Diferenciální diagnóza: „primární“ nebo sekundární diabetes aneb má význam u pacientů s diabetes mellitus 2. typu skrínovat Cushingův syndrom?

Karolína Melicharová¹, Ludmila Brunerová², Jana Urbanová², Jan Brož¹

¹Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

²Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Cushingův syndrom (CS) je nepříliš časté onemocnění s přibližnou populační prevalencí 40 pacientů/1 milion obyvatel. Prevalence CS je však pravděpodobně vyšší mezi pacienty s diabetes mellitus (DM). U pacientů s DM randomizovanými do studií z ambulantních provozů, u nichž lze předpokládat lepší kontrolu diabetu a nižší výskyt komplikací, byl subklinický CS potvrzen u 0–2,9%. U pacientů, kteří byli v době randomizace hospitalizováni, se CS vyskytoval v 2–9,4%. Na základě dostupných dat není v tuto chvíli plošný skrínink CS u pacientů s DM 2. typu doporučován. Přesto je třeba na CS i v jeho subklinické podobě myslet jako na možnou příčinu diabetu, a to u pacientů s hypertenzí, obezitou, mikrovaskulárními komplikacemi, dlouhodobě špatnou kompenzací onemocnění či při nutnosti neobvykle vysokých dávek inzulínu, zejména pak při kombinaci těchto faktorů. Samozřejmostí je hormonální vyšetření pacientů se zachyceným incidentalomem nadledviny.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, diabetes mellitus, skrínink, incidentalom nadledviny.

Differential diagnosis: „primary“ or secondary diabetes – should Cushing’s syndrome be routinely screened in the patients with type 2 diabetes mellitus?

Cushing’s syndrome is a rare disease with the population prevalence about 40 patients per 1 million inhabitants, the number among patients with diabetes mellitus (DM) is probably higher. The screening of CS among the DM patients showed the prevalence between 0–2.9% in the groups of outpatients and 2–2.9% among the patients admitted to the hospital at the time of randomization. The routine screening of CS among patients with type 2 DM is not recommended at the moment. Nevertheless, the possibility of CS should be taken into the account mainly in patients with hypertension, obesity, microvascular complications, bad level of metabolic control or high insulin doses, especially, if more of these features are present. A hormonal profile of patients with adrenal incidentaloma should be evaluated.

Key words: Cushing’s syndrome, diabetes mellitus, screening, adrenal incidentaloma.

Úvod

Cushingův syndrom (CS) je soubor příznaků způsobený nadbytkem glukokortikoidů v organismu. Jeho diagnostika probíhá ve dvou krocích, v prvním je třeba potvrdit endogenní hyperkortizolismus spojený s patologickou nadprodukcí kortizolu či ACTH. Existují totiž klinické situace, u kterých se může vyskytovat zvýšená hladina kortizolu bez klinických příznaků (např. stres, malnutrice, mentální anorexie ad.), ale

také stavy, při nichž krom hyperkortizolismu mohou být přítomny i některé klasické klinické projevy CS (alkoholismus, psychické poruchy jako deprese apod., těhotenství, morbidní obezita, špatně kompenzovaný diabetes mellitus). Iničiální testování Cushingova syndromu zahrnuje tyto testy: volný močový kortizol (UFC), půlnoční slinný kortizol, 1-mg dexametasonový supresí test (DST), případně dvoudenní nízkodávkový DST (2 mg/48 hodin).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., brunerova@seznam.cz

Diabetologické centrum, Interní klinika FNKV a 3. LF UK

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e3): e8–e10

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 2. 4. 2021

Při konkordantní pozitivitě dvou různých testů by se mělo přistoupit ke druhému kroku – tedy určení příčiny Cushingovy choroby. Pokud jsou výsledky ze dvou různých testů konkordantně negativní, další vyšetřování hyperkortizolismu již doporučováno není (s výjimkou suspekce na velmi vzácný cyklický Cushingův syndrom).

Při volbě vhodného testu je třeba si uvědomit, že některé současně podávané léky mohou interferovat s diagnostickými testy (např. induktory cytochromu CYP3A4, jako např. karbamazepin či pioglitazon, které urychlí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně vyšším výsledkům; nebo naopak inhibitory CYP3A4 jako fluoxetin, diltiazem, itrakonazol, které zpomalí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně nízkým výsledkům; dále léky, které zvýšením produkce cortisol-binding proteinu/CBG, typicky estrogény, mohou falešně zvýšit hladiny kortizolu; také některé léky či látky mohou zvyšovat výsledky UFC, jako např. karbamazepin, fenofibrát, některé syntetické steroidy; a konečně inhibitory 11-beta hydroxysteroidní dehydrogenázy 2, např. lékořice, mohou ovlivnit výsledek slinného kortizolu) (2).

Vzhledem k možné variabilitě nadprodukce kortizolu se doporučuje u UFC a nočního kortizolu aspoň dvě opakovaná měření. Vyšetření volného močového kortizolu (UFC) je považováno za pozitivní, pokud je jeho výsledek nad doporučenou horní hranicí konkrétního testu při ověření kompletního sběru moči a vyloučení polyurie. Při UFC se měří kortizol, který není vázán na CBG a výsledek testu tak není ovlivněn stavy či léky interferujícími s množstvím CBG. Spolehlivost UFC je nižší u pacientů se sníženou renální funkcí, může být negativní u pacientů s cyklickou chorobou či mírným CS. Půlnoční kortizol je metodou s vysokou senzitivitou a specificitou detekce hyperkortizolismu v rámci CS, neboť CS je konzistentně spojen se ztrátou diurnální variability sekrece kortizolu. Pro ambulantní provoz je ideální půlnoční slinný kortizol (normální hodnoty u zdravých osob nepřekračují hodnotu 4 nmol/l). Falešně vyšších výsledků mohou dosáhnout osoby konzumující lékořici či žvýkácké tabáky. Velkou výhodou tohoto testu je dlouhodobá stabilita vzorku při pokojové teplotě či v lednici. Při hospitalizaci se provádí stanovení sérového půlnočního kortizolu (příp. diurnální profil). 1mg DST je funkčním testem, který vychází z principu, že u pacientů s endogenním Cushingovým syndromem chybí fyziologická suprese kortizolu po podání suprafyziologické dávky glukokortikoidu. Test lze jednoduše provést v domácím prostředí (pacient užije 1 mg dexametasonu ve 23 hodin a další den kolem 8. hodiny ránní je změřen sérový kortizol). Při zvolené hranici potestového kortizolu 50 nmol/l dosáhneme vysoké senzitivity (95 %), ale nižší specificity (80 %). Někteří autoři doporučují v rámci iniciačního skríninku provádět dvoudenní nízkodávkový DST (LDDST), protože některé stavy (např. psychické poruchy, morbidní obezita, alkoholismus či diabetes) mohou být spojeny s hyperaktivací osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a testy jako UFC nejsou u těchto pacientů optimální variantou. Test se provádí podáním 0,5 mg dexametasonu po 6 hodinách po dobu 48 hodin s odběrem sérového kortizolu 3. den kolem 8. hodiny ránní (2).

Ve druhém kroku je třeba (pomocí stanovení ACTH) odlišit jednotlivé formy CS – ACTH/adrenokortikotropní hormon/-dependentní (80 %), tedy klasická Cushingova nemoc – adenom hypofýzy, či paraneoplastický CS; a ACTH-independentní (20 %), způsobený patologickou

nadprodukcí kortizolu v nadledvinách adenomem či karcinomem (1). Na základě výsledků ACTH indikujeme příslušné zobrazovací vyšetření (CT nadledvin, MR/magnetickou rezonanci mozku – hypofýzy). V případě ACTH-dependentního CS s negativním MR nálezem v oblasti hypofýzy pátráme po možné paraneoplastické produkci baterií dalších vyšetření (1, 2). Subklinický CS je definován absencí suprese v DST, přičemž typické klinické známky CS nejsou vyjádřeny (3).

K hlavním projevům CS patří centrální typ obezity, ukládání tuku do oblasti šíje (tzv. býčí šíje), měsícovitý obličej, kožní změny (především purpurové strie na bříše, stehnech, axilách a prsou) a snadno vznikající hematomy. Často se objevuje také hypertenze, diabetes mellitus (DM), osteoporóza, hirsutismus, psychické změny (např. deprese, manické epizody, psychózy, obsedantně kompulzivní chování či poruchy spánkového cyklu) a poruchy menstruace u žen. Mnoho pacientů trpí svalovou slabostí či bolestmi svalů. Pacienti s CS mají vzhledem k relativní imunosupresi zvýšené riziko infekce (1, 4).

Roční incidence CS se odhaduje na 2–3 záchyty na 1 milion obyvatel, jeho prevalence se pohybuje okolo 40 případů/1 milion obyvatel. Poměr výskytu CS u mužů a žen je přibližně 1 : 3, častěji je pozorován ve 3. a 4. dekádě života, což je dáno hlavně vyšším výskytem Cushingovy choroby (ACTH-produkující adenom hypofýzy) u žen (5).

Retrospektivní analýza dat 5367 pacientů z různých částí světa uvádí průměrnou dobu stanovení diagnózy od prvního příznaku CS 34 měsíců, nejrychleji byla diagnóza stanovena u CS ektopického původu (14 měsíců), pomaleji u adrenální lokalizace (30 měsíců) a nejpozději u lokalizace pituitární (38 měsíců) (6).

Morbidita a mortalita u pacientů s CS je spojena s výše uvedenými onemocněními, k nejčastějším příčinám smrti u pacientů s CS patří kardiovaskulární příhody, sepse a tromboembolismus (7). Subklinický CS by dle definice neměl být spojen s typickými klinickými projevy CS, ale některé práce ukazují, že i u subklinického CS je častější výskyt hypertenze, poruch glukózového metabolismu, zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a vyšší kardiovaskulární mortalita (8). V těchto případech se však nabízí otázka, zda se skutečně jedná o CS subklinický, a obvykle při přítomnosti komorbidit typických pro CS volíme u pacientů se subklinickým CS radikálnější léčbu (operaci), nikoli pouze sledování.

Sekundární diabetes při endogenním CS mezi pacienty s diabetes mellitus

Odhaduje se, že porušený metabolismus glukózy u CS se objevuje až u 70 % pacientů, prevalence DM se pohybuje mezi 20–45 %. Záchytnu mohou uniknout zejména pacienti, u nichž je testována pouze glykémie na lačno a není jim proveden orální glukózový toleranční test (9, 10). Při výše uvedené populační prevalenci CS lze odhadovat, že v naší populaci diabetiků bude pacientů se sekundárním diabetem na podkladě CS přibližně 100–200. Řada z nich však může vzhledem k podobnosti s klinickými rysy diabetu 2. typu (DM2T) uniknout pozornosti a být mylně jako DM2T klasifikována. Proto je třeba na CS myslet nejen při záchytu DM, ale v průběhu sledování registrovat případně klinické změny spojené s CS, pokud se u některého z pacientů objeví.

DM je tedy onemocnění, které by mohlo zvyšovat pravděpodobnost záchytu CS, ať již částečně, či plně klinicky vyjádřeného, nebo

CS subklinického při jeho skríninku v této populaci; text je věnován aktuálním znalostem v této oblasti.

Skrínink subklinického CS u DM 2. typu

Dosud bylo provedeno několik studií zabývajících se výskytem subklinického CS u pacientů s DM2T, jejichž výsledky jsou přehledně uspořádány zde (11), počet zařazených pacientů se pohyboval mezi 40–813. Výsledná prevalence CS se v nich pohybovala mezi 0–9,4 %. Výrazné rozdíly mezi nálezy jednotlivých studií byly způsobeny použitím různých skríninkových testů, stanovením jiné hraniční hodnoty pro diagnózu hyperkortikalismu a především odlišně nastavenými kritérii pro zařazení pacientů do studie. Zásadní pro výsledek bylo především to, zda byla studie provedena na hospitalizovaných, nebo ambulantních pacientech a jaká byla metabolická kontrola diabetu.

Mezi pacienty randomizovanými z ambulantních provozů, u nichž lze předpokládat lepší kontrolu diabetu a nižší výskyt komplikací, se nalezená prevalence CS pohybovala mezi 0–2,9 %, zatímco u pacientů, kteří byli v době randomizace hospitalizováni, bylo rozmezí prevalence 2–9,4 % (11). Nejvyšší prevalence subklinického SC (9,4 %) byla nalezena ve studii s hospitalizovanými pacienty ($n = 294$) s DM2T; zajímavé je, že relativně vysoká prevalence CS (2,1 %) byla prokázána i v kontrolní skupině hospitalizovaných nediabetiků (12). Lze tak usuzovat, že stavy vedoucí k hospitalizaci zvyšují pravděpodobnost nálezu subklinické formy CS a hospitalizovaným pacientům s DM2T by tedy měla být v tomto směru věnována přiměřená pozornost. Alternativní vysvětlení těchto nálezů může spočívat v možné přítomnosti adrenálních lézí se subklinickou nadprodukcí kortizolu, jak bude uvedeno dále.

Ilustrativní, stran vlivu špatné metabolické kompenzace DM na výtečnost skríninku, je i výsledek studie (10), která do dvou skupin rozdělila pacienty podle HbA1c (≥ 64 ($n = 250$) a ≤ 48 mmol/mol ($n = 150$)). Subklinický CS byl v hůře kompenzované skupině prokázán u 5 pacientů (2 %), v dobře kompenzované skupině nebyl nalezen žádný. Tato studie také sledovala stav pacientů s následně potvrzeným CS i několik měsíců po jeho chirurgické léčbě (pacienti s adenomem nadledviny)

či farmakoterapii (pacient s adenomem hypofýzy). U všech léčených pacientů se podařilo snížit dávku perorálních antidiabetik a inzulínu přibližně o 30–40 %, u dvou z nich došlo navíc k úplné normalizaci krevního tlaku.

Autoři se dále zabývali i analýzou přítomnosti mikrovaskulárních komplikací a výsledkem DST, kdy počet komplikací byl signifikantně vyšší ve skupině bez suprese v DST (rozdíl byl přibližně 20 %, $p = 0,007$) a s jejich počtem byla asociovaná i hladina kortizolu po 1 mg DST.

Jinou cílovou skupinu zvolili autoři studie (13), do které byli zařazeni ambulantní pacienti s DM2T, kteří nedosáhli hodnoty HbA1c ≤ 53 mmol/l do 3 měsíců od zavedení inzulínoterapie. Prevalence subklinického CS byla 0,72 %, u těchto pacientů se častěji vyskytovala hypertenze a byli léčeni vyšší dávkou inzulínu.

V souvislosti se subklinickým CS a vyšší prevalence DM je na místě zmínit oblast incidentalomů nadledvin. Studie zabývající se četností incidentalomů nadledvin, při kterých bylo použito CT vyšetření, vykazují jejich prevalenci od 0,4 do 4,5 %, která narůstá tím více, čím novější studie je (14). Poslední k tématu publikovaná práce na pacientech bez „adrenální anamnézy“, kteří podstoupili CT břicha z různých důvodů ($n = 601$), prokázala incidentalom nadledviny u 7,3 % z nich a u poloviny pacientů z této skupiny pak následně DST odhalil subklinický CS. Mezi pacienty s incidentalomem byl signifikantně vyšší podíl diabetiků (přibližně 2x) a DM byl prokázán jako nezávislý rizikový faktor subklinického CS (14).

Závěr

Na základě dostupných dat není v tuto chvíli plošný skrínink CS u pacientů s DM 2. typu doporučován. Přesto je třeba na CS i v jeho subklinické podobě myslet jako na možnou příčinu diabetu, a to zejména u pacientů s hypertenzí, obezitou, mikrovaskulárními komplikacemi, dlouhodobě špatnou metabolickou kontrolou či při nutnosti neobvykle vysokých dávek inzulínu, zejména pak při kombinaci těchto faktorů. Samozřejmostí je hormonální vyšetření pacientů se zachyceným incidentalomem nadledviny.

LITERATURA

1. Kršek M. Cushingův syndrom. 2013; Interní medicína pro praxi 2013; 15: 368–371.
2. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori, The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM 2008; 93(5): 1526–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>.
3. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. Surg Clin North Am. 2019; 99(4): 747–758.
4. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015; 386: 913–927.
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devol B, Brue T. Cushing's disease. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7: 41.
6. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(3): dgz136.
7. Javanmard P, Duan D, Geer EB. Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018; 47(2): 313–333.
8. Petramala L, Olmati F, Concistrè A, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. Endocrine. 2020;10.1007/s12020-020-02297-2. doi:10.1007/s12020-020-02297-2.
9. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. Diabetes Mellitus Secondary to Cushing's Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 284.
10. Kršek M. Poruchy metabolismu cukrů u Cushingova syndromu. Forum Diabetologikum. 2014; 3: 123–127.
11. Cansu GB, Atılgan S, Balci MK et al. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? Hormones (Athens). 2017; 16: 22–32.
12. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 837–844.
13. Gungunes A, Sahin M, Demirci T et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. Endocrine. 2014; 47: 895–900.
14. Reimondo G, Castellano E, Grosso M et al. Adrenal Incidentalomas are Tied to Increased Risk of Diabetes: Findings from a Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(4): dgz284.