Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w endokrynopatiach

Defects in metabolism of carbohydrates in endocrine disorders

Teresa Rudzińska, Anna Ramotowska, Agnieszka Szypowska

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw

Słowa kluczowe

cukrzyca, hiperglikemia, endokrynopatie

Key words

diabetes, hyperglycemia, endocrinopathy

Streszczenie

Hiperglikemia i/lub cukrzyca poza dobrze znaną izolowaną postacią może występować również w przebiegu wielu innych endokrynopatii. Według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) ten typ zaburzeń jest klasyfikowany jako inne swoiste typy cukrzycy. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w przebiegu innych endokrynopatii występują często. Wymagają szczególnego uwzględnienia w procesie diagnostycznym indywidualnego podejścia terapeutycznego. Celem artykułu jest przegląd schorzeń endokrynologicznych, w których może dochodzić do zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz podsumowanie ich patomechanizmu i sposobów leczenia.

Abstract

Hyperglycemia and/or diabetes can appear as a well known isolated form or in a course of many other endocrinopathies. According to Polish Diabetes Association this form is classified as a „other specific types of diabetes”. Disorders in carbohydrates' metabolism as an element of the other endocrinopathies are observed quite often. They should be taken into consideration during the diagnostic process and the specific treatment methods should be considered. The aim of this study was to review those endocrinological disorders in which the defects of carbohydrates' metabolism can be observed, as well as the underlying patomechanism and methods of treatment.

Endokrynol. Ped. 2016.14.1.54.37-47.

© Copyright by PTEIDD 2016

Pediatr. Endocrinol. 2016.14.1.54.37-47.

© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

Izolowane zaburzenia gospodarki węglowodanowej są dobrze poznane i szeroko opisywane. Jednakże hiperglikemia i/lub cukrzyca mogą występować jako składowa obrazu klinicznego w przebiegu innych zaburzeń układu wydzielania wewnętrznego. W artykule przedstawiono i omówiono endokrynopatie, w których dochodzi do zaburzenia metabolizmu węglowodanów. Zaburzenia te zarówno Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation, WHO) [1], jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [2] klasyfikują jako inne swoiste typy cukrzycy. Obowiązujące zasady rozpoznawania stanów hiperglikemii i cu-

krzycy przedstawiono w tabeli I. Za homeostazę glukozy odpowiada, poza insuliną i glukagonem, wiele innych hormonów: amylin, somatostatyna, hormon wzrostu, katecholaminy, glikokortykoidy, hormony tarczycy, leptyna oraz hormony żołądkowo-jelitowe, takie jak glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), grelina. Mechanizm wpływu na gospodarkę węglowodanową jest zróżnicowany (tabela II). Działanie większości z wymienionych hormonów jest antagonistyczne w stosunku do insuliny, co promuje zjawisko insulinooporności, a w efekcie zwiększone jej wydzielanie. Wraz z wyczerpaniem rezerwy kompensacyjnej komórek beta rozwija się cu-

Tabela I. Obowiązujące zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD**Table I.** Current rules of carbohydrates' disorders recognition according to PTD statement

Glikemia przygodna	Oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Cukrzyca (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)
Glikemia na czczo	Oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l)	Prawidłowa glikemia na czczo (NGT)
		100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)	Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)
		≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	Cukrzyca (w tym wypadku aby rozpoznać cukrzycę, wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń)
Glikemia w 120 minucie	Doustny test tolerancji glukozy (OGTT)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	Prawidłowa tolerancja glukozy (IGT)
		140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l)	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)
		≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Cukrzyca

krzyca. W większości przypadków ma ona łagodny przebieg ze względu na częściowo zachowaną endogenną produkcję insuliny, rzadko dochodzi do kwasicy ketonowej. Ryzyko wystąpienia ostrych powikłań cukrzycy jest większe w endokrynopatiach związanych ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny. Należą do nich: pheochromocytoma, somatostatinoma, guz wydzielający VIP oraz zespoły niewydolności wielogruzołowej. W tabeli III przedstawiono częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w poszczególnych endokrynopatiach.

Celem artykułu był przegląd jednostek endokrynologicznych, w których występują hiperglikemia i/lub cukrzyca, jak również podsumowanie patomechanizmu ich powstawania i sposobów leczenia.

Guzy wydzielające hormon wzrostu

Akromegalia jest to zespół objawów spowodowany nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu [3]. Najczęstszą jej przyczyną jest gruczolak przedniego płata przysadki, zbudowany z komórek somatotropowych, stanowiący 1/3 wszystkich hor-

monalnie czynnych gruczolaków przysadki. Przyczyną powstawania gruczolaka u 40% chorych jest punktowa mutacja podjednostki alfa białka Gs, prowadząca do ciągłej aktywacji somatoliberyny (GHRH) [4]. Akromegalia może występować jako składowa zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN 1), wówczas towarzyszy jej pierwotna nadczynność przytarczyc oraz guz neuroendokrynną trzustki (NET). Ponadto somatotropinoma może rozwinąć się w zespole McCune'a-Albrighta oraz zespole Carneya. W przypadku izolowanego, rodzinnego somatotropinoma 20% dziecięcych gruczolaków wiąże się z mutacją genu AIP. Sporadyczną przyczyną rozwoju akromegalii jest wydzielanie somatoliberyny przez nowotwory, np. rakowiak oskrzeli, guzy trzustki. Objawy możemy podzielić na dwie grupy: wynikające z bezpośredniego ucisku gruczolaka na struktury znajdujące się w sąsiedztwie przysadki (efekt masy) oraz wynikające z wpływu podwyższonego poziomu hormonu wzrostu (GH) na tkanki. Do pierwszej grupy objawów zaliczamy: zaburzenia pola widzenia, ból głowy, nieprawidłowości ze strony nerwów czaszkowych oraz zaburzenia wydzielania innych hormonów przysadki (najczęściej gonadotropin). Bezpośredni wpływ na tkanki

Tabela II. Mechanizm wpływu hormonów na gospodarkę węglowodanową
Table II. Effect of hormones on carbohydrates homeostasis

Hormon	Mechanizm działania
Hormon wzrostu	<ol style="list-style-type: none"> 1 W pierwszych 20 min efekt hipoglikemizujący: zwiększone zużycie glukozy na obwodzie dzięki IGF1 i IGF2, 2 Następnie (efekt trwający do 12 godzin) <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie insulinooporności tkanek obwodowych – głównie mięśni szkieletowych • pobudzenie glukoneogenezy wątrobowej oraz lipolizy
Glukokortykoidy	<ol style="list-style-type: none"> 1 Zwiększenie glukoneogenezy w wątrobie 2 Nasilenie lipolizy 3 Pobudzenie wydzielania glukagonu 4 Zwiększenie insulinooporności mięśni szkieletowych
Glukagon	<ol style="list-style-type: none"> 1 Zwiększenie glikogenolizy i glukoneogenezy w wątrobie 2 Zwiększenie uwalniania glukogennych aminokwasów i WKT 3 Pobudzenie układu adrenergicznego – zwiększona produkcja glukozy
Somatostatyna	<ol style="list-style-type: none"> 1 Hamowanie wydzielania insuliny
Hormony tarczycy	<ol style="list-style-type: none"> 1 Przyspieszenie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego 2 Promujące działanie na glikogenolizę i glukoneogenezę wątrobową 3 Nasilenie lipolizy
Aldosteron	<ol style="list-style-type: none"> 1 Zmniejszenie wydzielania insuliny spowodowane obniżonym poziomem potasu we krwi – zaburzenie polaryzacji błony komórek beta trzustki
Adrenalina	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nasilenie glukoneogenezy w wątrobie 2 Nasilenie glikogenolizy w mięśniach szkieletowych i wątrobie 3 Wzrost lipolizy i produkcji WKT 4 Nasilenie insulinooporności poprzez mechanizmy preceptorowe 5 Bezpośrednie zmniejszenie sekrecji insuliny z komórek beta
Parathormon	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nasilenie insulinooporności 2 Wtórne do zwiększonej produkcji insuliny zmniejszenie gęstości receptorów insulinowych
VIP	<ol style="list-style-type: none"> 1 Zmniejszone wydzielanie insuliny spowodowane obniżonym poziomem potasu we krwi 2 Pobudzenie glikogenolizy

nadmiaru GH wynika ze zwiększonej syntezy somatomedyn w wątrobie i tkankach obwodowych, przede wszystkim IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostowy typu 1). Objawia się on powiększeniem twarzoczaszki, rąk, stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych. U dzieci i młodzieży, u których nie doszło jeszcze do zrośnięcia nasad kości długich, powoduje gigantyzm – nadmierny wzrost. Im młodszy wiek w momencie rozpoznania, tym większy rozmiar i agresywność guza. Od początku choroby do rozpoznania mija średnio 4–10 lat, jest to długi okres, w którym dochodzi do rozwinięcia się powikłań, m. in. cukrzycy [5,6].

Wpływ GH na gospodarkę węglowodanową:

- Wzrost wątrobowej glukoneogenezy oraz wydzielania glukozy.
- Tkanka mięśniowa – upośledzony transport glukozy do komórek mięśniowych poprzez zmniejszenie ekspresji transportera glukozy typu 1 oraz hamowanie beztlenowego metabolizmu glukozy.
- Zwiększenie lipolizy i uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) co sprzyja glukoneogenezie wątrobowej.
- W trzustce pobudzenie wydzielania insuliny oraz glukagonu.

W przebiegu akromegalii u ok 50 % pacjentów możemy zaobserwować nieprawidłową tolerancję

Tabela III. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w poszczególnych endokrynopatiach
Table III. Prevalence of carbohydrates' metabolism disorders in specific endocrinopathies

Choroba	Zachorowalność	Częstość występowania zaburzeń glikemii	Ustąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej po wyleczeniu choroby zasadniczej
Akromegalia	4/mln/rok	IGT 15% IFG 15% DM 20%	Tak
Zespół Cushinga	2-5/mln/rok	IGT 41–74% DM 11–21%	Tak
Zespół policystycznych jajników		IGT 31% otyłych oraz 10,3% szczupłych DM 7,5% otyłych chorych 1,5% szczupłych	W zależności od rozwoju zespołu metabolicznego
Nadczynność tarczycy	Kobiety 500/100tys./rok Mężczyźni 50/100tys./rok	ITG 30–50% DM 2–4%	Tak
Pierwotny hiperaldosteronizm	10% osób z opornym NT	IGT 50%	Tak
Nadczynność przytarczyc	4–6/100tys./rok	DM 8%	Tylko u części pacjentów uzyskuje się normalizację gospodarki wodorowęglanowej
Guz chromochłonny	0,8/100tys./rok	IGT 30–50%	Tak
Guz glukagonowy	0,5–1/mln/rok	IGT 100%	Tak
Guz somatostatynowy	1/40 mln/rok	19%	Brak długotrwałych obserwacji ze względu na agresywny charakter guza
Guz wydzielający VIP (zespół Verner'a i Morrisona)	1/10 mln/rok	Ok 50%	Tak

glukozy lub cukrzycę [7]. Do tych zaburzeń dochodzi w momencie, kiedy kompensacyjne wydzielanie insuliny z komórek beta ulega wyczerpaniu, co skutkuje zmniejszeniem jej wydzielania. Ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy wzrasta wraz z wiekiem i dotyczy szczególnie osób starszych [8].

Leczenie: W początkowej fazie choroby – dostępne leki przeciwcukrzycowe. U części pacjentów może być konieczne włączenie do leczenia insuliny.

Rokowanie: Obserwuje się ustępowanie lub znaczne zmniejszenie nasilenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej po skutecznym leczeniu

choroby podstawowej metodą chirurgiczną. Stosowanie analogów somatostatyny w początkowej fazie leczenia może nasilić zaburzenia homeostazy glukozy, ale skuteczne obniżenie poziomu GH skutkuje normalizacją glikemii oraz wydzielania insuliny [9,10].

Zespół Cushinga

Zespół Cushinga spowodowany jest nadmiarem glikokortykoidów endo- lub egzogennych. Obraz kliniczny nie jest jednorodny, dlatego najważniejszą wskazówką przy rozpoznawaniu choroby

jest jednoczasowe pojawianie się oraz nasilenie niespecyficznych objawów, takich jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość, nietolerancja glukozy [11]. Może on być spowodowany przez nadmierne wydzielanie kortykotropiny (ACTH) (guz przysadki, ekotopowe wydzielanie ACTH, np. w zespole rakowiaka, guzie neuroendokrynnym trzustki) lub nadprodukcję glikokortykoidów przez korę nadnerczy w przebiegu raka lub gruczolaka kory nadnerczy oraz występować w pierwotnym rozroście kory nadnerczy. U dzieci jednak najczęściej ma przyczynę jatrogenną, związaną z przewlekłą podażą glikokortykosteroidów (GKS) w terapii różnych schorzeń. Drugą co do częstości przyczyną zespołu Cushinga u dzieci jest rak kory nadnerczy, występujący głównie w pierwszej dekadzie życia. Na trzecim miejscu wymienia się gruczolaka nadnerczy.

Najczęstsze objawy w grupie pediatrycznej to: zahamowanie wzrastania, przyrost masy ciała, zaokrąglenie twarzy, rozstępy skórne, nadciśnienie tętnicze, labilność emocjonalna, uczucie zmęczenia, cukrzyca. Do najbardziej sugestywnych dla zespołu Cushinga wymienia się atrofię skóry (cienka skóra powoduje na twarzy charakterystyczne zaczerwienienie tzw. plethora), czerwone rozstępy, osłabienie mięśni proksymalnych, łatwe siniaczenie [12]. W badaniach laboratoryjnych obserwujemy: hipernatremię, hipokaliemię, obniżone stężenie wapnia, fosforu, dyslipidemię, podwyższone stężenie glukozy [13].

Wpływ glikokortykosteroidów na gospodarkę węglowodanową podsumowano w punktach poniżej. Efekt hipoglikemizujący, który występuje w ciągu pierwszych 20 minut, wynika ze zwiększonego zużycia glukozy na obwodzie (działanie IGF-1 i IGF-2):

- W wątrobie pobudzają syntezę enzymów glukoneogenezy, a w efekcie uwalnianie glukozy.
- W mięśniach i tkance tłuszczowej mają hamujący wpływ na zużycie glukozy poprzez zmniejszenie wrażliwości komórek na insulinę. Jest to spowodowane obniżeniem powinowactwa insuliny do receptorów, a także zaburzeniem wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych.
- Mają działanie promujące proteolizę w komórkach mięśniowych, zwiększają uwalnianie aminokwasów glukogennych.
- W tkance tłuszczowej w początkowym okresie trwania choroby zwiększają lipolizę, a przez to pulę krążących WKT i glicerolu. Następnie mają działanie promujące lipogenezę, a tworząca się tkanka tłuszczowa jest źródłem nadmiaru

WKT, które dodatkowo zmniejszają zużycie glukozy na obwodzie.

- Zwiększają wydzielanie glukagonu.

Zaburzenia homeostazy glukozy są bardzo częstym objawem w zespole Cushinga (41–74% pacjentów ma nieprawidłową tolerancję glukozy na czczo (IGT), cukrzycę rozwija 11–21% chorych [6]. Tak jak w przypadku nadmiaru GH, również w tym przypadku ujawniają się one w momencie wyczerpania rezerwy wydzielniczej komórek beta trzustki. Wystąpienie cukrzycy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Śmiertelność wśród pacjentów z zaburzoną gospodarką węglowodanową jest wyższa niż u pacjentów z prawidłową homeostazą glukozy [11]. W przebiegu cukrzycy spowodowanej nadmiarem GKS endogenna produkcja insuliny jest zachowana i dlatego praktycznie nie spotyka się kwasicy ketonowej. Jeśli dochodzi do rozwinięcia kwasicy ketonowej, sugeruje to dotychczas nierozpoznaną cukrzycę typu 1, której ujawnienie zostało przyspieszone przez metaboliczny wpływ nadmiaru kortykoidów. W zespole Cushinga możliwe jest wystąpienie powikłania pod postacią hiperosmolarnej nieketotycznej kwasicy.

Podjęcie do leczenia pacjentów z zaburzeniami glikemii w przebiegu zespołu Cushinga nie różni się znacznie od postępowania w cukrzycy typu 2. Leczenie można rozpocząć od stosowania pochodnych sulfonilomocznika. Jednak w niektórych przypadkach konieczne jest włączenie insuliny. Metformina jest lekiem nieskutecznym [6].

Rokowanie: Praktycznie u wszystkich pacjentów po wyleczeniu choroby podstawowej zaburzenia gospodarki węglowodanowej ustępują.

Zespół policystycznych jajników

Na klasyczny zespół policystycznych jajników (PCOS), zwany również zespołem Stein-Leventhala, składają się: nadmiar androgenów, zaburzenia owulacji, wielotorbielowato zmienione jajniki i zaburzenia metaboliczne, rzadziej występują inne fenotypy. PCOS rozpoznawany jest u około 5–10% kobiet w wieku rozrodczym, częściej u osób otyłych [14]. Notowana jest duża korelacja występowania otyłości, insulinooporności, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej w rodzinach kobiet z pełnoobjawowym PCOS [15]. Patomechanizm powstawania insulinooporności i hiperandrogenemii w tym zespole nie jest poznany, ale wydaje się,

iz są to zaburzenia na poziomie regulacji postreceptorowej. Wielu autorów wiąże występowanie pełnoobjawowego PCOS z wystąpieniem czynnika inicjującego, np. otyłości [16].

Objawy choroby ujawniają się najwcześniej w momencie pokwitania i trwają aż do zakończenia miesiączkowania. Pierwszym i najczęstszym objawem (występującym u 75% chorych) są zaburzenia miesiączkowania pod postacią oligomenhorrea, czyli rzadko występujące miesiączkowanie, oraz amenorrhoeasecundaria – wtórny brak miesiączki. Istnieje również obraz zespołu z prawidłowym miesiączkowaniem, ale bez jajczkowania. Oprócz zaburzeń cyklu charakterystyczne są także objawy skórne hiperandrogenemii (hirsutyzm, trądzik, łysienie) oraz zaburzenia metaboliczne.

Obowiązującymi kryteriami rozpoznawania zespołu są kryteria Rotterdamskie, według których muszą występować co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów:

- Rzadkie owulacje lub ich brak.
- Kliniczne i/lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu.
- Obraz policystycznych jajników w USG.

Zaburzenia metaboliczne są częstym elementem obrazu PCOS. 50% chorych kobiet ma BMI > 30. Insulinooporność oraz hiperinsulinemię (mogącą się objawiać rogowaceniem ciemnym) stwierdza się aż u 70 %. Wiąże się to z częstszym niż w populacji ogólnej występowaniem nietolerancji glukozy (31% otyłych, 10,3% szczupłych chorych) oraz cukrzycy typu 2 (7,5% otyłych oraz 1,5% szczupłych chorych) [17]. Zaburzenia te nie wynikają jednak z bezpośredniego wpływu androgenów, lecz najbardziej prawdopodobne jest wspólne dla insuliny i androgenów zaburzenie w mechanizmie postreceptorowym. Oporność na insulinę wykazują mięśnie szkieletowe i wątroba. U kobiet nie tylko występuje otyłość trzewna, nadmierne odkładanie tłuszczu obserwuje się również u osób z prawidłową masą ciała. W obu fenotypach zaburzenia metaboliczne związane są z kumulowaniem tłuszczu w mięśniach i wątrobie (niealkoholowe stłuszczenie wątroby) zamiast w tkance tłuszczowej. Pod wpływem hiperinsulinemii zwiększa się liczba receptorów LH i IGF-1, wzrasta odpowiedź na gonadotropiny, zwiększa się proliferacja komórek tekalnych w jajnikach i zostaje zatrzymane dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego. Hiperinsulinemia zwiększa biodostępność testosteronu dla tkanek obwodowych wskutek zmniejszenia w wątrobie syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe.

Ponadto nadmiar insuliny zwiększa ekspresję enzymów biorących udział w syntezie androgenów (17 α hydroksylazy, 17,20-liazy, dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej) i nasila oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, co powoduje zwiększoną produkcję androgenów przez nadnercza. Wydaje się, że wtórny do otyłości i insulinooporności jest przewlekły stan zapalny, stwierdzany na podstawie podwyższonych stężeń białka C-reaktywnego, fibrynogenu, IL-6, IL-18, TNF- α [14].

Diagnostykę zaburzeń gospodarki wodoro-węglanowej (oznaczenie glikemii na czczo oraz wykonanie OGTT) według zaleceń Towarzystwa Nadmiernego Wydzielania Androgenów i PCOS (AES&PCOS) należy przeprowadzać u wszystkich kobiet z rozpoznanym PCOS. Przy prawidłowym wyniku testu obciążenia glukozą powtarzamy co 2 lata, natomiast jeśli stwierdzamy czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy należy wykonywać OGTT częściej. Przy nieprawidłowym wyniku testu obciążenia glukozą, świadczącym o IGT, badanie powtarzamy raz na rok [18].

Leczenie zespołu PCOS jest wielokierunkowe, opiera się na stosowaniu leków zmniejszających wytwarzanie lub hamujących działanie androgenów, dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych oraz w terapii niepłodności leków pobudzających jajczkowanie. Niekorzystnymi działaniami hormonalnych środków antykoncepcyjnych mogą być nasilenie insulinooporności, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz efekt prozakrzepowy.

Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej opiera się przede wszystkim na modyfikacji stylu życia oraz stosowaniu metforminy. Jest ona pochodną biguanidów, lek ten poprawia wrażliwość na insulinę, nie powodując hipoglikemii. Metformina zmniejsza glukoneogenezę, zwiększa obwodowy wychwyt glukozy i zmniejsza jej wchłanianie w jelitach [14]. W Polsce metformina jest zarejestrowana do leczenia cukrzycy typu 2 oraz nietolerancji glukozy, natomiast sam zespół PCOS nie jest wskazaniem do jej zastosowania.

Rokowanie: W zależności od wystąpienia u pacjentek zespołu metabolicznego lub otyłości przywrócenie homeostazy glukozy nie zawsze jest osiągalne.

Nadczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc to rzadka choroba u dzieci, przed 10 r.ż. praktycznie niespotykana. Cechuje ją nadmierna produkcja parathormonu

(PTH). Ze względu na przyczynę dzielimy ją na pierwotną (gruczolak lub rak przytarczyc), wtórną (spowodowaną przewlekłą hipokalcemią, hiperfosfatemią w przebiegu niewydolności nerek lub kwasicy cewkowej) oraz trzeciorzędową (gdy dochodzi do autonomizacji gruczołów przytarczycznych po nieskutecznym leczeniu postaci wtórnej). W 5% pierwotna nadczynność przytarczyc wchodzi w skład zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 i typu 2 (MEN1, MEN2). Nadczynność przytarczyc może długo pozostawać bezobjawowa, wykryta zostaje przypadkowo podczas wykonywania badań biochemicznych. Może przyjmować różne maski: nefrologiczną (kamica nerkowa), reumatologiczną (bóle kostno-stawowe, mięśniowe), gastroenterologiczną (nawrotowa choroba wrzodowa, OZT), psychiatryczną (depresja), endokrynologiczną (cukrzyca), kardiologiczną (NT, zaburzenia rytmu serca), hematologiczną (niedokrwistość) [19]. W populacji dziecięcej do najczęstszych objawów należą: zaburzenia wzrastania, niedobór masy ciała, wielomocz, nudności, wymioty, obniżony apetyt, osłabienie siły mięśniowej, bóle głowy, senność, zaburzenia zachowania, zaburzenia rytmu serca. Może także dojść do rozwinięcia osteoporozy, kamicy moczowej, choroby wrzodowej, ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy [20].

Wpływ PTH na gospodarkę węglowodanową:

- Nasilenie insulinooporności i hiperinsulinemii.
- W efekcie zmniejszenie liczby receptorów insulinowych.

Rokowanie: Radykalne leczenie choroby podstawowej nie gwarantuje normalizacji gospodarki węglowodanowej. Jest to spowodowane nieodwracalnymi uszkodzeniami narządowymi, do których doszło w przebiegu choroby. Nadczynność przytarczyc predysponuje do wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, którego powikłaniem bywa cukrzyca [21].

Glukagonoma

Guzy wydzielające glukagon są to rzadko występujące guzy neuroendokrynne, najczęściej zlokalizowane w części dystalnej trzustki. Glukagonoma występują sporadycznie, jednak w około 20% są składową MEN1. Są bardzo rzadko spotykane w populacji dziecięcej, średnia wieku dla ich występowania to piąta dekada życia. W momen-

cie rozpoznania w 50–80% przypadków proces jest rozsiany, najczęściej przerzuty lokalizują się w wątrobie. Innymi sytuacjami, w których mamy do czynienia ze zwiększoną produkcją glukagonu, są: cukrzyca typu 2 oraz sporadycznie występujący przerost komórek alfa trzustki – glukomatoza [22].

Do najczęstszych objawów glukagonoma zaliczamy: utratę masy ciała (80% chorych), biegunkę (30% chorych), rumień nekrotyczny wędrujący (70% chorych), nietolerancję glukozy lub cukrzycę o łagodnym przebiegu (75–95% chorych), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunki, niedokrwistość normobarwliwą [23].

Wpływ glukagonu na gospodarkę węglowodanową:

- Jest najsilniejszym bodźcem do wydzielania insuliny.
- Zwiększa glikogenezę wątrobową, jednocześnie hamując glikogenogenezę.
- Nasila glukoneogenezę wątrobową oraz wyrzut glukozy z wątroby.
- Działa lipolitycznie w tkance tłuszczowej i wątrobie, zwiększa uwalnianie WKT i ich metabolizm.
- Stymuluje układ adrenergiczny – zwiększa wydzielanie katecholamin, hormonu wzrostu, glukokortykosteroidów.

Nietolerancja glukozy w glukagonoma jest spotykana u 75–95% pacjentów. Cukrzycę stwierdzamy u ok 40% pacjentów przy rozpoznaniu choroby. W jej przebiegu zwykle nie dochodzi do rozwoju kwasicy ketonowej ze względu na zachowaną endogenną produkcję insuliny. Jeśli proces nie jest rozsiany, rokowanie co do wyzdrowienia jest dobre.

Niedobór hormonu wzrostu

Występuje przy zaburzeniach wydzielania GHRH oraz w niedoczynności przysadki (wrodzonej, pooperacyjnej, pourazowej). Mechanizm działania GH na gospodarkę wodorowęglanową został przedstawiony w części dotyczącej akromegalii.

Ze względu na fakt, iż hormon wzrostu stymuluje wydzielanie insuliny pod wpływem najsilniejszego bodźca, jakim jest pojawienie się glukozy we krwi, przy jego niedoborze spotykamy się z jej obniżonym poziomem, co skutkuje nietolerancją glukozy. U dorosłych w niewyjaśnionym mechanizmie dochodzi także do insulinooporności.

Podkreślić należy, że u dzieci hormon wzrostu jest ważnym mechanizmem kontregulującym w odpowiedzi na spadek poziomu glukozy we krwi. Dlatego w tej populacji przy niedoborze GH mogą występować niedocukrzenia. Pierwszy epizod niedocukrzenia jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii substytucyjnej hormonem wzrostu celem uniknięcia hipoglikemii w dalszym przebiegu choroby [6].

Pierwotny hiperaldosteronizm

W 50 % jest spowodowany przez obustronny przerost kory nadnerczy, rzadszą przyczyną jest gruczolak nadnercza produkujący aldosteron lub zespół hiperaldosteronizmu rodzinnego typu 1 lub 2 uwarunkowany genetycznie. Sporadycznie można się też spotkać z rakiem kory nadnerczy produkującym aldosteron. Na obraz kliniczny towarzyszący temu zaburzeniu składają się nadciśnienie tętnicze i hipokaliemia.

Aldosteron powoduje zmniejszenie wydzielania insuliny poprzez obniżenie poziomu potasu we krwi.

Zaburzenia homeostazy glukozy w przebiegu hiperaldosteronizmu występują u około połowy pacjentów, mają charakter łagodny i ustępują wraz z normalizacją hiperkaliemii [24]. W otyłości obserwuje się pobudzenie wytwarzania aldosteronu przez nadnercza. W pobudzeniu sekrecji aldosteronu biorą udział utlenowane pochodne kwasu linolenowego. U osób otyłych hiperaldosteronizm nasila insulinooporność, zmniejsza wytwarzanie insuliny w trzustce, zwiększa wątrobową glukoneogenezę oraz zmniejsza insulino-wrażliwość mięśni szkieletowych, co nasila objawy zespołu metabolicznego [25].

Guz chromochłonny

Guzy wydzielające katecholaminy wywodzą się w 90% z komórek rdzenia nadnerczy, rzadziej z tkanki chromafinowej zlokalizowanej pozanadnerczowo. Są to przede wszystkim guzy sporadyczne, w 30% są dziedziczne jako składowa choroby von Hippel-Lindau (VHL), MEN1, MEN2 lub nerwiokłókniakowatości typu 1 (NF1) – dziedziczenie autosomalne dominujące. U tych pacjentów istnieje większe prawdopodobieństwo obustronnego występowania guza [26].

Najczęstszym objawem guza chromochłonnego jest nadciśnienie tętnicze (występuje u 85–95% chorych) oraz triada objawów: napadowy ból głowy (90% chorych) z towarzyszącą tachykardią i nadmierną potliwością (60–70% chorych) [27]. Poza tymi najbardziej sugestywnymi objawami w przebiegu choroby możemy się również spotkać z ortostatycznymi spadkami ciśnienia, zaburzeniami widzenia, ubytkiem masy ciała, polidypsją, poliurią, hiperinsulinemią, nietolerancją glukozy i innymi.

Wpływ katecholamin na gospodarkę węglowodanową:

Poprzez receptory alfa 2:

- Zmniejszanie wydzielania insuliny z komórek beta.

Poprzez receptory beta 2:

- Wzrost wydzielania glukagonu przez komórki alfa.
- W mięśniach nasilenie glikolizy oraz produkcji mleczanów, hamuje transport glukozy do komórek.
- W wątrobie aktywuje fosforylaze glikogenową i dezaktywuje syntaze glikogenową, przez co dochodzi do zwiększenia glikolizy, glukoneogenezy, wzrostu produkcji mleczanów, a w efekcie zwiększa się wątrobowe uwalnianie glukozy. Łącznie przez receptory beta 1, 2 i 3:
- W tkance tłuszczowej nasilają lipolizę, uwalnianie WKT i glicerolu – substratów do glukoneogenezy, oraz insulinooporność.

Leczenie: Nietolerancja glukozy występuje u 30–50% chorych. Przeważnie nie jest konieczne stosowanie insuliny celem normalizacji glikemii.

Rokowanie: Po radykalnym leczeniu zaburzenia homeostazy glukozy ustępują całkowicie [28].

Guz wydzielający somatostatynę

Somatostatinoma są rzadkimi guzami pochodzenia neuroendokrynnego. 55% guzów zlokalizowanych jest w trzustce (głównie w głowie trzustki), pozostałe lokalizują się w dwunastnicy, jelicie cienkim oraz sporadycznie w jelicie grubym [29]. Aż 75 % z nich to guzy złośliwe, w momencie rozpoznania 70–92% dało już przerzuty odległe [15]. Guzy wydzielające somatostatynę wchodzi w skład MEN1, mogą pojawiać się także u ok 10% chorych na NF-1 (wówczas lokalizują się w dwunastnicy). Należy pamiętać, że także rak płuca, grasicy oraz rak rdzeniasty tarczycy mogą być źródłem ektopowo wydzielanej somatostatyny.

Do pierwszych objawów należy ból brzucha i utrata masy ciała, następnie dołącza się triada objawów: nietolerancja glukozy lub cukrzyca, kamica żółciowa oraz biegunka tłuszczowa. Somatostatinoma zlokalizowana w trzustce daje obraz triady oraz dodatkowo manifestacja związana jest z „efektem masy”, powodując bóle brzucha, żółtaczkę zaporową oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. Lokalizację dwunastniczą charakteryzuje słabszy efekt hamowania funkcji wydzielniczej trzustki, za to częściej objawy związane są z samą lokalizacją guza (niedrożność, krwawienie z przewodu pokarmowego) [23].

Wpływ somatostatyny na gospodarkę węglowodanową:

- Hamuje wydzielanie insuliny poprzez zmniejszenie napływu wapnia do komórki.
- Hamuje wydzielanie hormonu wzrostu.

Leczenie: Ze względu na agresywny charakter guza nie ma długotrwałych obserwacji dotyczących zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podstawową metodą jest resekcja chirurgiczna guza. Cukrzyca należąca do głównej triady objawów somatostatinoma zwykle przebiega łagodnie i nie wymaga podaży insuliny [30].

Guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)

Jest rzadkim nowotworem neuroendokrynnym, w 90% zlokalizowanym w ogonie trzustki. Do innych lokalizacji należą nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie, płuca, jelita. Guzy wydzielające VIP często produkują także inne hormony: gastrynę, neurotensynę, PP i żołądkowy peptyd jelitowy. W 8,4% przypadków wchodzi w skład MEN1.

Objawy VIP-oma to wodnista biegunka nieustępująca po głodzeniu, prowadząca do odwodnienia, hipochlorydii, hipokaliemii. Rzadziej spotykamy rumień wędrujący, hiperkalcemię, upośledzoną tolerancję glukozy, cukrzycę.

Wpływ VIP na gospodarkę węglowodanową:

- Zmniejszone wydzielanie insuliny spowodowane obniżonym poziomem potasu we krwi.
- Aktywacja glikogenezy.

Leczenie: Mimo iż u 50% pacjentów obserwuje się zaburzenia tolerancji glukozy, rzadko rozwija się cukrzyca.

Zespoły wielogruczowe

Należy pamiętać, iż cukrzyca typu 1 wchodzi w skład zespołów niedoczynności wielogruczowej (APS). W APS 1, najczęstszym w populacji dziecięcej (ujawniającym się w 3-5 r.ż.), cukrzyca typu 1 jest składową zespołu w 14% przypadków. Wówczas rozpoznawana jest zwykle przed 21 rokiem życia. W APS 2 u ponad 50% pacjentów rozpoznawana jest cukrzyca typu 1, jest to zespół ujawniający się pomiędzy 20 a 40 r.ż. Dla APS 3 cukrzyca jest istotnym składnikiem zespołu, jednym z kryteriów potrzebnych do rozpoznania APS-3A [23,31].

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy to stan zwiększonego wydzielania hormonów tarczycy w przebiegu różnych chorób. W populacji dziecięcej najczęściej występuje choroba Graves-Basedowa (95%), do innych przyczyn zaliczamy nadczynność tarczycy wywołaną jodem, wole guzkowe toksyczne, przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy oraz podostre zapalenie tarczycy [32]. Objawy wynikające z nadmiaru hormonów tarczycy to: utrata masy ciała mimo zwiększonego apetytu, nietolerancja ciepła, drżenie rąk, uczucie kołatania serca, niepokój, biegunka, bóle głowy, poliuria, obniżona koncentracja, przyspieszenie wzrastania, opóźnione dojrzewanie płciowe, hiperglikemia.

Wpływ hormonów tarczycy na gospodarkę węglowodanową:

- Zwiększone wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego powoduje charakterystyczną dla nadczynności tarczycy hiperglikemię poposiłkową.
- Występuje nasilona glukoneogeneza i glikogenoliza wątrobowa niepodlegająca regulacji pod wpływem insuliny i glukozy.
- Zwiększa się napływ glukozy do wątroby.
- Zwiększa się produkcja transportera glukozy GLUT2 w komórkach wątroby.
- Poprzez zwiększenie wrażliwości na katecholaminy zwiększa się lipoliza i ketogeneza, co prowadzi do podwyższonego stężenia WKT.
- Dwojaki wpływ na insulinooporność: z jednej strony hormony tarczycy zwiększają napływ glukozy do komórek mięśniowych, a z drugiej strony obserwuje się podwyższony poziom insuliny we krwi w momencie, gdy stężenie glukozy utrzymuje się w granicach normy.

- Nadmiar hormonów tarczycy powoduje zahamowanie supresorowego wpływu glukozy na GH.
- U pacjentów, u których rozwija się cukrzyca, poziom proinsuliny zarówno na czczo, jak i po posiłku jest zwiększony.

W przebiegu nadczynności tarczycy obserwujemy głównie nietolerancję glukozy (30–50% chorych), dlatego diagnozując te zaburzenia należy wykonać badanie glikemii poposiłkowej oraz OGTT [33].

Leczenie: Mamy do dyspozycji wszystkie metody leczenia IGT czy cukrzycy, poczynając od diety (spożywanie posiłków o niskim indeksie glikemicznym oraz małej zawartości węglowodanów prostych), przez leki doustne, aż po insulinę. Decyzja co do intensyfikacji leczenia musi być podjęta na podstawie nasilenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Rokowanie: Jest dobre. U prawie wszystkich pacjentów dochodzi do normalizacji gospodarki węglowodanowej po wyleczeniu choroby podstawowej [6].

Piśmiennictwo / References

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Diabetologia Kliniczna, 2016;5, Supl. A, A4.
3. Shanik M.H.: Limitations of current approaches for the treatment of acromegaly. *Endocr. Pract.*, 2016;22, 210-219.
4. Kunert-Radek J., Zgliczyński W.: Choroby podwzgórza i przysadki, guzy wydzielająca hormon wzrostu (akromegalia), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1171-1174.
5. Ghazi A.A., Amirbaigloo A., Dezfooli A.A. et al.: Ectopicacromegalydue to growthhormonereleasinghormone. *Endocrine*, 2013;43, 293-302.
6. Godziejewska-Zawada M.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobach endokrynologicznych, Wielka Interna cz. II pod red. W. Zgliczyńskiego, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, 840-846.
7. Baroni M.G., Giorgino F., Pezzino V. et al.: Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest.*, 2016;39, 235-255.
8. Grzesiuk W., Pragacz A., Szydlarska D.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób w podeszłym wieku z chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego. *Geriatrics*, 2008;1, 45-54.
9. Bolanowski M., Ruchala M., Zgliczyński W. et al.: Acromegaly – a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol.*, 2014;65, 326-331.
10. Maliszewska K., Krętowski A.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii Przegląd Kardiodiabetologiczny, 2009;4,2, 90-93.
11. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines; Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015;100, 2807.
12. Bertagna X., Guignat L., Groussin L.: Cushing's disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;23, 607.
13. Starzyk J., Zespół Cushinga, *Pediatrics* 2, PZWL, Warszawa 2013, 865-870.
14. Milewicz A., Lenarcik-Kabza A.: Zespół wielotorbielowych (policystycznych) jajników *Endokrynologia Kliniczna* pod redakcją Andrzeja Milewicza Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012, 57-64.
15. Skatba P.: Choroby jajników, Zespół policystycznych jajników, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1296-1299.
16. Kuligowska-Jakubowska M., Dardzińska J., Rachon D.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z zespołem wielotorbielowych jajników (PCOS), *Via Medica, Diabetologia Kliniczna* 2012, t. 1, nr 5.
17. Lewiński A., Jarząb B., Placzkiewicz-Jankowska E., Zespoły wieloguczołowe, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1339-1342.
18. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al.: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome- part 1. *Endocr. Pract.*, 2015;21, 1291-300.
19. Kokot F., Franek E.: Choroby przytarczyc, nadczynność przytarczyc, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1240-1243.
20. Applewhite M.K., Schneider D.F.: Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *Oncologist*, 2014;19, 919-929.
21. Diri H., Unluhizarci K., Kelestimur F.: Investigation of glucose intolerance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism: 4-year follow-up. *Endocrine*, 2014;47, 971-972.
22. Vinik A., Feliberti E., Perry R.R.: Glucagonoma Syndrome. De Groot L.J., Beck-Peccoz P., Chrousos G., Dunagan K., Grossman A., Hershman J.M., Koch C., McLachlan R., Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2014, 27.
23. Ito T., Igarashi H., Jensen R.T.: Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012;26, 737-753.
24. Myśliwiec J., Górka M.: Primaryaldosteronism: a common and important problem. A practical guide to the diagnosis and treatment. *Endokrynol. Pol.*, 2012;63, 324-336.
25. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M.: Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.*, 2009;150, 776-783.
26. Lenders J.W., Duch Q.Y., Eisenhofer G. et al.: Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocrine Society. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99, 1915.
27. Kakoki K., Miyata Y., Shida Y.: Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case

- report and literature review. BMC Res Notes, 2015;9, 758.
28. Prejbisz A., Januszewicz A., Pęczkowska M. et al.: Guz chromochłonny, Wielka Interna część II pod redakcją Wojciecha Zgliczyńskiego, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, 510-517.
 29. Metz D.C., Jensen R.T.: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology, 2008;135, 1469-149.
 30. Koc O., Duzkoylu Y., Sari Y.S.: Duodenal somatostatinoma: a case report and review of the literature. J. Med. Case. Rep., 2013;25,7, 115.
 31. Ghaferi A.A., Chojnacki K.A., Long W.D. et al.: Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. J Gastrointest. Surg., 2008;12, 382-393.
 32. Starzyk J., Nadczynność tarczycy i tyreotoksykoza, Pediatria 2, PZWL, Warszawa 2013, 858-861.
 33. Iwen K.A., Schröder E., Brabant G.: Thyroid hormones and the metabolic syndrome. Eur Thyroid J., 2013;2, 83-92.