

P053 – Inv. Clínica

HIPERGLICEMIA INDUZIDA POR CLOZAPINA: QUANDO E COMO?

Barbosa M., Fernandes V.

Serviço Endocrinologia, Hospital de Braga, Endocrinologia, Braga

Introdução: A clozapina é um antipsicótico atípico que pode ser utilizado no tratamento das discinesias na Doença de Parkinson. Apesar de muito potente, associa-se a efeitos laterais graves como agranulocitose e diabetes “de novo”. A sua ação diabetogénica estava convencionalmente integrada no contexto de síndrome metabólica, associada a aumento de peso e insulinoresistência. Contudo, relatos recentes de casos de cetoacidose e hiperglicemia de instalação rápida após início do fármaco têm levantado a possibilidade de outros mecanismos fisiopatológicos estarem envolvidos.

Caso: Mulher, 45 anos, antecedentes de Doença de Parkinson grave, iniciou terapêutica com clozapina 12,5 mg por discinesias. Manteve vigilância com hemogramas semanais. Cerca de 2 meses após início do fármaco foi solicitado doseamento de glicose, que se revelou 505 mg/dL, sem cetonémia. Negava sintomas catabólicos; exame físico sem estigmas de doença endócrina e índice de massa corporal (IMC) 26,2 Kg/m². Apresentava antecedentes de diabetes gestacional (não medicada, sem macrosomia), e história familiar de diabetes. A clozapina foi suspensa, tendo sido iniciada metformina 1000mg 2x/dia. Contudo, a doente manteve hiperglicemias persistentes e investigação adicional revelou hemoglobina glicada (HbA1c) de 12,4%. Foi observada por Endocrinologia, que iniciou insulina glargina 12 unidades/dia. Três semanas depois, apresentava melhoria franca das glicemias capilares com HbA1c 9,8%, peptídeo C 0,93 ng/mL (0,8-6,0) e glicose 132 mg/dL. Nesta fase iniciou exenatido 2 mg semanal. Cerca de 3 meses depois, a doente apresentava-se assintomática, normoglicémica, com IMC 27,3 kg/m² e HbA1c 6,0%. Após 18 meses de *follow-up*, mantém adequado controlo glicémico.

Conclusão: Este caso apoia a evidência que sugere que a clozapina poderá precipitar um descontrolo glicémico de instalação rápida. Os mecanismos propostos incluem disfunção da célula beta mediada por antagonismo de recetores muscarínicos, lesão mitocondrial, aumento da secreção de glucagon e possível hiposecreção de GLP-1 (pelo que agonistas dos recetores de GLP-1 têm sido usados neste contexto). Os clínicos devem estar sensibilizados para a possível ocorrência desta complicação após a instituição do fármaco, de modo a poderem identificá-la precocemente e tratá-la de forma adequada.

P054 – Inv. Fundamental

EFEITO DA TESTOSTERONA E ESTRADIOL NO PARADOXO DIABETES/CANCRO DE PRÓSTATA

Sousa A.¹, Luis C.², Lopes S.¹, Guedes C.¹, Teixeira C.¹, Rigor J.³, Mendes-Martins D.⁴, Costa R.⁵, Soares R.⁵, Baylina P.¹, Fernandes R.¹

1 - i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, LABMI, ESS-P. PORTO, Investigação, Porto

2 - i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, LABMI, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Investigação, Porto

3 - CHVNG/E, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Medicina Interna, Porto

4 - i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, CHVNG/E, FMUP, Medicina Interna, Porto

5 - i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Investigação, Porto

Introdução: A testosterona tem diversas funções, destacando-se em tumores hormono-dependentes como o cancro da próstata, controlando vias de produção de PSA e estando associado à agressividade tumoral.⁽¹⁾ Doentes diabéticos tipo 2 tendem a apresentar níveis mais baixos de testosterona devido à sua conversão em estradiol no tecido adiposo, geralmente aumentado.⁽¹⁾ Além disso, diabéticos demonstram uma menor incidência para este tipo específico de cancro.^(1,2) Assim, é importante compreender o mecanismo de ação das hormonas no cancro da próstata.

Objetivo: Compreender o efeito da testosterona e do estradiol na viabilidade do cancro de próstata e a sua influência na incidência deste cancro em diabéticos.

Metodologia: Foi avaliada a viabilidade em 2 linhas celulares de cancro de próstata com diferentes recetores hormonais – **PC3** (recetores apenas para estradiol) e **LNCaP** (recetores para estradiol e testosterona) sujeitas a diferentes concentrações de testosterona e estradiol (10⁻⁶; 10⁻⁹; 10⁻¹² M).^(3,4)

Resultados: Verificaram-se diferenças significativas na concentração de testosterona 10⁻⁶ M no sentido da redução da viabilidade celular na linha PC3.

Na linha LNCaP foram observadas diferenças significativas para todas as concentrações das hormonas no sentido do aumento da viabilidade, exceto para a concentração de 10⁻⁶ M de testosterona, que reduziu a viabilidade.

Conclusões: Os resultados obtidos para a testosterona sugerem um efeito direto na viabilidade, podendo esta relação ser uma das hipóteses para explicar o paradoxo observado no cancro da próstata/diabetes, sendo necessários mais estudos para comprovar esta relação.

Bibliografia:

- 1 - M Duarte et al (2018). Clinical and metabolic implications of obesity in prostate cancer: is testosterone a missing link? *The Aging Male*, 1–13. doi:10.1080/13685538.2018.1519695
- 2 - S Bo et al (2012). Does use of metformin protect against cancer in Type 2 diabetes mellitus? *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(2), 231–235; doi:10.1007/bf03345423
- 3 - Castagnetta et al (1995). Growth of LNCaP human prostate cancer cells is stimulated by estradiol via its own receptor. *Endocrinology*, 136(5), 2309–2319. doi:10.1210/endo.136.5.7536668
- 4 - D. K Lee et al (2003). Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4043–4054. doi:10.1210/jc.2003-030261