EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*

DIABETES MELLITUS A ENDOKRINOLOGIE

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností

Aliance v diabetologii

SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 13

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS A ENDOKRINOLOGIE

maxdorf jessenius

AUTORKA

■ **Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.**, Interní klinika 2. LF a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová, DIABETES MELLITUS A ENDOKRINOLOGIE

© Jindřiška Perušičová, 2014
© Maxdorf, 2014
Illustrations © Maxdorf, 2014
Cover layout © Maxdorf, 2014
Cover photo © clairedj1 | iStockphoto.com

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 13
Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: **Ing. Veronika Pátková**
Grafické řešení, návrh obálky: **Dr. Jan Hugo**
Sazba: **Denisa Honzalová**
Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**
Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978–80–7345–400–5

„V prvních červencových dnech intenzivně dokončuji práce na této 13. knížce publikační řady Současná diabetologie, abych ji mohla věnovat mé poslední vnučce Hermíně k jejím 2. narozeninám, které oslaví 19. srpna.“

OBSAH

Obsah 8

Předmluva 11

Úvod – endokrinologie a základní pojmy 17

1 Akromegalie 21
1.1 Růstový hormon a IGF-1 21
1.2 Manifestace akromegalie 24
1.3 Diabetes mellitus a akromegalie 26
1.4 Kardiovaskulární komplikace 29
1.5 Další projevy provázející akromegalii 30
1.6 Léčba 31
1.7 Hypersekrece Růstového hormonu u DM 1. typu 32
1.8 Závěr 34

2 Cushingův syndrom 38
2.1 Úvod 38
2.2 Cushingův syndrom a metabolický syndrom 40
2.3 Cushingův syndrom a diabetes mellitus 42
2.4 Cushingův syndrom a kardiovaskulární komplikace 44
2.5 Jak přistupovat k léčbě diabetu u nemocných s Cushingovým syndromem? 47
2.6 Závěr 49

3 Feochromocytom a diabetes 55
3.1 Úvod 55
3.2 Diagnostika 58
3.3 Ketoacidóza 58
3.4 Kardiovaskulární komplikace 59
3.5 Kazuistiky 60
3.6 Závěr 62

4 Pankreatogenní diabetes 65
4.1 Pohled na pankreatogenní diabetes – dříve 65
4.2 Pohled na pankreatogenní diabetes – nyní 66
4.3 Léčba pankreatogenního diabetu 71
4.4 Co je nového v roce 2014 74
4.5 Závěr 78

5 Diabetes mellitus a štítná žláza 84
5.1 Úvod 84
5.2 DM 1. typu 84
5.3 DM 2. typu 87
5.4 Prediabetes 88
5.5 Gestační DM 90
5.6 Karcinomy 91
5.7 Hypotyreóza 93
5.8 Hypertyreóza 94
5.9 Kardiovaskulární systém 94
5.10 Agonisté GLP-1 receptoru 96
5.11 Metformin 99
5.12 Závěr 101
6 Přílohy 107
Přehled použitých zkratek 111
Medailonek autorky 113
Rejstřík 115

ÚVOD – ENDOKRINOLOGIE A ZÁKLADNÍ POJMY

Žlázy s vnitřní sekrecí: hypofýza, šišinka, štítná žláza, příštítná tělíska, brzlík, nadledviny, pankreatické ostrůvky slinivky břišní a pohlavní žlázy.

V této knížce se budeme věnovat takovým endokrinním žlázám a takovým klinickým jednotkám, které mohou významněji **ovlivňovat nemocné diabetem nebo obráceně**.

Endokrinopatie, které mohou vyvolávat / indukovat diabetes mellitus:

- **akromegalie**
- **Cushingův syndrom**
- **glukagonom**
- **feochromocytom**
- **hypertyreoidismus**
- **somatostatinom**
- **primární aldosteronismus**
- **další** (primární hyperparatyreoidismus, hyperprolaktemie, VIPom, deficit růstového hormonu)

Výskyt DM u jednotlivých endokrinopatií

Endokrinopatie	Prevalence DM
• Akromegalie	30–40 %
• Cushingův syndrom	10–15 % *prediabetes: 40–90 %*
• Glukagonom	30–35 %
• Feochromocytom	50 %
• Tyreotoxikóza	2–5 %
• Hyperaldosteronismus	50 %
• Hyperparatyreoidismus	8 %

Endokrinopatie spojené s diabetem:
- autoimunitní polyglandulární syndrom
- Addisonova choroba
- další syndromy (Wolframův syndrom / DIDMOAD – diabetes insipidus + diabetes mellitus + optická atrofie + hluchota/deafness)

Vliv diabetu na endokrinní funkce:
- ovlivnění osy RH–IGF-1 (růstový hormon–inzulinu podobný růstový faktor-1)
- funkce štítné žlázy
- funkce nadledvin
- funkce pohlavních orgánů
- ovlivnění kardiovaskulárních hormonů

Sekundární diabetes mellitus se objevuje jako následek různých hormonálních chorob (nejčastěji při poruchách hypofýzy, nadledvin nebo štítné žlázy).

Hypofýza

Hypofýza se skládá z **předního laloku** (adenohypofýza) a **zadního laloku** (neurohypofýza) a je nadřazenou endokrinní žlázou: hormony v ní produkované ovlivňují činnosti dalších žláz s vnitřní sekrecí.

Hormony předního laloku hypofýzy

Růstový / somatotropní hormon (RH) podporuje syntézu bílkovin tím, že urychluje a usnadňuje přechod aminokyselin přes cytoplasmatickou membránu. Zároveň podporuje uvolňování tukových částí z tukových tkání, a to výrazněji při zátěži organismu.

Hypofunkce hypofýzy proto vede u dětí k nanismu – zpomalení růstu a jeho předčasnému ukončení, ke kterému přispívá předčasné uzavření chrupavek.

Hyperfunkce hypofýzy naopak vede k urychlenému růstu. Záleží však na vývojovém stadiu člověka, kdy se nadměrné množství růstového hormonu objeví: pokud jde o jedince

Hormony hypofýzy – základní dělení a synonyma

Zadní lalok (neurohypofýza)
• Vasopresin (antidiuretický hormon, ADH)
• Oxytocin
Přední lalok (adenohypofýza)
Metabolické hormony
• Růstový hormon (GH; somatotropní hormon, somatotropin)
• Prolaktin (PRL)
Glandotropní hormony
• Tyreotropní hormon (TSH, tyreotropin, tyroideu stimulující hormon)
• Adrenokortikotropní hormon (ACTH, kortikotropin)
• Folikulostimulační hormon (FSH, folitropin)
• Luteinizační hormon (LH, lutropin)
• Proopiomelanokortin (POMC)
– Lipotropin*
– Endorfin*
– Enkefalin*
– Melanocyty stimulující hormon (MSH, melanotropin)*

**) uvedeny jsou jen hlavní deriváty proopiomelanokortinu*

s ještě neuzavřeným růstem, je tento růst urychlený a takto postižené osoby dosahují v dospělosti významného zvýšení své výšky (gigantismus).

Nadměrná produkce RH až v dospělosti vede ke zvětšujícím se akrálním částem těla (akromegalie).

Štítná žláza

Největší endokrinní žlázou v lidském těle je štítná žláza skládající se ze dvou laloků spojených můstkem. Často je zdůrazňováno, že jde o nejvíce prokrvenou endokrinní žlázu

člověka. Její epitelové buňky vychytávají z krve **jod**, který je nezbytný pro syntézu hormonu štítné žlázy **tyroxinu**.

Hypofunkce v dětství vede ke snížení/zpomalení tělesného i duševního vývoje (kretenismus) a hyperfunkce štítné žlázy vyvolává urychlení látkové přeměny včetně zrychlení činnosti srdce, celkového neklidu, podrážděnosti a hubnutí.

Dřeň nadledvin

V dřeni nadledvin vznikají dva hormony – **adrenalin** a **noradrenalin**.

Pankreatické (Langerhansovy) ostrůvky

Slinivka břišní obsahuje 1 až 2 miliony malých (0,5mm) ostrůvků, které produkují hormony: inzulin (B-buňky) a glukagon (A-buňky).

Nedostatek inzulinu způsobuje těžké onemocnění cukrovkou (diabetes mellitus). *Nadbytek inzulinu* jako projev *hyperfunkce* pankreatických (Langerhansových) ostrůvků je znám při nádorech této endokrinní žlázy – vede k hypoglykemiím *(i když v běžné praxi vzniká hypoglykemie spíše při předávkování inzulinu u nemocných s diabetem).*

Glukagon má opačný účinek než inzulin a jeho nadbytek vede k hyperglykemiím.

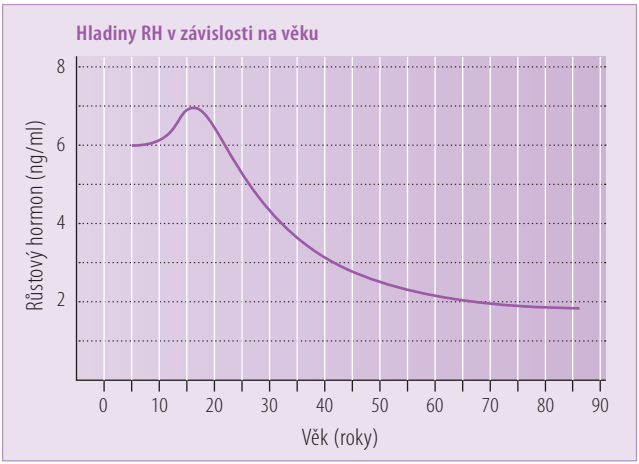
1 AKROMEGALIE

1.1 RŮSTOVÝ HORMON A IGF-1

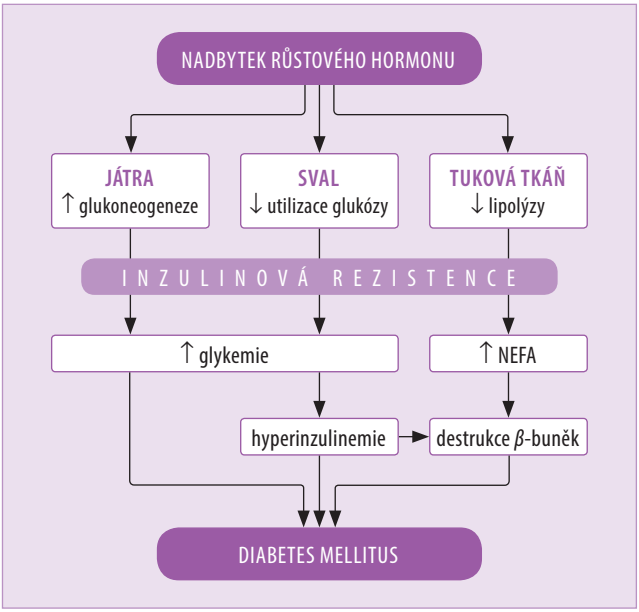
Za normálního stavu naše tělo produkuje nejvíce růstového hormonu i IGF-1 *v pubertě* (obr. 1.1). Se zvyšujícím se věkem koncentrace těchto hormonů klesá, udává se, že přibližně pokles o 10 % původní hladiny za 10 let.

IGF-1 patří k tak zvaným somatomedinům. Jde o látky, které se podílejí na *řízení růstu, metabolismu, přežívání a vyzrávání buněk.* Vznikají převážně v játrech na základě působení RH.

Příčinou akromegalie je až v 99 % případů hypersekrece RH z pituitárního adenomu, a to především při jeho dlouhodobé hypersekreci. Výjimečně je akromegalie vyvolána zvýšenou sekrecí hormonu uvolňujícího růstový hormon



Obr. 1.1 Hladiny růstového hormonu se zvyšují na začátku puberty, po dosažení maxima pak klesají, přičemž rychlost poklesu se postupně zpomaluje



Obr. 1.2 Schéma vzniku inzulinové rezistence a diabetu při akromegalii; NEFA – neesterifikované mastné kyseliny

v hypothalamickém gangliocytomu nebo z karcinoidu v plicích či slinivce břišní. Protože zvýšená sekrece RH vede k inzulinové rezistenci, lze u nediabetických osob prokázat hyperinzulinemii se zvýšenou odpovědí inzulinu na podnět glukózou.

Intolerance glukózy je klinicky u nemocných s akromegalií obdobná jako u *diabetu 2. typu* a zvýšení glykemií do diabetického pásma závisí na schopnosti B-buněk uvolňovat stále větší množství inzulinu pro překonání inzulinové rezistence.

Klasické komplikace diabetu (diabetická retinopatie) jsou u těchto nemocných také přítomné, nicméně spíše sporadicky. Abnormality v glukózovém metabolismu však přispívají

k rozvoji *hypertenze*, kterou lze prokázat až u 50 % nemocných s akromegalií.

Hyperglykemizující účinek RH může zvyšovat kontraregulační odpovědi na *akutní hypoglykemii*. RH je také součástí ochrany před prolongovanou hypoglykemií, protože jeho hyperglykemizující efekt je dlouhodobý.

Za fyziologických podmínek ovlivňuje sekrece RH krátkodobou i dlouhodobou kontrolu glykemií, a to především v noci (u mladistvých v průběhu celého období puberty).

Krátkodobé zvýšení hladiny RH během spánku v časných ranních hodinách oddaluje inzulinovou rezistenci, která se manifestuje před snídaní a může být příčinou tak zvaného *„dawn" fenoménu* (hyperglykemie nalačno).

Když se podíváme trochu do historie, možná že bude i pro vás (jako bylo pro mne) překvapením, že již *v roce1949* byla publikována přehledná práce o „sekundárním diabetu", která navazovala na tři kazuistiky nemocných s akromegalií přednesené na setkání lékařů v témže roce doktorem R. D. Lawrencem.

Z experimentálních studií bylo již tehdy lékařům známé, že:

1. centrum v hypothalamu je oblast, ze které vycházejí nervové impulzy do hypofýzy
2. hormony hypofýzy ovlivňují glykemický metabolismus

Naproti těmto vědomostem *před 65 lety* můžeme postavit současné znalosti o růstovém hormonu u nemocných s akromegalií a doporučení léčby z února 2014 [Sherlock M, Parkes MA]:

1. Akromegalie redukuje délku života, která však může být zachována úspěšnou léčbou normalizující hladiny RH a IGF-1. IGF-1 se tvoří převážně v játrech a pomáhá správnému účinku RH.
2. Výsledky studie potvrzují potenciál dostupné léčby RH/IGF-1 předcházet předčasné mortalitě nemocných. Současně studie upozorňuje na již dříve vyslovené riziko, že při podávání pouze IGF-1 je tato schopnost u nemocných s DM snížená.

1.2 MANIFESTACE AKROMEGALIE

Hyperglykemie

Řada prospektivních sledování i observačních studií se snažila zhodnotit prevalenci a incidenci diabetu u nemocných s akromegalií. Přítomnost diabetu byla většinou spojena s *aktivní formou akromegalie* a hypertenzí, i když nebyly významné rozdíly v absolutních hladinách RH a IGF-1 mezi nemocnými bez diabetu a s ním.

Můžeme si zopakovat, že

> akromegalie a gigantismus jsou choroby z nadbytečné produkce RH, nejčastěji jako následek adenomu hypofýzy.

V posledních několika letech se celosvětová incidence a prevalence těchto nemocí signifikantně *nemění:* incidence akromegalie je kolem 5 případů na milion osob a rok. Prevalence je cca 60 případů na milion obyvatel.

Klinická manifestace u každého nemocného, což platí i pro nemocné s diabetem, závisí na:

- hladině RH a IGF-1
- věku nemocných
- velikosti tumoru
- a mění se podle postižení různých tkání (akrálních, měkkých tkání, kloubů, manifestace diabetu, hypertenze i srdečního a respiračního selhání)

Podezření na akromegalii je možné potvrdit stanovením hladin RH a IGF-1 v krvi.

Jako zajímavost bych chtěla uvést příklad inzulinem zprostředkované *„pseudoakromegalie“* s akromegaloidním fenotypem, inzulinovou rezistencí, anamnézou adenomatózního střevního polypu a potlačenou hladinou IGF-1. Nemocný měl vzácný postreceptorový defekt působení inzulinu, který vedl k poruchám metabolismu, ale přitom nebyly zvýšené hladiny RH ani IGF-1. [Rodrigues TC Lugo G, Sam AH]

Diabetická ketoacidóza

Sekundární diabetes u akromegalie vzniká následkem nadprodukce RH, která vede k inzulinové rezistenci, nikoliv ke ketoacidóze.

Přesto se v literatuře objevují i doklady o tom, že se akromegalie prezentovala jako diabetická ketoacidóza. U poslední publikované kazuistiky nemocného byl záhy prokázán makroadenom, který byl po zaléčení nemocného úspěšně chirurgicky odstraněn.

V Evropském diabetologickém časopise byl v červenci 2013 publikován přehled 860 nemocných s akromegalií, kteří podstoupili chirurgický výkon hypofýzy v posledních 32 letech. Z nich bylo 9 nemocných s ketoacidózou jako první známkou manifestace akromegalie (7 mužů a 2 ženy průměrného věku 39 let). U žádného nemocného nebyla před operací diagnostikována cukrovka nebo prediabetes. Jako vysvětlení se nabízelo u 6 nemocných jejich dlouhodobé a excesivní pití sladkých nápojů. [Dosi RV, Yoshida N]

Muskuloskeletální poruchy

Endokrinní choroby mohou vést k poruchám řady systémů v organismu, včetně systému muskuloskeletálního. Radiologické vyšetření prokazuje typické změny v kostech i měkkých tkáních, které nemusejí být klinicky významné. Obdobné svalové a kostní změny lze dle autorů nacházet i při hyperkortikalismu, hypertyreóze, hypotyreóze, hyperparatyreoidismu i diabetes mellitus. [Boswell SB]

Hyperkalcemie

Hyperkalcemie u nemocných s akromegalií je spíše vzácná a jde většinou o koexistenci primárního hyperparatyreoidismu (proto se o hyperkalcemii řada článků zmiňuje). Zatímco jasná hyperkalcemie je v počátku onemocnění vzácná, má tendenci se objevovat později v průběhu onemocnění a její přímý vztah k akromegalii je stále předmětem úvah. [Manroa P]

1.3 DIABETES MELLITUS A AKROMEGALIE

Někteří autoři se více či méně úspěšně pokoušeli (a stále pokoušejí) určit frekvenci akromegalie u dospělé populace diabetiků, osob s porušenou glukózovou tolerancí i u běžné populace nediabetiků.

Autoři z Itálie sledovali 2270 pacientů s DM nebo PGT (porušenou glukózovou tolerancí) ve věku 20–70 let. Nemocní se známou pituitární chorobou byli ze sledování vyloučeni. U celého souboru byla změřena hladina IGF-1 a pokud byla zvýšená, bylo vyšetření doplněno stanovením RH a oGTT (orální glukózo-toleranční test). Sledovaní jedinci se zvýšeným IGF-1 a supresí RH prošli vyšetřením magnetické rezonance. Žádný jedinec ze souboru neměl jiné podezření z akromegalie. Šest nemocných mělo opakovaně zvýšené hodnoty IGF-1 a neadekvátně potlačené hladiny RH při oGTT.

Hypofyzální adenom byl prokázán magnetickou rezonancí u třech nemocných a u dalších dvou byl diagnostikován akromegalický fenotyp. Dva nemocní podstoupili chirurgickou léčbu s imunohistochemickým potvrzením diagnózy, ostatní nemocní byli úspěšně léčeni okreotidem LAR s výslednou normalizací IGF-1 i RH.

Vypočítaná frekvence akromegalie 3/2270 v této studii odpovídá 480 případům akromegalie na 1 milion dospělých.

Tabulka 1.1 Prevalence diabetu a poruch glukózového metabolismu u nemocných s akromegalií [Dreval AV]

Typ poruchy	Akromegalie	Běžná populace
• Normoglykemie	22 %	67 %
• Izolovaná IFG	10 %	10 %
• Izolovaná IGT	4 %	3 %
• Kombinace IFG + IGT	11 %	5 %
• Diabetes mellitus	53 %	14 %

IFG – zvýšená glykemie nalačno (impaired fasting glucose)
IGT – porušená glukózová tolerance (impaired glucose tolerance)