

## Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób w podeszłym wieku z chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego

### *Disturbances of the carbohydrate metabolism at aged persons with diseases of endocrine glands*

Wiesław Grzesiuk<sup>1</sup>, Aneta Pragacz<sup>2</sup>, Dorota Szydlarska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup> Poradnia Endokrynologiczna Samodzielnego Publicznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Staszowie

#### Streszczenie

Wobec zwiększającej się liczby osób po 65 roku życia na świecie i w Polsce oraz odnotowywanym wzrostem zachorowań na cukrzycę należy zwrócić uwagę na to zagadnienie. Niewiele jest publikacji poruszających problem cukrzycy w przebiegu chorób endokrynologicznych. Autorzy w prezentowanej pracy omawiają rodzaje zaburzeń przemiany węglowodanów w poszczególnych endokrynopatiach ze szczególnym uwzględnieniem osób w wieku podeszłym. Zwrócono uwagę, że niekiedy objawy endokrynopatii i cukrzycy zwłaszcza w początkowej fazie choroby są przypisywane procesowi starzenia, co wydłuża okres nielecznej hiperglikemii. *Geriatrics 2008; 1: 45-54.*

*Słowa kluczowe: cukrzyca, upośledzona tolerancja glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo, endokrynopatie, choroby gruczołów wewnętrznego wydzielania, starzenie, starszy wiek*

#### Summary

In the presence of an increasing number of people over 65 years of age and suffering from the diabetes mellitus both in the world and Poland, ought to pay attention to this problem. It's necessary to have a look at some aspects of these topics. Not many publications touch on problem of diabetes and endocrine diseases. The authors present kinds of impaired carbohydrate metabolism associated with endocrinopathies taking into special consideration people in old age. It is important, that many age-related changes can mimic the clinical presentation of endocrinopathies and diabetes mellitus, making its diagnosis problematic and delay a start of treatment of hyperglycemia. *Geriatrics 2008; 1: 45-54.*

*Keywords: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glycemia, endocrinopathies, endocrine diseases, aging, old age*

#### Wstęp

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej obejmują hipoglikemię oraz stany hiperglikemii, w tym cukrzycę, nieprawidłową glikemię na czczo i upośledzoną tolerancję glukozy. Zaburzenia przemiany węglowodanów u osób w podeszłym wieku stają się istotnym problemem zdrowotnym w związku z wydłużaniem się życia człowieka oraz ze względu

na wysoką częstość występowania cukrzycy w tym przedziale wiekowym. Populacja osób powyżej 65 roku życia stale rośnie i jest najszybciej zwiększającą się grupą wiekową. Według oceny epidemiologów liczba tych osób na świecie w 2000 roku wynosiła 605 milionów, a przewiduje się, że w 2050 roku zwiększy się ponad trzykrotnie. Równocześnie najnowsze badania wskazują, że 195 milionów ludzi na świecie choruje na cukrzycę i liczba ta wzrośnie do 330 milionów, a być

może nawet 500 milionów w 2030 roku [1]. W Polsce na podstawie danych z badania NATPOL PLUS ustalono, że na cukrzycę choruje co najmniej 1,6 miliona ludzi [2]. Można zatem w odniesieniu do cukrzycy mówić o ogarniającej nasz kraj i świat epidemii cukrzycy. Tym bardziej, że trudno precyzyjnie określić rzeczywistą liczbę chorych na cukrzycę. Szacuje się, że blisko 40% osób między 65-74 rokiem życia i 50% powyżej 80 lat ma upośledzoną tolerancję glukozy, a u co najmniej połowy populacji starszych ludzi cukrzyca jest nierozpoznana [3]. Zwrócono bowiem uwagę, że starszy wiek może wpływać fizjologicznie na różne aspekty metabolizmu glukozy a obraz kliniczny cukrzycy często jest niecharakterystyczny. Zaobserwowano, że średnie stężenie glukozy po dwóch godzinach w doustnym teście tolerancji glukozy rośnie liniowo z wiekiem, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do glikemii na czczo. Dlatego też wydaje się słusznym, aby diagnozując u starszych osób cukrzycę opierać się na kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia i poza oznaczeniem porannej glikemii wykonać doustny test tolerancji glukozy [4].

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych o różnej etiologii, charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią i upośledzoną przemianą węglowodanów, tłuszczów i białek, wynikającą z nieprawidłowego wydzielania insuliny, niewłaściwego jej działania lub współistnienia obydwu wymienionych zaburzeń. W aktualnie obowiązującym etiologicznym podziale cukrzycy, zatwierdzonym w 1999 r. przez Światową Organizację Zdrowia poza cukrzycą typu 1 i 2 oraz cukrzycą ciężarnych wyróżniamy kategorię: inne specyficzne typy cukrzycy. Należą do niej te przypadki cukrzycy i upośledzonej tolerancji glukozy, w których czynnik etiologiczny jest wiadomy. Używa się w stosunku do nich terminu cukrzyca wtórna lub typu 3, aby podkreślić znaną etiologię. Do omawianej kategorii zalicza się zaburzenia tolerancji glukozy spowodowane chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz innymi czynnikami takimi jak: defekty genetyczne czynności komórek  $\beta$ , defekty genetyczne działania insuliny, schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki, leki lub inne substancje chemiczne, zakażenia, procesy immunologiczne, inne zaburzenia genetyczne [5]. Ocenia się, że schorzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego są obok chorób trzustki najczęstszymi przyczynami cukrzycy wtórnej. Na każdych 100 chorych na cukrzycę w Europie czy USA dwóch - trzech ma zaburzenia gospodarki węglowodanowej w przebiegu

endokrynopatii. W tabeli 1 wymienione są patologie endokrynne, które mogą prowadzić do wystąpienia upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy.

Na podstawie wieloletnich obserwacji klinicznych wyodrębniono kilka cech charakterystycznych dla wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy. Jedną z nich jest wspomniany wyżej znany czynnik etiologiczny i złożony mechanizm upośledzenia tolerancji glukozy. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują najczęściej z powodu nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu, glikokortykosteroidów, tyroksyny, katecholamin, parathormonu i aldosteronu oraz glukagonu i somatostatyny (Tabela 1) [6].

Tabela 1. Endokrynopatie, które mogą powodować rozwój cukrzycy

1. Akromegalia lub deficyt hormonu wzrostu
2. Zespół Cushinga
3. Guz chromochłonny
4. Glukagonoma
5. Hipertyreoza
6. Somatostatinoma
7. Pierwotny hiperaldosteronizm
8. Pierwotna nadczynność przytarczyc

Większość hormonów zmniejsza działanie insuliny poprzez antagonistyczny wpływ na poziomie wątroby (wzrost produkcji glukozy) oraz tkanek obwodowych (zmniejszenie wykorzystania glukozy). Wpływ hormonów na sekrecję insuliny i metabolizm węglowodanów przedstawiono w Tabeli 2. W efekcie ich wpływu na sekrecję i działanie insuliny obserwuje się hiperinsulinemię, która jest wynikiem kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny w odpowiedzi na narastającą insulinooporność oraz bezpośredniej stymulacji komórek  $\beta$  trzustki przez antagonistyczne hormony.

Kolejną cechą wtórnego upośledzenia tolerancji glukozy jest ich odwracalność. Liczne badania kliniczne potwierdziły, że objawy cukrzycy w wyniku skutecznej terapii zaburzeń endokrynnych ustępują całkowicie bądź ulegają znacznemu zmniejszeniu. W praktyce klinicznej pełna normalizacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej zależy od wielu czynników tj. wiek chorego, czas trwania i stopień nasilenia

zaburzeń hormonalnych. Z tego powodu szybko postawione rozpoznanie ma istotne znaczenie. Tymczasem u osób starszych zdiagnozowanie wtórnych zaburzeń tolerancji glukozy napotyka szereg trudności. Objawy kliniczne w tej grupie wiekowej są zwykle mało charakterystyczne i obejmują: niewielkie osłabienie, umiarkowany ubytek masy ciała, upośledzenie funkcji poznawczych. Ponadto obraz kliniczny chorób gruczołów wewnętrznego wydzielania bywa przypisywany cechom charakteryzującym starzejący się organizm. Co więcej już sam proces starzenia się jest związany z licznymi endokrynologicznymi zmianami, włączając znaczące zmiany osi podwzgórzowo-przysadkowej i odpowiednich hormonów obwodowych [3,7]. Dodatkowo obraz kliniczny cukrzycy związanej z chorobami endokrynnymi u ludzi starszych komplikować może ujawnienie się wskutek zaburzeń hormonalnych dotychczas ukrytej współistniejącej predyspozycji do cukrzycy pierwotnej.

Oceniono, że końcowy efekt metaboliczny u pacjentów z cukrzycą typu 3 zależy od bezpośrednich lub pośrednich wpływów ukrytych zaburzeń wydzielania insuliny (zahamowania wydzielania lub kompensacyjnej hiperinsulinemii), wrażliwości na insulinę (np. wykorzystanie glukozy), lub/i ujawnienia się genetycznie uwarunkowanej cukrzycy. Dlatego zakres nietolerancji glukozy u starszych pacjentów z wtórną cukrzycą może być bardzo szeroki, od jawnej cukrzycy do łagodnych form takich jak upośledzona tolerancja glukozy czy nieprawidłowa glikemia na

czczo. Zaobserwowano także, że w grupie chorych na cukrzycę w przebiegu endokrynopatii kwasica ketonowa występuje rzadko, głównie z powodu wyrównawczej odpowiedzi ze strony komórek  $\beta$  trzustki [8]. Równocześnie potwierdzono możliwość wystąpienia u osób starszych z chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego cukrzycy chwiejnej (brittle diabetes) [9]. Jest to postać cukrzycy najczęściej obserwowana u dzieci i młodzieży. Charakteryzuje się ona dużymi wahaniami glikemii, obejmującymi stany hipo- i hiper-glikemii. Występują one bez żadnego widocznego zewnętrznego powodu takich jak nieprawidłowe przyjmowanie zaleconych dawek insuliny, nieprzestrzeganie zaleceń dietetycznych. W ujawnianiu się tej postaci choroby prawdopodobnie odgrywają rolę somatostatyna i adrenalina. Uzyskanie wyrównania metabolicznego cukrzycy wtórnej nierzadko wymaga zastosowania różnych metod leczenia od diety po insulinoterapię.

### Akromegalia

Akromegalia jest schorzeniem w ponad 99% spowodowanym przez gruczolaka przysadki, produkującym w nadmiernym ilościach hormon wzrostu. W pozostałych przypadkach jest wywołana nadmiernym wydzielaniem hormonu uwalniającego hormon wzrostu przez guzy podwzgórza lub guzy neuroendokryne trzustki i płuc. Akromegalia występuje z częstością 40 na milion populacji. 3-5% stanowią pacjenci powyżej 65 roku życia. Długotrwała nadmierna

Tabela 2. Wpływ hormonów na sekrecję insuliny i metabolizm węglowodanów

Hormon	Sekrecja insuliny	Wątrobowa produkcja glukozy	Wychwył glukozy		Lipoliza	Proteoliza
			Mięśnie	Tkanka tłuszczowa		
Hormon wzrostu	+	+	-	-	+	?
Kortyzol	+	+	-	?	+	+
Tyrosyna	?	+	0	?	+	0
Katecholaminy	-	+	-	?	+	-
Aldosteron	-	+	?	?	?	?
Glukagon	+	+	0	0	?	?
Somatostatyna	-	?	?	?	?	?
Parathormon	-	+	-	-	?	?

+ pobudzanie, - hamowanie, 0 bez wpływu, ? wpływ niepotwierdzony

sekrecja hormonu wzrostu prowadzi do powstania charakterystycznych cech klinicznych akromegalii, w szczególności powiększenia dłoni, pogrubienia rysów twarzy, bólów głowy. Zaobserwowano, że u osób starszych typowy obraz kliniczny jest słabiej wyrażony niż u młodszych pacjentów, za to zdecydowanie częściej występują zaburzenia metaboliczne [10]. Według badaczy jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z akromegalią jest starszy wiek [11-13]. Jawna cukrzyca rozwija się u 10-32% pacjentów, natomiast upośledzona tolerancja glukozy w akromegalii dotyczy aż 60-70% chorych [8]. Za zwiększenie częstości występowania cukrzycy w akromegalii u osób po 65 roku życia odpowiada złożony patomechanizm zaburzeń tolerancji glukozy. Hipersekrecja hormonu wzrostu indukuje oporność na działanie insuliny w wątrobie i tkankach obwodowych, poprzez zmniejszenie hamowania wątrobowej produkcji glukozy oraz zmniejszenie zależnego od insuliny wychwytu glukozy na obwodzie. Wywołana przez hormon wzrostu insulinooporność wydaje się być spowodowana upośledzeniem postreceptorowego działania insuliny, ponieważ stężenie i powinowactwo receptorów insuliny pozostaje prawidłowe. Dodatkowo hormon wzrostu może nasilać oporność na insulinę poprzez swoje działanie lipolityczne, prowadząc do wzrostu stężenia niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych. Zwiększają one produkcję glukozy w wątrobie i hamują utylizację glukozy przez mięśnie prądkowane [6]. Zmniejszona wrażliwość na insulinę jest typową cechą akromegalii, to zaś powoduje zwiększenie wydzielania insuliny, co potwierdził w swych badaniach Sonksen, opisując poszczególne stany rozwoju cukrzycy u pacjentów z akromegalią [14]. Ponieważ stopień zaburzeń tolerancji glukozy determinuje kompensacyjna sekrecja insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, wydaje się prawdopodobnym, że ważnym czynnikiem wpływającym na wzrost częstości występowania zaburzeń tolerancji glukozy w akromegalii u starszych osób jest upośledzone wydzielanie insuliny [15]. Swym obrazem klinicznym zaburzenia gospodarki węglowodanowej w akromegalii przypominają cukrzycę typu 2. Uważa się, że powikłania takie jak retinopatia występują dość rzadko, natomiast zaburzenia tolerancji glukozy mogą wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że we wszystkich grupach wiekowych, również u najstarszych pacjentów tolerancja glukozy ulega poprawie a stężenie insuliny obniżeniu w wyniku

skutecznej terapii, prowadzącej do normalizacji stężenia hormonu wzrostu. Zatem leczenie zaburzeń tolerancji glukozy powinno być ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej, to jest usunięcie chirurgiczne lub radioterapia gruczolaka przysadki bądź zastosowanie analogów somatostatyny [10]. Analogi somatostatyny znacząco poprawiają kontrolę wydzielania hormonu wzrostu i IGF-1, szczególnie u tych chorych, u których leczenie chirurgiczne było nieskuteczne. Jednakże z uwagi na równoczesne hamowanie wydzielania insuliny, można oczekiwać pogorszenia tolerancji glukozy, zwłaszcza na początku terapii. To niepożądane działanie analogów somatostatyny może spowodować, głównie w grupie najstarszych chorych rozwój jawnej cukrzycy, utrudniając a nawet uniemożliwiając dalsze leczenie [13]. U większości chorych na cukrzycę z akromegalią wyrównanie glikemii udaje się uzyskać dietą i doustnymi lekami hipoglikemizującymi. W leczeniu farmakologicznym z uwagi na aspekt patofizjologiczny stosuje się preparaty poprawiające insulino wrażliwość takie jak pochodne biguanidyny czy tiazolidynodionu. Tylko jedna trzecia chorych dla osiągnięcia normoglikemii wymaga zastosowania insulinoterapii. Niekiedy występuje znaczna hiperglikemia wymagająca wprowadzenia do leczenia insuliny, zwykle w dużych dawkach z powodu współistniejącej insulinooporności.

### Hiperkortyzolemia

Hiperkortyzolemia jest to grupa objawów spowodowana nadmiarem kortyzolu. Stan ten może być zależny bądź nie od ACTH. W pierwszym przypadku jest następstwem nadmiernego wydzielania ACTH przez gruczolak przysadki mózgowej lub wynikiem ektopowego wydzielania kortykotropiny przez guzy znajdujące się poza centralnym układem nerwowym. W 18% hiperkortyzolemia jest wynikiem gruczolaka lub raka nadnercza. Na typowy obraz kliniczny hiperkortyzolemii składają się otyłość typu centralnego z charakterystyczną poduszką tłuszczową, okrągła twarz, osłabieniem głównie proksymalnych mięśni oraz ścieńczeniem skóry i szerokimi, czerwonymi rozstępami na skórze. W wieku starszym te charakterystyczne cechy kliniczne są słabiej wyrażone. Dominują zaburzenia gospodarki węglowodanowej i nadciśnienie tętnicze [10]. Z drugiej strony wiele cech klinicznych hiperkortyzolemii między innymi ścieńczała skóra, osłabienie mięśni, zaburzenia umysłowe czy osteoporoza mogą być postrzegane jako charakterystyczne

dla okresu starzenia się bądź częstych w tym wieku powikłań cukrzycy typu 2 [16]. W hiperkortyzolemii w 10-15% przypadków obserwowana jest jawna cukrzyca, a u 40-90% chorych upośledzona tolerancja glukozy [8,12]. Glikokortykosteroidy są, podobnie jak hormon wzrostu, głównymi hormonami działającymi antagonistycznie do insuliny. Mają odmienny wpływ na wątrobę, mięśnie i tkankę tłuszczową, indukując insulinooporność na poziomie postreceptorowym [17]. Prowadzą do hiperglikemii hamując zależny od insuliny wychwyt i zużycie glukozy w tkankach obwodowych, równocześnie wpływając na wzrost produkcji glukozy w wątrobie. Glikokortykosteroidy nasilają wątrobową glukoneogenezę poprzez bezpośrednią stymulację enzymów glukoneogenetycznych takich jak karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa i glukozo-6-fosfataza. Wykazują również efekt przyzwalający, ponieważ podnoszą reaktywność wątroby na działanie glukoneogenetycznych hormonów - glukagonu i epinefryny oraz zwiększają podaż substratów (aminokwasów i glicerolu) w wyniku nasilenia proteolizy w mięśniach i lipolizy w tkance tłuszczowej. Ponadto nasilają syntezę i gromadzenie glikogenu w wątrobie [6]. W efekcie wywołanej przez glikokortykosteroidy zmniejszonej wrażliwości na insulinę dochodzi do kompensacyjnej hiperinsulinemii. W wielu badaniach wykazano, że zmniejszona sekrecja insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki u pacjentów z hiperkortyzolemią w podeszłym wieku jest odpowiedzialna za rozwój poważnych zaburzeń tolerancji glukozy i pojawienie się cukrzycy w hiperkortyzolemii jest funkcją starzenia się [18,19]. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w zespole Cushinga swym obrazem klinicznym przypominają cukrzycę typu 2 a kwasica obserwowana jest bardzo rzadko. Hiperglikemia może być skutecznie leczona dietą i lekami zwiększającymi wrażliwość na insulinę oraz pochodnymi sulfonylomocznika. Jednakże zazwyczaj do uzyskania wyrównania glikemii konieczna jest insulinoterapia. Dane z piśmiennictwa wskazują, że w większości przypadków wyeliminowanie źródła hiperkortyzolemii stanowi najskuteczniejszą formę leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w hiperkortyzolemii [10,16].

### Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy (hipertyreoza) jest schorzeniem spowodowanym przez nadmierne w stosunku do zapotrzebowania tkankowego wydzielanie hormonów tarczycy przez gruczoł tarczowy. Najczęstszą przyczyną

hipertyreozy w grupie osób starszych jest wola guzkowa (choroba Plummera) lub guzek autonomiczny (choroba Goetscha), rzadziej natomiast występuje choroba Gravesa-Basedowa. Choroby tarczycy występują w wieku starszym dwa razy częściej niż w grupie osób młodych, a nadczynność tarczycy opisywana jest u 2-2,3% populacji osób starszych. Rozpoznanie zaburzeń funkcji tarczycy u osób starszych nie jest łatwe. Zaobserwowano, że typowe objawy kliniczne hipertyreozy takie jak nerwowość, nadmierna potliwość, utrata masy ciała i kołatanie serca oraz obecność wola i oftalmopatii stwierdza się u zaledwie 10-30% chorych. Natomiast najczęściej występują zaburzenia ze strony najbardziej wrażliwych narządów takich jak serce pod postacią zespołu tarczycowo-sercowego oraz centralnego układu nerwowego powodującego apatie, depresje, splątanie [7,20]. Wielu badaczy zwraca uwagę na częste współwystępowanie cukrzycy i hipertyreozy, a także na fakt, że sam nadmiar hormonów tarczycy jest czynnikiem diabetogennym. Upośledzoną tolerancję glukozy obserwuje się u do 50% pacjentów z nadczynnością tarczycy, a jawną cukrzycę u 2-3% [8]. Te zmiany w gospodarce węglowodanowej u osób z tyreotoksykozą są spowodowane przez kilka czynników. Jednym z nich jest zwiększone wchłanianie glukozy w przewodzie pokarmowym jako efekt szybszego opróżniania żołądka i nasilonego przepływu krwi w żyłce wrotnej. Kolejnym – zwiększone wytwarzanie glukozy w wątrobie w wyniku wzrostu ekspresji głównego transportera glukozy w wątrobie (GLUT-2) i wzmożonych procesów glikogenolizy oraz glukoneogenezy. Ponadto na podstawie badań z użyciem euglikemicznej klamry metabolicznej u pacjentów z hipertyreozą oraz w doświadczalnie wywołanej tyreotoksykozie stwierdzono obwodową oporność na insulinę oraz wykazano, że przyczyną hiperglikemii jest zarówno zwiększona podstawowa produkcja glukozy w wątrobie jak i zmniejszenie hamującego wpływu glukozy i insuliny na ten proces [21,22]. Hormony tarczycy aktywując układ współczulny, przyczyniają się do wzmożonej skłonności do lipolizy i ketogenezy u tych chorych. Jednocześnie, u pacjentów z cukrzycą w przebiegu nadczynności tarczycy wykazano dysfunkcję komórek  $\beta$  trzustki, obserwując osłabioną odpowiedź insuliny na glukozę i podwyższone stężenie proinsuliny na czczo i po posiłku [6]. U połowy chorych z hipertyreozą i cukrzycą do wyrównania glikemii konieczne jest zastosowanie insuliny, często w większych dawkach, ponieważ zwiększony

jest o 40% stopień degradacji insuliny. W praktyce klinicznej najwięcej problemów może sprawiać rzadkie w grupie starszych pacjentów występowanie cukrzycy i hipertyreozy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. W tych przypadkach często dochodzi do dekompenсации cukrzycy i znacznej hiperglikemii poposiłkowej. W piśmiennictwie niektórzy autorzy wskazują na konieczność prowadzenia badań starszych chorych ze świeżo wykrytą bądź niewyrównaną cukrzycą w kierunku chorób tarczycy [23,24]. Zaobserwowano bowiem, że częstość zaburzeń tolerancji glukozy u chorych z nadczynnością tarczycy wzrasta z wiekiem, co prawdopodobnie związane jest z osłabionym u ludzi starszych podstawowym i w odpowiedzi na glukozę wydzielaniem insuliny [15,25]. W wyniku skutecznego leczenia choroby podstawowej i doprowadzenia do wyrównania czynności tarczycy szybko ustępują zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

### **Guz chromochłonny**

Guz chromochłonny w 80-90% przypadków zlokalizowany jest w rdzeniu nadnerczy, a pozostałych przypadkach położonym pozanadnerczowo, np. w pęcherzu moczowym, klatce piersiowej. Najczęściej choroba rozwija się w średnim wieku, nierzadko jednak opisywana jest u starszych osób. Objawy kliniczne związane są z nadmiernym wydzielaniem katecholamin przez guz chromochłonny. Do typowych zaliczamy: nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, kołatanie serca i nadmierne pocenie się oraz bladeść skóry. Charakterystyczną cechą schorzenia jest napadowy charakter dolegliwości, chociaż guz chromochłonny może również przebiegać bezobjawowo [26,27]. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej obserwuje się u 30-75% chorych [8]. Nadmiar katecholamin, które są hormonami o antagonistycznym w stosunku do insuliny działaniu, prowadzi do insulinooporności oraz zaburzenia i opóźnienia uwalniania insuliny. Guzy chromochłonne przede wszystkim produkują adrenalinę, która w większym stopniu niż noradrenalina przyczynia się do powstania hiperglikemii. Adrenalina poprzez stymulację receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych prowadzi do zahamowania sekrecji insuliny, a pobudzając receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne przyczynia się do uwalniania glukagonu. W wątrobie adrenalina powoduje aktywację receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, przez co zwiększa głównie glikogenezę, a w mniejszym stopniu glukoneogenezę. Natomiast w tkance tłuszczowej stymuluje lipolizę przez aktywację receptorów

$\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$ -adrenergicznych, a w mięśniach pobudza glikolizę przez wpływ na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Powstałe w tych procesach mleczany, alanina i glicerol są substratami do wątrobowej glukoneogenezy. Insulinooporność wywołana przez adrenalinę znajduje się na poziomie postreceptorowym. Obraz kliniczny cukrzycy związanej z guzem chromochłonny przypomina cukrzycę typu 2, chociaż w piśmiennictwie opisywane są przypadki kwasicy ketonowej i śpiączki hiperosmolarnej [28,29]. Do osiągnięcia kontroli glikemii rzadko wymagane jest włączenie do leczenia insuliny. Przedoperacyjna blokada receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych często kontroluje nadciśnienie tętnicze, natomiast korzystny wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej opisywany jest rzadziej [30]. Operacyjne usunięcie guza chromochłonnego prowadzi do normalizacji zaburzeń metabolicznych: nadciśnienia tętniczego i cukrzycy również w grupie starszych pacjentów [31].

### **Pierwotna nadczynność przytarczyc**

Pierwotna nadczynność przytarczyc (pnp) jest schorzeniem prowadzącym do hiperkalcemii, która jest wynikiem nadmiernego wydzielania parathormonu. Przyczyną pnp jest u 80% chorych gruczolak przytarczyc, u 15% przerost przytarczyc a poniżej 1% rak przytarczyc. Częstość występowania tego schorzenia wzrasta z wiekiem. Ponad połowa wszystkich przypadków pnp dotyczy osób powyżej 65 roku życia. Przebieg kliniczny choroby u osób starszych zwykle jest łagodny. Rzadziej występują powikłania nerkowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego i kostnego, częściej natomiast obserwuje się ogólne osłabienie, łatwą męczliwość i utratę masy ciała. Cukrzycę w przebiegu pnp obserwuje się w 8% przypadków, czyli 3 razy częściej niż w ogólnej populacji [32]. Za powstanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej prawdopodobnie odpowiadają nieprawidłowości biochemiczne takie jak hiperkalcemia i/lub hipofosfatemia, które prowadzą do insulinooporności i hiperinsulinemii. Uważa się, że zmniejszenie wrażliwości na insulinę znajduje się na poziomie receptora insulinowego [33,34]. Pacjenci ze zredukowaną liczbą komórek  $\beta$ , np. po przebytych ostrym zapaleniu trzustki częściej rozwijają nietolerancję glukozy. Swoim przebiegiem klinicznym cukrzyca wynikająca z pnp przypomina cukrzycę typu 2 [35]. Na podstawie wielu obserwacji klinicznych można stwierdzić, że skuteczna paratyreoidektomia wykonana we wczesnym stadium choroby prowadzi

do obniżenia insulinooporności. Niektórzy badacze wykazali po przeprowadzeniu zabiegu usunięcia przyczynę przejście cukrzycy do łagodniejszych form zaburzeń gospodarki węglowodanowej lub całkowitą jej remisję [36].

### Hiperaldosteronizm pierwotny

Hiperaldosteronizm pierwotny jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu przez warstwę kłębkową kory nadnerczy. Conn w 1955 po raz pierwszy wykazał związek pomiędzy gruczolakiem wywodzącym się z warstwy kłębkowej kory nadnercza a nadciśnieniem tętniczym. Jednak to dr Lityński z Polski pierwszy na świecie opisał dwóch pacjentów z guzami warstwy kłębkowej nadnerczy i nadciśnieniem tętniczym. Hiperaldosteronizm pierwotny w 65-75% jest spowodowany łagodnym gruczolakiem kory nadnerczy, a w pozostałych przypadkach przerostem nadnerczy. U pacjentów tych, oprócz nadciśnienia tętniczego, hipokaliemii, występują objawy ze strony układu nerwowo-mięśniowego. Zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzycę obserwuje się u połowy chorych. Są one najprawdopodobniej wynikiem pogorszenia się wydzielania insuliny oraz zwiększonej glikogenolizy pod wpływem hipokaliemii [37]. Potwierdzeniem tej hipotezy jest osłabiona i opóźniona odpowiedź insuliny na podanie glukozy w doustnym teście obciążenia glukozą oraz jej poprawa po korekacji stężenia potasu w surowicy krwi bądź usunięciu źródła aldosteronu [38].

### Inne endokrynopatie

Nietolerancja glukozy lub jawna cukrzyca są często stwierdzane w przebiegu guzów endokrynych trzustki: somatostatinoma i glukagonoma.

- Somatostatinoma jest rzadko spotykanym guzem z komórek  $\delta$  trzustki. Obraz kliniczny jest wynikiem nadmiernego wydzielania somatostatyny. U chorych stwierdza się triadę objawów: cukrzycę, kamicy żółciową i biegunkę tłuszczową oraz obecność guza dwunastnicy. W efekcie hamowania przez somatostatynę zarówno glukagonu jak

i insuliny obserwowana u chorych hiperglikemia jest łagodna. Zazwyczaj do uzyskania wyrównania metabolicznego wystarczające jest leczenie dietą lub/ i doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Tymczasem w literaturze można znaleźć opis przypadku śpiączki ketonowej w przebiegu somatostatinoma u starszej osoby, u której operacja totalnej resekcji guza skutkowałą ustąpieniem cukrzycy [39].

- Glukagonoma to bardzo rzadko występujący guz wywodzący się z komórek  $\alpha$  wysp trzustkowych, opisany po raz pierwszy w 1942 r. Jest to zespół charakterystycznych objawów klinicznych powstałych w wyniku nadmiernego wydzielania glukagonu. U około 40% chorych stwierdza się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, a u 70% utratę masy ciała i nekrolityczny rumień pełzający [40]. Cukrzyca w przebiegu glukagonoma jest spowodowana przede wszystkim wzrostem glikogenolizy i glukoneogenezy z powodu nadmiaru glukagonu [6]. Pomimo łagodnego charakteru zaburzeń tolerancji glukozy aż 75% pacjentów do wyrównania metabolicznego wymaga zastosowania insulinoterapii.

W podsumowaniu trzeba nadmienić, że choć zaburzenia gospodarki węglowodanowej w przebiegu endokrynopatii występują często, to jednak wobec innych objawów, jakie występują przy zaburzeniach endokrynologicznych nie są wcześniej rozpoznawane. Dotyczy to zwłaszcza osób po 65 roku życia gdzie nie rzadko pierwsze objawy cukrzycy przypisywane są starości.

Adres do korespondencji:

Wiesław Grzesiuk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

Akademii Medycznej w Warszawie

ul. Banacha 1a

02-097 Warszawa

Tel. (22) 599-2871

E-mail: grzesam@amwaw.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Wild S, Roglic G, Green A. Global Prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Zdrojewski Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A, Kokot F (red). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2003; 10-15.
3. Lamberts SW, Beld AW, Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419-24.
4. The DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Study Group: Age and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-9.
5. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A (red.) *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005: 1179-215.
6. Donckier JE. Endocrine diseases and diabetes. W: Pickup JC, Williams G. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003: 27.1-27.15.
7. Greenspan SL, Neil M. Endokrynologia wieku starczego. W: Greenspan F, Gardner D (red). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Lublin: Czelej; 2004: 864-86.
8. Ganda OP. Prevalence and incidence of secondary and other types of diabetes. W: Harris MI eds. *Diabetes in America*, 2nd edition, Bethesda, Md, National Institutes of Health, 1995; 69-84.
9. Haine JE, Modawal A. Brittle Diabetes Mellitus in the Elderly. *Geriatric Times* 2002; 3: 3-4.
10. Minniti G, Esposito V, Piccirilli M. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 723-35.
11. Nabarro J. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512.
12. Biering H, Knappe G, Gerl H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca* 2000; 27(1): 27-31.
13. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(6): 532-8.
14. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1418-30.
15. Sinclair AJ. Diabetes in old age. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Publishing 2003; 67.1-67.18.
16. Uchida K, Iwasaki R, Nakano S. Non-obese Cushing's Syndrome in an Aged Woman with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Internal Medicine* 1995; 34(11): 1089-92.
17. Nestler JE, McClanahan MA. Diabetes and adrenal disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992; 6(4): 829-47.
18. Kreze A, Mikulecky M, Moravcik M. Factors influencing the development of glucose intolerance in Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 1995; 22(5): 110-2.
19. Takeda N, Yasuda K, Horiya T. Clinical investigation on the mechanism of glucose intolerance in Cushing's syndrome. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1986; 62(5): 631-48.
20. O'Donnel AM, Spaulding S. Hyperthyroidism: Systemic Effects and Differential Diagnosis. In: Falk SA. *Thyroid Diseases*. Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy. Philadelphia PA: Lippincott-Raven; 1997: 241-52.
21. Bratusch PR, Komjati M, Waldhausl WK. Glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetic patients with experimental hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1063-8.
22. Shen DC, Davidson MB, Kuo SW. Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 565-9.
23. Saitoh T, Akamine N, Sakai T. Slowly Progressive Insulin-dependent Diabetes Mellitus in an Elderly Patient with Graves Disease. *Internal Medicine* 2000; 39: 943-6.
24. Duun EH, Nygaard B, Nerup J. Thyrotoxicosis at the onset of diabetes mellitus. Report of five cases. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(29): 4327-30.
25. Zamrazil V, Nemeč J, Havelka J. Effect of Age on the Incidence of Diabetes in Patients with Impaired Thyroid Function. *Cas Lek Ces*. 1983; 122: 837-40.
26. Szmidi L, Symonides B, Poor HF. Pheochromocytoma in a 81 year old woman treated with surgery – case report. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97(2): 157-60.
27. Yamashita S, Dohi Y, Kinoshita M. Occult extraadrenal pheochromocytoma treated as diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1997; 314(4): 276-8.
28. Edelman ER, Stuenkel CA, Rutherford JD. Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med*. 1992; 59(4):423-427.
29. Gooch BR. Cushing's syndrome manifesting as pseudo-central hypothyroidism and hyperosmolar diabetic coma. *Endocr Pract* 2002; 8(2): 119-23.
30. Turnbull Dm, Johnston DG, Alberti KG. Hormonal and metabolic studies in a patient with phaeochromocytoma. *J Clin Endocrinol*



Metab 1980;51: 930-3.

31. Stenström G, Sjöström L, Smith U. Diabetes mellitus in pheochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 511-5.
32. Taylor WH, KHalleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175-80.
33. Prager R, Kovarik J, Scherthaner G. Peripheral insulin resistance in primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 1983; 32(8):800-805.
34. Prager R, Scherthaner G, Kovarik J. Primary hyperparathyroidism is associated with decreased insulin receptor binding and glucose intolerance. *Calcified Tissue International* 1984; 36(1): 253-8.
35. Kautzky-Willer A, Niederle B, Scherthaner G. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism. *Wiener klinische Wochenschrift* 1993; 105(6): 158-62.
36. Khamli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperthyroidism and benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(1): 43-8.
37. Corry D, Tuck M: The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Current Hypertension Reports* 2003; 5(2): 106-9.
38. Catena C, Lapenna R, Baroselli S. Insulin Sensitivity in Patients with Primary Aldosteronism: A Follow-Up Study. *JCEM* 2006; 91(9): 3457-63.
39. Sessa F, Arcidiaco M, Valenti L. Metastatic psammomatous somatostatioma of the pancreas causing severe ketoacidotic diabetes cured by surgery. *Endocrine Pathology* 1997; 8(4): 1046-3976.
40. Wermers RA, Fatourechi V, Wynne AG. The glucagonoma syndrome: clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 53-63.