

## 21 Nadobličky a metabolizmus glukózy

Ivica Lazúrová

Je známe, že väčšina endokrinopatií sa prejavuje okrem iného aj poruchami glukózového metabolizmu a spôsobuje sekundárny diabetes mellitus, prípadne koexistuje s diabetom alebo metabolickým syndrómom. Niektoré endokrinopatie naopak zhoršujú alebo precipitujú hypoglykémie, ale aj hyperglykémie. Hovorí sa o tzv. glukokrinológii, t. j. vednej disciplíne, ktorá by mala riešiť vzťahy medzi endokrinným systémom a poruchami glycidového metabolizmu. Tento prehľad sa venuje ochoreniam nadobličiek a ich vzťahu k metabolizmu glukózy.

Nadobličky sú párový orgán pozostávajúci z dvoch anatomicky a funkčne odlišných častí, t. j. kôry a drene. Kôra produkuje množstvo steroidových hormónov, ktoré možno rozdeliť na glukokortikoidy, mineralokortikoidy a androgény. Prakticky všetky adrenálne hormóny ovplyvňujú metabolizmus glycidov, no najmarkantnejší účinok majú glukokortikoidy, predovšetkým ich hlavný predstaviteľ – kortizol. Hormóny drene nadobličky (adrenalín a noradrenalín) taktiež výrazným spôsobom zasahujú do metabolizmu cukrov s rizikom vývoja diabetes mellitus (DM). Možno teda povedať, že poruchy glycidového metabolizmu v zmysle inzulínovej rezistencie (IR), poruchy glukózovej tolerancie (PGT) a DM sa vyskytujú pri prakticky všetkých hyperfunkčných adrenálnych syndrómoch. Na druhej strane sklon k spontánnym hypoglykémiami sa vyskytuje a môže byť dokonca prvým prejavom hypofunkčného syndrómu kôry nadobličky.

### 21.1 Glukokortikoidy

Je známe, že glukokortikoidy (GK), najmä kortizol, pôsobia ako kontraregulačné hormóny, ktoré antagonizujú účinok inzulínu. Kortizol stimuluje glukoneogézu, syntézu a ukladanie glykogénu a inhibuje periférnu utilizáciu glukózy, čoho dôsledkom je zníženie inzulínovej senzitivity pri nadmernej tvorbe inzulínu.

#### 21.1.1 Addisonova choroba (primárny hypokortizmus, primárna adrenokortikálna insuficiencia)

Addisonova choroba je často spojená so vznikom spontánnych hypoglykémii, najmä u mladších pacientov. V štúdií Saevika et al spontánna hypoglykémia bola detekovaná približne u 10 % pacientov s včasne diagnostikovanou adrenokortikálnou insuficienciou. Autori v tejto štúdií zároveň pozorovali priamy vzťah medzi glykémiou a vekom, t. j. v dospelosti sa tento príznak u pacientov s Addisonovou chorobou vyskytoval zriedkavejšie. V ďalšej štúdií po vynechaní kortizolovej substitúcie u addisonikov dochádzalo k redukcii výdaja glukózy z pečene a zvýšenej oxidácii glukózy. To je jedna z príčin, prečo u týchto chorých bývajú prítomné hypoglykémie, a to sa prejavilo hlavne výraznou rannou únavou.

Ďalším aspektom vzťahu primárneho hypokortizmu a poruchy glukózového metabolizmu je asociácia diabetes mellitus 1. typu (DM1T) s hypokortizmom, ako prejavom polyglandulárneho autoimunitného syndrómu. Autoimunitný polyglandulárny syndróm typ 2 (APS2), nazývaný tiež ako Schmidtov, alebo Carpenterov syndróm, je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré zahŕňa cluster chorôb, ako je Addisonova choroba, autoimunitná tyreoiditída (AITD) a DM1T. DM1T je častou koexistujúcou chorobou u pacientov s hypokortizmom. V nedávnej štúdií u pacientov s APS2 najčastejšou koexistujúcou autoimunitnou endokrinopatiou bola AITD (65 %), nasledoval DM1T (18 %) a kombinácia oboch endokrinopatií (AITD + DM1T) v 10 %.

#### 21.1.2 Cushingov syndróm (hyperkortizolizmus)

Ide o súbor príznakov v dôsledku dlhodobej expozície organizmu nadmerným koncentráciám cirkulujúceho kortizolu pri jeho autonómnej nadprodukcii. Charakteristická je strata spätno-väzbovej kontroly funkcie hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej osi a vymiznutie diurnálneho rytmu kortizolu. Tento stav môže byť navodený aj iatrogénne vplyvom dlhodobej liečby glukokortikoidmi. Z hľadiska glukózového metabolizmu dôležitým znakom Cushingovho syndrómu (CS) je výrazná inzulínová rezistencia. Porucha metabolizmu glukózy je bežnou komplikáciou dlhodobej expozície organizmu nadmerným množstvom glukokortikoidov a podieľa sa na komorbiditách a kardiovaskulárnej mortalite u týchto chorých.

Vysoká prevalencia poruchy glukózového metabolizmu u pacientov s CS vyplýva z účinkov kortizolu na metabolizmus glukózy. Tieto účinky sa prejavujú najmä v pečeni, kostrovom svalstve a tukovom tkanive, ale aj v iných tkanivách a orgánoch. V pečeni GK alterujú hepatálne účinky inzulínu, čo vedie k zvýšenej glukoneogéze a zvýšenému výdaju glukózy pečenu. Zároveň indukujú selektívnu inzulínovú rezistenciu v pečeni, čo má pozitívny spätno-väzbový efekt na expresiu enzýmu 11-beta-hydroxy-steroiddehydrogenázy (11-beta HSD), ktorá mení cirkulujúci kortizon na kortizol a ďalej zvyšuje jeho metabolické účinky. GK alterujú glukózový metabolizmus aj v kostrových svaloch, v tukovom tkanive, v ktorom ovplyvňujú expresiu a sekréciu adipokínov z tukového tkaniva, taktiež poškodzujú B-bunky pankreasu, podieľajú sa na neschopnosti B-buniek zvýšiť adekvátne sekréciu inzulínu v odpovedi na inzulínovú rezistenciu. In vitro aj in vivo štúdie potvrdili, že GK porušujú aj sekréciu inzulínu aj citlivosť tkanív na inzulín. Inzulínová rezistencia, PGT a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) ako významné prejavy metabolického syndrómu sú zároveň častým príznakom hyperkortizolizmu. Hyper-

kortizolizmus, t. j. Cushingov syndróm je súčasne ochorenie s vysokou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Medzi najčastejšie metabolické komorbidity CS spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom patria nadhmotnosť, obezita, hypertenzia, porucha glukózovej tolerancie a DM2T a dyslipidémia. Ich prevalencia u chorých s manifestným CS je uvedená v tab. 21.1. PGT sa popisuje u 14–64 % pacientov s CS a DM2T u 13–47 % pacientov s týmto syndrómom.

PGT a DM2T sa obvykle u pacientov s hyperkortizolizmom vyvíja nezávisle od etiológie kortizolového excusu, pritom závažnosť hyperkortizolizmu významne koreluje s prítomnosťou inzulínovej rezistencie a DM, aj keď výsledky štúdií nie sú jednotné.

S prihliadnutím na vysokú prevalenciu PGT a DM2T u pacientov s CS sa odporúča u všetkých pacientov s hyperkortizolizmom vykonať skrining na prítomnosť poruchy glukózového metabolizmu. Orálny glukózo-tolerančný test (OGTT) sa považuje za zlatý štandard pre skrining DM2T u pacientov s CS. Hodnota glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5$  % môže byť pri tomto skriningu užitočná, avšak nie je všeobecne akceptovaná. Rôzne modely inzulínovej rezistencie, ako napr. index HOMA-IR, ale aj ďalšie, sa považujú taktiež za nápomocné na včasnú identifikáciu pacientov, no do štandardných odporúčaní sa nedostali.

Viaceri autori dokumentovali, že po úspešnej liečbe CS dochádza k zmierneniu metabolických príznakov vrátane IR a poruchy glukózového metabolizmu. V štúdií Schernthaner-Reiter et al došlo po úspešnej liečbe CS k signifikantnému zlepšeniu BMI, tlaku krvi (TK), parametrov glycidového aj lipidového metabolizmu. Prevalencia metabolického syndrómu klesla o 18 %.

Viacere štúdie z posledných rokov sa zaoberajú aj opačným vzťahom, t. j. skriningom hyperkortizolizmu u pacientov s DM2T. Nedávno publikovaná štúdia sledovala prevalenciu CS v súbore 384 pacientov s novozisteným DM2T. U všetkých chorých bol vykonaný 1 mg dexametazonový supresívny test (DST). V prípade, že kortizol po podaní dexametazonu v dávke 1 mg neklesol na hodnotu  $\leq 50$  nmol/l, bol realizovaný 2-dňový nízko dávkový DST (LDDST) a zber 24-hodinového moču na vyšetrenie kortizolu v moči (UFC). Z celého súboru pacientov až 22 % malo nedostatočnú supresiu kortizolu po 1 mg DST a 5 % suprimovalo kortizol nedostatočne aj v LDDST. Následne u týchto chorých autori zistili adenóm nadobličky v 9 prípadoch a adenóm hypofýzy

s nadprodukciou ACTH v 1 prípade. Klinický význam týchto zistení však ostáva stále neurčitý, pretože nie sú zatiaľ dostatočné dáta na realizáciu skriningu CS u všetkých pacientov s DM2T. Ďalšia štúdia zistila u chorých s DM2T subklinický hyperkortizolizmus v 2 %, pritom kortizol po 1 mg dexametazonu významne koreloval s glykémiou u týchto pacientov.

### 21.1.3 Primárny hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)

Primárny hyperaldosteronizmus (primárny aldosteronizmus, Connov syndróm) je klinický syndróm spôsobený nadprodukciou aldosterónu, ktorá sa vymyká spod kontroly renín-angiotenzínového systému (RAS). Je charakterizovaný artériovou hypertenziou a hypokaliémiou, ktorú má väčšia časť pacientov, ale nie všetci. Štúdie z posledných rokov jednoznačne deklarujú zvýšený výskyt DM2T u chorých s primárnym aldosteronizmom (PA). Napríklad v nedávno publikovanej japonskej štúdií malo až 21,6 % pacientov s PA DM, čo je významne vyššia prevalencia v porovnaní s bežnou populáciou.

Patofyziologické mechanizmy vzniku DM pri PA sú viaceré a stále nie sú celkom preskúmané a ozrejmené. V minulosti sa uvažovalo hlavne o vplyve dlhotrvajúcej hypokaliémie na funkciu B-buniek pankreasu, no nedávne štúdie uvádzajú, že aj samotný excus aldosterónu môže inhibovať sekreciu inzulínu z B-buniek, pretože hladina aldosterónu priamo významne korelovala s hladinou inzulínu a IR. Ďalším predpokladaným dôvodom vyššieho výskytu DM je aj skutočnosť, že značná časť pacientov s PA má okrem nadprodukcie aldosterónu súčasne aj autonómnu produkciu kortizolu. Niektorí autori v nedávnych publikáciách uvádzajú vyšší výskyt subklinického hyperkortizolizmu v tejto skupine pacientov a hovorí sa o tzv. **Connshingovom syndróme**.

Pre skutočnosť, že PA je rizikový z hľadiska vzniku DM, svedčí aj to, že pacienti s PA, ktorí podstúpili adenektómiu, majú signifikantne nižšie riziko vzniku DM ako tí, čo adenektómiu nepodstúpili. Vzhľadom na častot výskytu DM2T u chorých s PA teda niektorí autori odporúčajú skrining DM u všetkých pacientov s PA.

Existujú aj štúdie, ktoré problematiku vzťahu PA a DM sledovali z opačného hľadiska, t. j. sledovali výskyt PA u pacientov s DM2T. Zistilo sa, že prevalencia Connovho syndrómu v neselektovaných skupinách diabetikov je nízka, a preto skrining PA u diabetikov sa neodporúča.

### 21.1.4 Feochromocytóm

**Feochromocytóm/paraganglióm (FEO/PGL)** je zriedkavý tumor vychádzajúci z chromafinných buniek drene nadobličky (FEO), prípadne sympatikových ganglií (PGL) produkujúci katecholamíny a prejavujúci sa hypertenziou, často závažnou a rezistentnou na liečbu. Uvádza sa, že asi 15–35 % pacientov s FEO/PGL má poruchu glukózovej tolerancie, resp. DM. Je známe, že nadprodukcia katecholamínov významne ovplyvňuje metabolismus glukózy. Pri ich nadprodukcii dochádza k zníženému vychytávaniu glukózy bunkami, k zvýšenej glu-

**Tab. 21.1 | Najčastejšie metabolické prejavy Cushingovho syndrómu a ich prevalencia**

metabolický prejav CS	prevalencia
nadhmotnosť	21–48 %
obezita	32–41 %
hypertenzia	50–85 %
PGT	14–64 %
DM2T	13–47 %
dyslipidémia	12–72 %

koneogenéze a glykogenolýze. Zároveň hypersekrécia noradrenalinu a adrenalinu vedie aj k zvýšeniu inzulínovej rezistencie a k zníženiu samotnej sekrécie inzulínu. V štúdií autorov z Číny až 36 % pacientov s FEO malo DM, častejšie sa DM vyskytoval u starších osôb. Okrem veku významným rizikovým faktorom pre vznik DM u pacientov s FEO/PGL bola v tejto štúdií aj dĺžka trvania choroby, preto včasná detekcia a včasná liečba FEO môže výrazne oddialiť, resp. zabrániť vzniku DM.

Mnoho autorov dokumentovalo, že úspešná resekcia FEO zlepšila DM u väčšiny chorých, ba dokonca u viac než 50 % pacientov došlo k úplnej regresii DM. V štúdií Abe et al po úspešnej resekcii nádoru došlo u pacientov k signifikantnému poklesu glykémie, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>

a v ďalšej štúdií až 78 % pacientov po úspešnej resekcii FEO/PGL malo kompletnú regresiu DM.

## 21.2 Záver

Poruchy metabolizmu glukózy pri ochoreniach nadobličiek sú veľmi časté, častejšie sa vyskytujú pri jej hyperfunkčných syndrómoch, t. j. hyperkortizolizme, primárnom hyperaldosteronizme a taktiež aj pri feochromocytóme. Hoci zatiaľ odporúčania na skríning uvedených endokrinopatií u pacientov s DM2T nie sú, pri typickom klinickom obraze, najmä závažnej hypertenzii rezistentnej na liečbu, hypokaliémii, alebo zmenách hmotnosti a redistribúcii tuku a pod, je potrebné myslieť aj na možnosť sekundárneho DM a vykonať v spolupráci s endokrinológom príslušné vyšetrenia.