

Substituce hypotyreózy a nadledvinové nedostatečnosti u diabetiků

J. Čáp

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Protože diabetes mellitus 1. typu je součástí polyglandulárního autoimunitního syndromu, není divu, že autoimunitní postižení štítné žlázy se vyskytuje asi 5krát častěji a insuficience nadledvin 4krát častěji než v běžné populaci. Manifestní hypotyreóza vede ke snížení citlivosti k inzulinu a zvýšení glukózou stimulované sekrece inzulinu a tyto změny jsou po substituci reverzibilní. I subklinická hypotyreóza ovlivňuje nároky na sekreci β buňky. Insuficience glukokortikoidů vede k výraznému zvýšení citlivosti k inzulinu a snížení endogenní produkce inzulinu a ke zvýšení oxidace glukózy. Pro substituci hypotyreózy je optimální syntetický tyroxin. Přidání T_3 do substituce nemá pravděpodobně žádný význam. Základem substituce hypokorticismu je podávání hydrokortisonu v dávkách, které nemají nepříznivý metabolický efekt. Současné preparáty nedovolují dokonale napodobit diurnální profil, ale jsou připravovány tablety s postupným uvolňováním. Substituce androgeny není považována za rutinní.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypotyreóza – nedostatečnost nadledvin – Addisonova choroba – substituce

Hypothyroidism Substitution and Adrenal Insufficiency in Diabetic Patients

Summary: As diabetes mellitus type 1 is part of the polyglandular autoimmune syndrome it is no wonder that autoimmune disorders of the thyroid are in diabetics about five times more common and adrenal insufficiency four times more common than in general population. Manifest hypothyroidism leads to the decrease in insulin sensitivity and increase of glucose stimulated insulin secretion. These changes are reversible by substitution. Even subclinical hypothyroidism increases demand on pancreatic β cell. The glucocorticoid insufficiency causes marked increase of insulin sensitivity, decrease of endogenous glucose production and increase of glucose oxidation. Synthetic thyroxine is optimal for thyroid hormones substitution. Combined substitution with triiodothyronine did not proved to have any beneficial effect. The basis of substitution in adrenal insufficiency is replacement of hydrocortisone in doses that do not have negative metabolic effects. Preparations available today do not allow imitating the nature diurnal rhythm but slow-release tablets are being tested. Androgen substitution is not routinely recommended.

Key words: diabetes mellitus – hypothyroidism – adrenal insufficiency – Addison's disease – replacement

Výskyt dalších insuficiencí u diabetu

Diabetes mellitus 1. typu může být součástí polyglandulárního autoimunitního syndromu 2. typu. Je proto dobře známo, že výskyt dalších hormonálních insuficiencí je při tomto onemocnění častější než v běžné populaci. Podle nedávné literární rešerše [1] je popisován výskyt protilátek proti dalším orgánům ve velmi širokém rozmezí v závislosti na populaci a zejména použité metodě. Interkvartilové rozmezí (25.–75. percentil) je udáváno u protilátek proti tyreoglobulinu 5,4–22,7% oproti 1,5–8,4% u kontrol. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPO) se vyskytují ve 11,3–21,2% (kontroly 2–6,8%), protilátky proti kůře nadledvin v 0,8–1,8% (kontroly 0–0,6%). Hypotyreóza je popisována

u 6–75% diabetiků 1. typu s pozitivními protilátkami oproti 25% nediabetiků. Addisonova choroba je přítomna v různých sestavách ve 3,3–40% diabetiků s pozitivitou protilátek proti kůře nadledvin.

Vliv poruchy funkce štítné žlázy a jejich substituce na metabolismus glukózy

Poruchy metabolismu glukózy jsou časté u tyreotoxikózy a T_3 zvyšuje produkci a periferní utilizaci glukózy [2]. Manifestní hypotyreóza vede ke snížení citlivosti k inzulinu a zvýšení glukózou stimulované sekrece inzulinu. Bazální hladiny inzulinu jsou sniženy v důsledku snížení endogenní produkce glukózy [3]. Tyto změny jsou alespoň z větší části reverzibilní po substituci tyroxinem [4,5]. Není vyloučeno,

že část pozorovaných změn může být způsobena nepřímo, ovlivněním jiných kontraregulačních hormonů, zejména kortisolu a glukagonu [3,4], podílet se může i zvýšená hladina neesterifikovaných mastných kyselin [3].

Méně jasné je, zda homeostázu glukózy ovlivňuje i subklinická hypotyreóza. V některých sestavách změny pozorovány nebyly [6]. V letošní práci však popisuje Handisurya et al [3] i u subklinické hypotyreózy snížení citlivosti k inzulinu (měřenou hyperinzu linemickým euglykemickým zámekem). Substituce vedla k úpravě inzulinové rezistence jen u hypotyreózy manifestní. U subklinické i manifestní hypotyreózy však vedla substituce ke snížení glukózou indukované sekrece inzulinu, a to více, než by odpovídalo zvýšení periferní citlivosti k inzulinu. Přitom gly-

kemie i plocha pod křivkou oGTT zůstala stejná. Kompenzace i subklinické hypotyreózy tak může vést ke snížení nároků na β buňku pankreatu [3].

Vliv poruchy funkce nadledvin a její substituce na metabolismus glukózy

Insuficience glukokortikoidů vede k výraznému zvýšení citlivosti k inzulinu a snížení endogenní produkce glukózy a ke zvýšení oxidace glukózy. Po krátkodobém vysazení substituce hydrokortisonem bylo zaznamenáno zvýšení hodnoty M při euglykemickém clampu o 70 %, endogenní produkce glukózy byla snížena na polovinu a oxidace glukózy se zvýšila o více než 50 % [7]. Tyto změny mohou vést k hypoglykemii.

Substituce hypotyreózy

Historicky byla substituce hormonů štítné žlázy zajištěna přípravky sušené zvířecí štítné žlázy. Ty obsahovaly nejen tyroxin, ale také trijodtyronin a další jodované substance. Již asi 2 desetiletí jsou i v naší zemi nahrazeny čistými, synteticky připravenými hormony štítné žlázy. Standardem se stala substituce čistým tyroxinem. Jeho vstřebávání závisí na příjmu potravy a je důležité, aby nemocní užívali lék nalačno, půl hodiny před snídaní.

Před určitým časem byla diskutována otázka, zda lze podáváním čistého tyroxinu zajistit dokonalou substituci, když normální štítná žláza produkuje i určité množství (asi 6 μ g) trijodtyroninu. Nadto v experimentu u krys bylo normálních hladin T_3 a T_4 ve tkáních docíleno jen po kombinované substituci [8]. V roce 1999 se objevila v prestižním časopise práce dokazující, že po přidání T_3 do substituce došlo ke zlepšení stavu nemocných, stanoveného testy kognitivní výkonnosti, nálady a fyzické výkonnosti [9]. V dalších souborech se však tento náleznepodařilo potvrdit [10], a to ani u vybraných nemocných, kteří přes optimální substituci tyroxinem vykazovali obtíže podle SCL-90 [11], nespokojenost se současnou terapií [12] nebo únavu a depresi

[13]. Nedávno publikovaná metaanalýza neprokázala význam kombinované substituce [14].

Pro substituci hypotyreózy je tedy indikován čistý tyroxin. Dávka je v případě primární hypotyreózy určena hladinou TSH. Hladiny hormonů štítné žlázy nejsou pro monitorování léčby vhodné a mohou být zavádějící. Je však nutno si uvědomit, že dosažení rovnováhy trvá několik týdnů, a proto kontrolní laboratorní vyšetření je vhodné provádět nejdříve za 6 týdnů po změně dávkování.

Substituce glukokortikoidy

Hlavní glukokortikoid hydrokortison (kortisol) je secernován v cirkadiálním rytmu, který je synchronizován se slunečním dnem a normálně odráží cyklus spánku a bdění. Nejvyšší hladiny jsou ráno a stoupají 3–5 hod před probuzením a nejnižší hladiny je dosaženo okolo půlnoci. Denní produkce kortisolu je za bazálních okolností 9–11 mg/m² za den, tedy 15–19 mg u průměrného dospělého [15]. Cílem substituce je napodobit fyziologický denní profil kortisolu. To je však dosud v praxi nemožné. K substituci se u nás používá nejčastěji hydrokortison, ve světě také kortison acetát. Hydrokortison má vysokou biologickou dostupnost, rychle se vstřebává ze zažívacího traktu a má krátký poločas (v séru okolo 1,7 hod). Biologická dostupnost kortisonu (který se musí metabolizovat na hydrokortison) je asi 80 %.

Mortalita nemocných s nedostatečností nadledvin je vyšší než v běžné populaci, a to zejména kardiovaskulární, která je zvýšena na 2násobek [16]. U nemocných s diabetem bylo potom relativní riziko úmrtí ještě 1,5–2krát vyšší než u pacientů s nadledvinovou insuficiencí bez současně přítomného diabetu. Je možné, že jednou z příčin je nadměrná a nefyziologicky podávaná dávka kortikoidů. V databázi KIMS bylo pro nemocné se sekundární nadledvinovou nedostatečností prokázáno, že velikost substituční dávky hydrokortisonu koreluje s BMI, obvodem

pasu, hladinou triglyceridů a LDL-cholesterolu [17]. Při dávce 20 mg denně byly tyto hodnoty stejné jako u nemocných bez insuficience nadledvin. Za optimální denní dávku hydrokortisonu se proto nyní považuje asi 20 mg denně.

Sledování substituce je obtížné. Vylučování volného kortisolu močí má malý význam. Po podání dávky dojde totiž k překročení vazebné kapacity kortisol vázícího proteinu (CBG) se zvýšenou hladinou volného kortisolu v séru, a tudíž zvýšenému vylučování do moči. Jen nízké hladiny proto svědčí pro substituci nedostatečnou. Jedinou možností laboratorní kontroly je sérová hladina kortisolu, pro její hodnocení je však nutno brát v potaz dobu odběru, resp. čas od poslední podané dávky. Vyšetření diurnálního profilu je nepraktické, a to i při použití stanovení kortisolu ve slinách [18]. Mah et al [19] navrhli používat vypočtenou denní dávku podle hmotnosti (0,12 mg/kg) a upravit dávkování podle hladiny sérového kortisolu zjištěného 2,5–5 hod po požití ranní substituční dávky. Tento postup vedl k největšímu přiblížení fyziologické hodnotě hladiny kortisolu pod křivkou denního profilu. V jiných sestavách však korelace mezi laboratorně zjištěnými hodnotami a klinickým zhodnocením dostatečnosti substituce byla nedostatečná a autoři doporučují spolehnout se na klinický obraz [20]. Shoda panuje v tom, že fyziologickému rytmu kortisolemie se lze lépe přiblížit rozdělením denní dávky hydrokortisonu do 3 dávek [21]. Polovina množství by měla být podána ráno, a to nalačno, protože potrava snižuje a prodlužuje vstřebávání [19].

I při těchto zásadách však diurnální profil není totožný s fyziologickým. Především chybí vzestup hladiny před probuzením. Dále vzhledem ke krátkému poločasu a výbornému vstřebávání hydrokortisonu dochází k vrcholům plazmatické koncentrace po každé podané dávce. Proto nejméně 2 skupiny pracují na vývoji tablety s retardovaným uvolňováním. Jednou z nich je Phoqus Pharmaceuticals Limited

(West Malling, UK). Výsledky substituce u zdravých dobrovolníků, jejichž endogenní sekrece nadledvin byla potlačena dexametasonem, jsou slibné [22]. Při použití tablety s uvolněním za 4 hod po požití (ve 23 hod) byl medián maximální koncentrace kortisolu v 8.00 hod a byl velmi podobný fyziologickému dennímu profilu. Celková plocha pod křivkou se nelišila od fyziologického stavu. Jinou tabletu vyvíjí společnost DuoCort. Je složena z části na povrchu, která se uvolňuje okamžitě a zajišťuje maximální hladinu za 20–40 min po požití. Jádro s retardovaným uvolňováním potom vede k pomalému poklesu hladiny po dobu 12–16 hod v závislosti na dávce. Tato tableta se užívá ráno.

Substituce mineralokortikoidy

Přirozený mineralokortikoid aldosteron je obtížné syntetizovat a má velmi krátký poločas. Proto se pro substituci užívají syntetické mineralokortikoidy, v praxi 9 α -fluoro-hydrocortison (Fludrocortison®). Substituce není nutná u sekundárního hypokorticismu. U Addisonovy choroby není nutná u všech nemocných. Podílí se totiž mineralokortikoidní efekt hydrokortisonu a aktivita enzymu, který chrání mineralokortikoidní receptor před vlivem glukokortikoidů (dehydrogenáza 11 β -hydroxysteroidů typu 2) je zřejmě individuální. Dávka Fludrocortisonu se pohybuje v rozmezí 0,05–2 mg denně a je možno jej podávat v jedné denní dávce [23].

Dávkování se řídí jednak klinickými příznaky, zejména krevním tlakem ve stoje, přítomností otoků. Z laboratorních ukazatelů jsou důležité hladiny sodíku a draslíku. Citlivým ukazatelem je plazmatická reninová aktivita nebo stanovení aktivního reninu. Jejich hladiny se mají udržovat při horním pásmu normy, protože normalizace je spojena s rizikem hypokalemie [24]. Hladina atriálního natriuretického faktoru je citlivým ukazatelem plazmatického objemu, zvláště citlivým k předávkování mineralokortikoidy [25].

Zvláštní pozornost vyžadují nemocní s nedostatečností nadledvin, u nichž se vyvine arteriální hypertenze. Na prvním místě je nutno vyloučit předávkování mineralokortikoidů měřením hladiny reninu. Pokud toto bylo vyloučeno, je indikována terapie hypertenze, samozřejmě s vyloučením antagonistů aldosteronu [23].

Substituce androgenů

Zdravé nadledviny kvantitativně produkují dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfát nejvíce ze všech steroidů (20–30 mg denně). Výsledky substituce DHEA v dávce 25–50 mg jsou rozporné. Arlt et al popsali zlepšení celkového pocitu zdraví, deprese a anxiety u žen s Addisonovou chorobou, ale byl pozorován negativní placebový efekt, což zpochybňuje kvalitu zaslpení. V jiné práci došlo ke zlepšení nálady a únavnosti, nebyly však ovlivněny sexuální funkce [26]. V dalším bylo zjištěno zlepšení sexuálních funkcí, ale nezměnila se naopak kvalita života [27], v některých souborech nebyly pozorovány změny žádné [28]. Proto substituce DHEA není rutinně doporučována. Na druhou stranu bylo u nemocných s Addisonovou chorobou popsáno zlepšení citlivosti k inzulinu po 12 týdnů trvající substituci 50 mg DHEA [29].

Nedávno byla publikována kontrolovaná studie fyziologické substituce testosteronem (300 μ g denně v náplasti) u hypopituitárních žen s těžkou nedostatečností androgenů, popisující příznivé účinky na kostní hmotu, tělesné složení a psychologické testy [30] bez nepříznivého vlivu na kardiovaskulární rizikové faktory [31]. Protože však není dostatek dlouhodobých zkušeností, mezinárodní guidelines substituci androgeny u žen nedoporučují [32].

Podpořeno projektem „Výzkumné záměry“ MSM 0021620820.

Literatura

1. de Graaff LC, Smit JW, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Net J Med* 2007; 65: 235–247.

2. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S225–S239.

3. Handisurya A, Pacini G, Tura A et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 963–969.

4. Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 715–720.

5. Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 7–15.

6. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 69–73.

7. Christiansen JJ, Djurhuus CB, Gravholt CH et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3553–3559.

8. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ et al. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2490–2502.

9. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424–429.

10. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Gómez-Bueno M et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 412–424.

11. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2666–2674.

12. Walsh JP, Shiels L, Lim EM et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4543–4550.

13. Rodríguez T, Lavis VR, Meininger JC et al. Substitution of liothyronine at a 1:5 ra-

tio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 2005; 11: 223–233.

14. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2592–2599.

15. Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ et al. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1247–1252.

16. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849–4853.

17. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3954–3961.

18. Løvås K, Thorsen TE, Husebye ES. Saliva cortisol measurement: simple and reliable assessment of the glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 727–731.

19. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal in-

sufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 367–375.

20. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S et al. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 384–389.

21. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 632–637.

22. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A et al. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 130–135.

23. Løvås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 497–509.

24. Jeffcoate W. Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 151–157.

25. Cohen N, Gilbert R, Wirth A et al. Atrial natriuretic peptide and plasma renin levels in assessment of mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1411–1415.

26. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4650–4656.

27. Johannsson G, Burman P, Wirén L et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects

behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2046–2052.

28. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1112–1118.

29. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes* 2005; 54: 765–769.

30. Miller KK, Biller BM, Beauregard C et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1683–1690.

31. Miller KK, Biller BM, Schaub A et al. Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2474–2479.

32. Wierman ME, Basson R, Davis SR et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3697–3710.

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.
www.fnkh.cz
e-mail: capj@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 6. 6. 2008