

lek. Lidia Kania

„Ocena osi podwzgórze – przysadka – nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii.”

“Assessment of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in patients with type 1 diabetes with hypoglycemia.”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Walicka



Zakład Kliniczno – Badawczy Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

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

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala
Klinicznego MSWiA

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

Warszawa 2021

II. STRESZCZENIE

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się bezwzględным brakiem insuliny i koniecznością jej podaży od momentu rozpoznania. Utrzymanie ścisłej kontroli glikemii jest niezbędne w celu prewencji przewlekłych powikłań choroby. Bariere w dążeniu do uzyskania właściwej kontroli glikemii stanowi jednak hipoglikemia – najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy. Ważną rolę kontrregulacyjną w odpowiedzi na hipoglikemię odgrywa kortyzol - hormon o działaniu antagonistycznym do insuliny. Jego niedobór wynikający z zaburzeń funkcjonowania osi podwzgórze – przysadka – nadnercza może objawiać się występowaniem hipoglikemii. Do chwili obecnej brak jest danych dotyczących funkcjonowania osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi epizodami hipoglikemii. Stwierdzenie choćby subklinicznych zaburzeń w zakresie wydzielania kortyzolu u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi niedocukrzeniami mogłoby pozwolić na opracowanie profilaktyki epizodów niedocukrzeń poprzez odpowiednią suplementację hormonów kory nadnerczy.

Cel

Celem pracy była ocena, czy u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami istnieją zaburzenia w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Celami dodatkowymi było: porównanie wyrównania cukrzycy w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami, ocena występowania przeciwciał nie związanych z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza charakterystycznych dla niektórych chorób autoimmunologicznych oraz określenie czy wywiad lekarski pozostaje wystarczająco czuły w wykrywaniu hipoglikemii w porównaniu z metodami obiektywnymi takimi jak ciągły pomiar glikemii oraz profile glikemii prowadzone w trakcie hospitalizacji.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 60-ciu chorych z cukrzycą typu 1 obojga płci, leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Chorzy wypełniali kwestionariusz oceniający między innymi częstość występowania hipoglikemii. W warunkach szpitalnych u wszystkich badanych przeprowadzono szczegółową ocenę kliniczną, prowadzono profile glikemii, wykonano oznaczenia: HbA1c, przeciwciał ATG, ATPO, endomysialnych, p/transglutaminazie tkankowej, stężenia kortyzolu i ACTH w godzinach porannych

i wieczornych, dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem oraz przeprowadzono test stymulacji nadnerczy syntetycznym ACTH. Po zakończonej hospitalizacji prowadzono ciągle monitorowanie glikemii (CGM) przez 5 dni.

60-osobowa grupa badana została podzielona na podgrupy wg kryterium występowania hipoglikemii, w oparciu o trzy różne metody. Pierwszy podział, na podgrupę z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparty został o wywiad lekarski. Kolejne dwa podziały, na chorych z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparto na obiektywnych metodach oceny występowania hipoglikemii: profilach glikemii prowadzonych w trakcie hospitalizacji oraz wynikach CGM. Dla każdego z podziałów porównano wyniki wyżej wymienionych badań laboratoryjnych pomiędzy podgrupą chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami. Wyniki badań oceniających oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową uzyskane w grupie badanej porównano również z wynikami grupy kontrolnej bez cukrzycy (N=30), którą wyłoniono spośród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA. Obliczono czułość i swoistość wywiadu lekarskiego w wykrywaniu hipoglikemii.

Analiza statystyczna

Porównanie zmiennych nominalnych pomiędzy grupami wykonywano za pomocą testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera. Porównanie zmiennych ilościowych wykonywano za pomocą testu t-studenta dla pomiarów niezależnych (przy spełnieniu założeń testów parametrycznych) lub testu U Manna - Whitneya (w innych przypadkach). W celu oceny siły efektu, obliczano dla zmiennych nominalnych ryzyko względne, a dla zmiennych ilościowych różnice średnich, w obu przypadkach z 95% poziomem ufności. Wszystkie przeprowadzone testy statystyczne były dwustronne oraz przyjęto dla nich poziom istotności 0,05. Czułość i swoistość testu obliczano używając standardowych wzorów.

Wyniki

U żadnego z badanych chorych z cukrzycą typu I nie stwierdzono klinicznych ani biochemicznych zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w zakresie stężeń kortyzolu i ACTH w surowicy pomiędzy chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną, a także różnic w zakresie powyższych oznaczeń hormonalnych oraz testów dynamicznych pomiędzy chorymi z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, niezależnie od przyjętego kryterium podziału.

Wyrównanie cukrzycy oceniane w oparciu o HbA1c było podobne w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie wywiadu lub ciągłego pomiaru glikemii. Stwierdzono natomiast znamienne wyższy odsetek HbA1c u chorych z nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie pomiarów szpitalnych (8,2% vs 7,4%; $p = 0,043$).

Częstość występowania przeciwciał swoistych dla niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową chorób autoimmunologicznych u chorych na cukrzycę typu 1 z epizodycznymi i nawracającymi niedocukrzeniami nie różniła się w sposób istotny.

Wywiad lekarski jako test diagnostyczny występowania nawracających hipoglikemii, w porównaniu do CGM cechował się swoistością na poziomie 91,7%, ale czułością tylko 66,7%. W porównaniu do profili glikemii prowadzonych w warunkach szpitalnych zarówno swoistość, jak i czułość wywiadu były niskie i wynosiły odpowiednio 52,17% i 59,46%.

Wnioski

1. U chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami nie stwierdza się zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Nie stwierdza się również różnicy pomiędzy tymi chorymi a pacjentami z epizodycznymi niedocukrzeniami w zakresie oznaczeń hormonalnych oceniających powyższą oś.
2. Wyrównanie cukrzycy w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami było podobne. Wyższy odsetek HbA1c u chorych z hipoglikemiami nawracającymi w warunkach szpitalnych jest najpewniej związany z zupełnie innymi warunkami funkcjonowania pacjenta w warunkach domowych niż podczas hospitalizacji.
3. Częstość występowania przeciwciał charakterystycznych dla niektórych chorób autoimmunologicznych niezwiązanych z osią podwzgórze – przysadka - nadnercza nie różni się między chorymi z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami.
4. Wywiad lekarski nie jest wystarczająco czuły w wykrywaniu hipoglikemii w porównaniu z metodami obiektywnymi, takimi jak ciągły pomiar glikemii oraz profile glikemii prowadzone w trakcie hospitalizacji.