

©Borgis

Anita Tarnowska¹, *Magdalena Walicka¹, Edward Franek^{1,2}

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w endokrynopatiach

Disorders of carbohydrate metabolism in endocrinopathies

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Edward Franek

²Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego,
Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

Słowa kluczowe

cukrzyca, endokrynopatie, hormony

Keywords

diabetes, endocrinopathies, hormones

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

Adres/address:

*Magdalena Walicka
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Endokrynologii i Diabetologii
CSK MSW w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel. +48 (22) 508-14-05
fax +48 (22) 508-14-00
m_walicka@wp.pl

Streszczenie

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów dość często towarzyszą różnym endokrynopatiom i mogą przybierać różne formy: od umiarkowanego stopnia nietolerancji glukozy do jawnej cukrzycy z objawową hiperglikemią. Powikłania mikronaczyniowe są rzadkie u pacjentów z cukrzycą towarzyszącą endokrynopatiom. Hiperglikemia w przebiegu zaburzeń endokrynologicznych jest najczęściej wynikiem działania nadmiaru hormonów wywierających efekt antagonistyczny w stosunku do insuliny, zmniejszających jej sekrecję lub wywołujących oba te zjawiska jednocześnie. Upośledzenie tolerancji glukozy jest zwykle umiarkowane i ustępuje po skutecznym leczeniu choroby podstawowej. Pełna normalizacja glikemii zależy od wielu czynników, m.in. od: wieku chorego, czasu trwania i stopnia nasilenia zaburzeń hormonalnych, predyspozycji genetycznej. W artykule omówiono zaburzenia gospodarki węglowodanowej występujące w przebiegu: akromegalii, zespołu Cushinga, glukagonoma, somatostatynoma, guza chromochłonnego, pierwotnej nadczynności przytarczyc, nadczynności tarczycy, pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Summary

Significant number of endocrine disorders are associated with varying degrees of glucose intolerance. The glucose imbalance occurring secondary to endocrine disorders may vary from moderate degree of glucose intolerance to overt diabetes with symptomatic hyperglycaemia. Microvascular complications are uncommon in patients with endocrine-associated diabetes. Hyperglycemia in endocrinological disorders occurs most often as a result of an excess of hormones exerting an insulin antagonistic actions, reduce the insulin secretion or cause both phenomena at the same time. Impaired glucose tolerance is usually moderate and disappears after successful treatment of the underlying disease. Full normalization of glucose metabolism depends on many parameters like the patient's age, duration and severity of hormonal imbalance, genetic predisposition. The article discusses the disorder of carbohydrate metabolism that occur in the course of acromegaly, Cushing's syndrome, glucagonoma, somatostatinoma, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, primary aldosteronism.

WSTĘP

Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się cztery podstawowe typy cukrzycy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową oraz inne specyficzne typy cukrzycy, w stosunku do których używa się często terminu „cukrzyca wtórna”, aby podkreślić znaną etiologię. Do innych specyficznych typów cukrzycy zaliczamy między innymi cukrzycę w przebiegu endokrynopatii. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobach

endokrynologicznych powstają najczęściej w wyniku działania nadmiaru hormonów wywierających efekt antagonistyczny w stosunku do insuliny (np. hormon wzrostu, glukokortykoidy, glukagon), zmniejszających jej sekrecję (np. somatostatyna) lub wywołujących oba te zjawiska jednocześnie (np. katecholaminy) (1). Najbardziej charakterystyczną cechą wtórnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest ich odwracalność. Objawy cukrzycy zwykle ustępują całkowicie lub ulegają znacznemu zmniejszeniu po wyleczeniu

zaburzeń endokrynologicznych (2-4). Pełna normalizacja glikemii zależy od wielu czynników, m.in. od: wieku chorego, czasu trwania i stopnia nasilenia zaburzeń hormonalnych, predyspozycji genetycznej (5). Należy też zauważyć, że u chorych z cukrzycą wtórną do zaburzeń endokrynologicznych zarówno powikłania mikronaczyniowe, jak i kwasica ketonowa są bardzo rzadkie (6). Wpływ hormonów na wydzielanie insuliny i metabolizm węglowodanów przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Wpływ hormonów na wydzielanie insuliny i metabolizm węglowodanów (5, 7-9)

Hormon	Sekrecja insuliny	Wątrobowa produkcja glukozy	Wychwył glukozy
Hormon wzrostu	↑	↑	↓
Kortyzol	↑	↑	↓
Tyrosyna	?	↑	↑
Aldosteron	↓	↑	↓
Parathormon	?	↑	↓
Katecholaminy	↓	↑	↓
Glukagon	↑	↑	0
Somatostatyna	↓	?	?

AKROMEHALIA

Akromegalia jest chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1). U ponad 95% pacjentów za nadprodukcję GH odpowiada gruczolak przysadki mózgowej wywodzący się z komórek somatotropowych (10). Hormon wzrostu wywiera działanie przeciwstawne do insuliny na metabolizm glukozy i lipidów. Hipersekrecja GH prowadzi do zmniejszenia wpływu insuliny na hamowanie wątrobowej produkcji glukozy (11) oraz do zmniejszenia utylizacji glukozy poprzez hamowanie produkcji glikogenu w mięśniach szkieletowych (12). Dodatkowo hormon wzrostu nasila lipolizę w tkance tłuszczowej oraz zwiększa uwalnianie i oksydację kwasów tłuszczowych, przez co potęguje insulinooporność. Sekrecja insuliny w akromegalii jest zwiększona (13). Częstość cukrzycy u osób z akromegalią wynosi 19-56%, natomiast upośledzoną tolerancję glukozy obserwuje się u 16-46% pacjentów (14). Czynniki ryzyka wpływającymi na rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej są: wiek, duże stężenie GH, czas trwania choroby (15), a także dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego i cukrzycy (16). Należy jednak zauważyć, że niektórzy autorzy nie stwierdzali różnicy w stężeniach GH, IGF-1 czy też w czasie trwania choroby pomiędzy osobami z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz z prawidłową glikemią (17-19).

Czynnikiem sprzyjającym rozwojowi cukrzycy w przebiegu akromegalii mogą być również leki. Analogi somatostatyny (SSA) wpływają na metabolizm glukozy zarówno poprzez zmniejszanie sekrecji insuliny, jak i obniżanie stężenia GH i IGF-1 (20, 21).

U pacjentów z cukrzycą w przebiegu akromegalii rzadko występują powikłania mikronaczyniowe (22, 23), częstym problemem są natomiast (szczególnie przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym) powikłania makroangiopatyczne.

Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z akromegalią powinno być ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów z akromegalią i cukrzycą po leczeniu operacyjnym gruczolaka przysadki mózgowej całkowite wyleczenie cukrzycy obserwuje się u około 70%, natomiast u 30% utrzymuje się nieprawidłowa tolerancja glukozy (15). U pacjentów z cukrzycą, która rozwinęła się w trakcie leczenia analogami somatostatyny, dobrą opcją terapeutyczną są leki zwiększające wydzielanie insuliny lub insulina egzogenna (szczególnie długo działające analogi insuliny) (22). W leczeniu akromegalii u chorych opornych na SSA stosuje się antagonistę receptora hormonu wzrostu – pegwisomant. Lek ten poprawia insulinooporność i tolerancję glukozy (24) i wydaje się być szczególnie odpowiedni dla pacjentów odpornych na SSA ze współistniejącą cukrzycą (25).

ZESPÓŁ CUSHINGA

Zespół Cushinga spowodowany jest nadprodukcją kortyzolu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy lub stosowaniem egzogennych kortykosterydów. Nadmierne wytwarzanie kortyzolu może być pierwotne (guz kory nadnercza, obustronny rozrost kory nadnercza) lub wtórne – zależne od ACTH (nadmierna sekrecja ACTH przez gruczolaka przysadki lub ekotopowe wydzielanie przez guzy znajdujące się poza centralnym układem nerwowym). Glikokortykosteroidy podobnie jak hormon wzrostu działają antagonistycznie do insuliny. Nasilają wątrobową produkcję glukozy poprzez zwiększenie aktywności enzymów szlaku glukoneogenezy. Ponadto zwiększają wrażliwość wątroby na działanie hormonów glukoneogenezy (glukagonu i epinefryny) oraz podaż substratów (aminokwasów i glicerolu) powstających w wyniku proteolizy w mięśniach i lipolizy w tkance tłuszczowej. Nasilają również syntezę i gromadzenie glikogenu w wątrobie (5, 26). Glikokortykosteroidy upośledzają utylizację glukozy przez tkanki obwodowe poprzez zmniejszenie ekspresji transporterów glukozy i ograniczenie ich wewnątrzkomórkowej translokacji. Do rozwoju insulinooporności prowadzi też nasilenie lipolizy i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych. Na skutek zmniejszonej wrażliwości na insulinę dochodzi do kompensacyjnej hiperinsulinemii (1).

Częstość upośledzonej tolerancji glukozy w zespole Cushinga ocenia się na 60-70%, cukrzyca występuje u ok. 20-50% pacjentów (27, 28). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w hiperkortyzolemii przypominają swym obrazem klinicznym cukrzycę typu 2 i bardzo rzadko prowadzą do kwasicy ketonowej (5). Przewlekła hiperkortyzolemia powoduje otyłość centralną, prowadzi do nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz zwiększa gotowość prozakrzepową. Cechy zespołu

metabolicznego widoczne są praktycznie u każdego chorego z zespołem Cushinga (22).

W leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu hiperkortyzolemii najistotniejsze jest leczenie choroby podstawowej (np. usunięcie operacyjne mikrogruczolaka przysadki, guza nadnercza, guza neuroendokrynnego produkującego ACTH lub CRH). U pacjentów leczonych inhibitorami steroidogenezy nadnerczowej poprawa kontroli glikemii jest widoczna bardzo szybko (w okresie kilku dni lub tygodni) (29).

W objawowym leczeniu hiperglikemii zaleca się przede wszystkim insulinoterapię, choć w części przypadków wystarczają leki zwiększające insulinowrażliwość oraz pochodne sulfonylomocznika (29, 30). U pacjentów leczonych jednocześnie przyczynowo (np. przygotowywanych do operacji inhibitorami steroidogenezy nadnerczowej czy po radioterapii przysadki mózgowej) konieczna jest ścisła kontrola glikemii, ponieważ obniżenie stężenia kortyzolu zwiększa ryzyko hipoglikemii i pociąga za sobą konieczność zmniejszenia dawki leków hipoglikemizujących.

Wpływ glikokortykosteroidów (GCS) stosowanych systemowo na glikemię jest widoczny już po kilku godzinach od podania (31) i zależy od: dawki, wieku pacjenta i rodzaju stosowanego steroidu (prednizon ma silniejsze działanie diabetogenne niż hydrokortyzon, a słabsze niż deksametazon) (32). Wykazano, że nawet pojedyncza dawka prednizonu (75 mg) powoduje upośledzenie funkcji komórek beta (33). Tak więc pacjenci leczeni GCS wymagają monitorowania glikemii. Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca kontrolę glikemii po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia niezależnie od tego, czy pacjent choruje na cukrzycę (34).

W leczeniu cukrzycy wywołanej kortykoterapią stosowane są te same leki hipoglikemizujące co w cukrzycy typu 2. Jeżeli glikemia nie przekracza 300 mg/dl, w terapii można zastosować takie leki, jak: metformina, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), pochodne sulfonylomocznika (SM), agonistów GLP-1 (34). Dokonując wyboru pochodnej SM, ważne jest, aby wziąć pod uwagę zarówno częstości dawkowania GC, jak i czas jego działania. Pochodne SM o krótszym okresie półtrwania (np. gliklazyd) są bardziej odpowiednie dla pacjentów stosujących prednizon raz dziennie. Pochodne o dłuższym okresie półtrwania (np. gliklazyd MR lub glimepiryd) mogą być bardziej odpowiednie dla osób leczonych deksametazonem lub krócej działającym GCS podawanym częściej niż raz na dobę (35).

Jeżeli stężenia glukozy przekraczają 300 mg/dl, zazwyczaj potrzebna jest już insulinoterapia (przy braku przeciwwskazań łącznie z insuliną należy stosować metforminę). U osób leczonych prednizonem w jednej porannej dawce, stężenie glukozy na czczo może być prawidłowe, natomiast wyższe będą glikemie w ciągu dnia. W tej grupie chorych racjonalnym rozwiązaniem może być zastosowanie insuliny o pośrednim czasie działania (NPH) lub mieszanki insulinowej w godzinach porannych. Pacjenci przyjmujący krócej działające GC

więcej niż raz dziennie lub deksametazon mają zazwyczaj zarówno hiperglikemię na czczo, jak i w ciągu dnia. W tym przypadku, należy rozważyć podawanie insuliny dwa razy dziennie lub długo działające analogi insuliny; może być również konieczne podawanie szybko działającej insuliny okołopożytkowo. Gdy dawki GC są zmniejszane, ważne jest, aby pamiętać o modyfikacji dawki leków hipoglikemizujących w celu zapobiegania hipoglikemii (30, 35).

GLUKAGONOMA

Cukrzyca należy również do głównych objawów klinicznych guzów neuroendokrynnych wywodzących się z komórek α wysp Langerhansa produkujących glukagon. Najbardziej charakterystycznym objawem glukagonoma jest wędrujący rumień martwiczny (nekrolityczny), typową jego lokalizacją są okolice pachwin, pośladków oraz twarz. U 60-100% pacjentów obserwowana jest utrata masy ciała. Upośledzenie tolerancji węglowodanów lub cukrzyca (która ma jednak zwykle przebieg łagodny i nie prowadzi do kwasicy ketonowej) dotyczy 35-80% pacjentów, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (36, 37). Glukagon jest najsilniejszym z hormonów działających antagonistycznie do insuliny. Powoduje rozpad glikogenu w wątrobie, nasila glukoneogenezę i wyrzut glukozy z wątroby, działa też lipolitycznie. Patogeneza cukrzycy w przebiegu glukagonoma nie jest jednak w pełni poznana, gdyż stężenia glukagonu nie korelują ze stężeniami glukozy we krwi (38). Pomimo łagodnego charakteru zaburzeń tolerancji glukozy u większości pacjentów dla wyrównania metabolicznego konieczne jest stosowanie insuliny (5, 39).

SOMATOSTATYNOMA

Somatostatynoma to bardzo agresywny guz neuroendokrynni zlokalizowany najczęściej w trzustce (ok. 60% przypadków), dwunastnicy, brodawce Vatera i jelicie cienkim (40). Klasycznymi objawami somatostatynoma są: cukrzyca, biegunka (tłuszczowa) i kamica pęcherzyka żółciowego. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u większości chorych z trzustkową lokalizacją tego nowotworu i u około 1/3 osób z guzem zlokalizowanym w jelitach (41). Działanie diabetogenne somatostatyny związane jest z silnym hamowaniem wydzielania insuliny. Jednak jednocześnie hamowanie wydzielania glukagonu powoduje, że cukrzyca ma w większości przypadków przebieg łagodny i nie jest konieczne podawanie insuliny (5).

GUZ CHROMOCHŁONNY

Guzy chromochłonne (łac. *pheochromocytoma*) najczęściej wywodzą się z rdzenia nadnercza (80-90%), rzadziej z tkanek pozanadnerczowych (zwoje i sploty przedkręgowo jamy brzusznej i klatki piersiowej) (22). W 10% przypadków guzy chromochłonne są uwarunkowane genetycznie (zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A i 2B, zespół von Hippel-Lindaua, zespół Sturge'a-Webera) (42). Objawy

kliniczne *pheochromocytoma* (nadciśnienie tętnicze napadowe lub utrwalone, tachykardia, hipotonia ortostyczna, błądność powłok skórnych, nadmierna potliwość, bóle głowy) związane są z nadmiernym wydzielaniem adrenaliny i noradrenaliny, rzadziej dopaminy (43, 44). Według różnych autorów zaburzenia gospodarki węglowodanowej obserwuje się u ok. 50% (25-75%) chorych z guzem chromochłonny, cukrzyca występuje z częstością 15-48% (4, 43, 44). Do powstawania hiperglikemii w większym stopniu przyczynia się adrenalina niż noradrenalina (5). Katecholaminy zwiększają stężenie glukozy we krwi poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny, jak również poprzez hamowanie insuliny. Adrenalina (poprzez stymulację receptorów β_2) nasila wydzielanie glukagonu z komórek α wysp trzustkowych oraz nasila wątrobową glukoneogenezę i glikogenezę. W tkance tłuszczowej katecholaminy (za pośrednictwem receptorów β_1 , β_2 , β_3) nasilają lipolizę i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) oraz glicerolu – substratów do glukoneogenezy. Za pośrednictwem katecholamin dochodzi do nasilenia glikolizy i produkcji mleczanów w mięśniach. Zwiększenie stężenia WKT hamuje transport glukozy do komórek i nasila insulinooporność na poziomie postreceptorowym. Obraz kliniczny hiperglikemii w guzie chromochłonny przypomina cukrzycę typu 2. Dotychczas opisano jedynie pojedyncze przypadki kwasicy (45, 46). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w guzie chromochłonny są łagodne, nie wymagają podawania insuliny i ustępują po leczeniu operacyjnym guza.

PIERWOTNA NADCZYNNOSĆ PRZYTARCZYC

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest wynikiem nadmiernego wydzielania parathormonu i prowadzi do hiperkalcemii. W 80% przypadków przyczyną PNP jest gruczolak przytarczyc, w 15% przerost przytarczyc, bardzo rzadko rak przytarczyc (5). Cukrzyca w PNP dotyczy około 8% chorych, 40% ma nieprawidłową tolerancję glukozy (47). Za zaburzenia gospodarki węglowodanowej odpowiadają najpewniej nieprawidłowe stężenia wapnia (hiperkalcemia). Uważa się, że zwiększone stężenie wolnego wapnia wewnątrzkomórkowego (poprzez zaburzenie insulinozależnego transportu glukozy) zwiększa zapotrzebowanie na insulinę, tym samym nasilając insulinooporność (47). Leczenie operacyjne we wczesnej fazie choroby najczęściej przywraca prawidłowy metabolizm glukozy. U pacjentów z dłuższą trwającą hiperkalcemią paratyroidektomia powoduje stabilizację lub poprawę kontroli metabolicznej (47).

NADCZYNNOSĆ TARCZYCY

Nadczynność tarczycy jest zaburzeniem, w którym tarczyca produkuje za dużo hormonów w stosunku do potrzeb organizmu. Do najczęstszych przyczyn nadczynności tarczycy w Polsce zaliczamy wole guzkowe oraz chorobę Gravesa-Basedowa. Podwyższone stężenie hormonów tarczycy sprzyja zaburzeniom

gospodarki węglowodanowej. U około 50% pacjentów z tyreotoksykozą obserwuje się zaburzenia tolerancji glukozy, a u 2-3% jawną cukrzycę (5). Wysokie stężenia hormonów tarczycy wpływają na gospodarkę węglowodanową wielokierunkowo: pobudzając perystaltykę przewodu pokarmowego (przyspieszone opróżnienie żołądka i zwiększone wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego), nasilają glukoneogenezę i glikogenezę. Ponadto hormony tarczycy nasilają przepływ krwi przez wątrobę oraz produkcję transportera glukozy typu 2 (GLUT2). U pacjentów z jawną nadczynnością tarczycy, bez cukrzycy, obserwuje się prawidłowe lub zwiększone stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny na czczo, co sugeruje umiarkowaną insulinooporność wynikającą prawdopodobnie z wpływu tyreotoksykozy na lipolizę i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (48). W mięśniach natomiast obserwuje się zwiększony wychwyty glukozy (tyroksyna zwiększa ekspresję GLUT4) (49). Oceniając chorego z nadczynnością tarczycy pod kątem zaburzeń gospodarki węglowodanowej, należy zwrócić uwagę na glikemię popokarmową. Leczenie zależy od stopnia nasilenia hiperglikemii. U około 50% chorych z nadczynnością tarczycy i cukrzycą konieczne jest zastosowanie insuliny (5).

PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

Hiperaldosteronizm pierwotny cechuje się nadmiernym wydzielaniem aldosteronu, które jest względnie niezależne od układu renina-angiotensyna i nie podlega hamowaniu po obciążeniu sodem (50). Najczęściej jest spowodowany przez obustronny przerost kory nadnerczy (> 50% przypadków), rzadziej przez gruczolaka nadnercza wydzielającego aldosteron (30-50%), sporadycznie jest uwarunkowany genetycznie (hiperaldosteronizm rodzinny typu 1 odpowiadający na glikokortykosteroidy lub typu 2 niezależny od ACTH) lub wynika z nadmiernego wydzielania aldosteronu przez raka kory nadnercza. Nadmierne stężenie aldosteronu powoduje nadciśnienie tętnicze, hipokaliemię i u ok. 50% pacjentów zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzycę. Hipokaliemia powoduje zaburzenia wydzielania insuliny oraz upośledza obwodową utylizację glukozy (51). Leczenie antagonistami aldosteronu lub chirurgiczne usunięcie źródła nadprodukcji hormonu szybko i trwale przywraca prawidłową wrażliwość na insulinę (52).

PODSUMOWANIE

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów dość często towarzyszą endokrynopatiom, w których dochodzi do wzrostu stężenia hormonów kontregulujących w stosunku do insuliny lub upośledzających wydzielanie insuliny z komórek β trzustki. Upośledzenie tolerancji glukozy jest zwykle umiarkowane i ustępuje po skutecznym leczeniu choroby podstawowej. Leczenie cukrzycy w przebiegu endokrynopatii jest zależne od nasilenia hiperglikemii i nie odbiega od powszechnie przyjętych standardów.

PIŚMIENNICTWO

1. Malecki MT, Szopa M: Inne swoiste typy cukrzycy. [W:] Milewicz A (red.): Endokrynologia kliniczna. Tom II. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012: 65-72.
2. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Benduch M: Cukrzyca wtórna. *Med Metab* 2003; 7: 49-56.
3. Suzuki B. Diabetes secondary to endocrinopathies. *Nippon Rinsho* 1993; 54: 2709-2714.
4. Karnafel W: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z endokrynopatią. *Przew Lek* 2005; 3: 28-30.
5. Grzesiuk W, Pragacz A, Szydłarska D: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób w podeszłym wieku z chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego. *Geriatrics* 2008; 1: 45-54.
6. Ganda OP: Prevalence and incidence of secondary and other types of diabetes. [In:] Harris MI (ed.): *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, Md, National Institutes of Health 1995: 69-84.
7. Brenta G: Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? *J Thyroid Res* 2011; 2011: 152850.
8. Crudo V, Mulatero P, Monticone S: Diabetes in Hyperaldosteronism. [In:] Ghigo E, Porta M (eds.): *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders* Front Diabetes. Vol. 22. Karger, Basel 2014: 34-43.
9. Sherwin RS, Saccà L: Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. *Am J Physiol* 1984; 247(2 Pt 1): E157-165.
10. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S et al.: Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933-3951.
11. Hansen I, Tsalkian E, Beaufrere B et al.: Insulin resistance in acromegaly; defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol* 1986; 250: E269-273.
12. Bak JF, Moller N, Schmitz O: Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E736-742.
13. Krassowski J: Wczesna odpowiedź insulinowa po dożylnym obciążeniu glikozą w akromegalii. *Pol Tyg Lek* 1980; 35: 301-304.
14. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M: Risk factor for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1429-1433.
15. Nabarro JD: Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 481-512.
16. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M: Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1429-1433.
17. Stelmachowska-Banas M, Zdurowski P, Zgliczynski W: Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? *Endokrynologia Polska* 2009; 60: 20-24.
18. Rodrigues TC, Costenaro F, Fedrizzi D: Diabetes mellitus in a cohort of patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 714-719.
19. Fieffe S, Morange I, Petrossians P et al.: Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 877-884.
20. Verschoor L, Lamberts SW, Witterlinden P et al.: Glucose tolerance during long term treatment with a somatostatin analogue. *BMJ* 1986; 293: 1327-1328.
21. Colao A, Auriemma RS, Savastano S et al.: Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2907-2914.
22. Resmini E, Minuto F, Colao A et al.: Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol* 2009; 46: 85-95.
23. Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M et al.: Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: A study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 154-159.
24. Jawiarczyk A, Kałużny M, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G: Additional metabolic effects of adding GH receptor or antagonist to long-acting somatostatin analog in patient with active acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 571-576.
25. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR et al.: Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5684-5691.
26. Donckier JE: Endocrine diseases and diabetes. [In:] Pickup JC, Williams G (eds.): *Textbook of diabetes*. Blackwell Publishing, Oxford 2003: 27.1-27.15.
27. Krassowski J, Godziejewska M, Kurta J, Kasperlik-Zaluska A: Tolerancja glukozy w nadczynności kory nadnerczy analiza 100 przypadków. *Pol Arch Med Wewn* 1994; 92: 70-75.
28. Pivonello R, De Leo M, Vitale P et al.: Pathophysiology of Diabetes Mellitus in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl. 1): 77-81.
29. Munir A, Newell-Price J: Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl. 1): 82-85.
30. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. *Diabetologia Kliniczna* 2017, suplement A, 30.
31. Schneider P, Tappy L: Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 275: E806-E813.
32. Hirsch IB, Paauw DS: Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1997; 26: 631-645.
33. an Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC et al.: Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 729-735.
34. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (suppl. 1): S1-S212.
35. Liu D, Ahmet A, Ward L et al.: A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 30.
36. Soga J, Yakuwa Y: Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 312-319.
37. O'Grady HL, Conlon KC: Pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 324-332.
38. Boden G: Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 831-845.
39. Economopoulos P, Christopoulos C: Glucagonoma. *Ann Gastroenterol* 2001; 14: 99-108.
40. Mansour JC, Chen H: Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004; 120: 139-161.
41. Townsend CM Jr, Thompson JC: The clinical use of gastrointestinal hormones for alimentary tract disease. *Adv Surg* 1996; 29: 79-92.
42. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahoun A et al.: Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1223-1233.
43. Szelechowska M, Górka M, Zonenberg A: Insulinooporność w wybranych endokrynopatiach. [W:] Kinalska I (red.): *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności*. WIG-Press, Warszawa 2005: 247-257.
44. Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization and management. *Med Clin North Am* 1995; 79: 131-153.
45. Ishii C, Inoue K, Negishi K et al.: Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 31: 681-689.
46. Douma S, Petidis K, Kartali N et al.: Pheochromocytoma presenting as diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 295-296.
47. Taylor WH, Khaleeli AA: Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175-180.
48. Hage M, Zantout MS, Azar ST: Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 439463.
49. Dimitriadis GD, Raptis SA: Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: S225-S239.
50. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.3>.
51. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F et al.: Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-496.
52. Catena C, Lapenna R, Baroselli S: Insulin Sensitivity in Patients with Primary Aldosteronism: A Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3457-3463.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 25.01.2016