

***Kurs***  
***Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego***

opis przypadku 5



***partner kursu:*** **MERCK**  
*(firma nie ma wpływu na zawartość merytoryczną)*

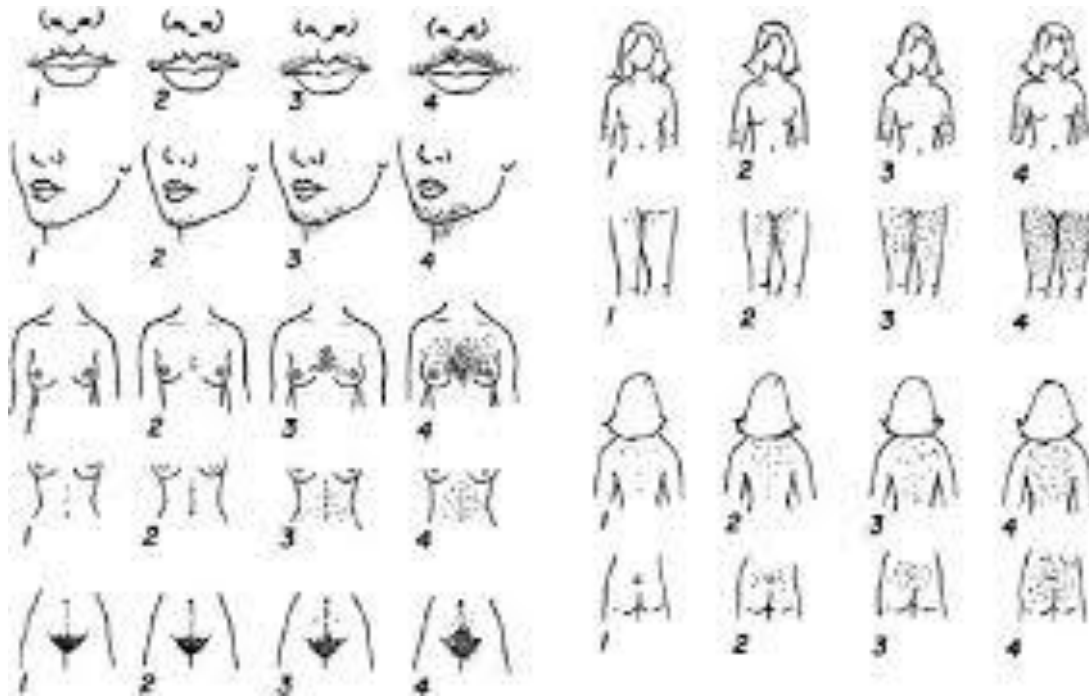
# Przypadek pacjentki z hirsutyzmem i insulinoopornością



# Pacjentka z hirsutyzmem

- Pacjentka lat 20 przyjęta do Kliniki celem diagnostyki hirsutyzmu
- W badaniu przedmiotowym hirsutyzm 8 pkt w skali Ferimanna-Gallweya (podbródek, przedramiona, podudzia)
- BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, wzrost masy ciała o 10 kg w ciągu 3 ostatnich lat
- Eumenorrhoea
- Pacjentka leczona L-tyroksyną w dawce 25 µg/dobę
- Wywiad rodzinny: DM typu II – ojciec, babcia

# Na co zwrócić uwagę w badaniu przedmiotowym?



Skala Ferimanna-Gallweya



Masa ciała



Wskaźnik talia-biodro

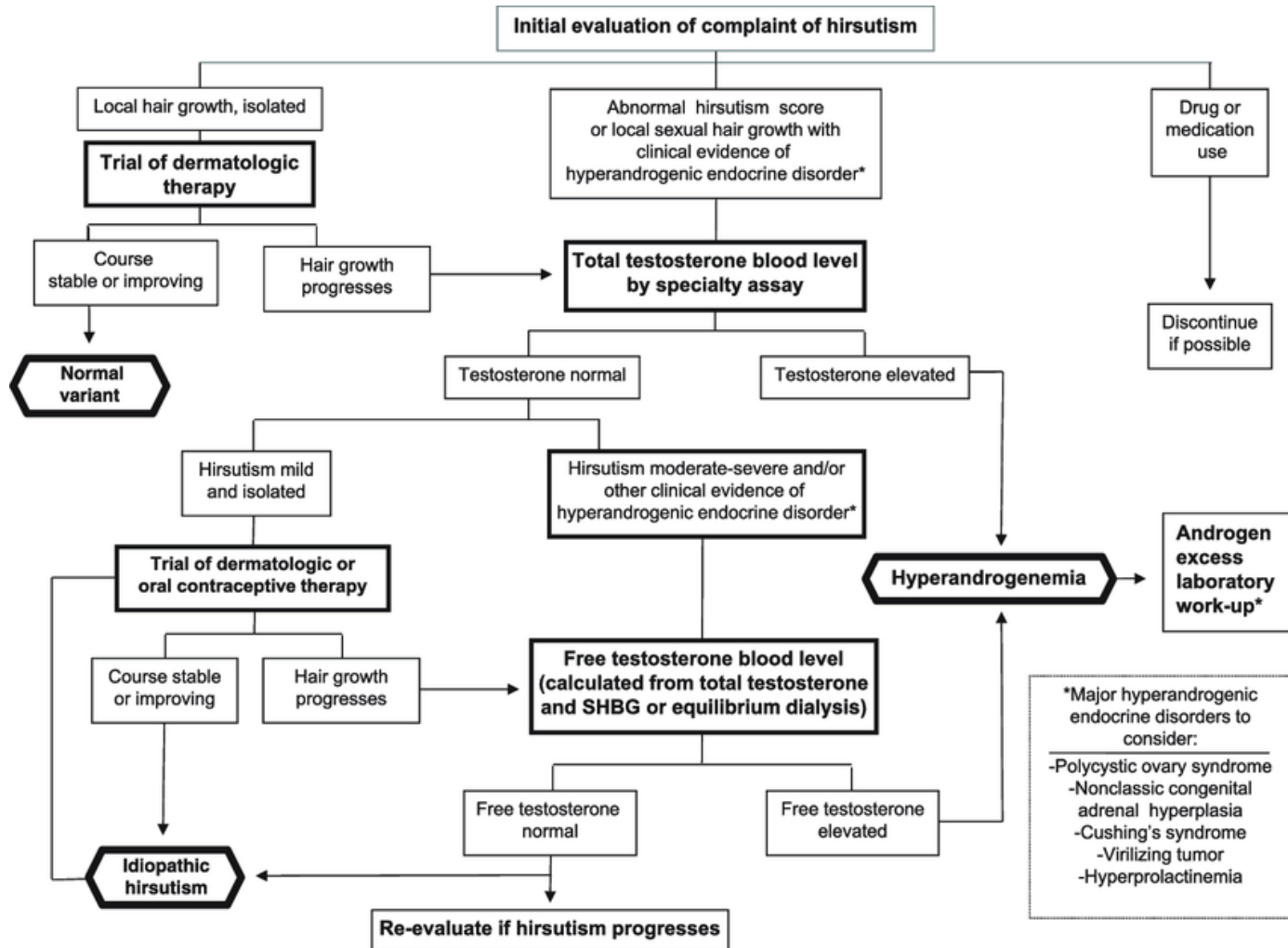


Skala Ludwiga

# Jakie badania należy wykonać?

- Oceń profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową
- Oceń czynność tarczycy – TSH, anty TPO, anty Tg
- Oceń morfologię gruczołu tarczowego - USG tarczycy
- Oceń funkcję jajników i gonadotropinową przysadki – FSH, LH, E2, T, SHBG, fT
- Oceń czynność nadnerczy – DHEA-S, 17-OH-progesteron
- Rzadziej: DHT, androstendion

# Diagnostyka hirsutyzmu (1)



*Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.*  
 Martin KA, Anderson RR,  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2018  
 Apr 1;103(4):1233-1257

## Wyniki badań biochemicznych (1)

- **TSH 1.33** (0.51 - 4.30) [ $\mu$ U/ml]
- **FT3 4.96** (3.93 - 7.70) [pmol/l]
- **FT4 17.7** (12.6 - 21.0)[pmol/l]
- **Anty-TPO 18** ( N :- 26)[IU/ml]
- **Anty-TG 13** ( N: - 64)[IU/ml]
- **Witamina 25 (OH) D 20** ng/dl (N:30-80)



## Wyniki badań biochemicznych (2) – 25 dzień cyklu

- **FSH 7.8** [mIU/ml]

(faza folikularna: 3,5- 12,0 faza owulacyjna: 4,7 -21,5 faza lutealna: 1,5 - 8,0 postmenopauza: 26,0 - 135,0)

- **LH 21.7** [mIU/ml]

(faza folikularna: 2,5-12,5/ faza owulacyjna: 14,0-95,6/ faza lutealna: 1,0-11,5/ postmenopauza: 7,5-58,5)

- **Prolaktyna 537 H** (70 - 510) [ $\mu$ IU/ml]; **ODZYSK 65%**

- **DHEA-S 278** (65 - 368) [ $\mu$ g/dl]

- **Testosteron 1.7** (0.2 - 2.9) [nmol/l]

- **Insulina 19.6** (3 - 17)[ $\mu$ U/ml]

- **Glukoza 98** mg/dl

- STOSUNEK LH/FSH około 3



# Wyniki badań biochemicznych(3)

- **Estradiol 196 [pg/ml]**

(Kobiety: faza folikularna: 12-233/faza owulacyjna: 41-398/ faza lutealna: 22-341/ po menopauzie: < 5)

- **17-OH-progesteron 4.79 [ng/mL]** – pacjentka w fazie lutealnej

(Faza folikularna: 0,2 - 1,3 Faza lutealna: 1,0 - 4,5 Po menopauzie: 0,2- 0,9)

- **Kortyzol profil**

**kortyzol 8.00** -708 nmol/l (godz. 7-10:171-536);

**kortyzol 18.00** – 138 nmol/l (godz. 6-10: 172 -497)

**Kortyzol 23.00** – 168 nmol/l

Jakie badania obrazowe warto wykonać?

# USG gruczołu tarczowego

Prawy płat : wymiary : 24 x 18 x 42 mm  
echogenność : nieco niejednorodna, nieco obniżona.  
Liczne pasma hyperechogenne.

Lewy płat : 22 x 15 x 38 mm  
echogenność : jak wyżej

Obraz sugeruje AITD

# Konsultacja ginekologiczna

USG ginekologiczne

# Morfologia nadnerczy - TK nadnerczy

- 20.11.2019 - TK - nadnerczy (bez kontrastu)

Opis badania: *Badanie KT nadnerczy wykazuje: nadnercza w położeniu anatomicznym, prawidłowej wielkości i kształtu, bez zmian guzowatych.*

*Tłuszcz okołonadnerczowy prawidłowy.*

***WNIOSKI: prawidłowy obraz nadnerczy***

# Insulinooporność – metody oceny (1)

- Podejmowano **próby opracowania prostych wskaźników insulinooporności**, które mogłyby być stosowane w codziennej praktyce lekarskiej
- Jednym z **najprostszych** do obliczenia wskaźników jest **HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment)**, który **koreluje z wynikami hiperinsulinemicznej euglikemicznej klamry metabolicznej**.

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia na czczo [mU/l]} \times \text{glikemia na czczo [mmol/l]} / 22,5$$

- Z uwagi na **pulsacyjny charakter** wydzielania insuliny **warto powtórzyć badanie 3–4 razy**

**Wartość współczynnika HOMA-IR w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0**

Natomiast za wynik, który umożliwia **rozpoznanie insulinooporności, większość autorów przyjmuje wartość 2,5**

# Insulinooporność – metody oceny (2)

- **Wskaźnik QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index):**  
oblicza się według wzoru

$$1/(\log \text{ insulinemii na czczo } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glikemii na czczo } (\text{mmol/l}))$$

Wartość  $< 0,34$  świadczy o insulinooporności

- **Wskaźnik Matsudy** wyraża się wzorem:

$$100\ 000/\text{insulinemii na czczo } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia na czczo } (\text{mg/dl}) \times \\ \text{średnia wartość glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT)} \\ \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT}$$

Wskaźnik  $< 7,3$  świadczy o insulinooporności

*Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Janiuszewska A i wsp. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. Przegląd Epidemiologiczny 2005; 59: 743–751*

# Wskaźniki insulinooporności u naszej pacjentki

- **Insulina na czczo 19.6** (3 - 17)[ $\mu$ U/ml]
- **Glukoza na czczo 98** mg/dl
  
- **HOMA-IR 4,74** (Norma < 2,5)
- **QUICKI 0,30**

Insulinooporność potwierdzona



# „Błędne” koło insulinooporności

- Insulina zwiększa działanie LH w jajniku, **sprzyjając wytwarzaniu androgenów**
- Dodatkowo, **hamowanie** przez insulinę **syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w wątrobie** zwiększa udział wolnych androgenów w surowicy
- **Nadwaga i otyłość nasila insulinooporność**, a tym samym nasila metaboliczne i wewnątrzwydzielnicze zaburzenia PCOS

Jakie leczenie powinna otrzymać nasza pacjentka?  
Jak przerwać „błędne koło” insulinooporności ?

- Kontynuacja leczenia preparatem L-tyroksyny w dotychczasowej dawce?
- Dołączenie preparatu metforminy ?
- Dołączenie preparatu mio-inozytolu?
- Suplementację witaminą D?

# Zalecenia dla pacjentki

- Stosowanie diety ubogowęglowodanowej oraz ubogolipidowej
- Regularność spożywania posiłków
- Codzienny (min. 5x w tyg) umiarkowany wysiłek fizyczny
- Długodziałający preparat metforminy 500 mg 0-0-1 tabl do kolacji przez tydzień, potem 0-0-2 tabletki
- Ponowna ocena wskaźników insulinooporności za 6-8 tygodni
- Suplementacja preparatem witaminy D – 2 x 1000 j.m./dobę (od listopada do kwietnia)

# Wpływ terapii metforminą

- Metformina jest lekiem **uwrażliwiającym na insulinę**, który **obniża poziom glukozy w surowicy** poprzez **poprawę jej wychwytu oraz zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie**
- Stosowanie metforminy było bardziej skuteczne **w przywracaniu miesiączki (55%) i owulacji (45%) u szczupłych kobiet z PCOS** w porównaniu z otyłymi pacjentkami

*Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach, Toosy S, Sodi R, J Diabetes Metab Disord. 2018 Nov 13;17(2):277-285*

# Patogeneza insulinooporności – rola endocrine disruptors

- W nawiązaniu do opublikowanych ostatnio stanowisk Towarzystwa Endokrynologicznego (Endocrine Society), Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (Pediatric Endocrine Society) oraz Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (European Society of Pediatric Endocrinology), Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) zwraca uwagę na **negatywne skutki zdrowotne spowodowane ekspozycją na związki endokrynnie czynne (EDC, endocrine disrupting chemicals)** używane w przemyśle jako składowe plastików, **opakowań żywności, leków oraz kosmetyków**.
- Postępująca urbanizacja, industrializacja i konsumpcjonizm prowadzą do **zwiększonego skażenia środowiska**, które wpływa negatywnie na organizmy żywe, w tym również na ludzkie zdrowie
- Znanych jest **ponad 800 związków**, które wykazują zdolność **zaburzenia czynności układu dokrewnego**.
- **Narastająca częstość występowania przypadków zaburzeń endokrynnych, zaburzeń rozwoju narządów płciowych, zaburzeń metabolicznych** zwraca szczególną uwagę na potencjalną rolę czynników środowiskowych.
- Stanowisko PTE zostało sprowokowane alarmującymi danymi o
- **wzroście częstości występowania: zaburzeń płodności, wnętrostwa,**
- **przedwczesnego dojrzewania płciowego dziewcząt i chłopców,**
- **nowotworów hormonozależnych, w tym raka endometrium, sutka,**
- **gruczołu krokowego, jajnika i jąder.**

*Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące związków endokrynnie czynnych (EDC)A. Rutkowska, D. Rachoń, A. Milewicz, M. Ruchała (Endokrynol Pol 2015; 66 (3): 276–285)*

## Patogeneza insulinooporności – rola endocrine disruptors (2)

- Nadwaga i otyłość stały się ogromnym problemem medycznym na świecie
- Pojawiło się wiele doniesień o roli EDC w ich patogenezie - mogą wpływać na **modulowanie procesów lipogenezy, lipolizy, adipogenezy oraz na liczbę przyjmowanych pokarmów**
- Wykazano, że **BPA również wykazuje zdolność do stymulacji odkładania lipidów w adipocytach oraz wpływa na dojrzewanie preadipcytów**
- Wydaje się, że molekularny mechanizm działania EDC **poprzez receptory PPAR** może tłumaczyć ich **negatywną rolę w patogenezie otyłości**. Ta grupa jądrowych receptorów odgrywa kluczową rolę jako czynniki transkrypcyjne regulujące różnicowanie komórek i metabolizm (węglowodanów, lipidów, białek).
- Rolę w patogenezie otyłości mogą również odgrywać również **fitoestrogeny**



Kosmetyki zapachowe



Ftalany



BPA bisfenole



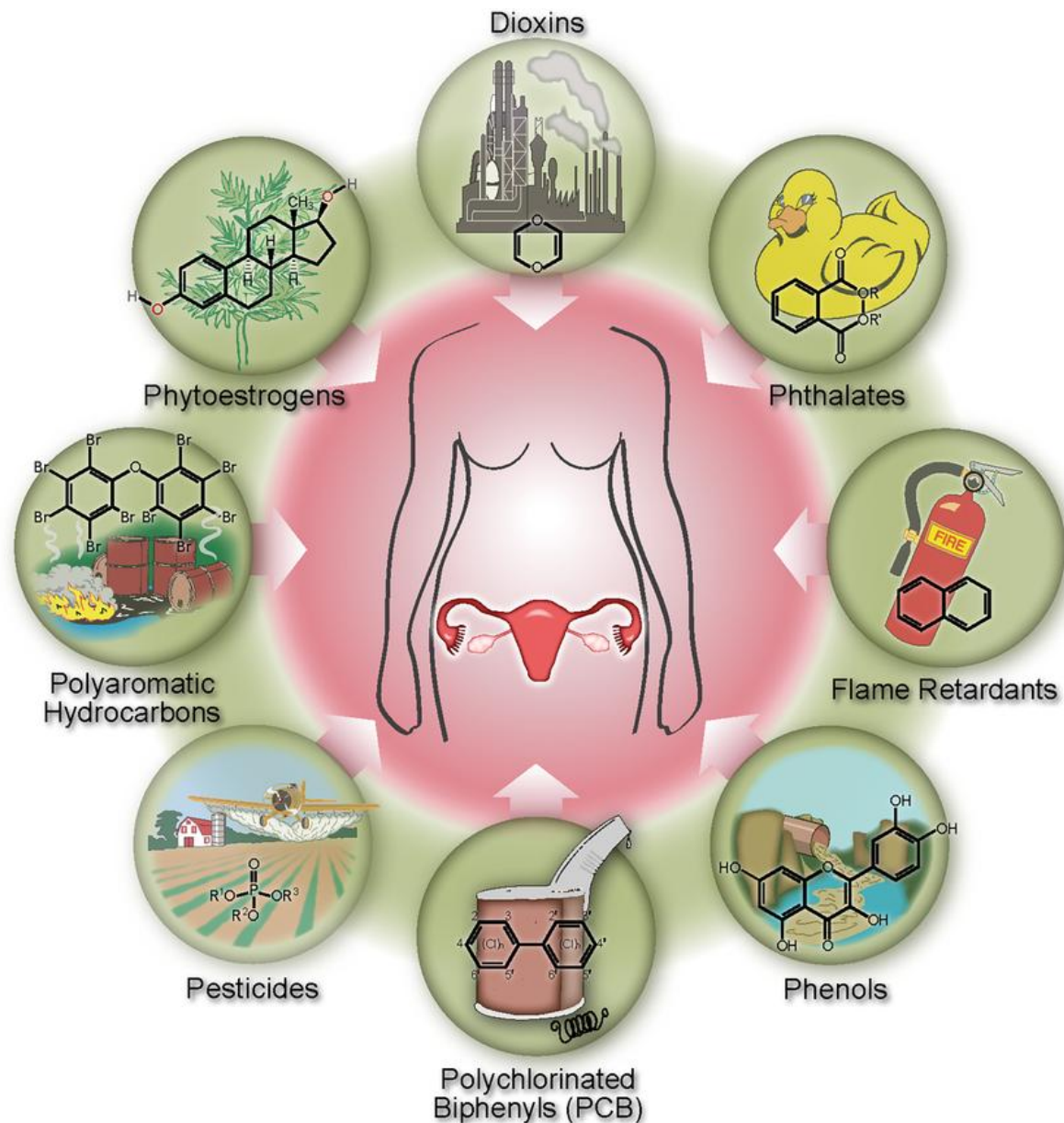
Fitoestrogeny



Pestycydy



Dioksyny



*Association between the persistent organic pollutants and polycystic ovary syndrome:  
 A protocol for a systematic review and meta-analysis.  
 Li Y, Zhang MW, Wang YJ., Medicine (Baltimore),  
 2019 Aug;98(34):e16948*

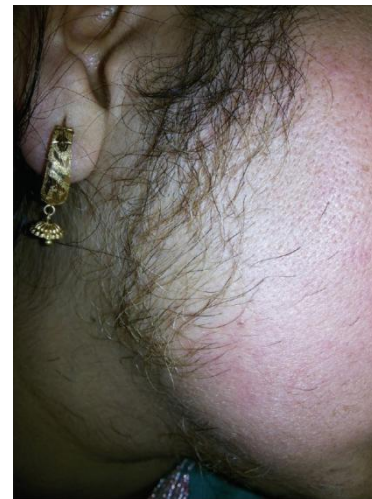
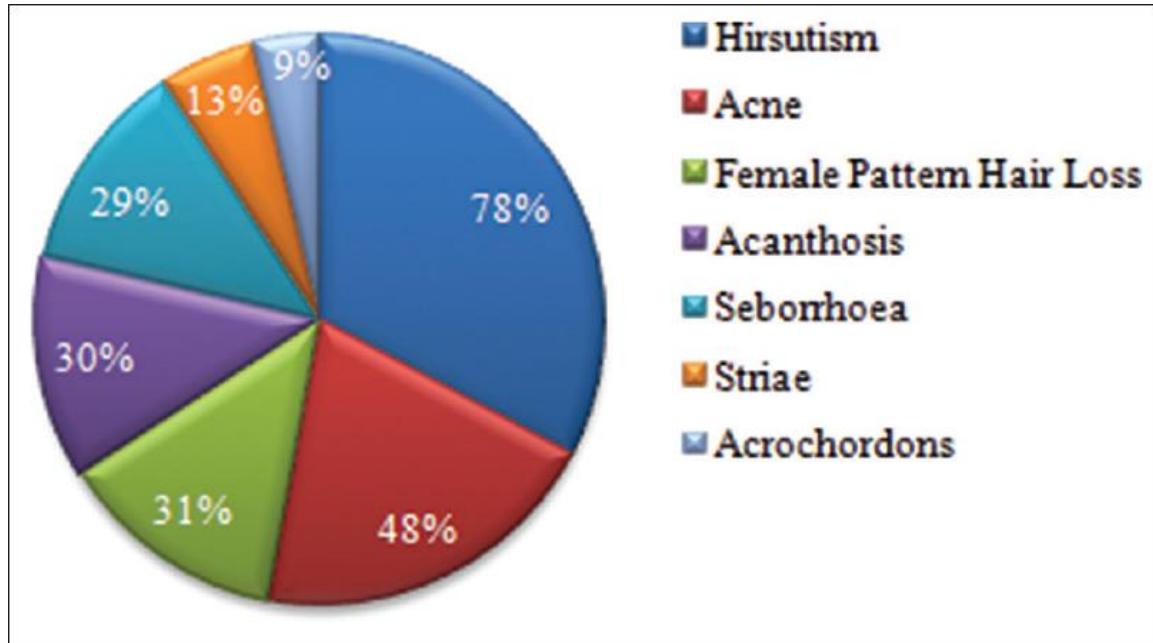


# A może dodać mio – inozytol?

- U **otyłych pacjentek z zespołem PCO**, po podaniu **mio-inozytolu (MYO)** stwierdzono **obniżenie wskaźnika masy ciała i insulinooporności, stężenia insuliny, LH oraz stosunku LH/FSH i wskaźnika HOMA**
- Im wyższa insulinooporność u otyłych kobiet, tym **lepsza była skuteczność terapii hiperinsulinemii** i ustępowanie obrazu klinicznego PCOS
- W większości przypadków doszło także **do przywrócenia regularnego miesiączkowania**
- **Nie stwierdzono redukcji BMI** u pacjentek przyjmujących mio-inozytol

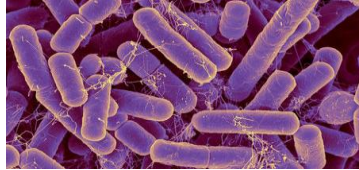
*Gennazani AD, Prati A, Santagni S et al. Differential insulin response to myo-inositol administration on obese polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Endocrinol 2012, 27,1473-77*

# Skórne manifestacje insulinooporności i hiperandrogenizmu



*Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study.*  
Keen MA, Shah IH, Sheikh G, *Indian Dermatol Online J.* 2017 Mar-Apr;8(2):104-110

# A może to kwestia mikrobiomu? (1)

- Istnieje coraz więcej dowodów na to, że nieprawidłowości w składzie mikroflory mogą odgrywać **ważną rolę w rozwoju otyłości i cukrzycy** oraz że w niektórych działaniach **metforminy mogą pośredniczyć bakterie jelitowe**.
  - **Zmniejszona różnorodność drobnoustrojów jest**
  - **związana ze stanem zapalnym, opornością na insulinę i otyłością.**
- 
- W szczególności wzrost stosunku **Firmicutes / Bacteroidetes** związany jest z **niskim stanem zapalnym i zwiększoną zdolnością do pozyskiwania energii z pożywienia**.
  - Co ciekawe, **dieta wysokotłuszczowa sprzyja rozwojowi bakterii zdolnych do pozyskiwania większej ilości energii z pożywienia**.
  - **Zmiany niektórych metabolitów, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), wytwarzane przez mikroflorę jelitową i zmniejszone ilości Akkermansia muciniphila są związane z obecnością cukrzycy typu 2.**
  - Wśród mechanizmów, w których **metformina działa na metabolizm glukozy i ryzyko sercowo-naczyniowe, niektóre z nich są spowodowane pozytywnym wpływem na mikroflorę jelitową**.
  - Opisano przesunięcie w kierunku dodatnich SCFA wytwarzanych przez bakterie, wzrost niektórych szczepów bakteryjnych, w tym **A. muciniphila, i pewne działania na kwasy żółciowe za pośrednictwem mikroflory**.

*The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases.  
Pascale A, Marchesi N, Curr Opin Pharmacol. 2019 Apr 20; 49:1-5*

# A może suplementacja witaminą D?

- Niski poziom witaminy D wydaje się być związany z cukrzycą typu 2 i większością innych zgłaszanych do tej pory zaburzeń insulinooporności
- Codzienna suplementacja witaminy D i wapnia przez 6 miesięcy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym może poprawić wrażliwość na insulinę

*Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial.*  
Gagnon C, PLoS One.2014 Oct 9;9(10):e109607

# A może suplementacja witaminy D?

- **Suplementacja witaminy D w minimalnej dawce 100  $\mu\text{g}$  / d (4000 IU / d), może znacznie obniżyć wskaźnik FPG w surowicy, HbA1c i HOMA-IR, a także pomaga kontrolować odpowiedź glikemiczną i poprawia wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą typu 2**

