

Η δράση του συνθετικού αναλόγου σωματοστατίνης (οκτρεοτίδιο) στην βαρεία διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η. Ευθυμίου
Μπουγουλιά Μ.
Τριανταφύλλου Γ.*
Κρισσάς Γ.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Δ.Α) είναι σοβαρή επιπλοκή που παρατηρείται στο 50% περίπου των ασθενών με διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη 15 χρόνων και σχεδόν σ' όλους ως ασθενείς με διάρκεια νόσου 20-25 χρόνια¹. Η παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και η ωχροπάθεια θέτουν σε άμεσο κίνδυνο την όραση του ασθενή και δημιουργούν σοβαρά ιατρικά και κοινωνικά προβλήματα. Η φωτοπηξία που χρησιμοποιείται στην θεραπεία της ΔΑ, όταν γίνεται στην ωχρά ή σε μεγάλη έκταση του αμφιβληστροειδή, μπορεί να έχει ως συνέπεια την έκπτωση των οπτικών πεδίων του ασθενή, δυσχέρεια στην νυκτερινή του όραση και στην διάκριση των χρωμάτων². Γι' αυτό προβάλλει ως επιτακτική ανάγκη αφ' ενός η πρόληψη και αφ' ετέρου η έγκαιρη θεραπεία της εγκατεστημένης Δ.Α, που θα εξασφαλίσει την υποστροφή των οφθαλμικών βλαβών.

Οι καθιερωμένοι μέθοδοι που βοηθούν στην επίτευξη των παραπάνω στόχων είναι: ο καλός μεταβολικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη, η εντατική ινσουλινοθεραπεία, η έγκαιρη εφαρμογή της φωτοπηξίας και η βιτρεκτομή². Υπάρχουν όμως περιπτώσεις ασθενών που παρά την εφαρμογή των παραπάνω μέτρων παρουσιάζουν δυσμενή εξέλιξη της Δ.Α με συνέπεια την απώλεια της όρασης, που ορίζεται από την απουσία αντίληψης των κινουμένων δακτύλων σε απόσταση μεγαλύτερη του 1,5 μέτρου.

Τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της βαρείας Δ.Α και το οκτρεοτίδιο, που είναι ένα συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, με αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα από την χρησιμοποίησή του^{3,4}.

Στην εργασία αυτή, παρουσιάζονται η εμπειρία μας από την χορήγηση του οκτρεοτιδίου σε δύο ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς με ολική απώλεια της όρασης εξαιτίας ωχροπάθειας και σοβαρού βαθμού παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας αντίστοιχα.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το οκτρεοτίδιο για 3 μήνες σε δόση 100mg3/ημέρα υποδορίως.

Ενδοκρινολογική Κλινική
-Νοσοκομείο «Πανηγίας» και
Οφθαλμολογική Κλινική*
-Ιπποκράτειο Νοσοκομείο-
Θεσσαλονίκη

Πίνακας 1

| | 1ος ασθενής | 2ος ασθενής |
|---|--|--|
| Φύλο | Άρρεν | Άρρεν |
| Ηλικία | 59 χρόνια | 65 χρόνια |
| Διάρκεια νόσου | 18 χρόνια | 20 χρόνια |
| Θεραπεία | Ινσουλινοθεραπεία | Ινσουλινοθεραπεία |
| Γλυκόζη mg/dl (μέση τιμή 3 πρωινών δειγμάτων) | 230 | 280 |
| HbA1c (Φ.Τ. 5,5-7,5%) | 9,8% | 10,9% |
| Εξέταση οφθαλμολογική | Διαβητική αμφιβλ. και έντονη ωχροπάθεια | Παραγωγική με επιαμφιβληστροειδική ίνωση |
| Θεραπεία με Laser | Αραιή παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και Grid Pattern οπισθίου πόλου | Έντονη Laser φωτοπηξία |
| Όραση | Δ.Ο. μέτρηση δακτύλων Λ.Ο. μέτρηση δακτύλων | Δ.Ο. 1/20, Λ.Ο. πλήρης απώλεια |

Πριν από την έναρξη της θεραπείας υποβλήθηκαν σε σπινθηρογραφικό έλεγχο των οφθαλμικών κόγχων με ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-octreotide (Octreoscan-111), εξέταση που εφαρμόζεται για πρώτη φορά σε διαβητικούς αρρώστους με βαρεία Δ.Α. Όπως είναι γνωστό η καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή έχει συνδυαστεί με την ύπαιξη υποδοχέων σωματοστατίνης⁵. Η κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών γινότανε κάθε εβδομάδα για το ενδεχόμενο 1) υπογλυκαιμικών κρίσεων - αναπροσαρμογή δόσεων ινσουλίνης, 2) εμφάνιση παρενεργειών. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος έγινε πριν και μετά τη θεραπεία.

Αποτελέσματα

Οι μεταβολές της γλυκόζης, της δόσης της ινσουλίνης και τα ευρήματα της οφθαλμολογικής εξέτασης στους δύο ασθενείς πριν και μετά τη θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Από τον πίνακα αυτό φαίνεται ότι και οι δύο αρρώστοι παρουσίασαν μικρή κλινική βελτίωση τόσο του οιδήματος του οπισθίου πόλου όσο και της όρασης, όπως επίσης και υποχώρηση των αιμορραγικών εξιδρωμάτων και παραγωγικών στοιχείων στους οφθαλμούς του δεύτερου ασθενή.

Παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση του σακχα-

Πίνακας 2

| | 1ος ασθενής | | 2ος ασθενής | |
|--------------------------|-----------------------|---|---------------------|--|
| | Πριν | Μετά | Πριν | Μετά |
| Γλυκόζη mg/dl | 230 | 110 | 280 | 90 |
| Δόση ινσουλίνης IU ημερ. | 50 | 45 | 45 | 32 |
| Οφθαλμολογική εξέταση | Δ.Ο. μέτρηση δακτύλων | Μικρή κλινική βελτίωση οιδήματος οπισθίου πόλου και όραση Δ.Ο. 1/10 | Δ.Ο. 1/20 | Μικρή κλινική βελτίωση και όραση ευμαινόμενη μεταξύ 1-2/10 |
| | Λ.Ο. μέτρηση δακτύλων | Λ.Ο. μέτρηση δακτύλων | Λ.Ο. πλήρης απώλεια | Λ.Ο. κραταιφική αντίληψη |

ρου στο αίμα τους και χρειάστηκε αναπροσαρμογή της δόσης της χορηγούμενης ινσουλίνης για να αποφευχθούν υπογλυκαιμίες.

Τέλος από την χορήγηση του φαρμάκου, στους ασθενείς μας δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες παρά μόνο δυσπικτικά ενοχλήματα που υποχώρησαν σύντομα.

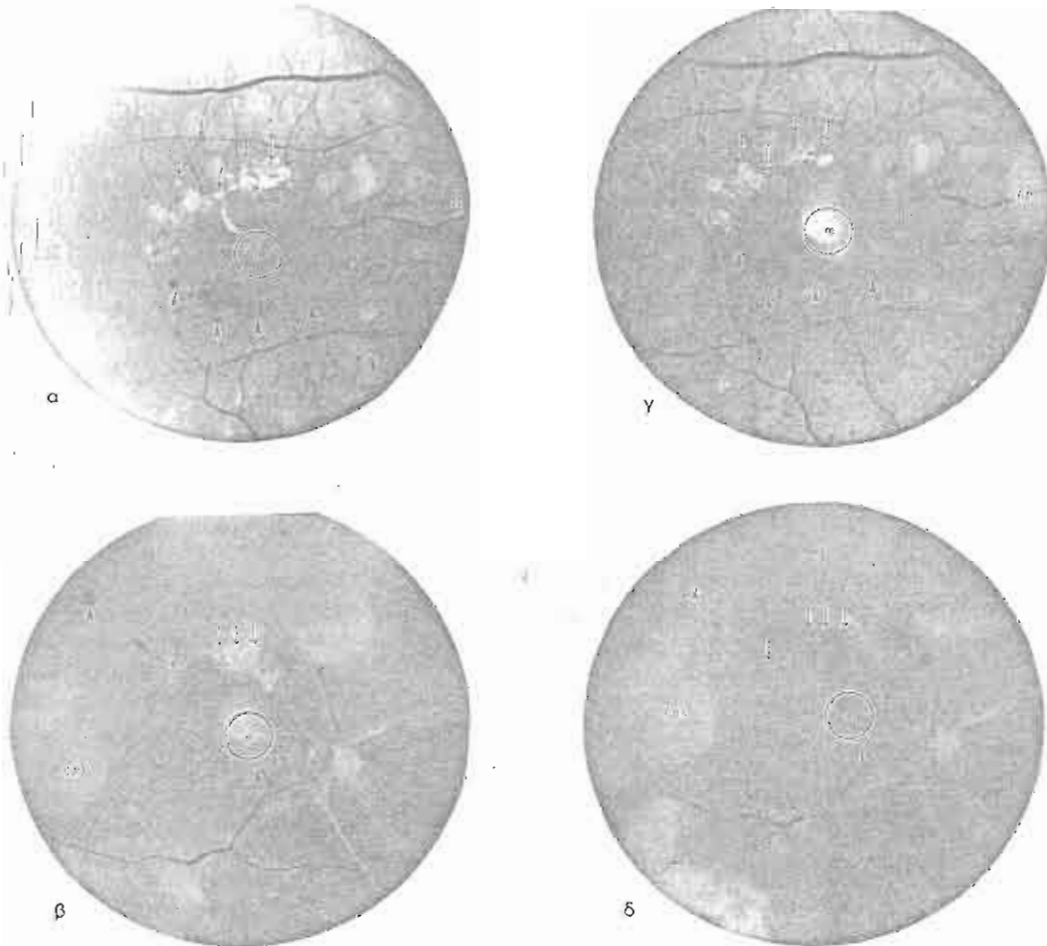
Όσον αφορά τον σπινθηρογραφικό έλεγχο των οφθαλμικών κόγχων με Ostreoscan -111 διαπιστώθηκε ανυπαρξία καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή (αρνητικό σπινθηρογράφημα).

Συζήτηση

Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης, είναι η βελτίωση της όρασης που διαπιστώθηκε στους δύο ασθενείς μετά την τρίμηνη χορήγηση του

φαρμάκου. Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας μπορεί να χαρακτηριστεί ως σημαντική για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς μας, γιατί τους επέτρεψε να διακρίνουν τα αντικείμενα καθώς και τα γράμματα του οπτοτύπου με ευχέρεια. Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας αποδίδεται στην ελάττωση του οιδήματος του οπισθίου πόλου στον 1ον ασθενή (εικόνα γ) και στην υποχώρηση των παραγωγικών στοιχείων (αιμορραγίες-εξιδρώματα-ινώδη στοιχεία), στον 1ον και 2ον ασθενή (εικόνα γ,δ).

Ο μηχανισμός δράσης του οκτρεοτιδίου φαίνεται πως έχει σχέση με την ελάττωση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης (GH) και του παρόμοιου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1), όπως επίσης και με τη μείωση των λεμφοκινών που προκαλούνται από την αναστολή της λειτουργίας του ινοβλάστη^{1,2}. Τελευταία έχει



Φωτογραφίες βυθού του πρώτου (α) και δεύτερου (β) ασθενούς πριν και μετά τη χορήγηση Sandostatin® (γ και δ) αντίστοιχα. Τα βέλη υποδεικνύουν τα εξιδρώματα που υποχώρησαν ή εξοφράνιστηκαν μετά την αγωγή, ενώ τα τριγωνικά βέλη τις αντίστοιχες μικροαιμορραγίες.

διαπιστωθεί ότι η δράση του οκτρεοτιδίου σχετίζεται άμεσα και με την ύπαρξη υποδοχέων στους διάφορους ιστούς ή νεοπλάσματα. Το πεντετρεοτιδίο, ένα συνθετικό παράγωγο της σωματοστατίνης ραδιοσημασμένο με ινδίο-111 (¹¹¹I), έχει χρησιμοποιηθεί για να εντοπιστεί τέτοια νεοπλάσματα in vivo με τη χρήση γ-κάμερας. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα για να ανιχνεύσει υποδοχείς της σωματοστατίνης στους σπασθοβολβικούς ιστούς ασθενών με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια⁵. Βρέθηκε μάλιστα ότι η ευεργετική δράση του οκτρεοτιδίου στη νόσο αυτή σχετίζεται άμεσα με την ύπαρξη υποδοχέων⁶. Για το λόγο αυτό στην εργασία μας έγινε προσπάθεια ανίχνευσης της ύπαρξης υποδοχέων σωματοστατίνης στην περιοχή των βολβών των ασθενών, η οποία και θα μπορούσε να ερμηνεύσει την πιθανή ευεργετική δράση του φαρμάκου. Η μη ανεύρεση υποδοχέων σωματοστατίνης στους ασθενείς αυτούς μας απομακρύνει από την πιθανότητα η δράση του φαρμάκου να είναι άμεση στον αμφιβληστροειδή.

Σε ανάλυτες με τις δικές μας μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία χορήγησε οκτρεοτιδίο για 15 μήνες¹, και διαπιστώθηκε βελτίωση της οπτικής οξύτητας σ' όλους τους ασθενείς, ενώ σταθεροποίηση ή υποστροφή των παραγωγικών στοιχείων μόνο στους μισούς ασθενείς⁷. Σε μια άλλη περίπτωση ασθενούς πάσχοντος από βαρεία διαβητική παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, η χορήγηση του οκτρεοτιδίου συνοδεύτηκε από πλήρη υποστροφή των παραγωγικών στοιχείων που υποτροπίασαν γρήγορα όταν διεκόπη η θεραπεία^{8,9}. Η ύφεση της νόσου όμως εξασφαλίζεται μόνο με την συνεχή χορήγηση του οκτρεοτιδίου. Τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα δεν διαπιστώθηκαν σε άλλες ομάδες ασθενών με Δ.Α., που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οκτρεοτιδίο για 15 μήνες, όπου παρά την ελάτωση της GH και του IGF-1 οι διαταραχές από τους οφθαλμούς σ' άλλους έδειξαν επιδείνωση, σε άλλους σταθερότητα και μόνον ένας βελτιώθηκε¹⁰.

Αναφέρεται ότι τρίμηνη θεραπεία με οκτρεοτιδίο είναι επαρκής, μπορεί όμως αυτή να συνεχισθεί μέχρι και 15 μήνες¹. Η βελτίωση των οφθαλμικών διαταραχών δεν δικαιολογείται από την ελάτωση του σακχάρου, λόγω του μικρού χρόνου της θεραπείας (μόνο για 3 μήνες). Είναι γνωστό από τη μελέτη Steno και συν.¹⁰ ότι απαιτείται ομαλοποίηση της γλυκόζης τουλάχιστον για 1 χρόνο για να παρατηρηθεί βελτίωση της οφθαλμοπάθειας. Επίσης η βαρύτητα της οφθαλμοπά-

θειας και στους δύο ασθενείς μας για μεγάλο χρόνο αποκλείει την αυτόματη ύφεσή της. Η απουσία σοβαρών παρενεργειών και η καλή ανοχή του φαρμάκου επιτρέπει την χρησιμοποίησή του σε ασθενείς.

Συμπερασματικά, τα ευνοϊκά αποτελέσματα της θεραπείας παρά το μικρό αριθμό των ασθενών μας, δείχνουν ότι το οκτρεοτιδίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η χορήγηση του φαρμάκου σε συνδυασμό με την φωτοπηξία και τη βιτρεκτομή θα βοηθήσει στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας και τη σταθερότητα ή υποστροφή των αλλοιώσεων της νόσου.

Summary

Efsthimiou H, Bougoulia M, Triantaphyllou G, Krassas G. The effect of a somatostatin analogue, octreotide, on severe diabetic retinopathy. Hellen Diabetol Chron 1995; 1: 63-67.

We presented our experience from the granting of octreotide in two insulin-treated patients with severe diabetic retinopathy. The improvement of the vision during the treatment facilitated importantly the wax of the life. In conclusion the favory results in spite of the small number of patients, show that it could be used as alternative treatment, in severe retinopathy.

Βιβλιογραφία

1. Kohner EA. Pathogenic Mechanism in the Development of Diabetic Retinopathy. Diabetic Complications: Early Diagnosis and Treatment. 1987.
2. Efsthimiou H. Σωματοστατίνη συνθετικό ανάλογο SMS 201-995. Σακχαρώδης διαβήτης. Γαληνός 1992; 34: 5.
3. Kirkegaard C, Norgaard K, Snorgaard O, et al. Effect of one year continuous subcutaneous infusion of a somatostatin analogue, octreotide, on early retinopathy, metabolic control and thyroid function in type I (Insulin dependent) diabetes mellitus. Acta Endocrinologica (copenh) 1990; 122: 766-772.
4. Dittmer D, Harris A, Kuntzelman G. Sandostatin. Literature Review vol. 1, chapter xv 1987.
5. Krassas GE, Dumas A, Bougoulia M, Pontikides N, Kaltsas Th. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with endocrine ophthalmopathy. First experience. Journal of Endocrinological Investigation. 1993; 16 (Suppl 1-8): 150.
6. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas Th. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. Clinical Endocrinology 1995, in press.

7. Mallet B, Vialettes B, Vague P. The stabilization of florid proliferative diabetic retinopathy by long term treatment with SMS 201-995. *Diabetologia* vol 34, suppl 2 p. a 42, Abs 165.
 8. Kyu H, Suh K, et al. Effect of SMS 201-995 in Rapidly progressive diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1993; 11: 441-443.
 9. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Burrin JM, Kohner EM. Continuous Subcutaneous octreotide infusion markedly suppresses IGF-1 levels whilst only partially suppressing GH secretion in diabetics with retinopathy. *Acta Endocrinologica* (copenh) 1989; 120: 187-194.
 10. Lauritzen T, Larsen F, Linsen HW, Deckert T, Steno Study Group. Effect of 1 year of near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin - dependent diabetics *Lancet* 1983; I: 200-204.
-