

Hypoglykemie jako symptom adrenální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus: vzácná, ale reálná situace

Ludmila Brunerová¹, Jana Urbanová¹, Jan Brož²

¹Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Opakované, obtížně vysvětlitelné, popř. těžké hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) mohou být vzácným, ale přesto reálným příznakem manifestace adrenální insuficience (AI). AI se objevuje u přibližně 0,5 % těchto pacientů, většinou několik let po vzniku diabetu, typicky ve středním věku a častěji u žen. Plošné vyšetřování pacientů trpících rekurentními, obvyklými příčinami nevysvětlitelnými hypoglykemickými epizodami na přítomnost AI se však neukázalo jako efektivní, a není tedy doporučováno. Přesto je nutné na AI jako na reálnou příčinu takových hypoglykemií u pacientů s DM1T pamatovat a prověřit u nich současnou přítomnost obvyklejších příznaků AI, kterými jsou především slabost, nechutenství, hubnutí, ortostatická hypotenze, či hyperpigmentace, případně poruchy mineralogramu (hyponatremie).

Klíčová slova: adrenální dysfunkce – diabetes mellitus – hypoglykemie

Hypoglycemia as a symptom of adrenal dysfunction in patients with diabetes mellitus: rare but real situation

Summary

Recurrent, unexplained, eventually severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) may be rarely but yet associated with the onset of adrenal insufficiency (AI), present in approximately 0.5 % of patients with T1DM, appearing usually several years after diabetes diagnosis, usually in middle age and more frequently in women. Screening for AI in patients who complained of recurrent hypoglycemia, difficult to explain by common causes, was ineffective and therefore it is not recommended. Nevertheless, the possibility of manifestation of AI in connection with above mentioned cases in patients with T1DM should be taken into consideration and usual symptoms of AI such as weakness, lack of appetite, weight loss, orthostatic hypotension, hyperpigmentation or ions disorders should be examined.

Key words: adrenal dysfunction – diabetes mellitus – hypoglycemia

Úvod

Adrenální insuficience (AI) je výsledkem nedostatečné funkce kůry nadledvin. Jejimi nejčastějšími příčinami u dospělých jedinců v Evropě jsou autoimunitní adrenální insuficience (zodpovídající za přibližně 80 % všech případů AI) a tuberkulóza (10–15 %); cévní, neoplastické a genetické příčiny lze nalézt u přibližně 5 % pacientů [1], nelze pominout ani AI ve spojení s léčbou kortikoidy [2–4]. Incidence AI ve vyspělých zemích se v současnosti odhaduje na 4,4–6 případů na milion obyvatel a rok, prevalence pak na 110–140 případů na milion obyvatel.

Patogeneze, klinické projevy i diagnostika AI jsou poměrně dobře známé a byly opakovaně popsány [5–7].

V chronické podobě vedle řady dalších příznaků dominují především slabost (přibližná frekvence 100 % případů), nechutenství (100 %), hubnutí (100 %), ortostatická hypotenze (90 %) a hyperpigmentace (90 %), zatímco přítomnost hypoglykemie je spíše vzácná [5–7].

Cílem článku je upozornit na hypoglykemii jako možný projev manifestace AI u pacientů s diabetem.

Adrenální insuficience a změny v metabolismu glukózy

Glukokortikoidy umožňují v době hladovění udržet glykémii v normálním rozmezí snížením vychytávání a utištění glukózy ve svalu a zvýšením produkce glukózy

játry (prostřednictvím glukogeneze a glykogenolýzy). Tyto účinky jsou zprostředkovány jednak přímou indukcí enzymů glukoneogeneze, jednak stimulací proteolýzy ve svalech a lipolýzy v tukové tkáni. Zároveň potencují metabolický účinek katecholaminů, glukagonu a růstového hormonu [8], působí tedy proti inzulinu, v důsledku čehož mají tendenci jeho produkci stimulovat. Zatímco nadbytek glukokortikoidů pak může vést cestou inzulinové resistance až k rozvoji diabetu, jejich nedostatek (mimo jiné) naopak k abnormálnímu poklesu glykemie. Hypoglykemie v důsledku AI není u nediabetiků příliš častá, ale skutečně byla v ojedinělých kazuistikách popsána [9–11]. Chihaoui et al ověřovali pomocí zaslepené kontinuální monitorace glykemie riziko hypoglykemie u pacientů s AI (bez diabetu) v průběhu ramadánu, tedy období s lačněním od východu do západu slunce, a přestože došlo k nesignifikančnímu rozdílu v počtu hypoglykemií, u 10 % subjektů byla v období lačnění hypoglykemie zachycena a také průměrná hodnota glykemie v tomto období byla signifikantně nižší v porovnání s dny bez lačnění [12].

Adrenální insuficience a diabetes mellitus

Epidemiologie

Autoimunitní forma AI (Addisonova choroba) může být asociována s dalšími autoimunitními onemocněními a vyskytovat se v rámci autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS1 a APS2). K rozvoji AI dochází přibližně u 0,5 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), obvykle ve středním věku, několik let po vzniku diabetu, častěji u žen [13–15]. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) má AI pravděpodobně prevalenci přibližně populační, jak naznačuje nesignifikanční rozdíl v prevalenci DM2T mezi pacienty s AI ve švédské studii (4,2 % u pacientů s AI vs 3,1 % v populaci) [16].

Hypoglykemie jako projev manifestace adrenální insuficience u diabetiků

Opakované hypoglykemie i těžké hypoglykemie jako příznak manifestace AI byly popsány v řadě kazuistik u dospělých i dětských pacientů s DM1T [17–24], u kterého je frekvence hypoglykemií obecně nejvyšší. V rozsáhlejší studii Likhari et al [25] zjišťovali přítomnost AI u diabetiků 1. typu s opakovanými hypoglykemiemi, u kterých nebyla nalezena jasná souvislost s obvyklými rizikovými faktory pro vznik hypoglykemie (tj. především s aplikací inzulinu, příjmem sacharidů a fyzickou aktivitou). Mezi 95 pacienty prokázali AI pomocí ACTH (synaktenového) testu pouze v jediném případě. Autoři z tohoto výsledku vyvozují, že opakované hypoglykemie, i bez obvyklých vysvětlujících příčin, jsou zřídka kdy způsobeny manifestací AI a doporučují zdrženlivost při odesílání takových pacientů k vyšetření AI.

U pacientů s DM2T jsme podobnou kazuistiku, jako jsou výše uvedené, při procházení databází nenalezli. Ve studii analyzující riziko hypoglykemie u 32 545 diabetiků 2. typu léčených inzulinem však byla AI popsána

jako zdaleka nejvíce rizikový faktor (komorbidita) pro vznik hypoglykemie, byť AI stížených pacientů bylo v souboru pouze 30 [26].

Závěr

U přibližně 0,5 % pacientů s DM1T se většinou s odstupem několika let po diagnóze diabetu objeví i AI. Snížení produkce či absence kortikoidních hormonů pak může zvýšit riziko hypoglykemie. Opakované, jinak nevysvětlitelné, popř. též těžké hypoglykemie jako manifestace AI jsou u pacientů s DM1T popsanou, avšak nepříliš často vídanou situací. Plošné testování pacientů s DM1T na AI není s ohledem na ekonomické náklady zavedeno. Efektivní není ani screening u pacientů s nevysvětlitelnými rekurentními hypoglykemiemi. Přesto je na možnost, že takové hypoglykemie mohou být projevem aktuální manifestace AI, nutné myslet, zvláště v přítomnosti dalších symptomů svědčících pro možnou AI, jakými jsou slabost, nechutenství, hubnutí, ortostatická hypotenze, či hyperpigmentace, případně poruchy mineralogramu (hyponatremie).

Literatura

1. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000321239>>.
2. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2171–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1218>>.
3. Joseph RM, Hunter AL. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(1): 133–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001>>.
4. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(6): 787.
5. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 216–226. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1)>.
6. Kršek M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci interního lékařství. *Interní Med* 2011; 13(4): 163–166.
7. Gabalec F, Čáp J. Adrenální insuficience. *Vnitř Lék* 2015; 61(10): 858–861.
8. Kuo T, McQueen A, Chen TC et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 99–126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5>.
9. Meyer G, Hackemann A, Reusch J et al. Nocturnal Hypoglycemia Identified by a Continuous Glucose Monitoring System in Patients with Primary Adrenal Insufficiency (Addison's Disease). *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(5): 386–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0158>>.
10. Petersen KS, Rushworth RL, Clifton PM et al. Recurrent nocturnal hypoglycaemia as a cause of morning fatigue in treated Addison's disease—favourable response to dietary management: a case report. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0058-6>>.
11. Diéguez Felechosa MD, Valdés Gallego N, García-Alcalde Fernández ML et al. Hypoglycemia as a manifestation of iatrogenic adrenal insufficiency due to topical steroids. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(9): e21–e22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.01.005>>.
12. Chihaoui M, Grira W, Bettaieb J et al. The risk for hypoglycemia during Ramadan fasting in patients with adrenal insufficiency. *Nutri-*

tion 2018; 45: 99–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.07.014>>.

13. Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1210–1217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1679>>.

14. Betterle C, Zanette F, Pedini B et al. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 1984; 26(6): 431–436.

15. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(20): 2068–2079. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra030158>>.

16. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P et al. Clinical and Immunological Characteristics of Autoimmune Addison Disease: A Nationwide Swedish Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 379–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2522>>.

17. Hardy KJ, Burge MR, Boyle PJ et al. A treatable cause of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 722–724.

18. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1998; 132(5): 882–884.

19. Passanisi S, Timpanaro T, Lo Presti D et al. Recurrent hypoglycaemia in type-1 diabetes mellitus may unravel the association with Addison's disease: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-634>>.

20. Armstrong L, Bell PM. Addison's disease presenting as reduced insulin requirement in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996; 312(7046): 1601–1602.

21. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2000; 76(894): 230–232.

22. Thomas JB, Petrovsky N, Ambler GR. Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(4): 207–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-543X.2004.00056.x>>.

23. Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K et al. Severe hypoglycaemia and type1 diabetes with isolated ACTH deficiency. *Diabetes Care* 1995; 18(12): 1621–1622.

24. Schroter W, Arends J, Runte L et al. Hypoglycemia with loss of consciousness during insulin therapy as an initial symptom of Addison's disease. Report of 2 cases. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110(21): 840–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1068915>>.

25. Likhari T, Magzoub S, Griffiths MJ et al. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2007; 83(980): 420–421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2007.058321>>.

26. Kostev K, Dippel F, Rathmann W. Predictors of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes patients in primary care: A retrospective database analysis. *Prim Care Diabetes* 2014; 8(2): 127–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2013.10.001>>.

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

✉ brunerova@seznam.cz

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019