

# DIABÈTES SECONDAIRES À UNE ENDOCRINOPATHIE

L. BORGES-MARTINS (1), D. BETEA (2), A. DALY (3), A. BECKERS (4)

**RÉSUMÉ :** Dans sa classification du diabète sucré, l'American Diabetes Association place les diabètes secondaires à une endocrinopathie dans le groupe des « autres types spécifiques de diabète ». Les troubles glycémiques sont la conséquence directe ou indirecte des effets métaboliques liés à l'excès de production hormonale, et peuvent revêtir une importance plus ou moins variable (de l'intolérance au glucose au diabète authentique). L'acidocétose est exceptionnelle et est alors le témoin d'une atteinte de la régulation glycémique pré-existante. Le diabète est généralement réversible avec le traitement efficace de la pathologie endocrinienne sous-jacente et la correction de l'hypersécrétion hormonale. Dans cet article, nous allons reprendre de façon succincte les principales affections endocriniennes impliquées et tenter d'expliquer les différents mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer le diabète associé.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète sucré - Endocrinopathie - Hormones - Insulinorésistance - Insulinosécrétion.*

Le diabète sucré correspond à un groupe d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique. Cette maladie est associée au long cours à des atteintes de différents organes, notamment les yeux, les reins, les nerfs, et enfin, le système vasculaire (1).

La classification étiologique du diabète sucré proposée par l'American Diabetes Association (ADA) comporte le diabète de type 1, le diabète de type 2, les autres types spécifiques de diabète, et enfin le diabète gestationnel (1,2).

Les diabètes secondaires à une endocrinopathie entrent dans le cadre de la troisième catégorie. Les anomalies glycémiques qui surviennent au cours de ces affections sont la conséquence directe ou indirecte de l'excès de sécrétion hormonale. En effet, de nombreuses hormones telles que l'hormone de croissance (GH), le cortisol, le glucagon et l'adrénaline sont des antagonistes de l'insuline. Lorsqu'elles sont produites de façon excessive, le patient développe un diabète, notamment s'il présente au préalable un certain déficit de sécrétion en insuline (1,2). Dans les tumeurs telles que le vipome ou le syndrome de Conn, l'hypokaliémie est à l'origine du diabète. En effet, ce trouble ionique est responsable d'un déficit en sécrétion d'insuline (2).

Nous allons revoir les principales endocrinopathies compliquées d'un diabète sucré et tenter

## SECONDARY FORMS OF DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH ENDOCRINE DISEASES

**SUMMARY :** Diabetes mellitus may occur in association with endocrine disorders and is termed «other causes of diabetes» by the American Diabetes Association. Hyperglycaemia results from sustained excessive hormonal secretion, which alters insulin secretion or action. It is characterized by the absence of ketosis because of the persistence of endogenous insulin secretion. Diabetes is usually reversible with successful treatment of the underlying endocrine disorder and the correction of hormonal overproduction. Most important endocrine diseases associated with diabetes mellitus are briefly described and the underlying mechanisms of glucose abnormalities are discussed.

**KEYWORDS :** *Diabetes mellitus - Endocrinopathy - Hormonal secretion - Insulin resistance - Insulin secretion.*

d'expliquer l'origine des troubles glycémiques rencontrés (Tableau I).

## ACROMÉGALIE

L'acromégalie est une affection endocrinienne assez rare (incidence annuelle de 3 à 4 par million d'habitants), qui se caractérise par une morbidité et une mortalité accrues. Elle résulte d'une hypersécrétion, chronique, de l'hormone de croissance (3,4).

Cette affection survient, en général, de façon sporadique; toutefois, elle peut apparaître sous forme familiale, principalement dans le cadre d'une NEM1, plus rarement en association avec un complexe de Carney et, exceptionnellement, de façon isolée.

L'acromégalie est presque toujours le fait d'un adénome somatotrope ou d'un adénome mixte sécrétant aussi d'autres hormones telles que la prolactine, la sous-unité  $\alpha$  et, occasionnellement, la TSH. Elle est, plus rarement, liée à une hyperplasie des cellules somatotropes, suite à un stimulus extra-hypophysaire (GHRH d'origine hypothalamique ou ectopique) ou encore à une sécrétion ectopique de GH (3).

De par sa nature insidieuse, le diagnostic est souvent tardif, vers l'âge de 40 à 50 ans et, dans 75% des cas, au stade de macroadénome (3,5). Les symptômes et les signes principaux sont : un élargissement des structures osseuses et des parties molles, des arthralgies, des céphalées, une sudation excessive, une asthénie...

Le traitement a pour but de guérir le patient, à défaut d'améliorer les symptômes, de réduire la masse tumorale et de corriger l'excès de production hormonale, tout en préservant une fonction hypophysaire normale (3-5). Dans le cadre des adénomes hypophysaires, l'exérèse microchirurg-

(1) Endocrinologie, CHU de Liège

(2) Assistante

(3) Collaborateur de recherche

(4) Professeur de clinique, Chef de Service Associé, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, Liège

TABLEAU I : DIABÈTE SUCRÉ ASSOCIÉ À DES MALADIES ENDOCRINIENNES : COMPARAISON DES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES TROUBLES DE RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE.

<i>Endocrinopathies</i>	<i>Hormones</i>	<i>Production de Glucose</i>	<i>Production de Glucose</i>	<i>Utilisation de Glucose</i>	<i>Utilisation de Glucose</i>
		<i>Glycogénolyse</i>	<i>Gluconéogénèse</i>	<i>Secrétion d'insuline</i>	<i>Action de l'insuline</i>
Acromégalie	GH	....	....	....	+
Cushing	Glucocorticoïdes	+	+	+	+
Hyperaldostéronisme	Aldostérone	....	....	+	....
Phéochromocytome	Catécholamines	+	+	+	+
Hyperthyroïdie	Thyroxine	+	+	+	+
Glucagonome	Glucagon	+	+	+	....

gicale de la tumeur par voie trans-sphénoïdale reste le traitement de choix. Les analogues de la somatostatine, voire les antagonistes des récepteurs à GH, et enfin, plus rarement, les agonistes dopaminergiques constituent une alternative thérapeutique médicale. Enfin, la radiothérapie a des indications très limitées (3-5).

L'intolérance au glucose s'observe dans 60 à 70% des cas; le diabète vrai est, quant à lui, décrit chez 9 à 40% des patients, selon les études (6). Les données concernant les anomalies du métabolisme du glucose lors de l'acromégalie sont complexes : l'axe GH-IGF1 a, en effet, des actions métaboliques multiples au niveau du foie, du muscle, du pancréas et des autres tissus. Sur le plan physiopathologique, l'hyperglycémie s'accompagne d'un hyperinsulinisme, conséquence d'une insulino-résistance.

Ainsi, chez les rats traités avec des doses supra-physiologiques de GH, on a démontré une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline au niveau hépatique, partiellement compensée par une augmentation de l'affinité de ces récepteurs pour l'insuline. Les anomalies seraient liées, essentiellement, à une diminution par la GH de l'action de l'insuline en aval du récepteur (7). Chez le patient acromégale, l'insulino-résistance au niveau du muscle se traduit par une réduction de la captation de glucose (8).

Contrairement à l'effet diabétogène de la GH, l'IGF1, dont la structure s'apparente à celle de l'insuline, se caractérise par un effet «sensibilisateur» de l'insuline. En effet, l'IGF1 réduit la production hépatique de glucose et augmente sa captation périphérique par le muscle. Le diabète apparaîtrait chez le patient acromégale quand l'effet de l'IGF1 est submergé par celui de la GH (7).

Le traitement de l'acromégalie, par la chirurgie ou la radiothérapie, corrige les troubles du métabolisme glucidique. Les effets de la radiothérapie sont, cependant, plus tardifs (9). Les analogues de la somatostatine réduisent les taux de GH et d'IGF1, mais ils inhibent également la sécrétion d'insuline et de certaines autres hormones intervenant dans la contre-régulation à l'hypoglycémie (glucagon, par exemple). Aussi,

malgré l'amélioration des taux de GH et d'IGF1 par cette classe médicamenteuse, les troubles du métabolisme glucidique peuvent perdurer (10). A l'inverse, le pegvisomant, un antagoniste des récepteurs de la GH, améliore de façon significative la sensibilité à l'insuline et, de ce fait, la glycémie des patients acromégales (11).

## SYNDROME DE CUSHING

Le syndrome de Cushing résulte d'une élévation chronique du taux de glucocorticoïdes plasmatiques. La source de glucocorticoïdes est soit d'origine exogène (corticothérapie), soit d'origine endogène. Dans ce dernier cas, les glucocorticoïdes sont produits par le cortex surrénalien.

Le syndrome de Cushing peut être lié à une production excessive d'ACTH (80 à 85% des cas), habituellement par un adénome hypophysaire, moins fréquemment par une tumeur extra-hypophysaire ou, très rarement, par une tumeur produisant de la CRH. Le syndrome de Cushing peut être également ACTH-indépendant, lorsqu'il résulte d'une production excessive de cortisol par une tumeur surrénalienne unilatérale bénigne ou maligne, ou par une hyperplasie ou dysplasie surrénalienne bilatérale.

Ce syndrome doit être évoqué devant une obésité tronculaire avec accumulation de tissu adipeux dans la partie supérieure de la face, donnant l'aspect typique de faciès lunaire, et au niveau de la région inter-scapulaire, donnant une bosse de bison. Les autres signes évocateurs sont: une peau fine, des vergetures pourpres, une amyotrophie proximale, une faiblesse et une fatigabilité musculaire, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose, une acné, un hirsutisme, et une irrégularité menstruelle. Les troubles neuropsychiatriques incluent une dépression sévère, une irritabilité, des troubles du sommeil, et un déficit cognitif (12).

Dans les formes moins typiques, le diagnostic doit être évoqué devant un patient avec un syndrome métabolique, notamment s'il est jeune et résistant aux traitements habituels (12).

L'intolérance au glucose est fréquente, pouvant atteindre 80 à 90 % des cas, tandis que le diabète vrai ne s'objective que dans 10 à 20 % des cas (12,13). La survenue d'une acidocétose est rare, et reflète le plus souvent un diabète insulino-pénique pré-existant. A la biologie, l'hyperglycémie est associée à un hyperinsulinisme, témoin d'une insulino-résistance (14).

Le mécanisme de cette insulino-résistance est complexe, pluri-factoriel et encore discuté (14). Il a été démontré, chez le rat, que les glucocorticoïdes s'opposent à la captation du glucose par les adipocytes induite par l'insuline (15,16). Les glucocorticoïdes inhibent également, à différents niveaux, l'activation du transport du glucose dans le muscle, lié à l'insuline mais aussi à l'IGF1 et à l'hypoxie (15,17). Ainsi, bien que le nombre de transporteurs GLUT4 soit normal, il semblerait que les glucocorticoïdes inhibent leur déplacement vers la membrane plasmique et, de ce fait, participent à l'insulino-résistance (18). Les glucocorticoïdes auraient également un effet sur la sécrétion d'insuline, via une altération des transporteurs GLUT2 des cellules bêta (19). Enfin, les glucocorticoïdes augmentent, de façon très importante, la production hépatique de glucose en accentuant la néoglucogénèse, à partir de substrats (acides aminés, acides gras libres) provenant du tissu périphérique, et en stimulant l'activité d'enzymes hépatiques, notamment la phosphoenolpyruvate carboxykinase (14).

Le diagnostic de syndrome de Cushing repose, d'une part, sur le dosage du cortisol libre urinaire sur 24 heures, d'autre part, sur le test de freinage court à la dexaméthasone. La cortisolurie des 24 heures est, de préférence, réalisée à trois reprises. La mesure combinée de la créatinine urinaire permet de vérifier si la récolte d'urine est complète. Le test de freinage court consiste en l'administration de 1 mg de dexaméthasone entre 23 et 24 heures : le cortisol plasmatique, mesuré entre 8 et 9 heures le lendemain matin, doit être inférieur à 1,8 µg/dl. Plus rarement, certains laboratoires réalisent le dosage du cortisol salivaire à 23 heures. Les autres tests sont réalisés afin de conforter le diagnostic et préciser l'étiologie de l'hypercorticisme : cycle du cortisol (rythme nyctéméral), test de freinage long, dosage plasmatique de l'ACTH, enfin, test de stimulation à la CRH (12). L'IRM hypophysaire ou le scanner des surrénales complètent les explorations biologiques en fonction de l'orientation diagnostique (12).

Le traitement est fonction de l'étiologie (12). Des auteurs ont démontré que chez des patients présentant un syndrome métabolique, conséquence directe ou indirecte d'un taux élevé et persistant de glucocorticoïdes, le risque cardiovasculaire peut persister malgré la correction de l'hypercorticisme (20).

## SYNDROME DE CONN

Le syndrome de Conn, cause la plus fréquente d'hyperaldostéronisme primaire, s'accompagne dans 30% des cas d'une intolérance au glucose, un diabète vrai étant exceptionnel (14). Dans la majorité des cas, l'adénome surrénalien est unilatéral, de petite taille (0,5-2 cm) et présent à gauche. Il est trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme et survient principalement entre 30 et 50 ans. Il concerne 3 à 6 % des patients hypertendus.

L'hypersécrétion d'aldostérone peut entraîner une hypernatrémie, une hyperchlorhydrie, une hypervolémie, et une alcalose avec hypokaliémie se manifestant par des épisodes de faiblesse, des paresthésies, des paralysies transitoires et une tétanie. Une hypertension artérielle diastolique et une néphropathie hypokaliémique, avec polyurie et polydipsie, sont fréquentes.

Les anomalies du glucose sont considérées comme secondaires à l'hypokaliémie sévère qui entrave l'insulinosécrétion (2,14,21). Certains auteurs ont démontré également un défaut d'action de l'insuline (22).

Un taux d'aldostérone plasmatique supérieur à 200 ng/l et un rapport aldostérone plasmatique (ng/l) sur rénine active (ng/l) supérieur à 62 permet de confirmer le diagnostic. Les tests dynamiques (test à la fluorohydrocortisone et test de charge sodée) complètent la mise au point biologique. La tomодensitométrie révèle la formation adénomateuse dans 50 % des cas. Le dosage de l'aldostérone plasmatique par cathétérisme des veines surrénales peut être utile dans les cas douteux.

L'ablation chirurgicale de l'adénome permet la guérison. Si la chirurgie est contre-indiquée ou dans les cas d'hyperaldostéronisme idiopathique, le traitement médical fait appel à la spironolactone.

## PHÉOCHROMOCYTOMES

Ces tumeurs bénignes ou malignes (moins de 10% des cas) produisent, stockent et sécrètent des catécholamines. Elles dérivent habituellement de la médullosurrénale, mais peuvent également se développer à partir des cellules chromaffines à l'intérieur ou à proximité des ganglions sympathiques; on parle alors de phéochromocytomes extrasurrénaux ou paragangliomes.

Ces tumeurs se présentent sous forme familiale ou isolée. La plupart d'entre elles contiennent et sécrètent de la noradrénaline et de l'adrénaline. Une production élevée de dopamine et d'acide homovanillique est inhabituelle dans les lésions

bénignes et doit faire évoquer un phéochromocytome malin. Le phéochromocytome est plus fréquent chez le sujet jeune de sexe féminin. Les symptômes tels que hypertension, céphalées, sudations et palpitations sont caractéristiques (23).

Le diabète s'observe chez 15 à 48 % des patients selon les études (23). Il est fonction de l'âge du patient, la durée de l'hypertension, le taux d'adrénaline plasmatique et l'excrétion de méthanéphrines urinaires, mais pas de l'indice de masse corporelle. Aussi, l'association hypertension et diabète sucré chez un sujet jeune avec un indice de masse corporelle normal doit faire évoquer le diagnostic (23). Par ailleurs, certains auteurs ont démontré qu'un diabète survenant chez un patient présentant une forme bénigne et sporadique de phéochromocytome est fréquemment associé à une histoire familiale de diabète; il serait alors une expression prématurée de diabète de type 2 (24). La diminution de la tolérance au glucose est liée à un freinage de l'insuline, mais aussi à une stimulation de la production du glucose par le foie (14,15). L'hyperglycémie résulte donc de l'action des catécholamines à différents niveaux :

- au niveau pancréatique : l'activation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques augmente la production de glucagon (celle-ci reste néanmoins modérée) et l'activation des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques inhibe l'insulinosécrétion (14,15)

- dans le foie : l'adrénaline stimule la glycolyse en agissant sur les récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques (14)

- dans le muscle : l'activation des récepteurs  $\beta$ 2 favorise également la glycolyse (14)

- dans le tissu adipeux : l'activation des récepteurs  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et surtout  $\beta$ 3 majore la lipolyse; elle augmente ainsi la production de glycérol qui sera utilisé alors comme substrat de la néoglucogénèse (14)

- au niveau cellulaire : les catécholamines entravent le transport de glucose en inhibant l'action de l'insuline sur la translocation des transporteurs du glucose (14). De plus, il existe une altération de la liaison de l'insuline à son récepteur par diminution de l'activité tyrosine kinase de la sous-unité  $\beta$  du récepteur (14,25).

Le diagnostic de phéochromocytome repose sur le dosage des catécholamines libres urinaires, les dérivés métoxylés et l'acide vanilylmandélique. La mesure des catécholamines plasmatiques a peu d'intérêt; néanmoins, un taux élevé de dopamine est un indice de malignité. La chromogranine A a une sensibilité de 83 à 90 % et une spécificité de 96 %. Elle est majorée dans l'insuffisance rénale. Son taux est corrélé au volume

tumoral; par ailleurs, un taux très élevé doit faire craindre une tumeur maligne.

La préparation opératoire fait appel, en général, aux  $\alpha$ -bloquants tels que la phentolamine (Régitine®), voire aux antagonistes calciques. L'ablation de la tumeur permet de rétablir une glycémie normale; toutefois, la réponse peut ne pas être immédiate et ne survenir que 4 semaines, voire davantage, après la chirurgie. En effet, durant cette période, la sécrétion d'insuline est restaurée, mais la tolérance au glucose reste anormale, témoin d'une baisse de la sensibilité à l'insuline persistante malgré un taux de catécholamines redevenu normal (15,23).

## HYPERTHYROÏDIE

Affection liée à un excès d'hormones thyroïdiennes, dont l'étiologie est variable, l'hyperthyroïdie se caractérise sur le plan clinique par l'association de symptômes tels que nervosité, tremblements, diarrhées, amaigrissement malgré une polyphagie, thermophobie et hypersudation. Le diagnostic doit être évoqué chez tous les malades présentant une insuffisance cardiaque inexpliquée ou une arythmie.

Lors de l'hyperthyroïdie, on observe une intolérance au glucose dans 30 à 60% des cas, alors qu'un diabète vrai est beaucoup plus rare (2 à 4%) (14). Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes dans les troubles glucidiques est relativement complexe (14,26). En effet, à la différence des hormones telles que le cortisol ou la GH, qui sont des hormones qui s'opposent à l'action de l'insuline, la thyroxine et la triiodothyronine ont une action ambivalente vis-à-vis de l'insuline (14,26). Elles s'opposent à l'action de l'insuline au niveau du foie, en stimulant la néoglucogénèse. A l'inverse, elles augmentent la captation périphérique du glucose en synergie avec l'insuline, en induisant l'expression des transporteurs du glucose ou en augmentant l'oxydation du glucose (14). Dans une moindre mesure, les hormones thyroïdiennes altèrent directement l'activité de certaines enzymes au niveau musculaire et hépatique qui interviennent dans la synthèse du glycogène (15). Enfin, elles augmentent la lipolyse basale et la lipolyse induite par la norépinéphrine (15,27). Le glucagon, qui est parfois plus élevé dans l'hyperthyroïdie, ne joue qu'un rôle mineur dans l'hyperglycémie (14).

Le traitement de l'hyperthyroïdie comprend la thyroïdectomie, l'administration d'iode radioactif ou la prescription d'antithyroïdies de synthèse. Le choix dépendra, notamment, de l'étiologie de l'hyperthyroïdie et des caractéristiques du patient considéré. Généralement, les

anomalies de la tolérance au glucose disparaissent avec la guérison de l'hyperthyroïdie.

## TUMEURS ENDOCRINES PANCRÉATIQUES ET DIGESTIVES

### 1) SOMATOSTATINOME

Cette affection très rare (environ 50 cas rapportés) est liée à une prolifération tumorale, bénigne ou maligne, constituée en majorité de cellules D (14). Le diabète est fréquemment associé à cette pathologie, notamment lorsque la tumeur est d'origine pancréatique, plus rarement lorsqu'elle est de siège duodénal (14,28). L'hyperglycémie est liée à une inhibition de la sécrétion d'insuline. Rappelons que la somatostatine inhibe également la sécrétion de glucagon et d'hormone de croissance (14). En fonction des taux de somatostatine, on objective une lithiase vésiculaire, une stéatorrhée, un amaigrissement, voire une hypochlorydrie. Le diagnostic est souvent tardif ; aussi, la triade «diabète inaugural avec diarrhée, amaigrissement et douleurs abdominales» doit faire évoquer le diagnostic (28).

Les troubles glycémiques disparaissent après la chirurgie, concomitamment avec la normalisation des taux de somatostatine (14,28).

### 2) GLUCAGONOME

Cette tumeur, souvent maligne (60% des cas), est développée à partir des cellules A du pancréas (29). Elle est dominée, sur le plan clinique, par des manifestations cutanées, dont la plus caractéristique est un érythème nécrolytique, et par un amaigrissement important (30). Les autres anomalies rencontrées sont le diabète sucré, une anémie normochrome normocytaire, une stomatite, des manifestations thromboemboliques et, enfin, des troubles gastrointestinaux et neuropsychiatriques (29). Le diabète est retrouvé dans 87 % des cas (14). D'intensité variable (intolérance au glucose dans 34% des cas, diabète non insulinorequérant dans 42% des cas, diabète insulinorequérant dans 24% des cas), sa gravité n'est pas nécessairement corrélée à l'importance de l'hyperglucagonémie (14). L'absence de cétose est le reflet d'une sécrétion en insuline conservée (14).

Les taux plasmatiques de glucagon sont extrêmement élevés (900 à 7800 pg/ml), mais cette mesure isolée ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre les patients porteurs d'une tumeur développée au dépens des cellules A du pancréas et les patients ayant une hyperglucagonémie secondaire (diabète acidocétosique, syndrome hyperosmolaire, insuffisance rénale, pancréatite aiguë...). Aussi, les lésions cutanées,

l'absence de diminution des concentrations sériques de glucagon lors de l'administration de glucose et l'absence d'augmentation par l'administration d'arginine (témoin d'une sécrétion hormonale autonome) orientent le diagnostic vers un glucagonome (15).

L'hyperglycémie constatée dans ce type de tumeurs est essentiellement liée à une augmentation de la production de glucose. En effet, le glucagon agit surtout au niveau du foie où, via des récepteurs AMPc dépendants; il accroît la glycogénolyse et la gluconéogenèse (14,15). Le glucagon intervient également au niveau du muscle et du tissu adipeux où il facilite la libération, respectivement, d'acides aminés et d'acides gras libres et de glycérol, précurseurs de la néoglucogénèse. Dans une moindre mesure, les troubles glycémiques sont liés à des variations de l'insulinosécrétion (l'insulinorésistance n'ayant pas été décrite chez des patients souffrant de glucagonome) (15). Après résection de la tumeur le diabète peut disparaître, sous réserve que le volume pancréatique résiduel soit assez important pour garantir une masse de cellules B suffisante. Les tumeurs malignes répondent parfois au traitement par streptozocine et perfusion de somatostatine (29).

### 3) VIPOMES

Tumeurs très rares, malignes dans plus de la moitié des cas, les vipomes regroupent des tumeurs de siège pancréatique ou extra-pancréatique, sécrétant du peptide vasoactif intestinal (VIP). Les manifestations cliniques et biologiques sont une diarrhée aqueuse chronique, une hypokaliémie, une hyperazotémie et une acidose métabolique (14). L'intolérance au glucose est observée dans 20 à 25% des cas. Elle est liée, d'une part, à l'hypokaliémie, d'autre part, à l'action glycogénolytique du VIP (14).

## CONCLUSION

Les diabètes secondaires à une endocrinopathie sont une entité hétérogène et l'hyperglycémie reconnaît différentes origines. Elle résulte principalement d'une insulinorésistance liée à une hyperproduction des hormones de la contre-régulation, associée à une insulinosécrétion insuffisante pour compenser cette insulinorésistance. Le déficit insulinosécrétoire partiel a lui-même plusieurs origines, dont un effet direct de l'hormone impliquée ou un effet indirect via une éventuelle hypokaliémie. Dans la plupart des cas, le diabète disparaît lors du traitement chirurgical ou médical de l'endocrinopathie sous-jacente, si celle-ci était bien la seule responsable

de la perturbation du métabolisme glucidique observée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Tournant F, Heurtier A, Bosquet F, Grimaldi A.— Classification du diabète sucré. Critères diagnostiques et dépistage. *Encycl Med Chir, Endocrinologie-nutrition*, 1988, 10-366-A-10, 13p.
2. American Diabetes Association.— Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2004, **27** (Suppl 1), S4-S10.
3. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A.— Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 2646-2652.
4. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al.— Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 4054-4058.
5. Merza Z.— Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J*, 2003, **79**, 189-193.
6. Holdaway I, Rajasoorya C.— Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 1999, **2**, 29-41.
7. Holt R, Simpson H, Sönksen PH.— The rôle of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med*, 2003, **20**, 3-15.
8. Foss M, Saad M, Paccola G, et al.— Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 1048-1053.
9. Sönksen P, Greenwood F, Ellis JP, et al.— Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1967, **27**, 1418-1430.
10. Koop B, Harris A, Ezzat S.— Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 1994, **130**, 581-586.
11. Rose D, Clemmons D.— Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*, 2002, **12**, 418-424.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A.B, et al.— Diagnosis and complications of Cushing's syndrome :A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 5593-5602.
13. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al.— Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 5808-5813.
14. Maugendre D, Yaouanq J, Guilhem I, et al.— Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. *Encycl Med Chir, Endocrinologie-Nutrition*, 1995, 10-366-D620, 7p.
15. Catanese V, Kahn R.— *Secondary forms of diabetes mellitus. Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Third edition. Becker K.L. 2001, 1327-36.
16. Ishizuka T, Nagashima T, Katjita K, et al.— Effect of glucocorticoid receptor antagonist Ru38486 on acute glucocorticoid-induced insulin resistance in rat adipocytes. *Metabolism*, 1997, **46**, 997-1002.
17. Weinstein SP, Paquin T, Pritsker A, Haber RS.— Glucocorticoid-induced insulin resistance : dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin and non-insulin-related stimuli. *Diabetes*, 1995, **44**, 441-445.
18. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, et al.— Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J*, 1997, **321**, 707-712.
19. Gremlich S, Roidt R, Thorens B.— Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic  $\beta$  cells. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 3216-3222.
20. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al.— Adrenal incidentaloma : A new cause of the metabolic syndrome ? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 998-1003.
21. Widimsky J, Strauch B, Sindelka G, Skrha J.— Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus ? *Physiol Res*, 2001, **50**, 603-607.
22. Widimsky J, Sindelka G, Haas T, et al.— Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res*, 2000, **49**, 241-244.
23. La Batide-Alanore A, chatellier G, Plouin PF.— Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1703-1707.
24. Kudva Y, Young W.— Prevalence of and risk factors for diabetes mellitus in the pheochromocytoma. *Diabetes*, 1998, **47** (Suppl 1), 87A.
25. Lonnroth P, Wesslau C, Stenstrom G, et al.— Reduced insulin binding to human cells following beta adrenergic stimulation : experimental evidence and studies in patients with a pheochromocytoma. *Diabetologia*, 1985, **28**, 901-906.
26. Laville M, Beylot M, Riou JP, Mornex R.— *Hyperthyroïdie et métabolisme du glucose. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Flammarion Médecine-sciences. Paris. 1991, 55-66.
27. Fryer LG, Holnes MJ, Sugden MC.— Selective modification of insulin action in adipose tissue by hyperthyroidism. *J Endocrinol*, 1997, **154**, 513-522.
28. Sulanc E, Neumeister A, Gentry J, et al.— A case of new-onset diabetes cured with surgery. *Endocrinologist*, 2004, **14**, 185-189.
29. Chastain M.— The glucagonoma syndrome : a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci*, 2001, **321**, 306-320.
30. Dandrifosse JF, Dandrifosse AC, Piérard G, et al.— L'érythème nécrolytique migrateur. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 778-783.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège 1.