunnelsyndroom, waarvoor naast NSAI ook injecties met cortison waren gegeven. Hij had zijn trouwring moeten vergroten, kocht nu schoenen van maat 44 in plaats van 40, en hemden met een kraag van 41 in plaats van 38. Tevens was zijn gewicht tussen 1974 en 1977 met 10 kg toegenomen tot hij in mei 1977 plots vermagerde. Uit de familiale anamnese vernemen wij dat een grootmoeder aan type 2 diabetes had geleden.

Wat leert de huidige anamnese nog?

Hij voelt zich de laatste tijd erg vermoeid, heeft sinds één jaar vaak hoofdpijn, transpireert overvloedig en vindt van zichzelf dat hij 'er niet jonger en mooier' op geworden is. Er zijn geen cardiovasculaire, respiratoire of gastro-intestinale klachten, wel progressieve impotentie. De man rookt niet, drinkt geen alcohol en volgt vrij strikt zijn diabetesdieet. Behalve zijn insuline neemt hij geen enkele medicatie.

Het klinisch onderzoek toont een verdikte tong en lippen, een uitstekende kin en oogkassen, een dikke neus, grove handen en voeten. Zijn bloeddruk bedraagt 130/95 mm Hg. Aan het hart hoort men een licht protosistolisch geruis graad 1 over L4. De lever voelt men één vinger onder de ribbenboog en is globaal wat vergroot. Er is geen gynaecomastie. Het perifeer neurologisch onderzoek is normaal.

Bij oogfundusonderzoek ziet men geen tekenen van diabetische retinopathie. De gezichtsvelden zijn normaal. Een klassiek radiografisch onderzoek van de schedel toont een flink vergrote sella turcica. Een CT-scan van de schedel bevestigt dat de hypofyse globaal sterk vergroot is, met een uitgeholde sella bodem. De diagnose van een groeihormoonproducerende macrotumor van de hypofyse wordt bevestigd door enkele bepalingen van de groeihormoonspiegel, die schommelt tussen 100 en 200 mg/ml (nl. < 10 mg/ml).

In september 1979 ondergaat de man een transethmoidale hypofysectomie. Het anatomopathologisch onderzoek toont het beeld van een 'mixed acidofiel en basofiel adenoma'. Omdat postoperatief de groeihormoonspiegels weliswaar dalen tot 80-120 ng/ml maar dus zeker niet normaliseren, wordt besloten tot aanvullende radiotherapie van de hypofyse. Deze gaat door van februari tot mei 1980. Omdat bekend is dat het effect van radiotherapie jaren op zich kan laten wachten, wordt vanaf juli 1980 bovendien bromocriptine (Parlodel) voorgeschreven in een dosis van 20 mg, later zelfs 40 mg/dag. Vanaf april 1981 kan de dosis insuline die tot dan nog 74 E/dag bedroeg, stilaan worden verlaagd, en dit ondanks blijvend hoge groeihormoonspiegels.

In september 1983 kan alle insulinetoediening worden stopgezet. Op dat ogenblik schommelt de groeihormoonspiegel tussen 7 en 13 ng/ml. De klinische tekenen van acromegalie zijn intussen opvallend geresseerd.

Bij de follow-up onderzoeken die sindsdien zijn uitgevoerd, ziet men een verdere daling van de groeihormoonspiegel tot 4,5 ng/ml. Bij de laatste controle (juni 1997) bedraagt de nuchtere glycemie 0,9 g/l en het geglycosyleerd hemoglobine 4,7 % (nl. 3,5-5,5).

Door de combinatie van de neurochirurgische interventie en de radiotherapie is wel een uitval te noteren van de ACTH-, LH- en TSH-secretie, waarvoor de man wordt gesubstitueerd met hydrocortison (30 mg/dag), thyroxine (100 mcg/dag) en testosteron. Zijn klinische toestand blijft tot op heden uitstekend en zijn diabetes is nu reeds 14 jaar genezen...

Hoe ontstaat diabetes bij acromegalie?

Een gestoorde glucosetolerantie is aanwezig in 50 % van de gevallen van acromegalie, maar klinische diabetes wordt slechts gezien in 10 %. Zelfs bij acromegalie-patiënten bij wie de glucosetolerantietest normale glucosespiegels vertoont, is de plasma-insuline respons verhoogd. Dit wijst op insuline-resistentie. Deze wordt veroorzaakt door de verhoogde secretie van groeihormoon. Soms vindt men anatomisch vergrote eilandjes van Langerhans, volgepropt met insuline-granulen, zelfs in aanwezigheid van diabetes.

Klassiek veronderstelt men dat een klinische diabetes zich bij acromegalie alleen zal ontwikkelen wanneer er een genetische voorbeschiktheid voor diabetes bestaat. Bij onze patiënt was die familiale voorbeschiktheid inderdaad aanwezig. In de andere gevallen neemt men aan dat de insulinesecretie reserve voldoende groot is om het insuline-antagonisme te overbruggen.

Zijn er specifieke kenmerken aanwezig bij een secundaire diabetes als gevolg van acromegalie?

De diabetes lijkt het best op een type 2 diabetes. Zelden treedt ketoacidose op. Het voornaamste kenmerk is de hoge insulinebehoefte ondanks de afwezigheid van zwaarlijvigheid, infecties, manifeste dieetfouten, enz. Een diabetische retinopathie is niet ongewoon, maar is zelden van het proliferatieve type. Een diabetische nefropathie - met de karakteristieke anatomopathologische tekenen van intercapillaire glomerulosclerose - is zeldzaam. Neuropathische klachten en perifere denervatietekens op een EMG worden vaak gezien.

Hoe reageert de diabetes op de behandeling van acromegalie?

Als men er in slaagt de groeihormoonsecretie aanzienlijk te verlagen of te normaliseren, verdwijnt meestal de glucose-intolerantie. Of dit ook geldt wanneer jarenlang een manifeste diabetes bestaat, is minder zeker en zal onder meer afhangen van een al dan niet bestaande familiale voorbeschiktheid voor type 2 diabetes.

Wij kennen een geval waarbij de diabetes meer dan 10 jaar na de normalisatie van de groeihormoonspiegel niet verdwenen is en nog steeds 60 E insuline nodig zijn. In het ideale geval verdwijnt de diabetes volledig, zoals werd gezien in de voorgestelde casus.

Als de hyperproductie van groeihormoon ondanks de diverse behandelingsmethoden niet kan worden verlaagd, blijft de insuline-resistentie uiteraard bestaan en bemerkt men in de regel een progressieve verslechtering van de glucose-intolerantie.

Wat is er uit deze ziektegeschiedenis te onthouden?

- ◆ Acromegalie is een zeldzame ziekte - de incidentie bedraagt 3/1.000.000 inwoners - en dus uiteraard een zeldzame oorzaak van een secundaire diabetes.
- ◆ Acromegalie is een traag evoluerende aandoening waarvan de duidelijke klinische kenmerken (tabel) pas na jaren aan het licht komen. De onmiddellijke omgeving van de patiënt is slecht geplaatst om deze uiterlijke tekenen tijdig te herkennen. Het bekijken van foto's van de betrokkene die een aantal jaar oud zijn, kan de arts op het spoor zetten. Zo niet moet men vaak rekenen op het klinisch oog van een attente buitenstaander om de diagnose letterlijk 'op het zicht' te stellen.
- ◆ Is een orale therapie met antidiabetica niet in staat de hyperglycemie te doen dalen bij een pas gediagnosticeerde type 2 diabetes en blijkt bij overschakeling op insuline dat enorme hoeveelheden insuline nodig zijn in afwezigheid van andere oorzaken van insuline-resistentie - zoals uitgesproken zwaarlijvigheid, hypercortisisme, stress, ernstige infectie, manifeste dieetfouten,... - dan is acromegalie als mogelijke oorzaak het overwegen waard. Een grondige anamnese en klinische evaluatie zijn dan aangewezen.

TABEL 1: KLINISCHE KENMERKEN VAN ACROMEGALIE

(naar Williams, 1985, Textbook of endocrinology, 7th Ed., W.B. Saunders Cy, Philadelphia, p. 600)

◆ Parasellaire manifestaties:	
➤ Hoofdpijn	55-65 %
➤ Uitval van gezichtsvelden	6-20 %
◆ Manifestaties te wijten aan hypersecretie van groeihormoon en prolactine:	
➤ Huidverdickning en wijzigingen van gelaat, handen en voeten	100 %
➤ Overmatige transpiratie	65-88 %
➤ Perifere neuropathie, o.a. carpale-tunnelsyndroom	49-70 %
➤ Gestoorde glucose-tolerantie en diabetes	27-50 %
➤ Harthypertrofie, hartfalen	16-34 %
➤ Hypertensie	20-32 %
➤ Schildklierkrop	27-32 %
➤ Galactorroe (bij de vrouw)	20 %
◆ Manifestaties door uitval van andere hypofysehormonen:	
➤ Menstruatiestoornissen	52-77 %
➤ Potentiestoornissen	40-46 %
➤ Hypothyreose	zeldzaam
➤ Hypocortisisme	zeldzaam