

## Σακχαρώδης διαβήτης μετά από ανοσοθεραπεία με immune checkpoint inhibitors

Το ανοσοποιητικό μας σύστημα είναι φτιαγμένο για να καταστρέφει το «ξένο»: βακτήρια, ιούς, μύκητες, αλλά και καρκινικά κύτταρα που μπορεί να δημιουργούνται στο σώμα. Η ανοσιακή απάντηση έχει και σημεία ελέγχου (immune checkpoints), ώστε φυσιολογικά να αυτοπεριορίζεται. Οι immune checkpoint inhibitors ή αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος είναι νέα φάρμακα τα οποία όλο και περισσότερο χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική του καρκίνου. Δρουν σε συγκεκριμένα μόρια, όπως στο cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), στο programmed death 1 (PD-1) ή στο συνδότη του (ligand, PD-L1), επιτείνοντας την ανοσιακή απάντηση κατά των καρκινικών κυττάρων. Δεδομένου όμως ότι αυτά τα σημεία ελέγχου είναι κρίσιμα για την ανοσολογική ανοχή, τέτοιες ανοσοθεραπείες μπορούν να προκαλέσουν και αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Λίνα Πάσχου** (Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας), **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας-Ογκολογίας και Πρύτανης ΕΚΠΑ) αναφέρουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης μετά από ανοσοθεραπεία με immune checkpoint inhibitors είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή και ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή ενδοκρινική επιπλοκή. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η επίπτωση κυμαίνεται σε 0,9 - 2%, με μέση ηλικία εμφάνισης περίπου τα 60 έτη. Η διαβητική κετοξέωση κατά τη διάγνωση είναι πολύ συχνή και εμφανίζεται σε ως και 70% των ασθενών. Οι περισσότερες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής είναι μετά από θεραπεία με αντι-PD-1 ή αντι-PD-L1. Η υπεργλυκαιμία είναι ταχείας έναρξης και παρατηρείται γρήγορη εξέλιξη σε ενδογενή ινσουλινοανεπάρκεια. Η εμφάνιση του διαβήτη έχει συμβεί μετά από 1 ή μετά από 17 δόσεις και μετά από 1 εβδομάδα ως 12 μήνες. Φαίνεται ότι υπάρχει υψηλότερη αναλογία για τους άνδρες. Η ύφεση της νόσου είναι σπάνια και συνήθως απαιτείται μακροχρόνια ινσουλινοθεραπεία. Η ακριβής αιτιοπαθογένεια της καταστροφής των β παγκρεατικών κυττάρων δεν είναι σαφής. Η πλειονότητα των περιπτώσεων δεν είχαν προϋπάρχοντα προδιαβήτη ή διαβήτη. Επιπλέον, δεν παρουσίαζαν άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Παγκρεατικά αυτοαντισώματα, όπως GADA, IA2, IAA και ZnT8, ήταν θετικά στο 50% των ασθενών που εξετάστηκαν. Ο πιο διαδεδομένος τύπος ήταν τα GADA, στην πραγματικότητα αυτά ήταν πάντα θετικά στις περιπτώσεις που εντοπίστηκαν αυτοαντισώματα. Είναι ενδιαφέρον ότι ένας αριθμός ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη μετά από τέτοια ανοσοθεραπεία έχουν υποτύπους HLA που αυξάνουν τη γενετική προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η παγκρεατική απεικόνιση με υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία ήταν διαθέσιμη σε ορισμένες μελέτες και είτε δεν ήταν αξιοσημείωτη ή έδειξε ατροφία ή μεγέθυνση ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά διάχυτης φλεγμονής του παγκρέατος.

Όταν, λοιπόν, εμφανίζεται υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με immune checkpoint inhibitors, η κλινική υποψία για διαβητική κετοξέωση πρέπει να είναι υψηλή. Συνιστάται μέτρηση κετονών ούρων και pH αίματος για την έγκαιρη διάγνωση. Η HbA1c δεν αποτελεί καλή διαγνωστική εξέταση, λόγω της οξείας εμφάνισης της υπεργλυκαιμίας τις περισσότερες φορές, μπορεί όμως να αποκαλύψει προϋπάρχοντα μη διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που είναι μια πολύ συχνή κλινική κατάσταση. Τα αυτοαντισώματα, όπως τα GADA, IA2, IAA και ZnT8A, είναι ιδιαίτερα ειδικά για αυτοάνοσο διαβήτη και μπορούν να είναι χρήσιμα στη διάγνωση. Επιπρόσθετα, η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης και c πεπτιδίου μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης.

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με διαβητική κετοξέωση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης και υγρών σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Σε περίπτωση εμμένουσας σακχαρώδους διαβήτη, συνήθως χρειάζεται καθημερινή ινσουλινοθεραπεία. Πράγματι, λόγω της αυτοάνοσης κυρίως καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος η πιθανότητα αυτόματης ίασης είναι σχεδόν μηδενική. Απαιτείται πολλαπλό σχήμα ινσουλινοθεραπείας με μακράς δράσης ινσουλίνη το βράδυ και ινσουλίνη ταχείας δράσης πριν από τα γεύματα. Οι συνολικές ημερήσιες ανάγκες μπορούν να εκτιμηθούν σε 0,3-0,4 μονάδες ανά κιλό βάρους σώματος την ημέρα για τους περισσότερους ασθενείς ως αρχική δόση. Οι μισές μονάδες δίδονται ως μακράς δράσης ινσουλίνη και οι άλλες μισές ως διαιρεμένες προγευματικές δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης. Η ηλικία και η συνολική πρόγνωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προγραμματισμό της θεραπείας και τον καθορισμό των στόχων γλυκαιμικής ρύθμισης. Δεν συνιστάται έλεγχος διαβητικών επιπλοκών κατά τη διάγνωση και τα πρώτα έτη, καθώς η ανάπτυξη του διαβήτη είναι ταχεία. Φυσικά, πάντα θα πρέπει να αποκλείεται η περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ή διαβήτη μετά από θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, που είναι συχνή σε τέτοιους ασθενείς.