

Janusz Krassowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Tolerancja glukozy w endokrynopatiach

Glucose tolerance in endocrinopathies

Według klasyfikacji etiologicznej cukrzycy zaakceptowanej przez WHO i ADA wyróżnia się cztery podstawowe typy tej choroby:

- cukrzycę typu 1;
- cukrzycę typu 2;
- inne specyficzne typy cukrzycy;
- cukrzycę ciężarnych.

Zaburzenia tolerancji glukozy spowodowane endokrynopatią mieszczą się w trzeciej kategorii powyższej klasyfikacji. Obejmuje ona te przypadki nietolerancji glukozy i cukrzycy, w których czynnik etiologiczny jest znany. Zestawienie znanych czynników etiologicznych, prowadzących do cukrzycy typu 3, przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Specyficzne typy cukrzycy

Rodzaj patologii

Defekty genetyczne czynności komórek β
 Defekty genetyczne działania insuliny
 Choroby trzustki
 Endokrynopatie
 Leki lub związki chemiczne
 Infekcje
 Rzadkie defekty immunologiczne
 Inne zespoły genetyczne kojarzące się z cukrzycą

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Janusz Krassowski

Klinika Endokrynologii CMKP

Szpital Bielański

ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

tel.: (0 22) 834 31 31

e-mail: jakrass@cmkp.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 1, 51-55

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 19.11.2003

Przyjęto do druku: 15.12.2003

Tabela 2. Endokrynopatie, które mogą prowadzić do cukrzycy

Akromegalia
 Hiperkortyzoemia
Glukagonoma
Pheochromocytoma
Somatostatinoma
Aldosteronoma
 Hypertyreoz

Endokrynopatie, obok chorób trzustki, są najczęstszymi przyczynami cukrzycy typu 3. W tabeli 2 zestawiono te patologie endokrynne, w wyniku których mogą się ujawnić nietolerancja glukozy i cukrzyca. W stosunku do nich często używa się również terminu „cukrzyca wtórna” (*secondary diabetes*), aby podkreślić związek przyczynowo-skutkowy endokrynopatii i cukrzycy. Odróżnia się je od „idiopatycznych” typów cukrzycy, czyli typu 1 i 2.

Wieloletnie obserwacje kliniczne wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy pozwoliły na wyodrębnienie ich cech charakterystycznych. Zestawiono je w tabeli 3. Najbardziej charakterystyczna jest odwracalność zaburzeń tolerancji glukozy. Oznacza to, że skuteczne leczenie akromegalii lub zespołu Cushinga normalizuje lub przywraca stan wyjściowy tolerancji glukozy, jaki istniał przed chorobą. Cukrzyca, którą obserwuje się w czasie korykoterapii, ustępuje z chwilą zaprzestania podawania steroidów. W praktyce klinicznej zjawisko to jest bardziej złożone, ponieważ normalizacja zaburzeń tolerancji glukozy zależy od wielu czynników, między innymi od wieku chorego, czasu ekspozycji na nadmiar hormonów, nasilenia zaburzeń hormonalnych, a w przypadku korykoterapii — od dawki steroidów. Bardzo ważną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna (tab. 4).

Tabela 3. Cechy charakterystyczne wtórnego upośledzenia tolerancji glukozy

Upośledzenie tolerancji glukozy, zwykle umiarkowane
Kwasica bardzo rzadko
Brak pogrubienia błony podstawnej kapilarów
Przewlekłe powikłania (mikroangiopatia) rzadko
Złożony mechanizm upośledzenia tolerancji glukozy
Skuteczne leczenie choroby podstawowej najczęściej przywraca wyjściowy stan tolerancji glukozy

Tabela 4. Czynniki determinujące powstanie wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy

Czynnik genetyczny
Wiek chorego
Nasilenie zaburzeń hormonalnych
Dawka leku diabetogennego (np. steroidu)
Czas trwania zaburzeń

Tabela 5. Wpływ hormonów na sekrecję i działanie insuliny

Hormon	Sekrecja insuliny	Działanie insuliny
GH	+	-
Prolaktyna	+	-
Glukagon	+	-
Glukokortykoidy	+	-
Katecholaminy	-	-
Somatostatyna	-	?
Tyrosyna	?	-

Wpływ hormonów na tolerancję glukozy wynika z ich działania na insulinę (tab. 5) [1]. Większość hormonów działa antagonistycznie w stosunku do insuliny, zmniejszając jej biologiczny efekt. Działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny odbywa się na poziomie wątroby (wzrost produkcji glukozy) oraz tkanek obwodowych (zmniejszenie użycia glukozy). Efektem tego oddziaływania są hiperglikemia i upośledzenie tolerancji glukozy. Jednocześnie obserwuje się hiperinsulinizm, który jest rezultatem kompensacyjnego zwiększenia sekrecji insuliny w odpowiedzi na narastającą oporność insulinową i bezpośrednią stymulację wydzielania insuliny przez większość hormonów antagonistycznych. Zatem, w typowych przypadkach wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy spowodowanych endokrynopatią, ob-

serwuje się hiperinsulinizm i różnego stopnia upośledzenie tolerancji glukozy [1, 2].

Hormon wzrostu

Działanie diabetogenne hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) jest znane od lat 30., od czasu przeprowadzenia przez Houssaya klasycznych eksperymentów. Jednak dopiero zastosowanie w doświadczeniach klinicznych rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu pozwoliło dokładnie poznać jego wpływ na gospodarkę węglowodanową. U zdrowego człowieka efekt antagonistyczny GH, oceniany w modelu klamry euglikemicznej (*hyperinsulinemic euglycemic clamp*), ujawnia się po 2–3 godzinach, osiąga swoje maksimum po 4–5 godzinach i zanika po 6–7 godzinach [3]. W akromegalii, w której hipersekrecja GH jest stała, obserwuje się oporność insulinową, czyli hiperinsulinizm z towarzyszącą hiperglikemią, która jest rezultatem nasilonej glukoneogenezy i zmniejszonej użycia glukozy na obwodzie. Dodatkowym czynnikiem, nasilającym insulinooporność w akromegalii, jest działanie lipolityczne GH. Sekrecja insuliny w akromegalii jest zwiększona, jednak nie jest w stanie utrzymać tolerancji glukozy na prawidłowym poziomie, dlatego w większości przypadków obserwuje się jej upośledzenie [4].

Skuteczna terapia, prowadząca do normalizacji GH, przywraca wyjściowy stan tolerancji glukozy, dlatego też leczenie zaburzeń tolerancji glukozy powinno być ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej, czyli usunięcie gruczolaka przysadki produkującego GH. Analogi somatostatyny, które skutecznie hamują nadmierne wydzielanie GH, hamują również sekrecję insuliny, dlatego efekt końcowy w odniesieniu do tolerancji glukozy nie zawsze jest korzystny. W ostatnich latach w badaniach klinicznych stosuje się Pegvisomant — antagonistę receptora GH. Lek ten normalizuje stężenie IGF-1 i wyraźnie poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy w akromegalii w czasie wielu miesięcy. Chorym na cukrzycę z akromegalią podaje się preparaty zwiększające wrażliwość na insulinę (metforminę, tiazolidinediony), chociaż doświadczenie kliniczne z tymi preparatami nie jest duże. Stosowanie preparatów stymulujących sekrecję insuliny (pochodne sulfonilomocznika, glinidy) nie ma teoretycznego uzasadnienia. W przypadkach znacznej hiperglikemii wprowadza się insulinę, jednak z uwagi na insulinooporność konieczne może być podawanie bardzo dużych dawek.

Wzajemne powiązanie GH i cukrzycy ma jeszcze jeden aspekt. Jest nim nadmierna sekrecja GH w cu-

krzycy typu 1 [5]. Średnie dobowe stężenie GH w cukrzycy typu 1 jest 2–3 razy wyższe niż u osób zdrowych. To samo dotyczy amplitudy pulsów wydzielniczych GH. Ponadto, rytm dobowy jego wydzielania jest zaburzony i maksymalne stężenia obserwuje się w ciągu całej doby, a nie po północy, tak jak u osób zdrowych. Może to mieć poważne implikacje kliniczne w postaci niespodziewanych epizodów hiperglikemii u chorych z dobrze wyrównaną cukrzycą typu 1 [5].

Glukokortykoidy

Każda hiperkortyzolemia, niezależnie od przyczyny, może prowadzić do upośledzenia tolerancji glukozy i cukrzycy. W zespole Cushinga, zależnym i niezależnym od ACTH, częstość upośledzenia tolerancji glukozy ocenia się na 60–70%, przy czym cukrzycę obserwuje się u około 20% pacjentów [6].

Glukokortykoidy nasilają glukoneogenezę przez zwiększoną aktywność enzymów biorących udział w glukoneogenezie, głównie karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK, *phosphoenolpyruvate carboxykinase*), i zmniejszają utylizację glukozy przez tkanki obwodowe [1]. Wydaje się, że dominuje drugi efekt i dlatego często obserwuje się hiperglikemię poposiłkową przy prawidłowej glikemii na czczo. Ponadto, glukokortykoidy działają lipolitycznie i pobudzają sekrecję glukagonu, co również może nasilać insulinooporność. Hipokaliemia, obserwowana w niektórych przypadkach hiperkortyzolemii, zmniejsza sekrecję insuliny i może dodatkowo nasilać istniejące już zaburzenia.

W codziennej praktyce klinicznej często obserwuje się upośledzenie tolerancji glukozy i cukrzycę w czasie korytkoterapii. Na ujawnienie zaburzeń tolerancji glukozy w czasie korytkoterapii wpływa wiele czynników. Jednym z najważniejszych jest dawka steroidu. Rzadko dochodzi do cukrzycy przy dawce poniżej 0,5 mg prednizonu/kg/d., natomiast znacznie częściej przy dawkach 1–2 mg/kg/d. Istotne znaczenie mają również czas trwania korytkoterapii oraz wiek chorego, podobnie jak rodzaj stosowanego steroidu (prednizon ma silniejsze działanie diabetogenne niż hydrokortyzon, ale słabsze niż deksametazon) [7].

Czynniki genetyczne również w istotny sposób determinują ujawnienie się cukrzycy w czasie korytkoterapii, co niedawno potwierdzono w badaniach bliskich krewnych chorych na cukrzycę typu 2. Podawanie deksametazonu w dawce 4 mg/d. przez 5 dni spowodowało znaczną hiperglikemię tylko u osób z osłabioną wczesną fazą wydzielania insuliny [8].

Podstawą terapii cukrzycy spowodowanej hiperkortyzolemią jest leczenie choroby podstawowej

i wyeliminowanie źródła hiperkortyzolemii (m.in. mikrogruczolaka przysadki, guza nadnercza, rozrostu nadnerczy, guza neuroendokrynnego produkującego ektopowo ACTH lub CRH) chirurgicznie lub, rzadziej, farmakologicznie (inhibitory steroidogenezy). W większości przypadków udaje się przywrócić wyjściowy poziom tolerancji glukozy. W korytkoterapii powinno się stosować minimalne, skuteczne dawki steroidów przez jak najkrótszy czas. Bardzo ważną rolę odgrywa czas podania steroidu. Własne doświadczenia dotyczące podawania chorym z oftalmopatią naciekową Encortonu w dawce 30–60 mg/d. w godzinach porannych wskazują, że w takich przypadkach hiperglikemia występuje w godzinach popołudniowych i wieczornych, natomiast glikemia na czczo zwykle jest prawidłowa lub tylko nieznacznie podwyższona [9].

Leczenie objawowe hiperglikemii związanej z hiperkortyzolemią nie zawsze jest skuteczne. W typowych przypadkach, w których dawka steroidu zazwyczaj nie jest duża, stosuje się leki zwiększające wrażliwość na insulinę — metforminę i glitazony (tiazolidinediony). Zwłaszcza tiazolidinediony są skuteczne w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej wywołanej korytkoterapią [10]. Przy znacznej hiperglikemii konieczne jest podawanie insuliny.

Pheochromocytoma

Katecholaminy są hormonami antagonistycznymi w stosunku do insuliny i wywołują typowe, wcześniej opisane efekty — zwiększenie produkcji glukozy przez wątrobę i zmniejszenie utylizacji glukozy przez tkanki obwodowe [1, 2]. W przeciwieństwie do innych hormonów antagonistycznych katecholaminy hamują wydzielanie insuliny. W efekcie dochodzi do upośledzenia tolerancji glukozy lub cukrzycy. Zaburzenia te zwykle ustępują po skutecznym leczeniu chirurgicznym.

Glukagonoma

Glukagon jest bardzo silnym hormonem antagonistycznym, zwłaszcza na poziomie wątroby. Jego nadmiar, spotykany u chorych z guzem endokrynnym trzustki wywodzącym się z komórek α wysp Langerhansa, powoduje w większości przypadków znaczne upośledzenie tolerancji glukozy. Cukrzyca, obok charakterystycznych zmian skórnych i powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz zapalnych, jest jednym z podstawowych objawów *glukagonoma*. Jest to choroba, którą zwykle rozpoznaje się późno, w okresie uogólnienia (przerzuty do wątroby), i tylko wyjątkowo dochodzi do wyleczenia. Dlatego też nie ma danych, na podstawie których można ocenić tolerancję glukozy po leczeniu *glukagonoma*.

Somatostatinoma

Somatostatinoma jest bardzo agresywnym guzem endokrynnym, wywodzącym się z komórek δ wysp Langerhansa lub dwunastnicy. Prowadzi on do objawów klinicznych związanych z nadmiarem somatostatyny, między innymi do cukrzycy. Somatostatyna nie jest hormonem antagonistycznym w stosunku do insuliny, ale silnie hamuje jej wydzielanie i powoduje cukrzycę.

Hormony tarczycy

Hipertyreozą upośledza tolerancję glukozy, jednak rzadko prowadzi do jawnej cukrzycy. Jest kilka mechanizmów powodujących upośledzenie tolerancji glukozy. Hormony tarczycy działają antagonistycznie w stosunku do insuliny, głównie na poziomie wątroby, zwiększając produkcję glukozy [1]. Działają ponadto lipolitycznie i aktywują układ adrenergiczny. Degradacja insuliny jest przyspieszona. Prawdopodobnie jednak najważniejszym efektem działania hormonów tarczycy, który ma duże znaczenie kliniczne jest przyspieszenie wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym, prowadzące do charakterystycznej dla hipertyreozy hiperglikemii poposiłkowej [1].

W praktyce klinicznej najwięcej problemów może powodować hipertyreozą w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u chorych na cukrzycę typu 1. Połączenie obu chorób, z uwagi na wspólny patomechanizm, nie jest wcale rzadkie. W takim przypadku często dochodzi do dekompensacji cukrzycy i znacznej hiperglikemii poposiłkowej. Skuteczne leczenie choroby podstawowej polegające na zastosowaniu tyreostatyków szybko prowadzi do wyrównania cukrzycy. Upośledzenie tolerancji glukozy w czasie hipertyreozy u osób, które nie chorują na cukrzycę, jest zwykle niewielkie i najczęściej rozpoznawane przypadkowo.

Mechanizmy upośledzenia tolerancji glukozy w endokrynopatiach

Jak wcześniej wspomniano, upośledzenie tolerancji glukozy wiąże się z nasileniem insulinooporności wywołanej zwiększoną sekrecją hormonów antagonistycznych. Mechanizmy molekularne i komórkowe prowadzące do insulinooporności poznano częściowo i są one różne w poszczególnych endokrynopatiach. W badaniach *in vitro* wykazano, że nadmiar GH nasila insulinooporność, między innymi przez zmniejszenie aktywności białkowych przekazników działania insuliny — substratu receptora insuliny (IRS-1, *insulin receptor substrate-1*) i kinazy fosfatydyloinozytolu [11], natomiast nadmiar glukokortykoidów — poprzez zmniejszenie ekspresji ge-

nów transporterów glukozy GLUT i hamowanie ich wewnątrzkomórkowej translokacji oraz zwiększenie ekspresji genów enzymów biorących udział w glukoneogenezie, zwłaszcza dopełniacz — karboksyki-naza fosfoenolpirogrotonianowa [11]. Udział receptora insulinowego w powstaniu insulinooporności w endokrynopatiach ma znaczenie drugorzędne. Oporność insulinowa wywołana przez hormony antagonistyczne jest opornością pozareceptorową.

Brak dobrego modelu zwierzęcego utrudnia poznanie mechanizmów działania hormonów na gospodarkę węglowodanową i tolerancję glukozy. Dlatego też wszelkie rozważania na temat mechanizmów prowadzących do powstania zaburzeń tolerancji glukozy opierają się głównie na wieloletnich obserwacjach klinicznych.

Sönksen w 1967 roku wysunął hipotezę, według której ujawnienie się cukrzycy w akromegalii jest jedynie kwestią czasu [12]. Wyróżnił on kilka etapów narastania zaburzeń tolerancji glukozy w akromegalii (tab. 6). W ostatnim, czwartym etapie, dochodzi do wyczerpania komórki β i hipoinsulinizmu, a cukrzyca staje się nieodwracalna. Hipoteza ta nie uwzględnia czynnika genetycznego i jest dużym uproszczeniem. Wiele obserwacji klinicznych wskazuje na istotną rolę predyspozycji genetycznych do powstania zaburzeń tolerancji glukozy w endokrynopatiach. Niemal jednocześnie Luft i Cerasi wysunęły hipotezę, według której cukrzyca może się ujawnić tylko u osób, u których w czasie dożylnego obciążenia glukozą wczesna faza wydzielania insuliny jest osłabiona [13]. Chociaż obie hipotezy dotyczą rozwoju cukrzycy w akromegalii, wydaje się, że można je stosować również w przypadku innych endokrynopatii.

Aktualny stan wiedzy na temat wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy w przebiegu endokrynopatii można podsumować w sposób następujący: nadmiar hormonu antagonistycznego w stosunku do insuliny powoduje rozwój lub nasilenie insulino-

Tabela 6. Rozwój nietolerancji glukozy w akromegalii według Sönksena [12]

Etap	Tolerancja glukozy	Wydzielanie insuliny
I	N	↑
II	↓	↑↑
III	↓↓	↑↑
IV	DM	↓

N — norma, DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca

oporności wywołanej przez inne mechanizmy. Prowadzi to do kompensacyjnego hiperinsulinizmu, który przeciwdziała insulinoporności, by utrzymać prawidłową tolerancję glukozy. Jeżeli niekorzystne działanie hormonu utrzymuje się, a insulinoporność narasta, zwiększone wydzielanie insuliny nie wystarcza i dochodzi do upośledzenia tolerancji. Cukrzyca nie ujawnia się, dopóki komórka β jest w stanie produkować insulinę w nadmiarze w odpowiedzi na zwiększone zapotrzebowanie. W przypadku genetycznie zdeterminowanego defektu wydzielania insuliny komórka β nie jest w stanie podołać temu zwiększonemu zapotrzebowaniu i ujawnia się cukrzyca.

Ogólne zasady leczenia wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy

Najistotniejsze znaczenie ma leczenie choroby podstawowej, która jest źródłem nadmiernego wydzielania hormonu [1, 11]. Zazwyczaj takie postępowanie jest skuteczne i przywraca wyjściowy stan tolerancji glukozy. W przypadkach znacznej hiperglikemii konieczne jest leczenie insuliną, a dawkę, rodzaj i sposób jej podawania należy dobierać indywidualnie [7]. W nieznacznej lub umiarkowanej hiperglikemii (< 200 mg/dl) można stosować leki doustne zwiększające wrażliwość na insulinę. Podawanie leków stymulujących sekrecję insuliny nie ma teoretycznego uzasadnienia.

Podsumowanie

Nadmiar hormonów antagonistycznych może prowadzić do wtórnego upośledzenia tolerancji glukozy i cukrzycy. Podstawowym mechanizmem patogenetycznym jest wywołanie insulinoporności, która z kolei prowadzi do kompensacyjnego hiperinsulinizmu. Upośledzenie tolerancji glukozy jest zwykle umiarkowane, a skuteczne leczenie choroby podsta-

wowej przywraca stan wyjściowy. Ujawnienie się trwałej cukrzycy w przebiegu endokrynopatii prawdopodobnie wiąże się z defektem genetycznym, upośledzającym wydzielanie insuliny przez komórki β .

PIŚMIENNICTWO

1. Donckier J.E.: Endocrine diseases and diabetes. W: Pickup J.C., Williams G. red. Textbook of diabetes. Blackwell Publishing 2003; 27.1–27.15.
2. Bratusch-Marrain P.R.: Insulin-counteracting hormones: their impact on glucose metabolism. *Diabetologia* 1983; 24: 74–79.
3. Fowelin J., Attvall S., von Schenck H., Smith U., Lager I.: Characterization of the insulin-antagonistic effect of growth hormone in man. *Diabetologia* 1991; 34: 500–506.
4. Krassowski J.: Wczesna odpowiedź insulinowa po dożylnym obciążeniu glukozą w akromegalii. *Pol. Tyg. Lek.* 1980; 35: 301–304.
5. Krassowski J.: Zaburzenia wydzielania hormonu wzrostu w cukrzycy typu 1. *Diabetol. Pol.* 1998; 5: 62–67.
6. Krassowski J., Godziejewska M., Kurta J., Kasperlik-Zaluska A.: Tolerancja glukozy w nadczynności kory nadnerczy. Analiza 100 przypadków. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 92: 70–75.
7. Hirsch I.B., Paauw D.S.: Diabetes management in special situations. *Endocrinol. Metab. Clinics. North. Am.* 1997; 26: 631–645.
8. Henriksen J.E., Alford F., Ward G.M., Beck-Nielsen H.: Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 1439–1448.
9. Krassowski J., Godziejewska M., Soszyński P., Jastrzębska H., Gietka-Czernel M., Górowski T.: The effect of chronic corticotherapy on glucose tolerance and insulin secretion in patients with infiltrative ophthalmopathy. *Endokrynol. Pol.* 1997; 48: 107–113.
10. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P., Wallace P., Rogers N.L., Garvey W.T.: Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 87–96.
11. Catanese V.M.: Cukrzyca wtórna. W: Kahn C.R., Korenman S.G. red. Atlas diabetologii klinicznej. Via Medica, Gdańsk 2000: 179–189.
12. Sönksen P.H., Greenwood F.C., Ellis J.P., Lowy C., Rutherford A., Nabarro J.D.N.: Changes in carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J. Clin. Endocrinol.* 1967; 27: 1418–1430.
13. Luft R., Cerasi E.: Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance. *Diabetologia* 1968; 4: 1–9.