



Insulin resistance in endocrine disorders — treatment options

Anita Rogowicz-Frontczak, Anna Majchrzak, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Science, Poland

Abstract

Changes in sensitivity to insulin occur in the course of a number of endocrine disorders. Most of the hormones through their antagonistic action to insulin lead to increased hepatic glucose output and its decreased utilisation in peripheral tissues. Carbohydrate disorders observed in endocrine diseases result from the phenomenon of insulin resistance, and in some cases also a reduction in insulin secretion is present. Abnormalities of glucose metabolism are observed in acromegaly, but also in growth hormone deficiency, hypercortisolism in the course of Cushing's syndrome, hyper- or hypothyroidism, primary hyperparathyroidism, aldosteronism, pheochromocytoma, congenital hypertrophy of the adrenal glands, polycystic ovaries syndrome, hypogonadism, or other hormonally active neuroendocrine tumours. They are of a secondary nature in relation to impaired hormonal balance. Hyperglycaemia is therefore often reversible, and the most effective method of treatment of impaired insulin sensitivity is successful therapy of specific endocrinopathies. Insulin sensitisers, also with a good effect, are used. Most experiences to date can be attributed to metformin therapy. Attempts have been made at treatment with other agents that are also effective in reducing insulin resistance as incretins or glitazones.

In the presented paper, the authors reviewed endocrine diseases in which there is a clinically significant change in insulin sensitivity. Moreover, methods of therapy of concomitant disturbed glucose metabolism were presented. (*Endokrynol Pol* 2017; 68 (3): 334–342)

Key words: *insulin resistance; endocrinopathies; diabetes mellitus*

Introduction

Most hormones, through their antagonistic action to insulin, lead to increased hepatic glucose production and reduced utilisation at the peripheral tissues. If they are secreted in excess, or are unbalanced in relation to the level of insulin, they can lead to various degrees of disorders of glucose metabolism. Dysregularities in hormonal metabolism usually lead to compensatory hyperinsulinaemia in response to increasing insulin resistance. Some hormones, by acting on pancreatic β cells, stimulate or reduce the secretion of insulin. Hormones of potential diabetogenic effect include: growth hormone (GH), glucocorticosteroids (GS), thyroxine, catecholamines, aldosterone, parathyroid hormone, glucagon, and somatostatin. Changes in the sensitivity of cells to insulin action occur in the course of the majority of endocrine disorders. For this reason, patients with endocrinopathies should also be evaluated for carbohydrate metabolism disorders [1].

Insulin resistance and methods of treatment

Insulin resistance is defined as a disorder of glucose homeostasis involving reduced sensitivity of muscles, adi-

pose tissue, liver, and other tissues to the action of insulin, despite its normal or elevated level in the blood. Insulin resistance may be accompanied by various disorders, such as: impaired glucose tolerance, diabetes, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, obesity, and hypertension. Insulin acts through specific receptors present on the surface of most cells in the body. The highest presence of these receptors was found on fat cells, hepatocytes, and cells of striated muscles. Insulin resistance may be also due to the presence of hormones antagonistic to insulin (e.g. cortisol, glucagon, thyroid hormones) [2].

In the course of hormonal imbalance the best therapeutic effects in improving the sensitivity of tissues to insulin action are achieved with their effective treatment. However, complete recovery of certain endocrine diseases is not always possible. The normalisation of glucose metabolism in the course of endocrinopathy depends on many factors, such as: age, duration and severity of hormonal or metabolic disorders, and genetic predisposition [3]. Therefore, to obtain a reduction of insulin resistance, lifestyle changes and pharmacological treatment should be introduced.

When impaired insulin sensitivity is a consequence of obesity, lifestyle changes aimed at reducing body weight through diet and exercise lead to a reduction of insulin resistance.



Metformin is a first-line drug in the treatment of type 2 diabetes, but also in pre-diabetes and impaired sensitivity to insulin. Metformin reduces insulin resistance in the liver and peripheral tissues (muscles and adipose tissue). The mechanism involves tyrosine kinase activity associated with insulin receptors, stimulation of translocation of glucose transporter GLUT-4 to cell membrane, glycogen synthesis in hepatocytes, and the activation of AMP-activated kinase (AMPK) [4].

Another group of drugs improving peripheral insulin sensitivity are glitazones. They are PPAR- γ agonists, with highest expression demonstrated in adipose tissue, so their action at the adipocyte is of particular importance in the regulation of insulin sensitivity. They also affect the uptake and storage of free fatty acids (FFA) in adipocytes, and thus lead to a decrease in their plasma concentration. Glitazones protect other tissues like the liver, skeletal muscles, and pancreatic β cells, from excessive accumulation of fat. They stimulate the signalling pathway for insulin, increase glucose transport into cells and glycogen synthesis, and improve the function of mitochondria. They also show a protective effect on pancreatic islet β cells. Unfortunately, through the influence on the proliferation of adipocytes, glitazone therapy is accompanied by an increase in the accumulation of subcutaneous fat. They also cause peripheral oedema, resulting in weight gain and increased heart failure. Currently, due to the cardiovascular safety of the therapy, only pioglitazone may be used [5].

Drugs acting on the axis of incretin

The incretin effect is a phenomenon of action of the enteropancreatic axis, where the intake of food and the consequent rise in glucose levels leads to secretion of gastrointestinal hormones, mainly glucagon-like peptide 1 (GLP-1). GLP-1 stimulates insulin secretion in response to the glycaemic stimulus, inhibits glucagon secretion, slows gastric motility, and is responsible for the feeling of satiety via the nervous system. It has been shown that in obese and type 2 diabetic patients the incretin effect is impaired, and the concentration of GLP-1 in serum is lower in relation to healthy subjects. Because of the above facts, recently in the treatment of type 2 diabetes, prediabetes, and obesity, GLP-1 analogues have been introduced with good effect [6]. Gliptins are another group of incretin-based therapies. Gliptins inhibit the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), which inactivates GLP-1. This results in an increase in the concentration of GLP-1, and the prolongation of the action of this gut hormone. However, they do not cause inhibition of gastric emptying and less often have an impact on the reduction of body weight. The advantage is the possibility of admin-

istering them orally, in contrast to GLP-1 analogues, which are used for medical treatment in the form of injection [6].

Inhibitors of sodium-glucose cotransporter (SGLT2) — flosins — are a relatively new class of drugs, independent of insulin, acting by lowering the threshold glucose reabsorption in the kidney. Through their effects on glucosuria, they increase the loss of calories and have the effect of reducing body weight and reducing blood pressure. They also decrease glucose toxicity and postprandial blood glucose, and have a beneficial effect on the components of the metabolic syndrome, thereby also contributing to the improvement of insulin sensitivity [7].

Insulin resistance in endocrinopathies — treatment options

Acromegaly

Acromegaly is characterised by excessive secretion of growth hormone (GH) [8]. Carbohydrate disorders often accompany the above pathology. Diabetes mellitus occurs in approximately 13–30% and impaired glucose tolerance in 60–70% of patients [9, 10]. The degree of disorder of carbohydrate metabolism is greater in the active form of the disease and correlates with the duration of acromegaly, age, concentration of GH, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and IGF-binding protein (IGFBP-3, insulin-like growth factor-3-binding protein) [10]. The pathomechanism of insulin resistance in this disease is complex. Long-term supraphysiological GH concentration interferes with both insulin action in the liver and the other peripheral tissues. This leads to enhanced production of glucose by the liver and decreased utilisation of glucose in peripheral tissues. This is probably due to disturbances in the production and action of a second messenger in the insulin receptor. In addition, growth hormone increases lipolysis of adipose tissue, and increased concentration and oxidation of fatty acids enhances insulin resistance [11].

Treatment of disturbed carbohydrate metabolism in acromegaly is aimed at reducing insulin resistance. A significant proportion of patients with overt diabetes (up to 30%) require the introduction of insulin. Effective acromegaly treatment by adenectomy results in improved glucose tolerance, decreasing insulin resistance and hyperinsulinism. However, in the case of overt diabetes the effect of remission of active acromegaly or recovery of carbohydrate metabolism disorder is difficult to predict [12, 13]. Somatostatin analogues, like octreotide and lanreotide, used in both in the preoperative procedure and after non-radical resection of pituitary adenoma, are characterised by complex hormonal activity. They result in the reduction

in endogenous GH responsible for the diabetogenic effect of hyperglycaemia. In another way they decrease the secretion of insulin, IGF-1, and IGF-BP1 growth [14]. Treatment with octreotide may improve the glycaemic control in patients with diabetes or impaired glucose tolerance. However, it can aggravate or cause hyperglycaemia in patients with minimal metabolic disorders or no disturbance in the carbohydrate metabolism [15]. Recently, a new somatostatin analogue, pasireotide, acting through many types of somatostatin receptors, was introduced. Although the results of treatment in control of acromegaly look promising, the observed adverse effect on carbohydrate metabolism is an important limiting factor. It stems from a reduction in insulin secretion and weakening of the incretin effect [16]. Incretins seem to be most effective in the control of hyperglycaemia during pasireotide therapy [17]. Instead, it has been shown that the use of the GH receptor antagonist pegvisomant in the treatment of acromegaly improves glycaemia and reduces the percentage of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in diabetic patients [8].

Hyperprolactinaemia

Due to the structural similarity of prolactin to the growth hormone in the course of hyperprolactinaemia, insulin resistance and carbohydrate disorders may occur. A possible mechanism suggested is a down-regulation of insulin receptors and increased concentration of FFAs [18]. Hypogonadism and the anti-dopaminergic effect of hyperprolactinaemia also promote weight gain and the occurrence of the atherogenic lipid profile [19]. Effective treatment with dopamine agonists restores normal prolactin levels and normal sensitivity of peripheral tissues to insulin. However, the superior role of cabergoline above bromocriptine has been shown in this effect. Six-month treatment of pituitary adenoma secreting prolactin with both cabergoline and bromocriptine normalised prolactin levels, but for cabergoline also beneficial effects in reducing insulin resistance index (HOMA-IR), blood levels of triglycerides, postprandial glucose, IGF-1, FFA, chronic inflammation markers like C-reactive protein, fibrinogen, and homocysteine were found [20].

Hypercortisolism

An excess of glucocorticosteroids (GS), irrespective of their source (endogenous or iatrogenic) leads to abdominal obesity, increased accumulation of body fat, higher blood pressure, lipid disorders, insulin resistance, glucose intolerance, or diabetes [21]. The most common reason for endogenous hypercortisolism is a pituitary adenoma secreting corticotropin hormone (ACTH) [22].

Glucocorticoids affect the activation of the liver enzyme phosphoenolpyruvate carboxykinase, increasing proteolysis in skeletal muscle and lipolysis in adipose tissue, which ultimately provides more substrate for gluconeogenesis. Enhanced lipolysis in adipose tissue results in an increase in circulating FFAs and affects the development of the phenomenon of reduced insulin sensitivity [23]. Insulin resistance induced by hypercortisolaemia probably has a post-receptor nature. Cortisol also affects the increase of leptin production by fat cells; therefore, patients with Cushing's syndrome (CS) have leptin resistance similar to those with obesity and type 2 diabetes [24]. GS also reduces expression of the adiponectin gene, which reflects good insulin sensitivity. GS also affect reduction of brown adipose tissue in favour of the metabolically disadvantaged white adipose tissue. It is also known that GS has a central effect on the nucleus of the hypothalamus and enhances secretion of the neuropeptide Y (NPY), which is associated with increased appetite, weight gain, and hyperinsulinaemia [25].

The normalisation of cortisol in patients with Cushing's syndrome leads to improved body composition through a visible decline in the content of visceral adipose tissue [21]. However, metabolic effects expressed by reduced cardiovascular risk depend on the time of exposure to hypercortisolism [26].

Disorders of carbohydrate metabolism in Cushing's syndrome are very common. 40–45% of patients develop diabetes, and 10–30% have impaired glucose tolerance. The degree of hyperglycaemia correlates with the level of cortisol. The best results in the treatment of carbohydrate disorders are obtained by reduction of cortisol level. Unfortunately, not all patients obtaining remission of Cushing's syndrome gain the state of normoglycaemia. In the case of an acute severe hyperglycaemia, application of metyrapone therapy brings a fast enough effect on reducing cortisol, while in control of high glucose levels multiple insulin injections are recommended. In chronic treatment of carbohydrate disorders the aim is to achieve good metabolic control of diabetes and reduction of HbA_{1c} value. Sometimes, a good effect can be obtained with oral agents, especially those that reduce insulin resistance, such as metformin and PPAR- γ . Furthermore, thiazolidinediones have been demonstrated to have an ACTH-lowering effect on corticotropinomas in *in vitro* studies. GLP-1 receptor analogues and gliptins could be helpful in the management of hyperglycaemia in CS by increasing glucose-dependent insulin secretion and reducing glucagon secretion, as well as having positive effects on appetite, or favourable better fat distribution. Incretin-based medications have also been suggested as the best way to manage pasireotide-induced hyperglycaemia, since

somatostatin receptor inhibition leads to reduced secretion of GLP-1 and insulin. If oral hypoglycaemic agents are not effective, combination therapy with insulin is introduced [27].

Hypopituitarism

Adult patients with growth hormone deficiency are characterised by elevated serum concentrations of LDL-cholesterol and triglycerides, lowering of HDL-cholesterol, and increased deposit of abdominal fat. Markers of metabolic syndrome found in this group are twice as likely as in the general population. Abnormal glucose metabolism in GH deficiency results from increasing insulin resistance, but also from impairment of islet β -cell function. All of the listed disorders predispose to an increase in markers of inflammation, development of oxidative stress, and increased cardiovascular risk [28]. Adverse metabolic effects are observed also in patients who complete treatment of GH at the end of the growth process. They have an increased accumulation of body fat, higher blood pressure, and atherogenic lipid profile. There are therefore indications that GH treatment should be continued in adult patients even with only partial growth hormone deficiency. This can lead to improved metabolic state and thereby help to reduce the risk of cardio-vascular events in the future [29]. The substitution effect of growth hormone on glycaemia depends on the duration with GH therapy. In the short period of observation (up to one year of treatment) appears to be adversely affected by reducing peripheral glucose uptake and increasing insulin resistance. This is followed by a glucose tolerance recovery. Improvement in insulin sensitivity may also be obtained by the use of low-dose treatment of growth hormone, with normalisation of IGF-1. Increasing the dose of GH can produce adverse metabolic effects similar to those observed in acromegaly [30]. Abs et al. found that GH treatment did not reduce the risk of developing type 2 diabetes in lean patients with hypopituitarism [31]. In contrast, the application of supplementation in severe GH deficiency, with marked of atherosclerosis, improved metabolic parameters and had a positive impact on the reduction of insulin resistance [32].

Herrmann et al. showed that in the case of fasting hyperglycaemia in patients with GH deficiency, treatment with either metformin alone or in combination therapy with growth hormone, brings favourable metabolic effects [33]. Moreover, co-administration of GH with metformin increases the level of adiponectin, which positively correlates with insulin sensitivity [34].

Among obese patients with hypopituitarism, increased levels of leptin and glucagon-like peptide (GLPs) responsible for the neuroendocrine regulation of food intake were demonstrated [35].

Damage to the hypothalamic-pituitary axis can lead to extreme obesity and related metabolic consequences. After surgery of craniopharyngioma obesity develops in 50% of patients, mainly due to an uncontrolled increase in appetite because the hypothalamus is the central control of energy consumption. Nuclei of the hypothalamus are affected by peptides related to the control of metabolism, such as leptin, insulin, peptide Y (PYY), and ghrelin, but also glucose, free fatty acids, and amino acids. Insulin and leptin are the main regulators of food intake. Damage to the central nuclei of the hypothalamus is responsible for insulin resistance and leptin resistance. Leptin regulates the sensation of hunger by acting on the hypothalamus, inducing the expression of genes encoding pro-opiomelanocortin (POMC), inhibiting the expression of NPY and AGRP (agouti-related peptide) responsible for the feeling of satiety. Damage to hypothalamus nuclei may also result in disinhibition of the vagus nerve impulse and thus in increased stimulation of pancreatic β -cells, hyperinsulinaemia, and obesity [36].

Thyroid diseases

Hyperthyroidism

Approximately 50% of patients with overt hyperthyroidism have impaired glucose tolerance, and in 2–3% diabetes is diagnosed. The diabetogenic effect of thyroid hormones is multifactorial. In the states of thyrotoxicosis, we observed an increased peripheral and hepatic insulin resistance. Simultaneously, an increase in endogenous production of insulin with elevated peripheral degradation of this hormone is observed [37]. Furthermore, thyroid hormone excess leads to enhancement of endogenous glucose production by increased gluconeogenesis and glycogenolysis in the liver. This is probably due to increased expression of the glucose transporter GLUT-2 protein in hepatocytes [38, 39]. Thyroid hormones also affect the lipolysis and therefore increase production of free fatty acids. Moreover, they cause increased glucose absorption from the gastrointestinal tract, which may result from the accelerated gastric emptying and increased blood flow in the portal circulation. This phenomenon is responsible for the development of postprandial hyperglycaemia [40]. In the state of thyrotoxicosis an increased metabolism of glucose in muscle tissue is also observed, mainly by intensifying the anaerobic production of lactic acid in the liver, which becomes the product for gluconeogenesis. Hyperthyroidism increases the concentration of cytokines and markers of inflammation such as IL-6 and TNF-alpha, which also correlate with peripheral insulin resistance. It has been shown that even subclinical hyperthyroidism is

characterised by an increase in HOMA-IR. The degree of glucose metabolism disorders correlates with the level of thyroid hormones. Patients with pre-existing diabetes in hyperthyroidism need increased doses of hypoglycaemic agents or insulin and intensification of treatment of diabetes [41].

Hypothyroidism

A deficiency of thyroid hormone promotes weight gain, atherogenic lipid profile, and an increase in blood pressure. Moreover, increased concentration of free fatty acids, reduction in tissue uptake of glucose, and its enhanced oxidation are observed. Authors of previous publications confirmed that in overt and even in subclinical hypothyroidism, a reduced sensitivity of tissues to insulin is present. In the state of thyroid hormone deficiency we also observed an increased production of counter-regulating hormones with potentially diabetogenic properties such as cortisol, catecholamines, and glucagon [42–44]. A positive correlation between thyroid hormone levels and insulin sensitivity has been shown. Triiodothyronine action at the tissue leads to activation of AMP-kinase, which is responsible for increased glucose utilisation, reduced lipolysis, and gluconeogenesis. Implementation of thyroxine in hypothyroidism improves insulin sensitivity [45].

On the other hand, in hypothyroidism lower intestinal absorption of glucose, reduced hepatic and tissue glycogenolysis, and decreased insulin secretion is observed. This effect may result in recurrent hypoglycaemia and reduced insulin requirement among people with previously diagnosed diabetes during hypoglycaemic therapy [37].

Goitre and thyroid cancer

Reduced insulin sensitivity is also a risk factor for increased thyroid volume and nodular goitre. Hyperinsulinaemia exhibits a mitogenic effect on proliferation of thyrocytes. People without diabetes with nodular goitre, despite similar age, sex, BMI, waist circumference, TSH levels, and metabolic parameters, were characterised by higher HOMA-IR [46]. Experimental studies have shown that metformin via activation of AMP-kinase and mTOR (mammalian target of rapamycin) exhibits inhibitory effects on the growth of thyroid cells and antagonises the pro-growth effect of insulin [47]. In the population of patients with insulin resistance, metformin therapy resulted in a reduction in volume of thyroid and nodules [48]. In addition, Ittermann et al. showed that type 2 diabetes patients treated with metformin have a lower thyroid volume compared to those treated with other hypoglycaemic agents [49]. Metformin

also reduces the level of serum TSH, the main growth factor for thyroid cells [50].

It was found that the larger vascularisation of nodules in the thyroid gland also depends on the degree of insulin resistance [51]. Going further, patients with papillary thyroid cancer presented more features of metabolic syndrome, and HOMA-IR correlated with the size of tumour [52]. In addition, treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and papillary thyroid cancer caused better response to treatment and a higher degree of remission of cancer [53]. It has been shown that metformin antagonised the carcinogenic effect of insulin by cell cycle arrest and inhibition of the clonal growth of cancer cells [54].

Parathyroid diseases

Primary hyperparathyroidism

It is interesting that diabetes develops in approximately 8% of patients with primary hyperparathyroidism, which is three times more often than in the general population [55]. Probably the long-term status of hypercalcaemia and hypophosphataemia triggers insulin resistance and hyperinsulinaemia, and reduces the number of insulin receptors [56]. The surgical treatment of parathyroid adenoma in the early stages of the disease improves glucose tolerance a few weeks after surgery [57].

Disorders of the adrenal gland

Pheochromocytoma

About half of patients with pheochromocytoma have impaired carbohydrate metabolism. In most cases, these tumours produce adrenalin, which by its affinity to the β_2 receptors, inhibits insulin secretion, stimulates the secretion of glucagon from the pancreatic islet cells, and decreases glucose uptake by skeletal muscles as well as increases gluconeogenesis and glycogenolysis in hepatocytes [58]. Catecholamines may also cause the phenomenon of insulin resistance by stimulating β receptors and the effect of epinephrine. Lower concentrations of adiponectin and higher HOMA-R in this group of patients with pheochromocytoma were shown [59]. It has been observed that only surgical removal of the lesion can reduce the disorders of glucose metabolism. Therapy with adrenergic α - or β -blocking agents provides only a little therapeutic effect [60]. Patients with pheochromocytoma have less content of both abdominal and subcutaneous fat, and higher HDL-cholesterol concentration, because catecholamines increase lipolysis by activating the adrenergic receptors. After the surgery patients gain weight although the hyperglycaemic effect of catecholamines disappears [61].

Primary aldosteronism

Supraphysiological release of aldosterone in adenoma or adrenal hypertrophy is often associated with the development of disorders of glucose metabolism. The effect of hypokalaemia, which impairs insulin secretion, is well known, but suitable potassium supplementation only partially improves glucose tolerance. Aldosterone alone decreases glucose-dependent insulin secretion. Activation of the mineralocorticoid receptor results in decrease of insulin sensitivity in fat and muscle tissue [62]. Patients with primary aldosteronism have a significantly higher HOMA-R and lower serum adiponectin concentration compared to those with hormone-independent hypertension. It was also shown that fatty liver disease is associated with high aldosterone levels [63]. Surgical treatment of adrenal adenoma resulted in normalisation of serum aldosterone and improvement of insulin sensitivity. In cases of hypertrophy of adrenal glands or contraindications for surgical treatment, spironolactone or eplerenone are used. It has been shown that introduction of spironolactone treatment brings improvements in the reduction of blood pressure but has no positive effect on carbohydrate disorders. This explains the mechanism of action of those agents, which blocks the mineralocorticoid receptors, but at the same time raises the level of aldosterone [64].

Subclinical Cushing's syndrome and adrenal incidentalomas

It has been shown that non-diabetic individuals, but with subclinical Cushing's syndrome in the course of adrenal adenoma or even with hormonally inactive incidentaloma, have significantly decreased insulin sensitivity compared to a matched clinical control group. Parameters evaluating insulin resistance did not differ between patients with subclinical Cushing's syndrome and hormonally inactive adenoma. It was observed that slightly elevated levels of cortisol influence the higher rate of glucose intolerance in the group with subclinical Cushing's syndrome. It is probable that resection of an accidentally detected adrenal tumour may improve insulin sensitivity and thereby reduce mortality from cardiovascular causes [65].

Congenital adrenal hyperplasia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is known to come from a group of diseases with autosomal recessive mutations of enzymes necessary for the synthesis of cortisol. The most common form of CAH is associated with 21-hydroxylase deficiency (90–95% of cases). Clinical symptoms in classical forms of CAH in adults result from adrenocortical and adrenal medulla insufficiency, hyperandrogenism to virilisation in women, and side effects for the treatment of glucocorticoids [66].

The impairment of cortisol synthesis leads to excessive stimulation of ACTH and adrenal hypertrophy. In addition, patients with the classic form of CAH more often present obesity, hyperinsulinaemia, insulin resistance, and hyperleptinaemia than in the general population. They also demonstrate higher systolic and diastolic blood pressure and lack of a physiological drop in systolic blood pressure at night [67]. These abnormalities contribute to the development of metabolic syndrome and its consequences. Impairment of catecholamine secretion by the adrenal medulla and reduced activation of β -adrenergic receptors leads to lack of inhibition of insulin secretion. Decreased activity of the sympathetic nervous system causes impairment of lipolysis, thermogenesis, and consequently leads to the excessive accumulation of body fat [68]. In people with the classic form of CAH achievement of decreased androgen production requires the use of higher doses of steroids, which causes additional adverse metabolic events [69].

Increased insulin levels and insulin resistance in women with CAH are responsible for the development of secondary polycystic ovarian syndrome (PCOS). It has been shown that up to 75% of women with the classic form of CAH meet the criteria of PCOS [70]. They also have a much higher risk of developing gestational diabetes [71].

Patients with CAH require not only constant monitoring of hormonal parameters, but also clinical and metabolic control such as weight, waist circumference, blood pressure, blood glucose, lipids, and densitometric evaluation of bone mineral density. The use of pharmacological and behavioural methods aimed to decrease obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome may also reduce the risk of diabetes and death due to cardiovascular events [72]. In women with type 2 diabetes and non-classical form of CAH, metformin treatment resulted not only in the reduction of glucose levels and improvement of metabolic parameters, but also decreased the level of 17-OH progesterone, and total and free testosterone [73]. It was also observed that pioglitazone in patients with CAH improved insulin sensitivity evaluated by the insulin euglycaemic clamp and had a positive effect on the reduction of blood pressure [74].

Diseases of the gonads

Polycystic ovary syndrome

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease among women in reproductive age. It manifests mainly menstrual disorders and impaired fertility, clinical and biochemical hyperandrogenism, and characteristic polycystic image of ovaries in ultrasound scan [75]. Insulin resistance and elevated insulin

levels may be an important element in the pathogenesis of PCOS. Hyperinsulinaemia increases the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, resulting in an increase of the androgens secretion. By increasing the number of receptors for luteinising hormone (LH) and IGF-1 in ovaries, enhanced production of testosterone and increased cell proliferation occurs. Elevated levels of hormones such as testosterone, insulin, and IGF-1 blocks the maturation of follicles in the dominant follicle and inhibits the occurrence of ovulation. Additionally, hyperinsulinaemia inhibits SHBG synthesis, which in turn leads to increased levels of biologically active fraction of free testosterone [76]. In women with PCOS insulin resistance is rather of a post-receptor nature. However, the pathogenesis of PCOS takes into account the genes involved in the action of insulin, such as insulin receptor gene, the VNTR gene (scattered fragments of the insulin gene), the IGF-1 gene, and IGF-binding protein gene 1 (IGF-1BP) [77]. Due to the increased risk of developing diabetes type 2, cardiovascular diseases, and cancer in patients with PCOS, it seems it should be considered more broadly than just as an endocrine-gynaecological disorder, through the prism of metabolic consequences. The prevalence of metabolic syndrome in women with PCOS depends not only on genetic but also on behavioural factors. Weight loss by lowering insulin levels causes a decrease in androgen production and may lead to the return of ovulation [75]. On the other hand, the therapy with metformin appears to be effective in inducing ovulation and returning impaired fertility in PCOS. Women with PCOS often become pregnant when using dual therapy with metformin and clomiphene. Metformin is also used in the treatment of insulin resistance associated with hyperandrogenism, which manifests as hirsutism and acne. Further observation of the influence of metformin on prevention on type 2 diabetes, cardiovascular disease, or cancer of the endometrium in PCOS is needed [76]. Although the use of GLP-1 agonist liraglutide in the treatment of PCOS women seems promising, the clinical benefits of such therapy require further study. The results indicate that several months' treatment of liraglutide leads to a decrease in BMI and testosterone levels [78].

Hypogonadism

Decreased level of sex hormones in the course of various forms of hypogonadism is also associated with a risk of developing metabolic syndrome and obesity. Many type 2 diabetic men have lower testosterone levels and symptoms of hypogonadism [79, 80]. Insulin resistance was found in 92% of men with hypogonadism. In such cases, replacement therapy with testosterone brought a rapid improvement in insulin sensitivity [81]. Kapoor

et al. have found that in patients with type 2 diabetes and concomitant testosterone deficiency androgen therapy results in an improved metabolic control of diabetes and reduced HbA_{1c} value [82].

Primary hypogonadism present in abnormal karyotype 47 XXY in Klinefelter syndrome is also associated with a high risk of developing abdominal obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in adulthood. Markers of insulin resistance can already be seen in boys with this syndrome. Young men are usually phenotypically defined as tall and thin but with a gynoid distribution of adipose tissue and excessive accumulation of abdominal fat [83]. Substitutional therapy with testosterone in this group of patients only partially reverses adverse metabolic effects, but still an increased mortality from cardiovascular disease remains. Therefore, treatment aimed at reducing insulin resistance should be introduced as early as possible.

Corrgian et al. have also shown that women with premature ovarian failure (POF), although they are slimmer compared to properly menstruating women, present lower insulin sensitivity [84].

Women with primary hypogonadism in Turner syndrome often develop obesity, diabetes, and premature atherosclerosis. They present more additional markers of the metabolic syndrome such as hypertriglyceridaemia and higher levels of inflammatory markers (CRP and interleukin-6). These women are characterised by lower levels of insulin and leptin and lower fasting glycaemia in comparison with the eugonadal population. The observed impaired glucose tolerance results from disturbed secretion of insulin [85].

Conclusions

Endocrine disorders induce changes in tissue sensitivity to insulin. The phenomenon of insulin resistance associated with a relative deficiency of insulin secretion leads to hyperglycaemia. Glucose metabolism disorders in the course of endocrinopathy are defined in the aetiological classification of diabetes. Experimental and clinical studies have increased our understanding of the pathomechanism of these relations and should be reflected in the diagnostic and therapeutic procedures.

References

1. Grzesiuk W, Jóźwik K. Insulin resistance in endocrinopathies. *Endokr, Otyłość i Zab Przem Mat.* 2008; 5: 38–44.
2. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237(3): E214–E223, indexed in Pubmed: [382871](#).
3. Grzesiuk Wiesław PA, Szydłarska D. Disturbances of the carbohydrate metabolism at aged persons with diseases of endocrine glands. *Geriatrics* 2008; 1: 45–54.
4. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000; 49(12): 2063–2069, indexed in Pubmed: [11118008](#).

5. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006; 55(2): 517–522, indexed in Pubmed: [16443789](#).
6. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6(12): 1207–1222, doi: [10.4239/wjcd.v6.i12.1207](#), indexed in Pubmed: [26464759](#).
7. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014; 40(6 Suppl 1): S4–S11, doi: [10.1016/S1262-3636\(14\)72689-8](#), indexed in Pubmed: [25554070](#).
8. 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(10): 5684–5691, doi: [10.1210/jc.2005-0331](#), indexed in Pubmed: [16076947](#).
9. Biering H, Knappe G, Gerl H, et al. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca*. 2000; 27(1): 27–31, indexed in Pubmed: [10812460](#).
10. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(6): 532–538, indexed in Pubmed: [12109625](#).
11. Dal J, List EO, Jørgensen JO, et al. Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(1): 96–105, doi: [10.1159/000430819](#), indexed in Pubmed: [25925240](#).
12. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of somatostatin analogs versus surgery on glucose metabolism in acromegaly: results of a 5-year observational, open, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2): 528–537, doi: [10.1210/jc.2008-1546](#), indexed in Pubmed: [19001517](#).
13. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, et al. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 121–128, doi: [10.1210/jc.2005-1704](#), indexed in Pubmed: [16263816](#).
14. 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(8): 2907–2914, doi: [10.1210/jc.2008-2627](#), indexed in Pubmed: [19491229](#).
15. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(4): 492–499, indexed in Pubmed: [14510913](#).
16. McKeage K. Pasireotide in Acromegaly: A Review. *Drugs*. 2015; 75(9): 1039–1048, doi: [10.1007/s40265-015-0413-y](#), indexed in Pubmed: [26017304](#).
17. Breitschaft A, Hu Ke, Hermosillo Reséndiz K, et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(3): 458–465, doi: [10.1016/j.diabres.2013.12.011](#), indexed in Pubmed: [24461109](#).
18. Schernthaner G, Prager R, Punzengruber C, et al. Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia*. 1985; 28(3): 138–142, indexed in Pubmed: [3888755](#).
19. Doğan BA, Taşçı T, Arduç A, et al. Insulin resistance and androgen levels in eugonadic and hypogonadic women with prolactinoma. *Minerva Endocrinol*. 2016; 41(2): 175–182, indexed in Pubmed: [25288097](#).
20. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, et al. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7(2): 99–181, doi: [10.1186/s13098-015-0094-4](#), indexed in Pubmed: [26583049](#).
21. Geer EB, Shen W, Strohmayr E, et al. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(5): 1702–1711, doi: [10.1210/jc.2011-3123](#), indexed in Pubmed: [22419708](#).
22. Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010; 92 Suppl 1: 82–85, doi: [10.1159/000314316](#), indexed in Pubmed: [20829624](#).
23. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1): 75–102, doi: [10.1016/j.ecl.2013.10.005](#), indexed in Pubmed: [24582093](#).
24. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(8): 2542–2547, doi: [10.1210/jcem.82.8.4128](#), indexed in Pubmed: [9253331](#).
25. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 290(3): 1084–1089, doi: [10.1006/bbrc.2001.6307](#), indexed in Pubmed: [11798186](#).
26. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1022–1030, doi: [10.1210/jc.2012-2893](#), indexed in Pubmed: [23393167](#).
27. Ferràu F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(4): M133–M157, doi: [10.1530/EJE-15-0354](#), indexed in Pubmed: [26060052](#).
28. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1): 18–29, doi: [10.1210/jc.2013-2394](#), indexed in Pubmed: [24217903](#).
29. Tauber M, Jouret B, Cartault A, et al. Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5101–5106, doi: [10.1210/jc.2003-030392](#), indexed in Pubmed: [14602733](#).
30. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(10): 4657–4665, doi: [10.1210/jcem.86.10.7887](#), indexed in Pubmed: [11600522](#).
31. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(1): 79–90, doi: [10.1530/eje.1.02179](#), indexed in Pubmed: [16793953](#).
32. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9): 3416–3424, doi: [10.1210/jc.2007-2810](#), indexed in Pubmed: [18593773](#).
33. Herrmann BL, Saller B, Stratmann M, et al. Effects of a combination of recombinant human growth hormone with metformin on glucose metabolism and body composition in patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2004; 36(1): 54–61, doi: [10.1055/s-2004-814199](#), indexed in Pubmed: [14983408](#).
34. Herrmann BL, Saller B, Stratmann M, et al. Effects of a combination of rhGH and metformin on adiponectin levels in patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2005; 37(1): 49–52, doi: [10.1055/s-2005-861036](#), indexed in Pubmed: [15702440](#).
35. Mersebach H, Svendsen OL, Holst JJ, et al. Comparisons of leptin, incretins and body composition in obese and lean patients with hypopituitarism and healthy individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(1): 65–71, indexed in Pubmed: [12519414](#).
36. Roth CL. Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: profound changes of several weight regulatory circuits. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2: 49, doi: [10.3389/fendo.2011.00049](#), indexed in Pubmed: [22654811](#).
37. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 70–76. doi: [10.5603/EP.2014.0010](#)
38. Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M, et al. Thyroid hormone excess increases basal and insulin-stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. *Horm Metab Res*. 2005; 37(1): 15–20, doi: [10.1055/s-2005-861026](#), indexed in Pubmed: [15702433](#).
39. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(12): 4930–4937, doi: [10.1210/jc.2006-0478](#), indexed in Pubmed: [17003097](#).
40. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(3): 1112–1118, doi: [10.1210/jc.2005-0960](#), indexed in Pubmed: [16384854](#).
41. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(5): 785–790, doi: [10.1530/EJE-08-0797](#), indexed in Pubmed: [19141606](#).
42. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 104(1): 7–15, doi: [10.1042](#), indexed in Pubmed: [12519082](#).
43. Gierach M, Junik R. The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(4): 288–294, doi: [10.5603/EP.2015.0036](#), indexed in Pubmed: [26323464](#).
44. Gierach M, Gierach J, Skowrońska A, et al. Hashimoto's thyroiditis and carbohydrate metabolism disorders in patients hospitalised in the Department of Endocrinology and Diabetology of Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz between 2001 and 2010. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(1): 14–17, indexed in Pubmed: [22378092](#).
45. Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(6): 963–969, doi: [10.1111/j.1365-2265.2008.03280.x](#), indexed in Pubmed: [18429948](#).
46. Yasar HY, Ertuğrul O, Ertuğrul B, et al. Insulin resistance in nodular thyroid disease. *Endocr Res*. 2011; 36(4): 167–174, doi: [10.3109/07435800.2011.593011](#), indexed in Pubmed: [21973236](#).

47. Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): E510–E520, doi: [10.1210/jc.2011-1754](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1754), indexed in Pubmed: [22278418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278418/).
48. Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, et al. Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Med Princ Pract.* 2016; 25(3): 233–236, doi: [10.1159/000442821](https://doi.org/10.1159/000442821), indexed in Pubmed: [26618447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618447/).
49. Ittermann T, Markus MRP, Schipf S, et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(1): 9–15, doi: [10.1530/EJE-13-0101](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0101), indexed in Pubmed: [23572084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572084/).
50. Karimifar M, Aminorroaya A, Amiri M, et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014; 19(11): 1019–1026, indexed in Pubmed: [25657744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657744/).
51. Wang K, Yang Yu, Wu Y, et al. The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(1): 184–192, doi: [10.1210/jc.2014-2723](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2723), indexed in Pubmed: [25368977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368977/).
52. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A, et al. „Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? : A case control study”. *Endocrine.* 2014; 45(1): 55–60, doi: [10.1007/s12020-013-9942-x](https://doi.org/10.1007/s12020-013-9942-x), indexed in Pubmed: [23564559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564559/).
53. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(8): 3269–3279, doi: [10.1210/jc.2012-3799](https://doi.org/10.1210/jc.2012-3799), indexed in Pubmed: [23709654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709654/).
54. Chen G, Wang H, Fan Y, et al. Pancreas-sparing duodenectomy with regional lymphadenectomy for pTis and pT1 ampullary carcinoma. *Surgery.* 2012; 151(4): 510–517, doi: [10.1016/j.surg.2011.08.007](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.08.007), indexed in Pubmed: [22033169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033169/).
55. Taylor WH, Khaleeli AA, Taylor WH, et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997; 14(5): 386–389, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199705\)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<386::AID-DIA362>3.0.CO;2-3), indexed in Pubmed: [9171255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9171255/).
56. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(1): 47–53, indexed in Pubmed: [8306480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8306480/).
57. Procopio M, Magro G, Cesario F, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2002; 19(11): 958–961, indexed in Pubmed: [12421435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421435/).
58. Löffler J, Blanc MH, Löffler J, et al. Diabetes secondary to endocrine diseases. *Rev Med Suisse Romande.* 1995; 115(9): 721–726, indexed in Pubmed: [7481361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7481361/).
59. Elenkova A, Matrozova J, Zacharieva S, et al. Adiponectin — a possible factor in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances in patients with pheochromocytoma. *Cytokine.* 2010; 50(3): 306–310, doi: [10.1016/j.cyto.2010.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.03.011), indexed in Pubmed: [20385503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385503/).
60. Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Peridis MH, et al. Insulin resistance in pheochromocytoma improves more by surgical rather than by medical treatment. *Hormones (Athens).* 2003; 2(1): 61–66, indexed in Pubmed: [17003004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003004/).
61. Okamura T, Nakajima Y, Satoh T, et al. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma. *Metabolism.* 2015; 64(6): 706–712, doi: [10.1016/j.metabol.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.03.004), indexed in Pubmed: [25819736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819736/).
62. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009; 150(11): 776–783, indexed in Pubmed: [19487712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487712/).
63. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens.* 2007; 25(1): 177–186, doi: [10.1097/HJH.0b013e3280108e6f](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280108e6f), indexed in Pubmed: [17143190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143190/).
64. Sindelka G, Widimský J, Haas T, et al. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(1): 21–25, indexed in Pubmed: [10768828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768828/).
65. Ivović M, Marina LV, Vujović S, et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism.* 2013; 62(6): 786–792, doi: [10.1016/j.metabol.2012.12.006](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.12.006), indexed in Pubmed: [23332445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332445/).
66. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1083: 37–53, doi: [10.1196/annals.1367.005](https://doi.org/10.1196/annals.1367.005), indexed in Pubmed: [17148732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17148732/).
67. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, et al. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(5): 589–596, indexed in Pubmed: [12699440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699440/).
68. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 2114–2120, doi: [10.1210/jcem.87.5.8456](https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8456), indexed in Pubmed: [11994350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994350/).
69. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med.* 2002; 136(4): 320–334, indexed in Pubmed: [11848730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11848730/).
70. Hague WM, Adams J, Rodda C, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990; 33(4): 501–510, indexed in Pubmed: [2225492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2225492/).
71. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008; 23: 1607–1613. doi: [10.1093/humrep/den118](https://doi.org/10.1093/humrep/den118)
72. Falhammer H, Thorén M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine.* 2012; 41(3): 355–373, doi: [10.1007/s12020-011-9591-x](https://doi.org/10.1007/s12020-011-9591-x), indexed in Pubmed: [22228497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22228497/).
73. Krysiaik R, Okopien B. The effect of metformin on androgen production in diabetic women with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014; 122(10): 568–571, doi: [10.1055/s-0034-1382048](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382048), indexed in Pubmed: [25054311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25054311/).
74. Kroese JM, Mooij CE, van der Graaf M, et al. Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(6): 887–894, doi: [10.1530/EJE-09-0523](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0523), indexed in Pubmed: [19755409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755409/).
75. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szybowska A, et al. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(3-4): 275–278, doi: [10.1515/jpem-2013-0455](https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0455), indexed in Pubmed: [25210750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210750/).
76. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014; 2: 56. doi: [10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15](https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15)
77. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(6): 717–725, indexed in Pubmed: [12457445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12457445/).
78. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, et al. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(3): 509–515, doi: [10.1007/s00404-015-3976-7](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3976-7), indexed in Pubmed: [26660657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660657/).
79. Traish AM, Guay A, Feeley R, et al. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 2009; 30(1): 10–22, doi: [10.2164/jandrol.108.005215](https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005215), indexed in Pubmed: [18641413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18641413/).
80. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 2009; 30(1): 23–32, doi: [10.2164/jandrol.108.005751](https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005751), indexed in Pubmed: [18772488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772488/).
81. Guay AT. The emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. *J Androl.* 2009; 30(4): 370–376, doi: [10.2164/jandrol.108.006015](https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006015), indexed in Pubmed: [18772486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772486/).
82. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6): 899–906, doi: [10.1530/eje.1.02166](https://doi.org/10.1530/eje.1.02166), indexed in Pubmed: [16728551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728551/).
83. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011; 100(6): 866–870, doi: [10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x), indexed in Pubmed: [21251059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251059/).
84. Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK, et al. Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause.* 2006; 13(6): 911–916, doi: [10.1097/01.gme.0000248702.25259.00](https://doi.org/10.1097/01.gme.0000248702.25259.00), indexed in Pubmed: [17019382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019382/).
85. Ostberg JE, Attar MJ, Mohamed-Ali V, et al. Adipokine dysregulation in turner syndrome: comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2948–2953, doi: [10.1210/jc.2004-1966](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1966), indexed in Pubmed: [15728208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728208/).



Insulinooporność w chorobach endokrynych — sposoby terapii

Anita Rogowicz-Frontczak, Anna Majchrzak, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Rogowicz-Frontczak A., Majchrzak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Insulin resistance in endocrine disorders — treatment options. *Endokrynol Pol* 2017; 68 (3): 334–342.

Należy cytować wersję pierwotną.

Pismienictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 340–342

Streszczenie

Do zmian wrażliwości na insulinę dochodzi w przebiegu wielu schorzeń endokrynologicznych. Większość hormonów poprzez swoje antagonistyczne działanie w stosunku do insuliny powoduje nasiloną produkcję glukozy w wątrobie oraz zmniejszoną jej utylizację na poziomie tkanek obwodowych. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej obserwowane w endokrynopatiach wynikają ze zjawiska oporności tkanek na działanie insuliny, w niektórych przypadkach skojarzonego ze zmniejszoną sekrecją insuliny. Nieprawidłowości metabolizmu glukozy są obserwowane w akromegalii, ale również w nieodborze hormonu wzrostu, w hiperkortyzolemii w przebiegu zespołu Cushinga, nadczynności czy niedoczynności tarczycy, pierwotnej nadczynności przytarczyc, hiperaldosteronizmie, wrodzonym przerostie nadnerczy, w zespole policystycznych jajników, hipogonadyzmie, w guzie chromochłonnym czy innych hormonalnie czynnych nowotworach neuroendokrynych. Mają one charakter wtórny w stosunku do zaburzonej równowagi hormonalnej. Hiperglikemia jest wobec tego często odwracalna, a najskuteczniejszym sposobem terapii zaburzonej wrażliwości na działanie insuliny jest leczenie określonej endokrynopatii. Z dobrym skutkiem wprowadza się również leki uwrażliwiające na insulinę. Najwięcej doświadczeń do tej pory można przypisać terapii metforminą. Podejmowane są próby leczenia za pomocą innych środków skutecznych w redukcji insulinooporności, jak leki inkretynowe czy glitazony.

W prezentowanym artykule autorzy dokonali przeglądu chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego, w których dochodzi do klinicznie istotnych zmian wrażliwości na insulinę. Ponadto zaprezentowano sposoby terapii współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Słowa kluczowe: insulinooporność; endokrynopatie; cukrzyca

Wstęp

Większość hormonów poprzez swoje antagonistyczne działanie w stosunku do insuliny powoduje zjawisko nasilonej produkcji glukozy w wątrobie i zmniejszonej jej utylizacji na poziomie tkanek obwodowych. Jeżeli są one wydzielane w nadmiarze albo występują w nierównowadze w stosunku do stężenia insuliny, mogą doprowadzić do różnego stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Nieprawidłowości na poziomie gospodarki hormonalnej, poprzez wpływ na sekrecję i działanie insuliny, prowadzą najczęściej do kompensacyjnej hiperinsulinemii, w odpowiedzi na narastającą insulinooporność. Część hormonów poprzez oddziaływanie na komórki β trzustki stymuluje lub zmniejsza wydzielanie insuliny. Wśród hormonów o potencjalnym diabetogennym wpływie wymienia się: hormon wzrostu (GH), glikokortykoi-

steroidy (GS), tyroksynę, katecholaminy, aldosteron, parathormon, glukagon, somatostatynę. Do zmian wrażliwości komórek na działanie insuliny dochodzi w przebiegu większości schorzeń endokrynologicznych. Z tego powodu pacjenci z endokrynopatiami powinni być także oceniani w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej [1].

Insulinooporność i metody jej leczenia

Insulinooporność definiuje się jako zaburzenie homeostazy glukozy polegające na zmniejszonej wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby oraz innych tkanek na działanie insuliny, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia we krwi. Insulinooporność może towarzyszyć różnym zaburzeniom, takim jak: upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, otyłość i nadciśnienie



tętnicze. Insulina działa za pośrednictwem swoistych receptorów obecnych na powierzchni większości komórek organizmu. Najwięcej tych receptorów stwierdza się na komórkach tłuszczowych, hepatocytach i komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych. Insulinooporność może być spowodowana obecnością we krwi hormonów o działaniu antagonistycznym wobec insuliny (np. kortyzol, glukagon, hormony tarczycy) [2]. W tym przypadku poprawę wrażliwości tkanek na działanie insuliny przynosi skuteczne leczenie zaburzonej równowagi hormonalnej. Nie zawsze jednak pełne wyleczenie określonej endokrynopatii jest możliwe. Normalizacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, czas trwania i stopień nasilenia zaburzeń hormonalnych czy metabolicznych, predyspozycje genetyczne [3]. Wobec tego celem uzyskania zmniejszenia insulinooporności powinno się wdrożyć postępowanie behawioralne i farmakologiczne.

Gdy zaburzona insulinooporność jest konsekwencją otyłości działania ukierunkowane na redukcję masy ciała poprzez stosowanie diety i wysiłku fizycznego doprowadzają do redukcji insulinooporności.

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, ale również stanu przedcukrzycowego i zaburzonej wrażliwości na działanie insuliny. Metformina powoduje zmniejszenie insulinooporności głównie w wątrobie i tkankach obwodowych (mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej). Dzieje się to poprzez między innymi zwiększenie aktywności kinazy tyrozynowej związanej z receptorem dla insuliny, pobudzenie translokacji transportera glukozy GLUT-4 do błony komórkowej, stymulację syntezy glikogenu w hepatocytach oraz aktywację kinazy białowej aktywowanej AMP (AMPK) [4].

Kolejną grupą leków poprawiających obwodową wrażliwość na insulinę są glitazony. Są to agoniści receptora PPAR γ , których największą ekspresję wykazano w tkance tłuszczowej, dlatego ich działanie na poziomie adipocytów ma szczególne znaczenie w regulacji wrażliwości na insulinę. Wpływają między innymi na wychwytywanie i magazynowanie WKT w adipocytach, a tym samym doprowadzają do zmniejszenia ich stężenia w osoczu. Glitazony zabezpieczają inne tkanki jak wątroba, mięśnie szkieletowe, komórki β trzustki przed nadmiernym gromadzeniem tłuszczów. Pobudzają szlak sygnałowy dla insuliny, zwiększają transport glukozy do komórek oraz syntezę glikogenu, poprawiają funkcję mitochondriów. Wykazują również działanie ochronne na komórki β wysp trzustkowych. Niestety poprzez wpływ na proliferację adipocytów, terapii glitazonami towarzyszy wzrost masy podskórnej tkanki tłuszczowej. Powodują też obrzęki obwodowe, co skutkuje przyrostem masy ciała. Obecnie ze wzglę-

du na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w terapii stosuje się wyłącznie pioglitazon [5].

Leki oddziałujące na oś inkretynową

Efekt inkretynowy jest to zjawisko działania osi jelitowo-trzustkowej, gdzie pod wpływem pokarmu i związanego z tym wzrostu glikemii dochodzi do wydzielania hormonów przewodu pokarmowego, głównie glukogonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Glukogonopodobny peptyd 1 stymuluje sekrecję insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny, hamuje wydzielanie glukagonu, spowalnia motorykę żołądka, działając na układ nerwowy odpowiada za uczucie sytości. Wykazano, że u osób z otyłością oraz z cukrzycą typu 2 efekt inkretynowy jest upośledzony, a stężenie GLP-1 w surowicy krwi obniżone. Wobec powyższych faktów w leczeniu cukrzycy typu 2, stanu przedcukrzycowego i ostatnio również otyłości, stosuje się z dobrym efektem analogi GLP-1. Drugą grupą leków inkretynowych są gliptyny, leki hamujące enzym dipeptylopeptydazę 4 (DPP-4) rozkładającą GLP-1. Skutkuje to wzrostem stężenia i przedłużeniem czasu działania tego hormonu jelitowego. Nie powodują one jednak hamowania opróżniania żołądka i w mniejszym stopniu wpływają na redukcję masy ciała. Przewagą jest możliwość podawania w formie doustnej, w przeciwieństwie do analogów GLP-1, które w farmakoterapii stosuje się w formie iniekcyjnej [6].

Inhibitory sodowo-glukozowego transportera glukozy (SGLT2) — flozyny — są stosunkowo nową grupą leków działającą niezależnie od insuliny poprzez obniżanie progu reabsorpcji glukozy w nerkach. Poprzez ich wpływ na glukozurię zwiększają utratę kalorii, mają efekt obniżający masę ciała i redukujący ciśnienie tętnicze. Zmniejszają glukotoksyczność, glikemię poposiłkową oraz mają korzystny wpływ na składowe zespołu metabolicznego, tym samym przyczynią się również do poprawy inulinowrażliwości [7].

Zaburzenia wrażliwości na insulinę w wybranych endokrynopatiach

Akromegalia

Akromegalia jest chorobą, w której dochodzi do nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) [8]. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej bardzo często towarzyszą powyższemu objawom. Cukrzyca występuje u około 13–30%, natomiast upośledzona tolerancja glukozy u 60–70% chorych [9, 10]. Stopień zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest większy w aktywnej postaci choroby i koreluje z czasem trwania akromegalii, wiekiem, ze stężeniem GH, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like*

growth factor-1) i białka wiążącego IGF (IGFBP-3, *insulin-like growth factor-binding protein 3*) [10]. Patomechanizm insulinooporności w tej chorobie jest złożony. Długotrwałe ponadfizjologiczne stężenie GH zaburza działanie insuliny zarówno w wątrobie, jak i na poziomie innych tkanek obwodowych. Dochodzi do nasilonej produkcji glukozy przez wątrobę oraz zmniejszonego zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Dzieje się to prawdopodobnie na skutek zaburzeń w wytwarzaniu i działaniu drugiego przekaźnika w receptorze insulinowym. Ponadto hormon wzrostu nasila lipolizę tkanki tłuszczowej, a zwiększone stężenie i oksydacja kwasów tłuszczowych potęguje insulinooporność [11].

Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w akromegalii jest nakierowane na zmniejszenie insulinooporności. Znaczna część pacjentów z jawną cukrzycą (nawet do 30%) wymaga włączenia insuliny. Wyleczenie akromegalii poprzez przeprowadzenie skutecznej resekcji gruczolaka przysadki powoduje poprawę tolerancji glukozy, zmniejszenie insulinooporności i hiperinsulinizmu. Natomiast uzyskanie normoglikemii w przypadku stwierdzenia jawnej cukrzycy po radykalnej resekcji gruczolaka przysadki jest trudne do przewidzenia [12, 13]. Analogi somatostatyny jak oktreotydy i lanreotydy stosowane zarówno w postępowaniu przedoperacyjnym, jak i po nieradykalnej resekcji gruczolaka przysadki charakteryzują się złożonym działaniem hormonalnym. Powodują w efekcie, obok redukcji stężenia endogennego GH odpowiedzialnego za efekt diabetogeny także hiperglikemię, choć na innej drodze, poprzez obniżanie sekrecji insuliny i IGF-1 oraz wzrost stężenia IGFBP1 [14]. Na skutek leczenia octreotydem możliwa jest poprawa wartości glikemii u pacjentów z cukrzycą lub z upośledzoną tolerancją glukozy i insulinoopornością. Może dojść natomiast do pogorszenia stanu metabolicznego u osób z minimalnymi zaburzeniami lub bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej [15]. Ostatnio do leczenia akromegalii wprowadzono nowy analog somatostatyny pasireotydy, działający poprzez wiele typów receptorów dla somatostatyny. Choć wyniki leczenia tym preparatem wyglądają obiecująco w zakresie kontroli akromegalii, jednak ograniczeniem jest dość często obserwowany niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową. Wynika on z obniżenia sekrecji insuliny i osłabieniu efektu inkretynowego [16]. Leki inkretynowe wydają się lekami wykazującymi największą skuteczność w początkowej terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej w trakcie leczenia pasireotydem [17]. Wykazano natomiast, że zastosowanie w terapii akromegalii antagonisty receptora GH pegwisomatu wpływa na poprawę wartości glikemii i redukcję odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wśród pacjentów z cukrzycą [8].

Hiperprolaktynemia

Z uwagi na strukturalne podobieństwo prolaktyny i hormonu wzrostu wraz z hiperprolaktynemią może współistnieć insulinooporność i zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jako przyczynę takiego stanu wymienia się mechanizm *down-regulation* receptorów insulinowych i wzrost stężenia WKT [18]. Hipogonadyzm i anty-dopaminergiczny efekt hiperprolaktynemii sprzyja także przyrostowi masy ciała oraz występowaniu aterogenego profilu lipidowego [19]. Skuteczne leczenie za pomocą analogów dopaminy przywraca prawidłowe stężenie prolaktyny i prawidłową wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny. Wykazano jednak nadrzędną rolę kabergoliny nad bromokryptyną w zakresie tego efektu. Sześciomiesięczne leczenie gruczolaka przysadki wydzielającego prolaktynę zarówno kabergoliną, jak i bromokryptyną normalizowało stężenie prolaktyny, ale dla kabergoliny stwierdzono korzystniejsze działanie w redukcji wskaźnika insulinooporności HOMA-IR, stężenia we krwi triglicerydów, glikemii poposiłkowej, IFG-1, wolnych kwasów tłuszczowych, markerów przewlekłego stanu zapalnego między innymi białka C-reaktywnego, fibrynogenu i homocysteiny [20].

Hiperkortyzolemia

Nadmiar glikokortykosteroidów (GS), niezależnie od ich źródła pochodzenia, endogennego czy jatrogennego, jest przyczyną otyłości typu brzusznej, nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej, nadciśnienia tętniczego, stanu obniżonej wrażliwości na insulinę, nietolerancji glukozy, cukrzycy, zaburzenia gospodarki lipidowej [21]. Przyczyną endogennej hiperkortyzolemii jest najczęściej gruczolak przysadki wydzielający hormon kortykotropowy (ACTH) [22].

Glikokortykosteroidy wpływają na aktywację enzymu wątrobowego karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej, zwiększają proteolizę w mięśniach szkieletowych i lipolizę w tkance tłuszczowej, co dostarcza ostatecznie więcej substratów do glukoneogenezy. Nasilenie lipolizy w tkance tłuszczowej powoduje wzrost stężenia krążących WKT i wpływa na rozwój zjawiska zmniejszonej wrażliwości na insulinę [23]. Insulinooporność indukowana przez hiperkortyzolemię ma najprawdopodobniej również charakter postreceptorowy. Ponadto kortyzol wpływa na wzrost produkcji leptyny przez tkankę tłuszczową, wobec tego pacjenci z zespołem Cushinga (CS, *Cushing syndrome*) mają podobnie jak osoby z otyłością i cukrzycą typu 2 nasiloną leptynooporność [24]. Glikokortykosteroidy zmniejszają natomiast ekspresję genów dla adiponektyny, której wysokie stężenie odzwierciedla dobrą wrażliwość na insulinę. Wpływają również na redukcję brązowej tkanki tłuszczowej na korzyść niekorzystnej

metabolicznie białej. Znany jest również ośrodkowy efekt GS poprzez działanie na jądra podwzgórza i nasilenie uwalniania neuropeptydu Y (NPY), co się łączy ze zwiększeniem apetytu, przyrostem masy ciała oraz z hiperinsulinemią [25].

Normalizacja kortyzolemii u pacjentów z zespołem Cushinga doprowadza do poprawy składu ciała poprzez widoczny spadek zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej [21]. Jednak trwałe efekty metaboliczne wyrażone poprzez zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego zależą od czasu ekspozycji na hiperkortyzolemię [26].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej z zespołem Cushinga są bardzo powszechne. U 40–45% pacjentów następuje rozwój cukrzycy, dalszych 10–30% ma nieprawidłową tolerancję glukozy. Stopień hiperglikemii koreluje ze stężeniem kortyzolemii. Najkorzystniejsze efekty w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej przynosi zmniejszenie stężenia kortyzolu. Niestety nie wszyscy pacjenci, uzyskując remisję zespołu Cushinga, uzyskują stan normoglikemii.

W przypadku stanu ostrej hiperglikemii zastosowanie terapii metyraponem przynosi dość szybki efekt w obniżeniu kortyzolemii. W opanowaniu wysokiego stężenia glukozy zaleca się wielokrotne wstrzyknięcia insuliny. W przewlekłym leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej celem jest osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy i redukcji HbA1c. Czasami udaje się uzyskać dobry efekt za pomocą leków doustnych, szczególnie środków zmniejszających oporność na insulinę, jak metformina i agoniści PPAR- γ . Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano korzystny efekt stosowania tiazolidynedionów na obniżenie stężenia ACTH w kortykotropinoma. Analogi GLP-1 i gliptyny mogą być pomocne w opanowaniu hiperglikemii w CS poprzez nasilenie zależnej od glukozy sekrecji insuliny, zmniejszenie wydzielania glukagonu, ale także poprzez zmniejszenie apetytu, korzystniejszego rozkładu tkanki tłuszczowej. W przypadku hiperglikemii indukowanej pasireotydem leki inkretynowe wydają się charakteryzować najkorzystniejszym efektem działania z uwagi na to, że stosowanie inhibitorów receptorów dla somatostatyny przyczynia się również do zmniejszonego wydzielania GLP-1 i insuliny. W razie niepowodzenia leczenia lekami doustnymi wprowadza się również terapię skojarzoną z insuliną [27].

Niedoczynność przysadki

Dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu charakteryzują się podwyższonym stężeniem w surowicy cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, obniżeniem cholesterolu frakcji HDL, zwiększonym depozytem brzusznej tkanki tłuszczowej. Wykładniki zespołu metabolicznego występują w tej grupie osób dwa

razy częściej niż w populacji ogólnej. Nieprawidłowy metabolizm glukozy w przypadku niedoboru GH wynika z narastającej insulinooporności, ale również z upośledzenia funkcji komórek β wysp trzustkowych. Wszystkie wyżej wymienione zaburzenia predysponują do wzrostu wykładników stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego oraz zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe [28]. Niekorzystne skutki metaboliczne są obserwowane u pacjentów, którzy kończą leczenie GH po zakończeniu procesu wzrastania. Dochodzi u nich do zwiększonej kumulacji tkanki tłuszczowej, wzrostu ciśnienia tętniczego, aterosennego profilu lipidowego. Istnieją zatem przesłanki, że leczenie GH powinno być kontynuowane u dorosłych chorych nawet z częściowym niedoborem hormonu wzrostu. Może to doprowadzić do poprawy stanu metabolicznego i tym samym przyczynić się do zmniejszenia ryzyka incydentów naczyniowych w przyszłości [29]. Natomiast efekt substytucji hormonem wzrostu na gospodarkę węglowodanową może zależeć od długości leczenia GH. W krótkim okresie obserwacji (do 1 roku leczenia) wydaje się wpływać niekorzystnie poprzez między innymi zmniejszenie obwodowego zużycia glukozy i nasilenia insulinooporności. Następnie dochodzi do poprawy tolerancji glukozy. Poprawę insulinowrażliwości można uzyskać ponadto poprzez zastosowanie leczenia małymi dawkami hormonu wzrostu, przy normalizacji stężenia IGF-1. Zwiększanie dawki GH może przynieść niekorzystne wyniki metaboliczne, podobne do tych obserwowanych w akromegalii [30]. Abs i wsp. wykazali, że leczenie GH nie zmniejszyło ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u szczupłych pacjentów z niedoczynnością przysadki [31]. Natomiast zastosowanie leczenia suplementacyjnego w znacznym niedoborze GH już z wykładnikami miażdżycy poprawiało parametry metaboliczne i korzystnie wpływało na redukcję insulinooporności [32].

Herrman i wsp. wykazali, że w przypadku hiperglikemii na czczo u pacjentów z niedoborem wzrostu leczenie zarówno metforminą, jak i terapią skojarzoną z hormonem wzrostu przynosi korzystne efekty metaboliczne [33]. Leczenie GH w skojarzeniu z metforminą wpływa szczególnie korzystnie na stężenie adiponektyny, która koreluje pozytywnie z insulinowrażliwością [34]. Wśród otyłych pacjentów z niedoczynnością przysadki wykazano podwyższone stężenie leptyny i glukagono-podobnego peptydu (GLPs) odpowiedzialnych za neuroendokrynną regulację poboru pokarmu [35].

Uszkodzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego może prowadzić do skrajnej otyłości i związanej z nią konsekwencji metabolicznych oraz zaburzeń tolerancji glukozy. Po operacji czaszkołagardlaka otyłość rozwija się u 50% osób, a przyczyną staje się niekontrolowany wzrost apetytu. Wynika to z faktu, że podwzgórze

jest centralnym regulatorem poboru energii. Na jądra podwzgórza oddziałują peptydy związane z kontrolą metabolizmu, jak leptyna, insulina, peptyd Y (PYY), grelina, ale również glukoza, wolne kwasy tłuszczowe, aminokwasy. Insulina i leptyna są głównymi regulatorami poboru pokarmu. Uszkodzenie środkowych jąder podwzgórza odpowiada za insulino- i leptynoporność.

Leptyna reguluje odczuwanie głodu poprzez oddziaływanie na podwzgórze, indukując ekspresję genów kodujących propiomelanokortynę (POMC) i hamując ekspresję NPY i AGRP (*agouti-related peptide*) odpowiedzialnego za odczucie sytości. Uszkodzenie jąder podwzgórza może również doprowadzić do odhamowania impulsu nerwu błędnego, a tym samym do zwiększonej stymulacji komórek β trzustki, hiperinsulinemii i otyłości [36].

Choroby tarczycy

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy to stan, w którym dochodzi do podwyższenia stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi i nasilonych efektów ich działania w tkankach obwodowych.

U około 50% osób z jawną nadczynnością tarczycy stwierdza się zaburzoną tolerancję glukozy, a u 2–3% rozpoznaje się cukrzycę. Mechanizm diabetogennego działania hormonów tarczycy jest wieloosiowy. W stanach tyreotoksykozy dochodzi do nasilenia obwodowej i wątrobowej insulinooporności. Jednocześnie obserwuje się wzrost produkcji endogennej insuliny przy zwiększonej obwodowej degradacji tego hormonu [37]. Ponadto nadmiar hormonów tarczycy prowadzi do wzrostu produkcji glukozy dzięki nasileniu procesu glukoneogenezy i glikogenolizy w wątrobie. Dzieje się tak prawdopodobnie z powodu zwiększonej ekspresji białka transportera glukozy GLUT-2 w hepatocytach [38, 39]. Hormony tarczycy poprzez wpływ na zjawisko lipolizy zwiększają produkcję wolnych kwasów tłuszczowych. Powodują także zwiększone wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego prawdopodobnie będące skutkiem przyspieszonego opróżniania żołądka i wzrostu przepływu krwi w krążeniu wrotnym. Zjawisko to jest odpowiedzialne za rozwój hiperglikemii poposiłkowej [40]. W stanie tyreotoksykozy dochodzi do zwiększonego metabolizmu glukozy na poziomie tkanki mięśniowej, jednak głównie w procesie beztlenowym, nasilając produkcję kwasu mlekowego, który w wątrobie staje się produktem dla glukoneogenezy. W nadczynności tarczycy wzrasta stężenie cytokin oraz białek stanu zapalnego, jak IL-6 i TNF- α , które między innymi przyczyniają się do rozwoju insulinooporności obwodowej. Wykazano, że osoby nawet z subkliniczną

nadczynnością tarczycy charakteryzują się wzrostem wskaźnika HOMA-IR.

Stopień zaburzeń gospodarki węglowodanowej koreluje ze stężeniem hormonów tarczycy. Pacjenci już z wcześniej rozpoznaną cukrzycą wymagają natomiast zwiększenia dawek leków hipoglikemizujących i insuliny oraz intensyfikacji leczenia cukrzycy [41].

Niedoczynność tarczycy

Niedobór hormonów tarczycy sprzyja przyrostowi masy ciała, aterogennemu profilowi lipidowemu oraz wzrostowi ciśnienia tętniczego. Zwiększa się stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, dochodzi do zmniejszenia tkankowego wychwytu glukozy i jej nasilonej oksydacji. Wielu autorów wcześniejszych publikacji potwierdziło, że w niedoczynności tarczycy obserwuje się zmniejszoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny ocenianą różnymi metodami. W stanie hipotyreozy wzrasta także produkcja kontregulujących hormonów takich jak kortyzol, katecholaminy, glukagon o potencjalnie diabetogennych właściwościach [42–44]. Zjawisko oporności tkanek na działanie insuliny rozwija się również w subklinicznej postaci niedoczynności tarczycy. Wykazano pozytywną korelację między stężeniem hormonów tarczycy a wskaźnikiem insulinooporności Mastudy. Działanie trijodotyroniny na poziomie tkankowym doprowadza do aktywacji enzymu AMP-kinazy, która między innymi doprowadza do zwiększonej utylizacji glukozy, zmniejszenia glukoneogenezy i lipolizy. Wdrożenie leczenia tyroksyną w niedoczynności tarczycy odwraca niekorzystną metabolicznie zmniejszoną wrażliwość na insulinę [45].

Z drugiej strony, w stanie hipotyreozy obserwuje się mniejszą jelitową absorpcję glukozy, redukcję wątrobowej i tkankowej glikogenolizy i zmniejszoną sekrecję insuliny. Powyższy efekt jest przyczyną nawracających hipoglikemii i zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę wśród osób z rozpoznaną wcześniej cukrzycą w trakcie terapii hipoglikemizującej [37].

Wole i rak tarczycy

Stan zmniejszonej wrażliwości na insulinę jest czynnikiem ryzyka zwiększonej objętości tarczycy i wola guzkowego. Hiperinsulinemia wykazuje właściwości mitogenne na proliferację tyreocytów. Osoby bez cukrzycy z wolem guzkowym mimo podobnego wieku, płci, BMI, obwodu talii, stężenia TSH i parametrów metabolicznych charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem HOMA-IR [46]. Badania eksperymentalne wykazały, że metformina poprzez aktywację AMP-kinazy i szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) wykazuje właściwości hamujące na wzrost komórek tarczycy i antagonizuje pro-wzrostowy efekt insuliny [47]. W populacji osób z insulinoopornością terapia metforminą

powodowała zmniejszenie wola i objętości guzków tarczycy [48]. Ponadto, Ittermann i wsp. wykazali, że pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni metforminą mają mniejszą objętość tarczycy w porównaniu z leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi [49]. Metformina również poprzez działanie ośrodkowe zmniejsza stężenie TSH w surowicy krwi, głównego czynnika wzrostowego komórek tarczycy [50].

Okazało się, że również większe unaczynienie guzków w gruczole tarczowym zależy od stopnia insulinooporności [51]. Idąc dalej, porównano grupy osób z wolem guzkowym i rakiem brodawkowatym tarczycy. Pacjenci ze stwierdzoną chorobą nowotworową tarczycy prezentowali więcej cech zespołu metabolicznego, a wskaźnik HOMA-IR korelował również z wielkością guza [52]. Ponadto, leczenie metforminą wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i rakiem brodawkowatym tarczycy powodowało to, że lepiej reagowali oni na leczenie i charakteryzowali się wyższym stopniem remisji choroby nowotworowej [53]. Wykazano, że metformina antagonizowała karcinogeny wpływ insuliny poprzez między innymi hamowanie cyklu komórkowego i hamowanie klonalnego wzrostu komórek raka [54].

Choroby przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc

Interesujący jest fakt, że cukrzyca występuje u około 8% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, czyli 3 razy częściej niż w populacji ogólnej [55]. Prawdopodobnie to właśnie długotrwały stan hiperkalcemii i hipofosfatemii wywala insulinooporność, hiperinsulinemię oraz zmniejszenie liczby receptorów insulinowych [56]. Natomiast leczenie operacyjne gruczolaka przytarczyc we wczesnym stadium choroby powoduje poprawę tolerancji glukozy już w kilka tygodni po zabiegu [57].

Choroby nadnerczy

Guz chromochłonny

U około połowy chorych z pheochromocytoma występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W większości przypadków guzy te wytwarzają adrenalinę, która poprzez swoje powinowactwo do receptorów β_2 -adrenergicznych, hamuje sekrecję insuliny i w mniejszym stopniu pobudza wydzielanie glukagonu z komórek wysp trzustkowych, zmniejsza również zużycie glukozy przez mięśnie szkieletowe, jak również nasila glukoneogenezę i glikogenolizę w hepatocytach [58]. Katecholaminy mogą również powodować zjawisko insulinooporności poprzez stymulację receptorów β i wpływ epinefryny. Wykazano bowiem niższe stężenie adiponektyny i wyższy wskaźnik HOMA-R

w tej grupie chorych [59]. Zaobserwowano, że jedynie chirurgiczne usunięcie zmiany może zmniejszyć nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podanie leków blokujących receptory α lub β -adrenergiczne działa w nieznacznym stopniu [60]. Natomiast pacjenci z pheochromocytoma mają mniejszą zawartość brzusznej i podskórnej tkanki tłuszczowej, wyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL. Katecholaminy nasilają bowiem lipolizę poprzez aktywację receptorów adrenergicznych. Po operacji pheochromocytoma, mimo że pacjenci przybierają na masie ciała, znika efekt hiperglikemiczny działania katecholamin [61].

Hiperaldosteronizm pierwotny

Ponadfizjologiczne uwalnianie aldosteronu, jakie ma miejsce w gruczolaku lub przeroście kory nadnercza, jest często skojarzone z rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Znany jest efekt hipokaliemii, w którym dochodzi do upośledzonego wydzielania insuliny, ale odpowiednia suplementacja potasu tylko częściowo wpływa na poprawę tolerancji glukozy. Sam aldosteron upośledza bowiem zależną od glukozy sekrecję insuliny. Aktywacja receptora mineralokortykotropowego powoduje zmniejszenie wrażliwości na insulinę na poziomie tkanki tłuszczowej i mięśniowej [62]. Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem mają istotnie wyższy wskaźnik HOMA-R i niższe stężenie adiponektyny w porównaniu z osobami z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano również, że choroba słuścieniowa wątroby wiąże się z wysokim stężeniem aldosteronu [63]. Operacyjne leczenie gruczolaka nadnercza powodowało normalizację stężenia aldosteronu i poprawę wrażliwości na insulinę. W przypadku hiperaldosteronizmu spowodowanego przerostem kory nadnerczy lub przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego stosuje się leczenie antagonistami receptora mineralokortykotropowego jak spironolakton czy eplerenon. Wykazano, że zastosowanie spironolaktonu przynosi poprawę w redukcji ciśnienia tętniczego, ale nie wpływa pozytywnie na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Tłumaczy to mechanizm działania leku, który blokuje receptory mineralokortykoidowe, ale równocześnie podnosi stężenie aldosteronu [64].

Subkliniczny zespół Cushinga i incydentaloma nadnerczy

Wykazano, że osoby bez cukrzycy z subklinicznym CS w przebiegu gruczolaka nadnercza, czy nawet z incydentaloma określanym jako guz nieczynny hormonalnie, miały istotnie obniżoną wrażliwość na insulinę w porównaniu z dobraną klinicznie grupą kontrolną. Parametry oceniające insulinooporność nie różniły się natomiast między osobami z subklinicznym zespołem Cushinga i i incydentaloma. Nieznacznie podniesione

stężenie kortyzolu wpływało natomiast na zwiększoną częstość nietolerancji glukozy w grupie osób z subklinicznym CS. Prawdopodobnie resekcja przypadkowo wykrytego guza nadnercza w tym przypadku może poprawić tkankową wrażliwość na insulinę, a tym samym zmniejszyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [65].

Wrodzony przerost nadnerczy

Wrodzonym przerostem nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) określa się grupę chorób o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, gdzie podłożem są mutacje enzymów niezbędnych w procesie syntezy kortyzolu. Najczęstszą postacią CAH jest postać z niedoboru 21-hydroksylazy (90–95% przypadków). Objawy kliniczne w klasycznych postaciach CAH u dorosłych wynikają z: niedoczynności kory i rdzenia nadnerczy, hiperandrogenizmu do wizylizacji kobiet włącznie oraz działań niepożądanych glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu [66]. Upośledzenie syntezy kortyzolu doprowadza do nadmiernej stymulacji nadnerczy przez hormon kotrykotropowy (ACTH) i ich przerostu. Ponadto u pacjentów z klasyczną postacią CAH częściej niż w ogólnej populacji stwierdza się otyłość, hiperinsulinizm i insulinooporność oraz hiperleptynemię. Wykazano również w tej grupie chorych wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz brak fizjologicznego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego w nocy [67]. Nieprawidłowości te sprzyjają rozwojowi zespołu metabolicznego i jego konsekwencjom. Upośledzenie wydzielania katecholamin przez rdzeń nadnerczy oraz zmniejszona aktywacja receptorów β -adrenergicznych prowadzi do braku hamowania wydzielania insuliny. Zmniejszona aktywność współczulnego systemu nerwowego powoduje upośledzenie lipolizy i termogenezy i jest odpowiedzialna za nadmierną kumulację tkanki tłuszczowej [68]. U osób z klasyczną postacią choroby osiągnięcie wyhamowania nadmiernej produkcji androgenów wymaga stosowania wyższej dawki steroidów, co dodatkowo powoduje niekorzystny efekt metaboliczny [69].

Podniesione stężenie insuliny oraz zjawisko insulinooporności jest u kobiet z CAH odpowiedzialne za rozwój tak zwanego wtórnego zespołu policystycznych jajników (PCOS). Wykazano, że nawet 75% pacjentek z klasyczną postacią CAH spełnia kryteria rozpoznania PCOS [70]. Kobiety te mają ponadto znacznie większe ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej [71].

Chorzy z CAH wymagają stałego monitorowania zarówno parametrów hormonalnych, jak i klinicznych, takich jak: kontrola masy ciała, pomiary obwodu talii, ciśnienia tętniczego, glikemii, lipidogramu oraz densytometrycznej oceny gęstości mineralnej kości. Stosowanie metod farmakologicznych i niefarmakologicznych

nakierowanych na zwalczanie otyłości i wykładników zespołu metabolicznego może zmniejszyć również ryzyko cukrzycy oraz zgonów z powodu incydentów sercowo-naczyniowych [72]. Leczenie farmakologiczne powinno być również skierowane na zmniejszenie insulinooporności. Zastosowanie metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2 i nieklasyczną formą CAH powodowało nie tylko redukcję glikemii i poprawę parametrów metabolicznych, ale również zmniejszało stężenie 17 OH-progesteronu oraz całkowitego i wolnego testosteronu [73]. Zastosowanie natomiast pioglitazonu u pacjentów z CAH poprawiało wrażliwość na insulinę ocenianą za pomocą klamry euglikemicznej oraz wpływało korzystnie na redukcję ciśnienia tętniczego krwi [74].

Choroby gonad

Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym. Manifestuje się głównie zaburzeniami miesiączkowania i upośledzoną płodnością, klinicznym lub biochemicznym hiperandrogenizmem i charakterystycznym obrazem jajników o policystycznym wyglądzie [75]. Insulinooporność i podwyższone stężenie insuliny mogą być istotnym elementem w patogenezie PCOS. Hiperinsulinemia powoduje wzrost aktywności osi przysadka–podwzgórze–nadnercza, co skutkuje wzrostem wytwarzania androgenów. Poprzez wzrost liczby receptorów dla hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) oraz IGF-1 w jajnikach dochodzi do nasilonej produkcji testosteronu oraz zwiększonej proliferacji komórek tekalnych. Podwyższone stężenie hormonów, takich jak: testosteron, insulina, IGF-1, blokuje dojrzewanie pęcherzyków jajnika w kierunku pęcherzyka dominującego i hamuje wystąpienie owulacji. Zwiększone stężenie insuliny hamuje dodatkowo syntezę SHBG, co w efekcie prowadzi do zwiększonego stężenia frakcji czynnego biologicznie wolnego testosteronu [76]. U kobiet z PCOS charakter insulinooporności jest raczej post-receptorowy. Aczkolwiek w patogenezie PCOS bierze się pod uwagę geny zaangażowane w działanie insuliny, takie jak gen receptora insuliny, gen VNTR (rozproszone fragmenty genu insuliny), gen substratu receptora insulinowego, gen IGF-1, gen receptora IGF-1, gen białka wiążącego IGF-1 [77].

Ze względu na zwiększone w PCOS ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów wydaje się, że przypadłość ta nie powinna być rozpatrywana tylko jako endokrynologiczno-ginekologiczna jednostka chorobowa, ale szerzej patrząc przez pryzmat konsekwencji zespołu metabolicznego. Częstość występowania zespołu metabolicz-

nego u kobiet z PCOS zależy nie tylko od czynników genetycznych, ale również behawioralnych. Redukcja masy ciała poprzez obniżenie insulinemii powoduje spadek produkcji androgenów i może doprowadzić do powrotu owulacji [75]. Z drugiej strony zastosowanie metforminy, leku uwrażliwiającego na insulinę wydaje się być skuteczne w indukcji owulacji i powrotu zaburzonej płodności w PCOS. Pacjentki z PCOS zachodzą w ciążę częściej przy stosowaniu podwójnej terapii metforminą i klomifenem. Metforminę wykorzystuje się również w leczeniu związanego z insulinoopornością hiperandrogenizmu objawiającego się hirsutyzmem czy trądzikiem. Dalszej obserwacji wymaga zastosowanie metforminy w prewencji cukrzycy typu 2 czy chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworu endometrium w PCOS [76]. Chociaż zastosowanie agonisty GLP-1 liraglutytu w terapii otyłości wydaje się obiecujące u kobiet z PCOS, kliniczne korzyści takiej terapii wymagają dalszych badań. Wyniki na razie wskazują, że kilkumiesięczna terapia liraglutylem prowadzi do spadku BMI i redukcji stężenia testosteronu [78].

Hipogonadyzm

Obniżenie stężenia hormonów płciowych w przebiegu różnych form hipogonadyzmu jest również związane z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego i otyłości. Wśród mężczyzn z cukrzycą typu 2 wielu ma objawy hipogonadyzmu [79, 80]. Insulinooporność wykazano u 92% mężczyzn z hipogonadyzmem. W tym przypadku terapia substytucyjna preparatami testosteronu przynosiła szybką poprawę wrażliwości na insulinę [81]. Kapoor i wsp. zauważyli, że jeżeli pacjenci z cukrzycą typu 2 prezentują niedobór testosteronu, to terapia androgenami skutkuje również poprawą wyrównania metabolicznego cukrzycy i redukcji HbA1c [82].

Pierwotny hipogonadyzm męski związany z nieprawidłowym kariotypem 47XXY w zespole Klinefeltera wiąże się również z wysokim ryzykiem rozwoju otyłości brzusznej, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 w wieku dorosłym. Wykładniki insulinooporności można już zaobserwować u chłopców z tym zespołem związanym z bezpłodnością. Młodzi mężczyźni są naj-

częściej fenotypowo określani jako wysocy, szczupli, jednak z gynoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej oraz nadmiernym nagromadzeniem brzusznej tkanki tłuszczowej. Badania wykazują, że obecnie stosowana terapia testosteronem w tej grupie pacjentów wydaje się być suboptymalną. Pod jej wpływem dochodzi tylko do częściowego odwrócenia niekorzystnych zjawisk metabolicznych, co nadal skutkuje zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie mężczyzn [83].

Corrgian i wsp. wykazali, że kobiety z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, mimo że są szczuplejsze w porównaniu z kobietami z prawidłową czynnością jajników prezentują niższą wrażliwość na insulinę [84].

U kobiet z pierwotnym hipogonadyzmem w przebiegu zespołu Turnera częściej występuje otyłość, cukrzyca typu 2 oraz choroby związane z przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Prezentują one więcej wykładników zespołu metabolicznego jak otyłość brzuszna, hipertriglicydemie oraz wyższe stężenie markerów stanu zapalnego (CRP i IL-6). Jednak zaburzenia gospodarki węglowodanowej w zespole Turnera są raczej pierwotnie związane ze zmniejszoną sekrecją insuliny, kobiety te charakteryzują się bowiem niższym stężeniem insuliny i leptyny oraz mają niższą glikemię na czczo w porównaniu z eugonadalną populacją. Obserwuje się u nich natomiast upośledzoną tolerancję glukozy wtórną do zaburzonej sekrecji insuliny [85].

Podsumowanie

Zaburzenia sekrecji i działania wielu hormonów indukują zmiany wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Zjawisko insulinooporności związane z względnym niedoborem insuliny prowadzi do hiperglikemii. Zaburzenia metabolizmu glukozy w przebiegu endokrynopatii są zdefiniowane w etiologicznej klasyfikacji cukrzycy. Badania eksperymentalne i kliniczne przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat patomechanizmu tych związków i powinny mieć odzwierciedlenie w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym.