

## Διαβητική κετοξέωση σε ασθενή με καρκίνωμα παραθυρεοειδών και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

**Δ. Καραγιάννη**  
**Ε. Κιντιράκη**  
**Β. Κουρκούμπας**  
**Δ. Μπαλτζής**  
**Ε. Τσιότσια**  
**Μ. Σιών**

### Περίληψη

Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας ασθενούς 57 ετών που εισήχθη στην κλινική μας από το τμήμα επειγόντων περιστατικών με τυπική διαβητική κετοξέωση και στην οποία, εκτός από τον πρωτοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη, διαπιστώθηκε πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ο οποίος αποδείχτηκε ότι οφείλεται σε αδενοκαρκίνωμα παραθυρεοειδών.

### Περιγραφή περίπτωσης

Πρόκειται για γυναίκα 57 χρονών, που προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου μας, αιτιώμενη πολυουρία, πολυδιψία και ξηροστομία από εβδομάδος καθώς και ένα επεισόδιο εμέτου. Από το ιστορικό της αναφέρεται οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση και νεφροασβέσωση διαγνωσθείσα προ έτους. Σακχαρώδης διαβήτης δεν αναφέρεται ούτε στο ατομικό, αλλά ούτε και στο οικογενειακό της ιστορικό.

Κλινικά κατά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο εμφανίζει: Α.Π: 130/70 mmHg, καρδιακούς παλμούς 80/min και θερμοκρασία σώματος 36,6°C. Από τη φυσική εξέταση κατά συστήματα δεν προκύπτουν παθολογικά ευρήματα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας (γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις και γενική ούρων) διαπιστώνονται τα ευρήματα του πίνακα 1: πολύ αυξημένη γλυκόζη αίματος (>500 mg/dl) με επηρεασμένη τη νεφρική λειτουργία, τρανσαμινασαιμία, δυσλιπιδαιμία, αυξημένη τιμή αλκαλικής φωσφατάσης, υπονατριαιμία και εκσεσημασμένη υπερασβεστιαίμια (Ca ολικό: 14,99 mg/dl, Ca ιονισμένο: 1,87 mmol/l) με χαμηλό μαγνήσιο ορού και φώσφορο στα φυσιολογικά όρια. Από τη γενική ούρων διαπιστώνεται κετοουρία, λευκωματουρία και πυουρία, ενώ η καλλιέργεια ούρων που λαμβάνεται κατά την εισαγωγή της είναι θετική για *E.coli* (αποικίες >10<sup>5</sup>). Ο λοιπός έλεγχος έδειξε αυξημένη Τ.Κ.Ε. (33 mm), φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και αυξημένη παραθορμόνη (PTH: 1338 pg/ml) (Πίν. 1).

Από τον απεικονιστικό έλεγχο προκύπτουν τα εξής: το υπερηχογράφημα παραθυρεοειδών αναδεικνύει μεγάλο οζώδες υποηχοϊκό μόρφωμα διαμέτρου 30,6±19,7 mm πίσω από τον κάτω

**Πίνακας 1.** Εργαστηριακές εξετάσεις κατά την εισαγωγή

	Αποτελέσματα	Φυσιολογικές Τιμές
Γλυκόζη	>500 mg/dl	110-126 mg/dl
Ουρία	83 mg/dl	10-50 mg/dl
Κρεατινίνη	1,98	0,6-0,9 mg/dl
Ουρικό οξύ	13,00 mg/dl	3,6-8,2 mg/d
SGOT	82 U/L	10-31 U/l
SGPT	106 U/L	10-31 U/l
Χοληστερίνη	378 mg/dl	125-220 mg/dl
Τριγλυκερίδια	946 mg/dl	40-150 mg/dl
Αλκαλική φωσφατάση	254 U/L	34-104 U/L
Na ορού	126,6 mmol/l	135-145 mmol/l
Ca ορού	14,99 mg/dl	8,1-10,4 mg/dl
Ca ορού ιονισμένο	1,87 mmol/l	1,130-1,300 mmol/l
Mg ορού	1,27 mg/dl	1,9-2,5 mg/dl
P ορού	2,97 mg/dl	2,6-4,5 mg/dl
PTH	1338 pg/ml	12-65 pg/ml
TKE	33 mm	5-10 mm
Ca ούρων 24ώρου	140 mg/24h	10-300 mg/24h
P ούρων 24ώρου	336 mg/24h	400-1300 mg/24

πόλο του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς αδένα με ήπια περιφερική αγγείωση. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας και νεφρών απεικονίζει λιπώδες ήπαρ και μεγάλες επασβετώσεις στον AP νεφρό, πιθανώς κοραλλιοειδείς λίθους καθώς και ρικνό ΔΕ νεφρό. Από το σπινθηρογράφημα των παραθυρεοειδών αδένων προκύπτουν ευρήματα που συνηγορούν υπέρ αδενώματος παραθυρεοειδούς στον κάτω πόλο του ΔΕ λοβού του θυρεοειδούς αδένα. Οι απλές ακτινογραφίες άκρας χειρός απεικονίζουν λέπτυνση και αφαλάτωση του φλοιού των φαλάγγων με υποχονδρικές κύστες ενώ η ακτινογραφία κρανίου καθώς και η πανοραμική γνάθου δεν έχουν τα παθολογικά ευρήματα του υπερπαραθυρεοειδισμού.

**Θεραπεία:** Μετά την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης διενεργείται παραθυρεοειδεκτομή. Η ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντος υλικού αναδεικνύει καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.

### Συζήτηση

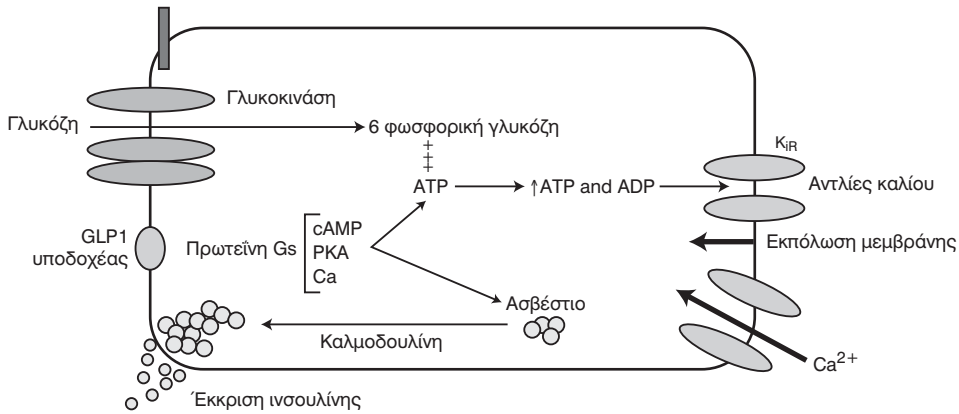
Το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών είναι μια σπάνια κακοήθεια που εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες στην 4<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Ο όγκος εκκρίνει παραθορμόνη προκαλώντας βαριά μορφής υπερπαραθυρεοειδισμό. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται μόνο μετά τη χειρουργική του αφαίρεση. Το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών ενοχοποιείται για 0,5-5% των περιπτώσεων υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>9</sup>. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζονται με σοβαρά συμπτώματα υπερασβεστιαμίας. Γενικά

συμπτώματα όπως αδυναμία και εύκολη κόπωση, άλγη στα οστά, ψυχιατρικές διαταραχές, προβλήματα μνήμης και γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνά προβλήματα. Κατά την εξέλιξη της νόσου ο ασθενής εμφανίζει νεφρολιθιάσεις, νεφρασβέσωση, παθολογικά κατάγματα<sup>7,15-17</sup>. Η πρόγνωση είναι: 88,5% 5ετής επιβίωση και 49,1% 10ετής επιβίωση (National Cancer Data base)<sup>7</sup>.

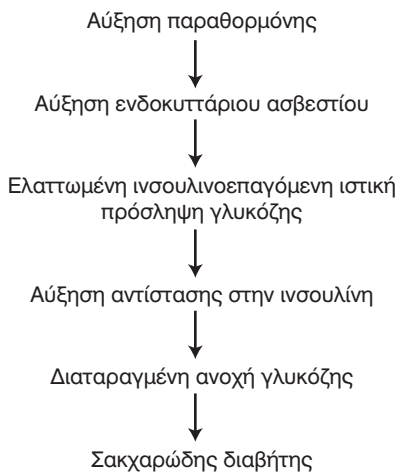
Υπάρχουν αρκετές αναφορές για συσχέτιση του υπερπαραθυρεοειδισμού με μεταβολικές διαταραχές που αποτελούν και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία, καθώς και αναφορές για σαφή βελτίωση των εργαστηριακών αυτών παραμέτρων μετά τη θεραπεία του υπερπαραθυρεοειδισμού.

Ειδικότερα, όσον αφορά τον διαβήτη τύπου 2, έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναίμια και παθολογική ανοχή γλυκόζης<sup>2,6</sup>.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί το τελευταίο διάστημα στη συσχέτιση της υπερασβεστιαμίας με την έκκριση της ινσουλίνης. Έχει αποδειχτεί σε πειραματικά μοντέλα ότι η υπερασβεστιαμία αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης ενώ δεν επηρεάζει τη βασική πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και ελαττώνει τη σχετιζόμενη με την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης δράση της ινσουλίνης. Η υπερασβεστιαμία δηλαδή προκαλεί σε πειραματόζωα περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη (Εικ. 2)<sup>3</sup>.



Εικ. 1. Μηχανισμός έκκρισης ινσουλίνης από παγκρεατικό β-κύτταρο.



Εικ. 2. Υπόθεση της πρόκλησης ΣΔ σε υπερπαραθυροειδισμό.

Η υπερασβεστιαμία είναι κυρίως υπεύθυνη για τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό<sup>19</sup>.

Ωστόσο, οι επιπτώσεις της παραθυροειδεκτομής στη ρύθμιση του διαβήτη των ασθενών αυτών αποτελεί ένα θέμα με διστάμενες απόψεις σε πολλές μελέτες. Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν συμπεριλαμβάνεται στις τυπικές ενδείξεις για παραθυροειδεκτομή. Για πολλούς όμως συγγραφείς, η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη με υπερπαραθυροειδισμό αποτελεί σχετική ένδειξη για παραθυροειδεκτομή καθώς η γλυκαιμική ρύθμιση φαίνεται να βελτιώνεται μετά την επέμβαση στην πλειονότητα των περιπτώσεων<sup>3,4,6,14</sup>. Κατ' άλλους συγγραφείς, η εξαίρεση των παραθυροειδών δεν ασκεί θετική επίδραση στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. Οι Kautzky-Willer A, et al. μελετώ-

ντας ασθενείς με υπερπαραθυροειδισμό πριν και μετά την παραθυροειδεκτομή, διαπίστωσαν ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία προεγχειρητικά, ενώ μετεγχειρητικά οι βιοχημικές αυτές ανωμαλίες αποδείχθηκαν πλήρως αναστρέψιμες, εν αντιθέσει με τις μεταβολικές που βελτιώθηκαν μερικώς<sup>5</sup>. Σε μελέτη, τέλος, των Valdermarsson S, Lindblom P και Bergenflez A, αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της γλυκόζης μετεγχειρητικά μόνο στους ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη, ενώ στους ασθενείς που ο σακχαρώδης διαβήτης προϋπήρχε του υπερπαραθυροειδισμού, δεν παρατηρήθηκε παρόμοια βελτίωση<sup>18</sup>. Σε αρχικά στάδια της νόσου, η ινσουλinoαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία είναι αναστρέψιμες μετά την παραθυροειδεκτομή, ενώ σε παραμελημένο πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης βελτιώνεται μόνο μερικώς<sup>19</sup>.

Έξι μήνες μετά την παραθυροειδεκτομή, η ασθενής που αναφέραμε είναι σε καλή γενική κατάσταση, ο διαβήτης της ρυθμίζεται με αντιδιαβητικά δισκία (γλιμεπιρίδη 4 mgx<sup>1</sup> και μετφορμίνη 850 mgx<sup>2</sup>) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη της βρίσκεται στο 7%. Λαμβάνει επίσης 20 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με άριστη ρύθμιση των λιπιδίων της, ενώ η νεφρική της λειτουργία, το ασβέστιο και η παραθορμόνη ορού είναι στα φυσιολογικά όρια.

**Abstract**

**Karagianni D, Kintiraki E, Kourkoumbas V, Mpalztzis D, Tsiotsia E, Sion M. Diabetic acidosis in a female patient with parathyroid carcinoma and primary hyperparathyroidism. Hellen Diabetol Chron 2011; 1: 50-53.**

The parathyroid carcinoma is a rare malignancy that occurs most often in women in 4<sup>th</sup> to 5<sup>th</sup> decade of life. These tumors often secrete parathyroid hormone and cause severe hyperparathyroidism. Patients present with general symptoms such as weakness, easy fatigue, bone pain, psychiatric disorders, memory problems and gastrointestinal disorders. We present the case of a 57-year-old woman who presented with a classic hypercalcaemic syndrome and her serum calcium and parathyroid hormone levels were at 14,99 mg/dl (Ca ionized: 1,87 mmol/l) and 1338 pg/ml respectively. She initially presented with an one-week history of vomiting, polyuria and polydipsia. An emergency parathyroidectomy was performed after initial diabetes treatment. There was a prompt decrease in her parathyroid hormone level immediately after surgery. Histology revealed that our patient had parathyroid carcinoma. There are several reports of association of hyperparathyroidism with metabolic disorders and improvement of laboratory parameters after treatment of hyperparathyroidism. In particular, patients with hyperparathyroidism have a high rate of disorders in the metabolism of carbohydrates, such as insulin resistance, hyperinsulinemia and abnormal glucose homeostasis. Experimental models in rodents reveal that hypercalcemia increases insulin secretion and decreases insulin-induced cellular uptake of glucose causing a form of peripheral insulin resistance. However, the effect of parathyroidectomy on diabetes in these patients is a matter of conflicting opinions in many studies. According to many researchers parathyroidectomy improves the glycemic profile in most cases in patients with diabetes mellitus and hyperparathyroidism, while in others, the exclusion of parathyroid has no positive effect on regulation of diabetes. Our patient, 6 months after surgery, is in good condition and her glycosylated hemoglobin is at 7% using oral hypoglycemic agents.

## Βιβλιογραφία

1. Yamazaki H, Zawulich KC, Zawulich WS. Physiologic implications of phosphoinositides and phospholipase C in the regulation of insulin secretion. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010; 56: 1-8.
2. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175-80.
3. Gerl H, Pirlich M, Lochs H. *Wien Klin Wochenschr*. Improvement of diabetes mellitus after excision of a parathyroid adenoma 1998; 110: 841-4.
4. Quin JD, Gumpert JR. Remission of non-insulin-dependent diabetes mellitus following resection of a parathyroid adenoma. *Diabet Med* 1997; 14: 80-1.
5. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Scherthaner G, Prager R. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 147-55.
6. Prager R, Kovarik J, Scherthaner G, Woloszczuk W, Wilvonseder R. Peripheral insulin resistance in primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 1983; 32: 800-5.
7. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 89: 136-42.
8. Valdermarsson S, Lindblom P, Bergenflez A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1998; 244 : 241-9.
9. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26: 716-26.
10. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998; 22: 1225-30.
11. Flye MW, Brennan MF. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193: 425-35.
12. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen. AM, Menck HR. Two hundred eight-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American cancer Society. *Cancer* 1999; 86: 538-44.
13. Haven CJ, van Puijenbroek M, Tan MH, Teh BT, Fleuren GJ, van Wezel T, et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 370-6.
14. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery* 1999; 126: 1160-6.
15. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 53-61.
16. Lumachi F, Basso SM, Basso U. Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer Res* 2006; 26: 4803-7.
17. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 16-22.
18. Valdermarsson S, Lindblom P, Bergenflez A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1998; 244: 241-9.
19. Kautzky-Willer A, Niederle B, et al. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105: 158-62.

## Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητική κετοξέωση  
Καρκίνωμα παραθυροειδών  
Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός

## Key-words:

Diabetic acidosis  
Parathyroid carcinoma  
Primary hyperparathyroidism