

PRACE PRZYJĘTE - NIE PREZENTOWANE NA ZJEŹDZIE

N-1

RAK KORY NADNERCZY: WYNIKI
OBSERWACJI 155 PACJENTÓW

Anna A. Kasperlik-Załuska¹, Jadwiga Słowińska-Szrednicka¹, Andrzej Cichocki², Maciej Otto³

¹ Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

² Klinika Chirurgii, Instytut Onkologii, Warszawa

³ Klinika Chirurgii Naczyń, Akademia Medyczna, Warszawa

Cel. Celem pracy jest podsumowanie doświadczenia diagnostycznego i leczniczego, wynikającego z obserwacji w Klinice Endokrynologii ponad 150 przypadków raka kory nadnerczy (RKN).

Materiał i Metody. W rejestrze naszej kliniki znajduje się 155 przypadków RKN, 113 kobiet i 42 mężczyzn, w wieku od 11 do 76 lat. Metody: badania kliniczne, obrazowe (rtg, usg, TK, MRI), hormonalne (17-OHCS i 17-KS w moczu, kortyzol, DHEA-S, androstendion, 17-OH progesteron we krwi, test hamowania deksametazonem). 146 pacjentów leczono chirurgicznie. Stopniowanie oparto na wynikach badań klinicznych, obrazowych i na ocenie śródoperacyjnej. Mitotan zastosowano u 135 pacjentów. W guzach inwazyjnych prowadzono dodatkowo chemioterapię.

Wyniki. Zespół Cushinga rozpoznano u 47 osób, a wirylizację u 15 kobiet, głównie w pierwszej dekadzie obserwacji. W latach następnych przeważali pacjenci z guzem nadnercza wykrytym przypadkowo (92), głównie w usg (z potwierdzeniem w TK). Densyjność guzów przekraczała 25 jH (z wyjątkiem 2 przypadków), rozmiary od 2.5 do 23.0 cm. Podwyższone poziomy DHEA-S i androstendionu bywały wczesnym sygnałem RKN. Stopniowanie: 80 pacjentów w fazie przerzutowej, 43 – w regionalnej i 32 – w lokalnej. Zabiegi operacyjne, wykonane 1 do 6 razy były główną metodą leczenia; niekiedy usuwano też operacyjnie przerzuty w płucach. Mitotan stosowano wkrótce po zabiegu chirurgicznym, ale w części przypadków nie zamierzona zwłoka wynosiła kilka miesięcy do 2 lat. Wczesne zastosowanie mitotanu miało pozytywne znaczenie prognostyczne. W postaci regionalnej i przerzutowej bardziej korzystne wyniki osiągnęto łącząc agresywne postępowanie chirurgiczne, wysokie dawki mitotanu i chemioterapię. 85 pacjentów zmarło, głównie w wyniku inwazji RKN, żyje 51 osób (obserwacja od 0.5 do 34 lat); nie mamy kontaktu z 19 pacjentami.

Wnioski:

1. W materiale z ostatnich lat częstszy jest RKN wykryty przypadkowo niż czynny hormonalnie.
2. Fenotyp obrazowy odgrywa główną rolę w rozpoznawaniu RKN.
3. Wczesne zastosowanie mitotanu było pomyślnym wskaźnikiem rokowniczym.
4. W inwazyjnym RKN najlepsze wyniki lecznicze uzyskiwano metodą skojarzenia agresywnego postępowania chirurgicznego, z wysokimi dawkami mitotanu i chemioterapią.

Grant CMKP 501-2-2-07-45/01.

ADRENOCORTICAL CARCINOMA: RESULTS
OF OBSERVATION OF 155 PATIENTS

Anna A. Kasperlik-Załuska¹, Jadwiga Słowińska-Szrednicka¹, Andrzej Cichocki², Maciej Otto³

¹ Department of Endocrinology, Centre for Postgraduate Medical Education, Warsaw

² Department of Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw

³ Department of Vascular Surgery, Medical University, Warsaw

Aim. We would like to present our diagnostic and therapeutic experience in a group of over 150 patients with adrenocortical carcinoma (ACC) observed at the Department of Endocrinology.

Material and methods. In the registry of our department there are 155 patients with ACC, 113 women and 42 men, 11 to 76 yrs old. Methods: clinical examination, imaging studies (x-ray, ultrasound scans, CT, MRI), hormonal assays (17-OHCS and 17-KS in the urine, cortisol, DHEA-S, androstendione, 17-OH progesterone in the blood, dexamethasone suppression test). 146 patients were treated by surgery. Staging was based on clinical and imaging studies as well as on surgical findings. Mitotane was administered in 135 patients. Additional chemotherapy was administered in invasive tumours.

Results. Cushing's syndrome was diagnosed in 47 patients and virilisation in 15 women, mainly in the first decade of the study. Later, in a majority of patients (92) ACC was found incidentally, mainly on ultrasound scans (confirmed by CT). In all the patients but two the density of the tumours exceeded 25 HU, the diameter ranged from 2.5 to 23.0 cm. Increased DHEA-S and androstendione levels were the earliest markers of ACC in some patients. The staging revealed 80 patients in metastatic, 43 in regional stage and 32 with localized disease. Abdominal surgery was the main method of treatment, performed one to six times, accompanied in some cases by pulmonary metastases resection. We tried to administer mitotane immediately after the surgery however sometimes there was an unintended delay of several months to 2 years. Early mitotane administration was a good prognostic in a significant number of patients. In regional and metastatic stage better results were achieved due to a combined therapy: aggressive surgery, high mitotane dosing and chemotherapy in most cases. 85 patients died, mainly due to ACC invasion, 51 ones are alive (observed for 0.5 to 34 years); we have no contact with 19 patients.

Conclusions:

1. Incidentally found ACCs are more frequent in recent material than hormonally active ACCs.
2. Imaging phenotype plays the most important role in diagnosis of ACC.
3. Early mitotane administration has been a good prognostic factor in the ACC course.
4. The best results in invasive ACCs were achieved due to a combined therapy: aggressive surgery, high mitotane dosing and chemotherapy.

Grant CMKP 501-2-2-07-45/01.

N-2

WTÓRNA NIEWYDOLNOŚĆ KORY NADNERCZY – CZĘSTA CHOROBA AUTOIMMUNIZACYJNA

Anna A. Kasperlik-Załużka¹, Barbara Czarnocka²,
Lucyna Papierska¹, Sophie Bensing³, Patricia Crock⁴,
Anna L. Hulting³

¹ Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego, Warszawa

² Zakład Biochemii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego, Warszawa

³ Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Sztokholm, Szwecja

⁴ John Hunter Children's Hospital, University of Newcastle, NSW,
Australia

Cel. Uważa się, że około 70–85% przypadków idiopatycznej choroby Addisona ma pochodzenie autoimmunizacyjne. Chcielibyśmy wykazać, że autoimmunizacja jest też często przyczyną idiopatycznej wtórnej niewydolności kory nadnerczy (WNKN).

Materiał i metody. 186 pacjentów (170 kobiet, 16 mężczyzn) w wieku 17–78 lat, z idiopatyczną WNKN, potwierdzoną niskimi poziomami kortyzolu i ACTH i niskim wydalaniem 17-OHCS w moczu, wzrastającym w toku stosowania syntetycznego ACTH. W badaniach zwracano uwagę na współistnienie innych zaburzeń autoimmunizacyjnych. Badania immunologiczne: oznaczenia przeciwciał tarczycowych (aTg, aMie metodą hemaglutynacji, aTPO – ELISA) i przysadkowych (metodą immunoblottingu) w 65 przypadkach. Badania hormonalne: PRL, LH, FSH, TSH, fT₄. Badania obrazowe: MR przysadki u 30 pacjentów.

Wyniki. U 136 pacjentów współistniały inne choroby autoimmunizacyjne, najczęściej niedoczynność bądź nadczynność tarczycy, bielactwo, przedwczesna menopauza. Przeciwciała tarczycowe (najczęściej aTPO) wykryto u 146 pacjentów. Przeciwciała przysadkowe wykryto u 22 pacjentów: przeciwko autoantygenu 49-kDa u 14 i przeciwko nieznanemu dotąd autoantygenu 36-kDa u 12. U 17 pacjentów tylko przeciwciała tarczycowe były oznaką autoimmunizacji, u 6 – tarczycowe i przysadkowe, u 1 pacjentki – tylko przeciwciała przysadkowe. W MRI u 5 osób ujawniono puste siodło, u 11 częściowo puste siodło, u 4 młodych pacjentek – powiększenie przysadki.

Wnioski:

1. Zaburzenia autoimmunizacyjne wykryto u 160 spośród 186 pacjentów z idiopatyczną WNKN = w 86%.
2. Przeciwciała przysadkowe wykryto u 22 spośród 65 pacjentów = w 34%; ujawniono nieznaną dotąd autoantigen przysadkowy 36-kDa.
3. Współistniejące zmiany autoimmunizacyjne najczęściej dotyczyły tarczycy.
4. W MRI ujawniono zmiany u 20 spośród 30 osób badanych = w 66%.

Grant CMKP 501-2-2-07-30/02.

SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY – A FREQUENT AUTOIMMUNE DISEASE

Anna A. Kasperlik-Załużka¹, Barbara Czarnocka²,
Lucyna Papierska¹, Sophie Bensing³, Patricia Crock⁴,
Anna L. Hulting³

¹ Department of Endocrinology, Centre for Postgraduate Medical
Education, Warsaw

² Department of Biochemistry, Centre for Postgraduate Medical
Education, Warsaw

³ Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

⁴ John Hunter Children's Hospital, University of Newcastle, NSW,
Australia

Aim. About 70–85% of cases of idiopathic Addison's disease are believed to originate from autoimmune processes. We would like to demonstrate that autoimmunity is also a frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency.

Material and Methods. 186 patients (170 women, 16 men), 17–78 years old, with idiopathic secondary adrenal insufficiency confirmed by low cortisol and ACTH levels, low 17-OHCS excretion, increasing during synthetic ACTH administration. All the patients were investigated for other autoimmune disorders. Immunologic studies: thyroid autoantibodies (aTg, aMie assayed by a haemagglutination test, aTPO by ELISA), pituitary autoantibodies (by immunoblotting assay) in 65 cases. Hormonal examinations: PRL, LH, FSH, TSH, fT₄. Imaging studies: MRI of the pituitary in 30 cases.

Results. In 134 patients some autoimmune diseases were found, the most frequently: hypothyroidism, hyperthyroidism, vitiligo, menopause praecox. Thyroid autoantibodies were detected in 146 patients, mainly aTPO. Pituitary autoantibodies were detected in 22 patients: antibodies to a 49-kDa pituitary autoantigen in 14 patients and antibodies to a novel 36-kDa pituitary autoantigen in 12 patients. In 17 patients only thyroid antibodies, in 6 ones both thyroid and pituitary antibodies and in 1 patient only pituitary antibodies, without any other autoimmune disease, were found. MRI revealed empty sella in 5 patients, partially empty sella in 11 ones, enlarged pituitary in 4 young patients.

Conclusions:

1. Autoimmune disorders were detected in 160 out of 186 patients with idiopathic secondary adrenal insufficiency = in 86%.
2. Pituitary autoantibodies were detected in 22/65 patients = in 34%; a novel 36-kDa pituitary autoantigen was revealed.
3. Thyroid autoimmunity was the most frequent finding associated with secondary adrenal insufficiency in our group of patients.
4. MRI abnormalities were found in 20 out of 30 patients under study = 66%.

Grant CMKP 501-2-2-07-30/02.

N-3

ZOLENDRONIAN (ZOMETA®) SKUTECZNIE OBNIŻA STĘŻENIE WAPNIA W SUROWICY U CHORYCH NA PIERWOTNĄ NADCZYNNOSĆ PRZYTARCZYC

W. Misiorowski, L. Papierska, S. Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego

Pierwotna nadczynność przytarczyc (pnp) najczęściej przebiega subklinicznie, może jednak prowadzić do ciężkiej, zagrażającej życiu hiperkalcemii. W objawo-

wym zwalczaniu hiperkalcemii w przebiegu pnp wykazano przydatność różnych inhibitorów osteoklastycznej resorpcji kości, w tym bisfosfonianów: klodronianu i ibandronianu.

Celem pracy była ocena wpływu zolendronianu (Zometa®), bisfosfonianu najsilniej hamującego resorpcję kostną, na stężenie wapnia u chorych z objawową hiperkalcemią w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc.

Materiał i metody: 6 chorym (5 kobiet i 1 mężczyzna) z pierwotną nadczynnością przytarczyc rozpoznaną zgodnie z obowiązującymi standardami, z objawową hiperkalcemią i stężeniami wapnia w surowicy powyżej 12 mg/dl, podano dożylnie jednorazowo 4 mg zolendronianu w formie 20 ml infuzji, podawanej w czasie pięciu minut. Stężenia wapnia w surowicy oznaczano codziennie przez pierwszy tydzień po podaniu leku, a następnie dwa razy w tygodniu. Stężenia PTH intact w surowicy oznaczano przed- i co tydzień po podaniu zolendronianu.

Wyniki: U wszystkich badanych stwierdzono szybkie obniżenie się stężenia wapnia w surowicy poniżej 12 mg% (Fig. 1), które utrzymywało się do czterech tygodni obserwacji. U czterech chorych stężenie wapnia uległo normalizacji. Stężenie PTH w surowicy utrzymywało się stabilne, nie obserwowano wzrostu stężenia PTH towarzyszącego obniżaniu się stężenia wapnia.

Wnioski: podanie dożylnie zolendronianu powoduje szybkie i trwale obniżenie stężenia wapnia w surowicy u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc.

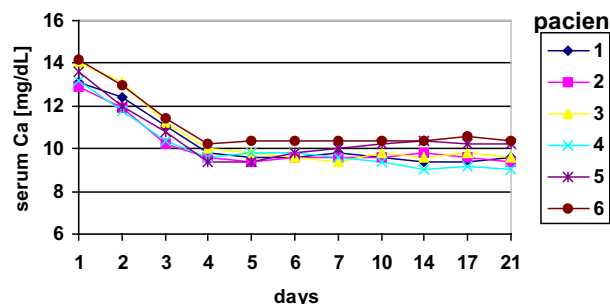


Fig 1: Stężenie wapnia w surowicy chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc po jednorazowym podaniu 4 mg zolendronianu (Zometa®) dożylnie.

INTRAVENOUS ZOLENDRONIC ACID (ZOMETA®) EFFECTIVELY DECREASES SERUM CALCIUM IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

W. Misiorowski, L. Papierska, S.Zgliczyński

Endocrinology Clinic, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw

Primary hyperparathyroidism typically presents as an asymptomatic disorder of mild hypercalcemia. The severe hypercalcemia of primary hyperparathyroidism is treated in the same way as due to any other cause. The bisphosphonates are potent osteoclastic bone resorption inhibitors and several of these drugs have been shown to lower serum calcium in hyperparathyroid patients.

In this report we describe an effect of the most potent bisphosphonate, zoledronic acid, on serum calcium level in 6 patients: 5 women and 1 man, with symptomatic hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. Patients received a single intravenous administered of 4 mg of zoledronic acid. Infusions were 20 ml in volume and were infused over five minutes. Serum calcium levels were measured daily for the first week after infusion, and next twice a week. Serum PTH-intact levels were measured before and weekly after a infusion.

In all cases we observed a rapid decrease in serum calcium level, sustained up to four weeks of observation (Fig. 1). In 4 patients serum calcium levels normalised. Serum PTH levels remained stable, we did not observed increase in PTH levels concomitant to serum calcium decrease. In conclusion: intravenous zoledronic acid produce rapid and sustained decrease in serum calcium level in patients with primary hyperparathyroidism.

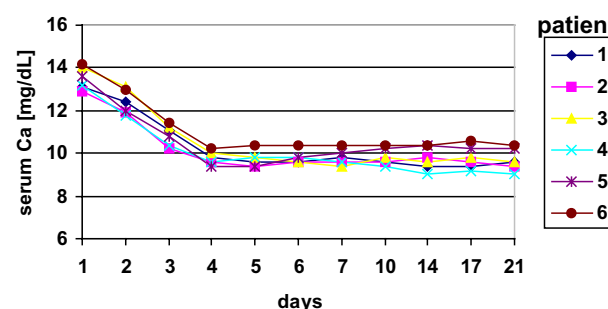


Fig 1: Serum calcium levels after intravenous zoledronic acid treatment in 6 patients with primary hyperparathyroidism.

N-4 ZALEŻNOŚĆ WYSTĘPOWANIA GINEKOMASTII OD POLIMORFIZMU GENU AROMATAZY – DONIESIENIE WSTĘPNE

Czajka I.¹, Zgliczyński S.¹, Zgliczyński W.¹, Ostrowski J.², Mikula M.²

¹ Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

² Zakład Biologii Molekularnej Kliniki Gastroenterologii CMKP, Warszawa

Wstęp. Aromataza jest enzymem przekształcającym androgeny do estrogenów. Mutacje i polimorfizmy genu aromatazy mogą prowadzić do zwiększenia jej aktywności. Zwiększona aromatyzacja może prowadzić do ginekomastii. Opisywano związek polimorfizmu liczby powtórzeń czteronukleotydowych TTTA w intronie 4 genu aromatazy z rakiem sutka, prostaty i osteoporozą.

Cel pracy. Ocena zależności występowania ginekomastii od polimorfizmu (TTTA)_n w intronie 4 genu aromatazy.

Metody. Od 30 pacjentów i 8 mężczyzn z grupy kontrolnej pobrano krew do badań genetycznych. DNA wyizolowano z komórek jądrzastych krwi i po dodaniu starterów wyznakowanych barwnikiem fluorescencyjnym FAM, flankujących fragment genu CYP19 z powtórzeniami TTTA (174 pz), powielono w reakcji PCR. Produkty rozdzielono w żelu poliakrylamidowym celem weryfikacji poprawności reakcji, a następnie poddano elektroforezie kapilarnej w aparacie ABI3100 aby zbadać długość powstałych produktów.

Wyniki. Wykryto 5 alleli (TTTA)_n dla n=7,8,10,11,12 i 3 allele (TTTA)_n - 3pz, czyli z delecją 3 par zasad w odległości 50pz powyżej sekwencji repetytywnej. U części badanych obserwowano 3 lub 4 różne produkty PCR odpowiadające różnym allelom. Może to wynikać z niehomogenności materiału genetycznego komórek jednojądrzastych krwi. W tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych alleli. U 2 mężczyzn z grupy kontrolnej brak było zamplifikowanego materiału genetycznego.

	grupa kontrolna i badana		grupa kontrolna		grupa badana	
	liczba powtórzeń	częstość (%)	liczba alleli	częstość (%)	liczba alleli	częstość (%)
7-3pz	19	22.09	5	33.33	14	19.72
7	22	25.58	3	20.00	19	26.76
8	16	18.60	2	13.33	14	19.72
9	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	1	1.16	0	0.00	1	1.41
11-3pz	3	3.49	1	6.67	2	2.82
11	19	22.09	1	6.67	18	25.35
12-3pz	2	2.33	1	6.67	1	1.41
12	4	4.65	2	13.33	2	2.82
wszystkie	86		15		71	

Wnioski. Przedstawione wyniki wydają się wskazywać, że zwiększenie liczby badanych w poszczególnych grupach pozwoliłoby na wykazanie istotnej zależności ginekomastii od liczby powtórzeń TTTA w intronie 4 genu aromatazy.

THE ASSOCIATION BETWEEN THE AROMATASE GENE POLYMORPHISM AND GYNECOMASTIA – PRELIMINARY REPORT

Czajka I.¹, Zgliczyński S.¹, Zgliczyński W.¹, Ostrowski J.², Mikula M.²

¹ Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw

² Department of Molecular Biology and Gastroenterology, Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw

Background. Aromatase is the enzymatic complex that converts androgens into estrogens. Mutations and polymorphisms in aromatase gene may lead to the enhanced activity of the enzyme. Enhanced aromatisation could be the reason of gynecomastia. There is evidence that the correlation between a tetranucleotide (TTTA)_n repeat polymorphism in intron 4 of the aromatase gene and the breast cancer, prostate cancer and osteoporosis exists.

Aim. To evaluate the association between a (TTTA)_n repeat polymorphism in intron 4 of aromatase gene and gynecomastia.

Methods. The peripheral blood was taken from 30 patients with gynecomastia and 8 men from control group. DNA was extracted from the nuclear blood cells. The specific primers marked with FAM fluorescent stain were added and the region of the CYP19 gene containing the polymorphic TTTA repeats at 174bp was amplified by PCR. The products of the amplification were electrophoresed in polyacrylamide gel to verify the PCR reaction and afterwards they were sequenced using the ABI3100 to examine the length of the products.

Results. We found 5 different alleles (TTTA)_n (n=7,8,10,11,12) and 3 alleles (TTTA)_n - 3bp, which are the alleles with a 3bp deletion just 50bp upstream of the tetranucleotide repeat sequence. In few men there were 3 or 4 products amplified by PCR observed. The reason of that finding may be the presence of 3 or 4 alleles of the CYP19 gene and lack of homogeneity of blood cells in that men. The results are shown in the table.

repeat number	total		control		cases	
	number of alleles	frequency (%)	number of alleles	frequency (%)	number of alleles	frequency (%)
7-3bp	19	22.09	5	33.33	14	19.72
7	22	25.58	3	20.00	19	26.76
8	16	18.60	2	13.33	14	19.72
9	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	1	1.16	0	0.00	1	1.41
11-3bp	3	3.49	1	6.67	2	2.82
11	19	22.09	1	6.67	18	25.35
12-3bp	2	2.33	1	6.67	1	1.41
12	4	4.65	2	13.33	2	2.82
total	86		15		71	

Conclusion. The results presented in the preliminary report seem to indicate that evaluation in more subjects of the association between the gynecomastia and the number of TTTA repeats in the aromatase gene, could be significant.

N-5

ZALEŻNOŚĆ WYSTĘPOWANIA GINEKOMASTII OD STĘŻEŃ HORMONÓW PŁCIOWYCH - DONIESIENIE WSTĘPNE

Czajka I., Zgliczyński S., Zgliczyński W.

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Cel pracy. Określenie profilu hormonalnego i przyczyn ginekomastii w badanej grupie mężczyzn.

Pacjenci i metody. W grupie badanej 40 mężczyzn zgłaszających się do Poradni Endokrynologicznej z powodu ginekomastii wykonano oznaczenia stężeń estradiolu, testosteronu, LH oraz u części pacjentów - FSH, PRL, TSH, DHEA i SHBG. 17 pacjentów miało badanie ultrasonograficzne z pomiarami tkanki gruczołowej.

Wyniki. Średni wiek pacjentów wynosił 33,1 lat (13-85 rż), jednak 66% stanowili mężczyźni do 30rż, ze szczytem zapadalności w 18-19 rż, a kolejne 18% po 50 rż. Zmiany były obustronne u 26 pacjentów, lewostronne u 8 a wyłącznie prawostronne u 6. Czas trwania ginekomastii wynosił od 3 miesięcy do 10 lat. Ginekomastia idiopatyczna była obecna w 14 przypadkach. 16 pacjentów miało hipogonadyzm, w tym 6 związany z andropauzą, 1 zespół Klinefeltera, 1 prolaktynoma, 2 uszkodzenie jąder a pozostali są w trakcie diagnostyki. U 3 pacjentów ginekomastia pojawiła się w związku z rakiem nadnercza i leczeniem Mitotanem, u 5 z zażywaniem steroidów anabolicznych a u 2 innych leków. Wielkość ginekomastii wyrażona jako średnia grubość tkanki gruczołowej (16,6 mm) i suma średnic obu gruczołów w wymiarze poprzecznym (124,8 mm) korelowały dodatnio tylko z BMI (R1=0,65; R2=0,66; p<0,05) i stężeniem PRL (R=0,81; p<0,01; R=0,61;

$p < 0,05$) Średnie BMI (24 kg/m^2) i stężenie PRL ($4,6 \mu\text{g/l}$) po odrzuceniu jednego podwyższonego wyniku= 103 u chorego z prolaktynoma) mieściły się w normie. Mimo, że średnie stężenia $T=4,5 \text{ ng/ml}$ i $LH=6,4 \text{ U/l}$ były również w normie, to prawie u połowy pacjentów ($n=18$) wskaźnik niedoboru testosteronu (T/LH) był < 1 . Średni T/LH dla całej grupy wynosił $3,06$. Wskaźnik również ujemnie korelował ze stężeniem FSH ($R=-0,44$; $p < 0,05$), które było nieznacznie podwyższone w badanej grupie $FSH=11,2 \text{ U/l}$. Poza 2 chorymi z rakiem nadnerczy nie obserwowano podwyższonych stężeń estradiolu (u 62% poniżej 20 pg/ml , u pozostałych średnio $35,3 \text{ pg/ml}$).

Wnioski. Grupę pacjentów można podzielić na 4 podgrupy - idiopatyczną ginekomastię, która pojawiła się w wieku pokwitania, polekową, związaną z hipogonadyzmem lub wywołaną innymi znanymi przyczynami. W każdej z podgrup odpowiednie jest inne postępowanie terapeutyczne. Zwraca również uwagę obniżenie poniżej 1 wskaźnika niedoboru testosteronu prawie u połowy pacjentów.

HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH GYNECOMASTIA - PRELIMINARY REPORT

Czajka I, Zgliczynski S, Zgliczynski W

Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education

Aim. To evaluate the hormone levels and the cause of the condition in patients with gynecomastia.

Patients and methods. Forty patients with gynecomastia were recruited from the local endocrinology outpatient clinic. Blood levels of estradiol, testosterone, LH and in some cases FSH, PRL, TSH, DHEA and SHBG were examined. Seventeen patients had the ultrasound examination of the breasts with the measurements of the glandular tissue.

Results. Mean age of the patients was 33,1y. (13-85) but 66% of them were under 30 year olds with the peak of the incidence of gynecomastia at the age of 18-19 years. Almost 18% were older than 50 years old. The condition was bilateral in 26 cases and unilateral in 14 cases (8 - left side, 6 - right side) The duration of the gynecomastia lasted between 3 months and 10 years. In 14 cases it was idiopathic. Sixteen patients had hypogonadism (6-associated with andropause, 1 - Klinefelter's syndrom, 1 - prolactinoma, 2 - injury of the testes and the rest are during the diagnostic examinations. Three patients were suffering from adrenal carcinoma. Five patients were taken anabolic steroids in anamnesis and 2 - other drugs. The correlation of mean thickness of the breast tissue ($16,6 \text{ mm}$) and the sum of the both transversal diameters ($124,8 \text{ mm}$) with mean BMI ($R_1=0,65$; $R_2=0,66$; $p < 0,05$) and the level of PRL ($R=0,81$; $p < 0,01$; $R=0,61$; $p < 0,05$) was found. Mean BMI (24 kg/m^2) and PRL ($4,6 \mu\text{g/l}$, the result without the value from the man with prolactinoma) were within normal range. Although the levels of $T=4,5 \text{ ng/ml}$ and $LH=6,4 \text{ U/l}$ were also within the normal range, in almost half of the patients the testosterone deficiency factor (T/LH) was < 1 . Mean T/LH was $3,06$ for the group. It was correlated negatively with mean FSH ($R=-0,44$; $p < 0,05$) that was slightly elevated in that group ($FSH=11,2 \text{ U/l}$). Apart of the two patients with adrenal

carcinoma we have not observed the elevated levels of estradiol (in 66% it was below 20 pg/ml and mean value of the rest was $35,3 \text{ pg/ml}$).

Conclusion. All subjects could be divided into 4 groups - with idiopathic gynecomastia that appeared during puberty, gynecomastia associated with hypogonadism, drug induced one and caused by other reasons. In each group different kind of treatment may be accurate. The interesting observation is the fact that testosterone deficiency factor is below 1 in almost half of the subjects.

N-6

EKSPRESJA RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH I PROGESTERONOWYCH W RÓŻNYCH CHOROBYCH TARCZYCY

Mykola Chekan¹, Barbara Nikeł², Dariusz Lange².

¹ Zakład Patologii, Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danilo Halytsky, Lwów, Ukraina

² Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice, Polska.

Dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że choroby tarczycy są częstsze wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

Cel pracy. Badanie ekspresji receptorów estrogenowych (ER - alfa) i progesteronowych (PR) u mężczyzn i kobiet z różnymi chorobami tarczycy.

Materiał i metody. Receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PR) były oznaczone metodą immunohistochemiczną w tkance tarczycy 61 chorych z różnymi chorobami tarczycy. Grupy obejmowały: wole guzkowe - 4 mężczyzn i 9 kobiet, wole toksyczne - 1 mężczyzna i 9 kobiet, wole Hashimoto - 9 kobiet, gruczolak pęcherzykowy - 1 mężczyzna i 7 kobiet, rak brodawkowy - 5 mężczyzn i 12 kobiet, rak pęcherzykowy - 4 kobiety, rak rdzeniasty - 1 kobieta.

Wyniki. Większość tkanek ER-alfa i PR-dodatnich pochodziła od chorych z rakami brodawkowatymi i pęcherzykowymi tarczycy: ER-alfa był dodatni u 18% wszystkich badanych pacjentów, a w 47% w podgrupie z rakiem brodawkowatym. PR był dodatni w 40% wszystkich badanych tkanek, w tym w 88% wśród pacjentów z rakiem brodawkowatym. 41% chorych z brodawkowatym rakiem tarczycy wykazywało równoczesną obecność ER i PR. Nie stwierdzono natomiast żadnej statystycznej korelacji między płcią a ekspresją ER i PR.

Wnioski. Nie stwierdzono różnicy w ekspresji receptorów ER i PR w tarczycy w zależności od płci, obserwowano natomiast zdecydowaną tendencję do większej ekspresji obu typów receptorów w raku tarczycy.

ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS EXPRESSION IN DIFFERENT THYROID LESIONS

Mykola Chekan¹, Barbara Nikeł², Dariusz Lange².

¹ Pathology Department, Danilo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

² Tumor Pathology Department, Maria Skłodowska - Curie Memorial Institute, Gliwice, Poland.

Aim of the study: According to epidemiologic data, thyroid lesions are more common among women than among men. Although the participation of sex steroids is obvious, its mechanism remains unexplained. Thus, in the present study, estrogen (ER-alfa) and progesterone (PR) receptors expression among men and women with different thyroid diseases was investigated.

Material and Methods: Immunohistochemical study was performed in thyroid tissues of 61 patients with different neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions. Patients included: nodular nontoxic goiter – 4 men and 9 women, toxic goiter – 1 man and 9 women, Hashimoto thyroiditis – 9 women, follicular adenoma – 1 man and 7 women, papillary thyroid carcinoma – 5 men and 12 women, follicular carcinoma – 4 women, medullary carcinoma – 1 woman.

Results: The majority of ER-alfa and PR-positive cases were observed among patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. ER-alfa was positive in 18% of all patients and in 47% of patients with papillary carcinoma. PR was positive in 40% of all patients and in 88% of patients with papillary carcinoma. 41% of patients with papillary carcinoma were ER-alfa and PR-positive simultaneously. No difference between ER/PR expression and patient's gender has been found.

Conclusions: Despite the higher levels of estradiol and progesterone in women, no difference between expression of ER and PR in men's and women's thyroid was observed. Simultaneously, the expression was higher in cases of thyroid carcinomas.

N-7

ZESPÓŁ PCO – STANDARDY ROZPOZNAWANIA A OBRAZ KLINICZNY W MATERIALE KLINIKI ENDOKRYNOLOGII A.M. W WARSZAWIE

Małgorzata Krasnodębska¹, Ewa Bar-Andziak¹, Janusz Nauman^{1,2}

¹ *Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie*

² *Zakład Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej P.A.N*

Wstęp. Zespół PCO zależy od działania czynników genetycznych, środowiskowych i endogennych. Wieloczynnikowa patogeneza decyduje o zróżnicowanym obrazie klinicznym.

Celem obecnej pracy była konfrontacja obrazu klinicznego i stwierdzanych u chorych zaburzeń hormonalnych z przyjętym standardem rozpoznawania PCO.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono u 80 kobiet w wieku od 18 do 43 lat obserwowanych w Klinice w latach 1998-2005. Oznaczenia hormonalne przeprowadzono w fazie folikularnej. U wszystkich chorych określono termin PM, rytm miesiączek i przeprowadzono badanie lekarskie. Określano między innymi BMI, stopień hirsutyzmu, oznaczano w surowicy poziomy FSH, LH, PRL, E2, testosteronu (T), androstendionu (A), DHEAS, SHBG, oraz glukozy i insuliny przed i po 75 g glukozy. Wykonano również USG narządu rodowego.

Wyniki. U 26% stwierdzano podwyższenie BMI, u 73% badanych zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm

u 85%, trądzik u 56%. Poziom LH był podwyższony u 28%, prolaktyna podwyższona u 20%. U 86% badanych poziomy E2 były w dolnych granicach normy. Poziom T był podwyższony u 24%, poziom A u 62% a poziom DHEAS u 27%. U ponad 40% stwierdzono objawy obniżonej wrażliwości na działanie insuliny. Badanie USG % u 46% wykazywało drobnopęcherzykową budowę gonad. Oznaczenie PRG w fazie lutealnej przemawiało za brakiem owulacji u 80% badanych.

Podsumowanie i wnioski. W oparciu o przyjęte ostatnio standardy rozpoznanie PCO było by możliwe zaledwie u 32% chorych. Gdyby uznać rolę androgenów nadnerczowych to liczba rozpoznań PCO wzrosłaby do ponad 60% badanych. Być może w Polsce podwyższony poziom androstendionu odgrywa większą rolę niż się przyjmuje.

PCO SYNDROM – DIAGNOSTIC CRITERIA VERSUS CLINICAL PRESENTATION IN MATERIAL OF THE DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Małgorzata Krasnodębska¹, Ewa Bar-Andziak¹, Janusz Nauman^{1,2}

¹ *Department of Endocrinology, Medical University of Warsaw*

² *Department of Endocrinology Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw*

Introduction: PCO syndrome is a consequence of multifactor genetic and environmental acting.

This multifactor pathogenesis produces different clinical presentation.

The aim of this study was to compare the clinical presentation with hormonal abnormalities (according to PCO identity standards).

Material and methods: The material consisted of 80 women aged from 18 to 43 admitted to the Department of Endocrinology between July 1995 and February 2005. Hormonal evaluation was performed during follicular phase. All the women were also characterized by clinical examination, menstrual rhythm and the time of menorrhoea. BMI value, hirsute degree, FSH, LH, PRL, E2, T, A, DHAES and SHBG serum level, as well as both fasting glucose and insulin level and after 75 g of glucose were measured. Ultrasound scan of the ovary was performed.

Results: The increased BMI (over 25 kg/m²) was observed in 26% patients, menstrual disturbances in 73%, hirsutism in 85% and acne in 56%. LH level was increased in 28%, PRL was increased in 20%. In 80% E2 level was slightly above the low standard level. T level was increased in 24%, A level in 62% and DHEAS in 27%. Increased insulin resistance was observed in over 40% patients. Polycystic ovarian morphology in ultrasound scan were observed in 46%.

Summary and conclusions: According to lately adopted standards PCO diagnosis would be possible in 32% of analysed women. Taking under consideration the role of adrenal androgens the number of affected women would be increased to the level of 60%. Probably in Poland increased level of androstendion is more important that it is assumed.

N-8

SKUTECZNE LECZENIE OPERACYJNE RAKA KORY NADNERCZA Z PRZERZUTEM DO WĄTROBY

Janusz Pachucki¹, Paweł Nyckowski², Ewa Bar-Andziak¹, Andrzej Cieszanowski³, Ewa Małunowicz⁴, Marek Krawczyk²

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM w Warszawie

² Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Wątroby AM w Warszawie

³ Niezależna Pracownia Rezonansu Magnetycznego, SPCSK AM w Warszawie

⁴ Pracownia Hormonalna, IP-CZD w Warszawie

Wstęp: Rak kory nadnercza występuje rzadko -tylko u 1 do 2 osób na milion. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi około 44. Tylko radykalny zabieg operacyjny umożliwia długoletnie przeżycie. Średnie przeżycie pacjentów z odległymi przerzutami wynosi tylko 9 miesięcy.

Celem pracy jest przedstawienie skutecznego leczenia operacyjnego olbrzymiego pierwotnego raka kory nadnercza z dużym pojedynczym przerzutem do wątroby.

Materiały i metody: Opis przypadku oparty jest na dokumentacji klinicznej w tym badaniach hormonalnych, radiologicznych i preparatach histopatologicznych.

Wyniki: U 48-letniego mężczyzny w USG wykonanym z powodu bólów brzucha rozpoznano guz prawego nadnercza. Badanie MRI i TK potwierdziło obecność 15 cm zmiany w nadnerczu prawym oraz 8 cm zmiany w segmencie 4 wątroby. Żyła główna dolna była przemieszczona na stronę lewą. Nie stwierdzono klinicznych cech aktywności wydzielniczej guza, badania hormonalne wykazały zwiększony poziom androstendionu i 17OHP w surowicy oraz zwiększone wydalanie metabolitów androgenów z moczem. U pacjenta wykonano radykalną resekcję prawego nadnercza z guzem oraz nie anatomiczną radykalną resekcję zmiany w wątrobie. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka kory nadnercza z przerzutem do wątroby. Badania kontrolne nie wykazały wznowy guza. Pacjent powrócił do swojej należytej wagi i pracy zawodowej.

Wnioski i podsumowanie: Leczenie operacyjne raków kory nadnerczy z przerzutami może prowadzić do poprawy jakości życia i polepszyć rokowanie, nawet jeśli brak klinicznych objawów czynności hormonalnej guza.

SUCSESIVE OPERATIVE TREATMENT OF METASTATIC ADRENOCORTICAL CARCINOMA

Janusz Pachucki¹, Paweł Nyckowski², Ewa Bar-Andziak¹, Andrzej Cieszanowski³, Ewa Małunowicz⁴, Marek Krawczyk²

¹ Department of Endocrinology, Medical University of Warsaw

² Department of Hepatic Surgery Medical University of Warsaw

³ MRI Unit, Medical University of Warsaw General Hospital (CSK-1)

⁴ Hormonal Laboratory, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

Introduction: Adrenocortical carcinoma is very rare tumor affecting 1 to 2 person per million. Mean patient

age is approximately 44. Radical surgical resection is the only mode of treatment leading to long-term survival. On average patients with metastatic adrenocortical carcinoma live only 9 months.

The goal of this presentation is to show a case of successive operative treatment of huge adrenal tumor with large single liver metastasis.

Material and methods: Case presentation is based on medical records including hormonal analysis, radiological evaluations, and histopathological studies.

Results: Abdominal USG in 48 years old man with belly-aches showed large right adrenal mass. MRI and CT confirmed presence of 15 cm right adrenal tumor and showed 8 cm lesion in the 4th segment of the liver. Inferior vena cava was displaced into left side. Hormonal evaluation showed increased serum level of androstendion and 17OHP, along with increased urinary excretion rate of androgen metabolites. Radical adrenal tumor resection with radical non-anatomical resection of liver mass was carried out. Histopathological evaluation showed adrenocortical carcinoma with liver metastasis. The follow up studies showed no sign of tumor recurrence. Patient gained back weight and returned to work.

Conclusions: Surgical treatment of metastatic adrenocortical carcinoma even without signs of hormonal activities can improve life quality and prognosis.

N-9

AKROMEGALIA W PRZEBIEGU ZESPOŁU POEMS

Janusz Pachucki¹, Marek Rosłon¹, Andrzej Cieszanowski², Jacek Bojakowski³, Marcin Morton⁴, Piotr Strzelczyk³, Ewa Bar-Andziak¹

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM w Warszawie

² Niezależna Pracownia Rezonansu Magnetycznego, CSK-1 AM w Warszawie

³ Katedra i Klinika Neurologii AM w Warszawie

⁴ Zakład Patomorfologii AM w Warszawie

⁵ Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii AM w Warszawie

Wstęp: Zespół POEMS występuje bardzo rzadko. Klasyczne objawy składające się na nazwę zespołu to: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, obecność białka M w surowicy oraz zmiany skórne.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku POEMS z klinicznymi i hormonalnymi cechami akromegalii.

Materiały i metody: Opis przypadku oparty jest na dokumentacji klinicznej w tym badaniach hormonalnych, zdjęciach radiologicznych, badaniu EMG i preparatach histopatologicznych.

Wyniki: U 62 letniej pacjentki w przebiegu kilku miesięcy doszło do znaczącego powiększenia się języka. W czasie dwukrotnej hospitalizacji w szpitalu rejonowym rozpoznano migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca ale nie znaleziono przyczyny powiększenia się języka. W powtórzonych badaniach hormonalnych wykazano brak hamowania poziomu GH po podaniu glukozy. MRI przysadki, TK płuc i brzucha nie wykazało istotnych nieprawidłowości. Stwierdzono przerost i „świecenie” mięśnia serca w USG. Ze względu

na cechy neuropatii w kończynach górnych (wiązanej ze zmianami zwyrodnieniowymi w kręgosłupie) wykonano badanie EMG które potwierdziło uszkodzenie nerwów o typie aksonalnym. Badania radiologiczne: zwapnienia w okolicy głowy lewej kości ramiennej. Proteinogram nie wykazał białka M w surowicy, a tylko obecność w moczu łańcuchów lekkich typu lambda.

Wnioski i podsumowanie: Diagnostyka zespołu POEMS może być trudna i wymagająca współpracy różnych specjalności. Brak obecności białka monoklonalnego w proteinogramie nie wyklucza zespołu POEMS.

A CASE OF ACROMEGALY AS A PART OF POEMS SYNDROME

Janusz Pachucki¹, Marek Rosłon¹, Andrzej Cieszanowski², Jacek Bojakowski³, Marcin Morton⁴, Piotr Strzelczyk⁵, Ewa Bar-Andziak¹

¹ Department of Endocrinology, Medical University of Warsaw

² MRI Unit, Medical University of Warsaw General Hospital (CSK-1)

³ Department of Neurology, Medical University of Warsaw

⁴ Department of Pathology, Medical University of Warsaw

⁵ Department of Orthopedic and Traumatic Surgery, Medical University of Warsaw

Introduction: POEMS syndrome is very rare multisystemic disease. The parts of this syndrome are polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes.

The goal of this presentation is to show a case of POEMS syndrome with clinical and hormonal stigmata's of acromegaly.

Material and methods: Case presentation is based on medical records including hormonal analysis, radiological evaluations, EMG and histopathological evaluation.

Results: 62-year-old woman presented with rapid enlargement of the tongue. During double hospitalization in county hospital atrial fibrillation, arterial hypertension and congestive heart failure was diagnosed but no cause of tongue enlargement was found. Repeated hormonal evaluation showed lack of GH inhibition during oral glucose tolerance test. Pituitary MRI, chest and abdominal CT studies did not revealed any significant abnormalities. Echocardiography showed ventricular septum hypertrophy with sign of septal infiltration. EMG study done due to signs of upper limb neuropathy suggested lost of sensory and motor neuron function axonal type. Radiological studies showed calcified lesion closed to the right humeral head. Serum protein electrophoresis was not revealing but urine protein evaluation showed presence of lambda light chains.

Conclusions: Diagnosis of POEMS syndrome is difficult and involved multispecialty cooperation. Lack of monoclonal protein on serum protein electrophoresis does not rule out the POEMS syndrome.

N-10

OCENA WPŁYWU LECZENIA LEWOTYROKSYNĄ NA INSULINOWRAŻLIWOŚĆ, ORAZ WYBRANE CZYNNIKI RYZYKA ATEROGENEZY U PACJENTEK Z SUBKLINICZNĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY

Jacek Borawski, Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikolajuk, Tadeusz Budlewski*, Maria Górka

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku,

* Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Białymstoku

Cel pracy: Subkliniczna niedoczynność tarczycy jest uznawana jako czynnik ryzyka aterosklerozy. Celem pracy była ocena wpływu leczenia lewotyrosyną na insulinowrażliwość, stężenie adiponektyny, sICAM-1 oraz profil lipidowy u pacjentek z subkliniczną niedoczynnością tarczycy.

Materiał i Metody: Badania przeprowadzono u 18 kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy oraz u 15 zdrowych kobiet. U wszystkich pacjentek wykonano hiperinsulinemiczną, euglikemiczną kłamrę metaboliczną przed leczeniem i po leczeniu lewotyrosyną (średni czas leczenia 4,8±1,37 miesięcy). Przed i po leczeniu oznaczono stężenie TSH, fT₃, fT₄, przeciwciał przeciwtarczycowych, stężenie adiponektyny, sICAM-1, cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu i TG.

Wyniki: Przed leczeniem w grupie pacjentek z subkliniczną niedoczynnością tarczycy obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenie LDL-cholesterolu (p=0,0041) oraz wyższe wartości współczynnika LDL-C/HDL-C (p=0,0056). Stężenie sICAM-1 było wyższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,005); stężenie adiponektyny nie różniło się istotnie między badanymi grupami. Współczynnik insulinowrażliwości był niższy u pacjentek z grupy badanej, lecz różnica ta nie była istotna statystycznie. Po leczeniu lewotyrosyną obserwowano wzrost insulinowrażliwości (p=0,012), oraz istotne zmniejszenie stężenia sICAM-1 (p=0,00237). Ponadto po terapii lewotyrosyną obserwowano spadek stężenia cholesterolu i frakcji LDL-cholesterolu, ale jedynie w podgrupie pacjentek z wyjściowo podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego.

Wnioski: Leczenie lewotyrosyną pacjentek z subkliniczną niedoczynnością tarczycy wpływa korzystnie na insulinowrażliwość, profil lipidowy oraz obniża stężenie sICAM-1.

EVALUATION OF INSULIN SENSITIVITY AND RISK FACTORS OF ATHEROGENESIS IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. RESPONSE TO LEVOTHYROXINE THERAPY

Jacek Borawski, Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikolajuk, Tadeusz Budlewski*, Maria Górka

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine of Medical University in Białystok,

* Department of Nuclear Medicine of Medical University in Białystok

Aim of the study: Subclinical hypothyroidism (SH) is a common disorder which could be considered as a risk factor for atherogenesis. The aim of the study was to investigate the relationship between SH and plasma adiponectin, sICAM-1, lipids profile and to examine if treatment with L-thyroxine has an influence on these parameters.

Material and Methods: 18 women with SH and 15 euthyroid matched controls were included into the study. Physical examination, hyperinsulinemic euglycemic clamp and laboratory measurements (adiponectin, sICAM-1, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, TG, TSH, fT_3 , fT_4 , antithyroid autoantibodies) were performed at baseline and after reaching stable euthyroid state after L-thyroxine therapy (mean 4.8 ± 1.37 months).

Results: The comparison of lipids profiles at baseline revealed that only LDL-cholesterol concentration ($p=0.0041$) and LDL-C/HDL-C ratio ($p=0.0056$) were significantly higher in SH group. Euthyroid individuals seemed to be more insulin sensitive (without statistical significance), whereas sICAM-1 concentrations were significantly higher in SH patients ($p=0.005$). There was no significant differences in serum adiponectin concentrations at baseline. After therapy we observed lowering of sICAM-1 ($p=0.00237$) and raising of insulin sensitivity ($p=0.012$). Significant decrease of both total and LDL-cholesterol after L- T_4 treatment were found only in SH subgroup with initial high total cholesterol.

Conclusions: Lewotyroxine therapy in patients with SH results in improvement in insulin sensitivity and a decrease in sICAM-1 levels and causes positive changes in lipids profile in SH patients with initially elevated total cholesterol.

Wyniki: W grupie pacjentek z PCOS obserwowano niższe wartości współczynnika insulinowrażliwości M ($p=0,0063$), wyższe stężenia glukozy ($p=0,024$) i insuliny na czczo ($p=0,0014$) oraz po obciążeniu glukozą ($p=0,014$; $p=0,046$). Ponadto w grupie PCOS obserwowano wyższe wartości testosteronu ($p=0,000$) i LH ($p=0,000$) oraz niższe stężenia SHBG ($p=0,001$). Stężenie IL-18, IL-6 oraz sIL6R nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia sTNFR2 w grupie chorych z PCOS ($p=0,039$). Stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-18 a współczynnikiem insulinowrażliwości M ($r=-0,39$; $p=0,0008$), adiponektyną ($r=-0,46$; $p=0,033$), stężeniem HDL-cholesterolu ($r=-0,29$; $p=0,015$) oraz dodatnie korelacje z BMI ($r=0,27$; $p=0,017$), obwodem talii ($r=0,32$; $p=0,003$), WHR ($r=0,38$; $p=0,0006$), sTNFR1 ($r=0,41$; $p=0,00029$), sTNFR2 ($r=0,22$; $p=0,058$), IL-6 ($r=0,31$; $p=0,006$).

Wnioski: Uzyskane wyniki przemawiają za udziałem IL-18 w patogenezie insulinoooporności u pacjentek z PCOS.

PLASMA INTERLEUKIN 18 CONCENTRATION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – RELATION TO INSULIN RESISTANCE.

Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikołajuk, Agnieszka Kozłowska, Agnieszka Krukowska, Sławomir Wołczyński, Ida Kinalska, Maria Górka*

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Białystok

** Department of Gynecological Endocrinology, Medical University of Białystok*

N-11

OCENA STĘŻEŃ INTERLEUKINY 18 W OSOCZU U PACJENTEK Z ZESPOŁEM POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW – UDZIAŁ W PATOGENEZIE INSULINOOPORNOŚCI.

Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikołajuk, Agnieszka Kozłowska, Agnieszka Krukowska, Sławomir Wołczyński, Ida Kinalska, Maria Górka*

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku,

**Zakład Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku*

Cel pracy: Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest częstą patologią, która prowadzi do zaburzeń owulacji. W patogenezie PCOS podkreśla się udział insulinoooporności. Celem pracy była ocena stężeń interleukiny 18 (IL-18) w surowicy pacjentek z PCOS i jej związku z insulinooopornością.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 76 pacjentek z PCOS i 40 kobiet bez zaburzeń miesiączkowania. W badanych grupach wykonano doustny test tolerancji glukozy z oznaczeniem stężeń glukozy i insuliny. Ponadto w surowicy krwi oznaczono stężenie IL-18, sTNFR1, sTNFR2, adiponektyny, IL-6, sIL6R, SHBG oraz wykonano badania hormonalne. Celem oceny insulinowrażliwości wykonano hiperinsulinemiczną euglikemiczną kłamerę metaboliczną.

Aim of the study: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is common disease affecting women in reproductive age which leads to anovulation. In pathogenesis of PCOS insulin resistance plays an important role. The aim of the present study was to look for possible relationship between interleukin 18 (IL-18) and insulin resistance in patients with PCOS.

Material and Methods: The study was done in 76 patients with PCOS and 40 women without menstrual disturbances. The oral glucose tolerance test with glucose and insulin estimations was performed in all the women. In the fasting plasma concentration of IL-18, sTNFR1, sTNFR2, adiponectin, IL-6, sIL6R, SHBG and hormonal parameters were estimated. Hyperinsulinemic, euglycemic clamp was done to determine insulin sensitivity.

Results: In the PCOS group, lower insulin sensitivity index ($p=0.0063$), higher fasting glucose ($p=0.024$), insulin ($p=0.0014$) as well as higher post-load glucose ($p=0.014$) and insulin ($p=0.046$) were observed. PCOS group had significantly higher testosterone ($p=0.000$) and LH concentration ($p=0.000$), whereas SHBG concentration was markedly decreased ($p=0.001$). IL-18, IL-6, and sIL6R concentrations were not statistically different between studied groups. In the patients with PCOS increase of sTNFR2 was observed ($p=0.039$). Correlation analysis revealed significant inverse correlation between IL-18 and insulin sensitivity index ($r=-0.39$; $p=0.0008$), adiponectin ($r=-0.46$; $p=0.033$), HDL-cholesterol ($r=-0.29$; $p=0.015$). IL-18 was related to BMI ($r=0.27$; $p=0.017$),

waist girth ($r=0.32$; $p=0.003$), WHR ($r=0.38$; $p=0.0006$), sTNFR1 ($r=0.41$; $p=0.00029$), sTNFR2 ($r=0.22$; $p=0.058$), IL-6 ($r=0.31$; $p=0.006$).

Conclusion: The obtained results suggest that IL-18 could play a role in pathogenesis of insulin resistance in patients with PCOS.

N-12

INSULINOPORNOŚĆ, STĘŻENIE ADIPONEKTYNY W SUROWICY ORAZ PARAMETRY PRZEWLEKŁEJ REAKCJI ZAPALNEJ U MŁODYCH OSÓB Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikolajuk, Agnieszka Krukowska, Maria Górską

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Poland

Cel pracy: Zespół metaboliczny (ZM) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo - naczyniowego. W patogenezie podkreśla się istotną rolę insulinooporności. Czynnikiem łączącym insulinooporność z ryzykiem chorób układu krążenia może być przewlekła reakcja zapalna o niskiej aktywności. Celem obecnej pracy była ocena związku pomiędzy cechami ZM określonego według kryteriów The National Cholesterol Education Program (NCEP) i insulinoopornością, stężeniem adiponektyny i parametrami przewlekłej reakcji zapalnej, u młodych osób < 40r.ż.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 140 osób (wiek $25,83 \pm 5,24$ lat i BMI $27,53 \pm 6,52$ kg/m²). U wszystkich badanych przeprowadzono badanie kliniczne, wykonano doustny test tolerancji glukozy, euglikemiczną, hiperinsulinemiczną kłamrę metaboliczną oraz oznaczenia stężenia adiponektyny, białka C-reaktywnego (hs-CRP), interleukiny 6 (IL-6) oraz lipidów w surowicy krwi.

Wyniki: ZM według kryteriów NCEP stwierdzono u 29 osób (20,7%). Przy pomocy analizy wariancji wykazano, że wraz ze wzrostem liczby kryteriów ZM, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie wrażliwości na insulinę ($p<0,0001$) oraz wzrost stężenia insuliny na czczo i po obciążeniu glukozą ($p<0,0001$), jak również wzrost stężeń hs-CRP ($p=0,0009$). Porównanie grup w zależności od występowania ZM wykazało znamienne wyższe stężenia insuliny na czczo i po obciążeniu glukozą ($p<0,0001$), niższą insulinooporność ($p<0,0001$), niższe stężenie adiponektyny ($p=0,017$) i wyższe stężenie hs-CRP ($p=0,00016$) oraz IL-6 ($p=0,019$) w grupie pacjentów z ZM. Istotną statystycznie ujemną korelację obserwowano pomiędzy ilością kryteriów ZM wg NCEP i insulinoopornością ($r=-0,51$, $p<0,0001$), stężeniem adiponektyny ($r=-0,30$, $p=0,007$), oraz dodatnie korelacje z IL-6 ($r=0,276$, $p=0,018$) i hs-CRP ($r=0,47$, $p<0,0001$).

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują, że u młodych osób z ZM obserwuje się nasiloną odpowiedź zapalną o niskiej aktywności oraz obniżone stężenia adiponektyny.

INSULIN RESISTANCE, SERUM ADIPONECTIN AND MARKERS OF CHRONIC INFLAMMATION IN YOUNG SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME

Irina Kowalska, Marek Strączkowski, Agnieszka Nikolajuk, Agnieszka Krukowska, Maria Górską

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Poland

Aim of the study: Metabolic syndrome (MS) is associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Insulin resistance is the important pathogenic factor for MS. Low-grade chronic inflammation is considered to be the common background for insulin resistance and atherogenesis. The aim of the study was to establish the relationships of The National Cholesterol Education Program (NCEP)-defined MS with insulin sensitivity, serum adiponectin and parameters of chronic inflammation in young subjects (<40 years).

Materials and methods: The study was carried out in the group of 140 subjects (age 25.83 ± 5.24 years and BMI 27.53 ± 6.52 kg/m²). Clinical examinations, oral glucose tolerance test, euglycemic hyperinsulinemic clamp and estimations of serum lipids, adiponectin, C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin 6 (IL-6) were performed in the studied group.

Results: NCEP-defined MS was present in 29 subjects (20.7%). Analysis of variance revealed that together with the increase of the number of NCEP criteria there was a of insulin sensitivity ($p<0.0001$) and increase in fasting and post-load insulin concentrations ($p<0.0001$), and an increase of hs-CRP ($p=0.0009$). The comparison of the groups according to the presence of MS revealed higher fasting and post-load insulin concentrations ($p<0.0001$), lower insulin sensitivity ($p<0.0001$), lower adiponectin ($p=0.017$) and higher hs-CRP ($p=0.00016$) and IL-6 ($p=0.019$) levels in subjects with MS. The inverse correlations between the number of NCEP criteria and insulin sensitivity ($r=-0.51$, $p<0.0001$), adiponectin ($r=-0.30$, $p=0.007$) and positive correlations with IL-6 ($r=0.276$, $p=0.018$), hs-CRP ($r=0.47$, $p<0.0001$) were found.

Conclusions: Our study indicates that young subjects with MS present, together with insulin resistance, an increased inflammatory response and lower adiponectin concentration.

N-13

ZAWARTOŚĆ CERAMIDU W MIĘŚNIACH SZKIELETOWYCH U OSÓB SZCZUPŁYCH ORAZ OSÓB OTYŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ I UPOŚLEDZONĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY

Marek Strączkowski¹, Irina Kowalska¹, Stella Dzienis-Strączkowska¹, Agnieszka Nikolajuk¹, Agnieszka Krukowska¹, Maria Górską¹, Piotr Zabielski², Marcin Baranowski², Jan Górski²

¹ *Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku*

² *Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Białymstoku*

Wstęp: W poprzednich badaniach wykazaliśmy, że wrażliwość na insulinę koreluje ujemnie z mięśniową zawar-

tością ceramidu, wtórnego przekaźnika w sfingomielinowym szlaku transmisji sygnałów.

Celem obecnej pracy była ocena zawartości oraz składu kwasów tłuszczowych ceramidu i sfingomieliny oraz analiza ich korelacji z insulinowrażliwością u osób szczupłych, a także otyłych z prawidłową i upośledzoną tolerancją glukozy.

Materiał i metody: Badaniem objęto 10 szczupłych ($BMI < 25 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$), zdrowych mężczyzn (grupa kontrolna) oraz 18 mężczyzn z nadwagą lub otyłością – 10 z prawidłową tolerancją glukozy (otyli-NTG) i 8 z upośledzoną tolerancją glukozy (otyli-UTG). Wykonano klamrę hiperinsulinemiczną normoglikemiczną oraz biopsję mięśnia obszernego bocznego uda. Ceramidy i sfingomieliny wyodrębniono metodą chromatografii cienkowarstwowej. Zawartość poszczególnych kwasów tłuszczowych określono metodą chromatografii cieczowo-gazowej. Ponadto w mięśniu oceniono aktywność sfingomielinazy obojętnej i kwaśnej oraz poziom sfingozyny i sfinganiny.

Wyniki: Wykazano istotne różnice między grupami we wrażliwości na insulinę oraz zawartości mięśniowej ceramidu. Najniższą wartość M oraz najwyższy poziom ceramidu obserwowano w grupie otyłych-UTG (wszystkie $p < 0,05$). Obie grupy osób otyłych wykazywały również wyższy poziom sfinganiny w mięśniu w porównaniu do grupy kontrolnej (oba $p < 0,05$). Mięśniowa zawartość ceramidu i sfinganiny korelowała ujemnie z insulinowrażliwością (odpowiednio: $r = -0,57$, $p = 0,0014$ i $r = -0,48$, $p = 0,01$). Zawartość sfingomieliny była niższa, a aktywność sfingomielinazy obojętnej wyższa w grupie otyłych-UTG w porównaniu do otyłych-NTG (oba $p < 0,05$).

Wnioski: Nasze wyniki wskazują, że akumulacja ceramidu w mięśniach może być odpowiedzialna za rozwój insulinoporności u osób z grup ryzyka cukrzycy typu 2.

SKELETAL MUSCLE CERAMIDE CONTENT IN LEAN, OBESE AND GLUCOSE INTOLERANT SUBJECTS

Marek Strączkowski¹, Irina Kowalska¹, Stella Dzieńis-Strączkowska¹, Agnieszka Nikołażuk¹, Agnieszka Krukowska¹, Maria Górka¹, Piotr Zabielski², Marcin Baranowski², Jan Górski²

¹ Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University, Białystok, Poland

² Department of Physiology, Medical University of Białystok, Poland

Background: We recently demonstrated that insulin sensitivity is inversely related to muscle content of ceramide, a second messenger in the sphingomyelin signaling pathway.

The aim of the present study was to assess muscle ceramide and sphingomyelin content and composition of fatty acids (FA) and to evaluate their relationships with insulin sensitivity in lean, obese and glucose intolerant subjects.

Material and Methods: The study group consisted of 10 lean ($BMI < 25 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$) healthy male subjects (control group) and 18 male subjects with overweight or obesity – 10 with normal glucose tolerance (obese-NGT) and 8 with impaired glucose tolerance (obese-IGT). Euglycemic hyperinsulinemic clamp and a biopsy of vastus lateralis

muscle were performed. Ceramides and sphingomyelins were separated with thin-layer chromatography. The content of particular FA was determined by gas-liquid chromatography. Activities of neutral and acid sphingomyelinases and content of sphinganine and sphingosine in muscle were also measured.

Results: There were significant differences between groups in insulin sensitivity and muscle ceramide content, with the lowest M value and the highest ceramide in obese-IGT group (all $p < 0,05$). Also, both groups of obese subjects demonstrated higher muscle sphinganine content than controls (both $p < 0,05$). Muscle ceramide and sphinganine were inversely related to insulin sensitivity ($r = -0,57$, $p = 0,0014$ and $r = -0,48$, $p = 0,01$, respectively). Muscle sphingomyelin content was lower and neutral sphingomyelinase activity was higher in obese-IGT than in obese-NGT group (both $p < 0,05$).

Conclusions: Our data show that muscle ceramide accumulation might be responsible for the development of insulin resistance in subjects at risk of developing type 2 diabetes.

N-14

STĘŻENIE INTERLEUKINY 10 W OSOCZU KORELUJE DODATNIO Z WRAŻLIWOŚCIĄ NA INSULINĘ U ZDROWYCH OSÓB

Marek Strączkowski, Irina Kowalska, Agnieszka Nikołażuk, Stella Dzieńis-Strączkowska, Agnieszka Krukowska, Maria Górka

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Wstęp: Liczne dane wskazują na związek insulinoporności, otyłości oraz cukrzycy typu 2 z przewlekłą reakcją zapalną o niskiej aktywności. Cytokiny prozapalne, takiej jak czynnik martwicy nowotworów- α i interleukina 6, mogą upośledzać działanie insuliny. Mało natomiast jest danych dotyczących związku między działaniem insuliny a cytokinami przeciwzapalnymi.

Celem obecnej pracy była ocena zależności między przeciwzapalną cytokiną interleukiną 10 (IL-10) a wrażliwością na insulinę.

Materiał i metody: Badaniem objęto 93 osoby (55 mężczyzn i 38 kobiet) z prawidłową tolerancją glukozy. Wrażliwość na insulinę zmierzono metodą klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej. Stężenie IL-10 w osoczu zmierzono za pomocą wysokoczułego zestawu ELISA.

Wyniki: Stężenie IL-10 nie różniło się w grupach mężczyzn i kobiet ($p = 0,75$). Stężenie IL-10 korelowało dodatnio z insulinowrażliwością ($r = 0,37$, $p = 0,00023$) oraz poziomem HDL-cholesterolu ($r = 0,21$, $p = 0,039$), natomiast ujemnie z poziomem insuliny na czczo i po obciążeniu glukozą (odpowiednio: $r = -0,31$, $p = 0,0026$ oraz $r = -0,24$, $p = 0,02$) oraz ze stężeniem triglicerydów ($r = -0,22$, $p = 0,31$). Zależność między IL-10 a insulinowrażliwością była również istotna w grupie kobiet ($r = 0,51$, $p = 0,0011$), natomiast w grupie mężczyzn była na granicy znaczącości statystycznej ($r = 0,25$, $p = 0,06$). Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że stężenia insuliny po obciążeniu glukozą, cholesterolu całkowitego, IL-10 oraz triglicerydów były

łącznie odpowiedzialne za 32% zmienności insulinow-
rażliwości.

Wnioski: Nasze badania sugerują, że mechanizmy prze-
ciwzapalne mogą odgrywać rolę ochronną, przeciwdzia-
lającą rozwojowi insulinooporności u zdrowych osób.

PLASMA INTERLEUKIN 10 CONCENTRATION IS POSITIVELY RELATED TO INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY INDIVIDUALS

*Marek Strączkowski, Irina Kowalska, Agnieszka
Nikołajuk, Stella Dzieńis-Strączkowska, Agnieszka
Krukowska, Maria Górka*

*Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine,
Medical University of Białystok, Poland*

Background: There is an evidence linking insulin resi-
stance, obesity and type 2 diabetes with a low-grade
chronic inflammation. Proinflammatory cytokines, like
tumor necrosis factor- α and interleukin 6, might impair
insulin action. Little is known about associations between
insulin action and anti-inflammatory cytokines.

The aim of the present study was to look for the relation-
ship between plasma concentration of anti-inflammatory
cytokine interleukin 10 (IL-10) and whole-body insulin
sensitivity.

Materials and methods: The study group consisted of
93 subjects (55 men and 38 women) with normal glucose
tolerance. Insulin sensitivity was evaluated with euglyce-
mic hyperinsulinemic clamp technique. Plasma IL-10 was
measured with high-sensitive ELISA kit.

Results: Plasma IL-10 concentration was not different
between men and women ($p=0.75$). IL-10 was related posi-
tively to insulin sensitivity ($r=0.37$, $p=0.00023$) and HDL-
cholesterol ($r=0.21$, $p=0.039$) and negatively to fasting
and postload insulin ($r=-0.31$, $p=0.0026$ and $r=-0.24$,
 $p=0.02$, respectively) and to plasma triglycerides ($r=-0.22$,
 $p=0.031$). Relationship between IL-10 and insulin sensi-
tivity was also significant in women ($r=0.51$, $p=0.0011$),
whereas in men it was of borderline significance ($r=0.25$,
 $p=0.06$). In multiple regression analysis, postload insulin,
total cholesterol, IL-10 and triglycerides together expla-
ined 32% of insulin sensitivity variability.

Conclusions: Our data suggest that anti-inflamma-
tory mechanisms might play a protective role against a
development of insulin resistance in apparently healthy
humans.
