

XI JESIENNA SZKOŁA ENDOKRYNOLOGII

Zakopane 1 – 3 grudnia 2005

ORGANIZATORZY:

- Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie
- Stowarzyszenie Klub Endokrynologów

PROGRAM

1 grudnia 2005 – czwartek

16:00 – 19:00

SESJA I

Co nowego w Ameryce ?

Przewodniczący: *Prof. Stefan Zgliczyński, Doc. Edward Franek*

1. Raport z 87 Dorocznego Zjazdu Towarzystwa Endokrynologicznego ENDO 2005, 4-7 czerwca, San Diego, Kalifornia, USA - *Prof. Stefan Zgliczyński (s. 809)*
Co nowego w endokrynologii - *Prof. Stefan Zgliczyński*
- 1.1. Neuroendokrynologia stresu. *Piotr Zdunowski*
- 1.2. Rola estrogenów u mężczyzn – fenotyp niedoboru aromatazy. *Izabella Czajka (s. 810)*
- 1.3. Rozpoznawanie i leczenie zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej. *Edward Franek (s. 811)*
- 1.4. Wrodzony przerost kory nadnerczy. *Rafał Ratajczak (s. 813)*
- 1.5. Rola telomerów i telomerazy w procesie starzenia. *Aldona Kowalska (s. 814)*

2 grudnia 2005 – piątek

15:00-17:00

SESJA II

Nagłe stany w endokrynologii - 1

Przewodniczący: *Prof. Stefan Zgliczyński, Doc. Wojciech Zgliczyński*

- 2.1. Udar przysadki. *Wojciech Zgliczyński*
- 2.2. Przełom nadciśnieniowy a pheochromocytoma. *Elżbieta Rosłonowska (s. 817)*
- 2.3. Ostra niewydolność kory nadnerczy a wstrząs septyczny. *Lucyna Papierska (s. 818)*
- 2.4. Przełom tarczycowy. *Helena Jastrzębska (s. 820)*
- 2.5. Śpiączka hipometaboliczna. *Małgorzata Gietka-Czernel (s. 823)*

17:30-19:30

SESJA III

Nagłe stany w endokrynologii - 2

Przewodniczący: *Prof. Stefan Zgliczyński, Prof. Romuald Dębski*

- 2.6. Stany tężyczkowe. *Waldemar Misiorowski (s. 824)*
- 2.7. Przełom hiperkalcemiczny. *Waldemar Misiorowski (s. 827)*
- 2.8. Stany hipoglikemii w endokrynologii. *Małgorzata Godziejewska-Zawada (s. 830)*
- 2.9. Śpiączki cukrzycowe – rozpoznawanie i leczenie. *Małgorzata Godziejewska-Zawada (s. 831)*
- 2.10. Zespół hiperstymulacji jajników. *Romuald Dębski (s. 833)*

3 grudnia 2005 – sobota

15:00-17:30

SESJA IV**Podkliniczne stany w endokrynologii***Przewodniczący: Prof. Anna Kasperlik-Zataska, Prof. Stefan Zgliczyński*

- 3.1. **Przedwczesne wygasanie czynności jajników a wczesna menopauza.** *Romuald Dębski*
- 3.2. **Postępujący wraz z wiekiem niedobór androgenów – andropauza.** *Agnieszka Wiktorowicz-Dudek (s. 836)*
- 3.3. **Podkliniczna niedoczynność przysadki.** *Wojciech Zgliczyński*
- 3.4. **Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych.** *Jarosław Kozakowski (s. 837)*
- 3.5. **Niedoceniany problem wtórnej niedoczynności kory nadnerczy.** *Anna Kasperlik-Zataska (s. 839)*
- 3.6. **Podkliniczna niedoczynność kory nadnerczy a zespół przewlekłego zmęczenia.** *Lucyna Papierska (s. 840)*

18:00-20:30

SESJA V**Podkliniczne stany w endokrynologii***Przewodniczący: Prof. Ewa Marciniowska-Suchowierska, Prof. Stefan Zgliczyński*

- 3.7. **Podkliniczna nadczynność kory nadnerczy a incydentaloma.** *Anna Kasperlik-Zataska (s. 841)*
- 3.8. **Podkliniczna nadczynność przytarczyc a osteoporoza.** *Waldemar Misiorowski (s. 842)*
- 3.9. **Podkliniczna nadczynność tarczycy.** *Helena Jastrzębska (s. 845)*
- 3.10. **Podkliniczna niedoczynność tarczycy.** *Małgorzata Gietka-Czernel (s. 847)*
- 3.11. **Zespół metaboliczny a PCO.** *Aleksandra Kruszyńska (s. 848)*
- 3.12. **Stan przedcukrzycowy – zapobieganie cukrzycy typu 2.** *Małgorzata Godziejewska-Zawada (s. 849)*

WYKŁADY**SESJA I****Raport z 87 Dorocznego Zjazdu Towarzystwa Endokrynologicznego ENDO 2005, 4-7 czerwca, San Diego, Kalifornia, USA***Stefan Zgliczyński**Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie*

Świetny, naukowy program zajął 4 pełne dni uczestnikom Endo 2005 w San Diego w Kalifornii. „Drogi do odkryć i zastosowania ich w praktyce” były myślą przewodnią tegorocznego Zjazdu w San Diego.

Ponad 6000 uczestników tegorocznego Zjazdu mogło wysłuchać 16 wykładów plenarnych oraz dokonać wyboru i uczestniczyć w niektórych spośród 69 sympozjów obejmujących wszystkie aspekty endokrynologii. Uczestnicy Endo 2005 mieli też możliwość wyboru i uczestnictwa w niektórych spośród 144 spotkań z profesorami, 58 sesji doniesień ustnych i 78 sesji plakatowych. Można było też uczestniczyć w pokazach nowych technologii, interaktywnych warsztatach i badaniach klinicznych. Endo 2005 stworzyło wspaniałą okazję do osobistych spotkań

i kontaktów z wybitnymi osobowościami współczesnej endokrynologii. Halę wystawową w Convention Center, San Diego wypełniły wystawy ponad 200 firm prezentujących szereg nowych produktów i technologii badawczych. W Endo 2005 wzięło udział ponad 6000 uczestników z całego świata.

Zjazd poprzedziło ciekawe sympozjum na temat „Endocrine Disrupting Chemicals” dotyczące współczesnych informacji na temat hormonalnie czynnych związków zawartych w żywności, w pitnej wodzie i w środowisku, które prowadzą do zaburzeń endokrynologicznych.

Neuroendokrynologia stresu*Piotr Zdunowski**Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie**(streszczenia nie dostarczono)*

Rola estrogenów u mężczyzn – fenotyp niedoboru aromatazy

Izabella Czajka

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Estrogeny, zwane żeńskimi hormonami płciowymi, odgrywają istotną rolę nie tylko w procesach związanych z rozmnażaniem, ale są hormonami o ogólnoustrojowym działaniu, wpływa na metabolizm i prawidłowe funkcjonowanie wielu układów. Od niedawna zwraca się również uwagę na ich duże znaczenie u mężczyzn.

Prezentacja oparta jest w głównej mierze na doskonałym wykładzie, który był prezentowany przez Profesora Evana Simsona z Prince Henry's Institute of Medical Research, Melbourne, Australia, w sesji plenarnej podczas ENDO 2005 w San Diego.

Estrogeny u mężczyzn, podobnie jak u kobiet po menopauzie, powstają głównie w tkankach obwodowych. Głównymi miejscami produkcji estrogenów poza gonadami są tkanka tłuszczowa, kości, mózg, ściany naczyń krwionośnych, skóra. Oddziałują przede wszystkim miejscowo, jako czynniki parakryne lub intrakryne i stężenie we krwi może jedynie w pośredni sposób odzwierciedlać lokalną produkcję tych hormonów. Aromataza jest w tym procesie kluczowym kompleksem enzymatycznym, który przekształca androgeny do estrogenów. Wchodzi w skład cytochromu P450 a ekspresja genu aromatazy (CYP19) jest regulowana przez kilka specyficznych tkankowo promotorów.

Modele niedoboru estrogenów, obejmujące ludzi z mutacjami w genie aromatazy i genie receptora estrogenowego alfa (ER α) oraz myszy transgeniczne pozbawione genu aromatazy lub receptorów estrogenowych (ArKO i ERKO), pozwoliły odkryć nowe i czasem zaskakujące funkcje estrogenów.

Fenotyp samców mysz ArKO charakteryzuje zespół metaboliczny z otyłością brzusznią, opornością insulinową i stłuszczeniem wątroby. Obserwuje się niepłodność i brak zachowań seksualnych, postępujący defekt spermatogenezy, którym towarzyszą podwyższone stężenia testosteronu i gonadotropin. Nieprawidłowa funkcja śródbłonna i mięśni gładkich naczyń, utrata masy kostnej i objawy przypominające zespół Sjogrena wskazują na wpływ estrogenów na układ krążenia, immunologiczny i kości. Interesującym jest fakt, że mimo występowania podobnych objawów u samic i znacznego przyrostu tkanki tłuszczowej, stłuszczenie wątroby obserwuje się tylko u samców. Wskazuje to na dymorfizm płciowy.

Fenotyp mężczyzn z niedoborem aromatazy jest podobny do opisanego u zwierząt. Rozwój do czasu osiągnięcia wieku pokwitaniowego jest prawidłowy. Następnie rozwija się zespół metaboliczny z otyłością typu androidalnego i acanthosis nigricans, jako objawem insulinooporności. Chorzy są wysocy, gdyż nie dochodzi do zarastania chrząstek wzrostowych i mają kolana koślawe. Wiek kostny jest znacznie opóźniony, pojawia się osteopenia i osteoporoza. Występują zaburzenia funkcji seksualnych i niepłodność. Większość obserwowanych objawów metabolicznych, takich jak stłuszczenie wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższone stężenie triglicerydów, cholesterolu, glukozy i insuliny ustępują po włączeniu substytucji estrogenami, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

Podsumowując, estrogeny są niezbędne w organizmie mężczyzny zarówno w zachowaniu funkcji związanych z rozmnażaniem gdyż wpływają na libido i zachowania seksualne oraz prawidłową spermatogenezę, jak i prawidłowe funkcjonowanie wielu narządów. Działanie na kości zapewnia prawidłowe dojrzewanie szkieletu i mineralizację kości, dzięki czemu zapobiegają osteoporozie.

W mózgu odgrywają liczne, nie do końca poznane jeszcze funkcje. Wydają się mieć działanie neuroprotektoryjne, pomagają w zachowaniu funkcji poznawczych zapobiegając rozwojowi choroby Alzheimera. Są jednym z licznych hormonów biorących udział w homeostazie energetycznej. Działając korzystnie na gospodarkę lipidową i węglowodanową i wazodylatacyjnie zapobiegają przedwczesnej miażdżycy i powikłaniom naczyniowo-sercowym.

Nadmiar estrogenów jest jednak również niekorzystny i podobnie jak niedobór prowadzi do nieprawidłowej spermatogenezy. Za najczęstszą manifestację nadmiaru estrogenów lub wynik zachwiania równowagi między estrogenami i androgenami uważa się ginekomastię, czyli powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn, spowodowane wzrostem tkanki gruczołowej. W większości przypadków nie mamy do czynienia jednak ze zwiększeniem stężenia krążących estrogenów. W grupie 70 pacjentów badanych w naszej Klinice tylko u 3 stężenie estradiolu przekraczało normę a u większości było ono niższe od 20 pg/ml, czyli granicy czułości metody. Prawdopodobnie dochodzi do miejscowego zwiększenia aktywności aromatazy w gruczole piersiowym i lokalnej nadprodukcji estrogenów. Prowadzić do tego mogą mutacje lub polimorfizmy genu CYP19, które powodują zwiększoną ekspresję genu i zwiększoną aktywność enzymu. Obecnie w naszej Klinice badamy taką ewentualność w grupie pacjentów z ginekomastią.

Dotychczas u 28 mężczyzn badanych i 8 z grupy kontrolnej wykonano badanie polimorfizmu powtórzeń TTTA w intronie 4 genu aromatazy (CYP19).

Polimorfizm liczby powtórzeń TTTA w genie aromatazy badany był dotychczas w związku z wpływem na metabolizm kości, występowaniem raka sutka i prostaty. Ze względu na obserwowane zależności gęstości mineralnej kości, częstości złamań i występowanie raka piersi od liczby powtórzeń sekwencji TTTA jest prawdopodobna zależność również ginekomastii od tego polimorfizmu.

Od badanych wyizolowano genomowe DNA z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej a następnie wykonano reakcję PCR (łańcuchowa reakcja polimeryzacji) z użyciem specyficznych starterów flankujących badany polimorfizm. Starter sensowny wyznakowany był na 5' końcu barwnikiem fluorescencyjnym FAM. Po reakcji PCR produkty zostały rozdzielone w 12 % żelu poliakrylamidowym w celu weryfikacji poprawności reakcji. Próbkę następnie poddano elektroforezie kapilarnej w aparacie ABI 3100 w celu zbadania długości produktów z badanym polimorfizmem.

Wykryto 5 alleli (TTTA) $_n$ dla $n=7,8,10,11,12$ i 3 allele (TTTA) $_n - 3p$, czyli z delecją 3 par zasad w odległości 50bp powyżej sekwencji repetytywnej. Allele z 11 powtórzeniami TTTA były częściej obserwowane u mężczyzn z ginekomastią idiomatyczną niż u badanych z ginekomastią z innych, znanych przyczyn oraz tych

z grupy kontrolnej (odpowiednio 25,7%, 19,2% i 12,5%). Natomiast mniejsza liczba powtórzeń i delecja, czyli allele (TTTA)_{7-3pz} były w tej grupie rzadsze (odpowiednio 14%, 26,9% i 25%). U części badanych obserwowano 3 lub 4 różne produkty PCR odpowiadające różnym allelom. Może to wynikać z niehomogenności materiału genetycznego komórek jednojądrzastych krwi i jest to obecnie wyjaśniane.

Badania nad rolą estrogenów i aromatazy w idiopatycznej ginekomastii wydają się bardzo obiecujące.

Rozpoznawanie i leczenie zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej

Edward Franek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA, Warszawa.

Na zjeździe Towarzystwa Endokrynologicznego (The Endocrine Society), który odbył się w tym roku w San Diego, CA, tematem związanym z gospodarką wapniowo-fosforanową (z wyłączeniem osteoporozy) poświęcone było ponad 60 wystąpień ustnych, plakatowych, bądź wykładów. Z konieczności raport ten musi ograniczyć się do najważniejszych z nich. Poniżej omówione zostaną zatem nowości, lub stan wiedzy dotyczący hipokalcemii, zaburzeń receptora wapniowego, oraz zastosowania kalcymimetyków w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc.

Hipokalcemia:

Hipokalcemią określamy zmniejszenie stężenia wapnia całkowitego poniżej 2,1 mmol/l i/lub wapnia zjonizowanego poniżej 0,95 mmol/l w osoczu krwi. U chorych hospitalizowanych przejściową hipokalcemię stwierdza się w wielu stanach klinicznych, szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym. W tych przypadkach zmniejszone stężenie wapnia w surowicy zwykle związane jest z hipoalbuminemią (stężenie wapnia zjonizowanego jest prawidłowe) i przebiega bezobjawowo.

Najczęstszymi przyczynami przewlekłe utrzymującej się hipokalcemii są patologie związane z głównymi hormonami wpływającymi na homeostazę wapniową: PTH oraz witaminą D. Do objawów hipokalcemii należą objawy nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej i tężyczki jak: skurcze mięśni, drętwienia ust, zaś w cięższych przypadkach dochodzi do skurczu krtani, drgawek, zmian psychicznych, a nawet śpiączki. Do tzw. równoważników tężyczki należą m.in. skurcz naczyń wieńcowych, oskrzeli lub krtani.

W trakcie ENDO 2005 nie donoszono o większych nowościach w zakresie badań nad hipokalcemią. Jednakże podano ciekawy i, zdaniem autora, bardzo praktyczny podział etiopatogenetyczny, który pokazano w tabeli 1. Najczęstszą przyczyną hipokalcemii jest pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, występująca po strumektomii. Warto jednak nadmienić, że zarówno z powodu coraz powszechniejszego leczenia radiojodem i zmian techniki operacyjnej, powikłanie to zdarza się coraz rzadziej. Hipokalcemia zdarza się także w wyniku gwałtownego wychwytu wapnia przez kości po usunięciu gruczolaka przytarczyc i obniżeniu

Tabela 1. Przyczyny hipokalcemii (na podstawie 4)

I. Związane z niskim stężeniem PTH w surowicy:
1. Agenezja przytarczyc
• Izolowana lub w innych zespołach chorobowych (np. zespół Di George)
2. Destrakcja przytarczyc
• Pooperacyjna
• Po naświetlaniach
• Przerzuty lub nacieki w przebiegu chorób układowych (np. hemochromatoza, amyloidoza, sarkoidoza, choroba Wilsona, talasemia)
3. Choroby autoimmunologiczne
• Izolowane
• Wielogruzołowe
4. Niedoczynność przytarczyc
• Defekt genu parathormonu
• Hipomagnezemia
• Hipokalcemia noworodków (może być związana z hiperkalcemią matki)
• Zespół głodnych kości (po usunięciu przytarczyc)
• Mutacje receptora wapniowego
II Związane z wysokim stężeniem PTH w surowicy
1. Niedobór witaminy D (jako wynik niedożywienia, niedostatecznej ekspozycji na słońce, chorób wątroby, ostrych albo przewlekłych chorób nerek)
2. Oporność na witaminę D (tubulopatie - zespół Fanconi'ego albo defekt receptora dla witaminy D)
3. Oporność na parathormon (np. rzekoma niedoczynność przytarczyc, hipomagnezemia)
4. Leki
• Czynniki wiążące wapń (np. transfuzja krwi cytrynianowej, fosforany, krowie mleko - bogate w fosforany)
• Inhibitory resorpcji kostnej (np. bifosfoniany, kalcytonina, azotan galu, doksorubicyna, cisplatyna)
• Upośledzenie metabolizmu witaminy D (np. pod wpływem fenytoiny, ketokonazolu)
5. Inne
• Ostre zapalenie trzustki
• Ostra rabdomioliza
• Przerzuty osteoblastyczne (np. z raka prostaty albo raka piersi)
• Wstrząs toksyczny
• Hiperwentylacja
• Ciężkie, ostre stany chorobowe

stężenia PTH w surowicy. Jest to tzw. „zespół głodnych kości”. Trzeba jednak nadmienić, że najprawdopodobniej wzmożone kościotworzenie jest w takich przypadkach częste, nawet wtedy, kiedy u chorego nie stwierdza się hipokalcemii [1].

Innym ciekawym podsumowaniem był wykład Prof. Slatopolsky'ego, dotyczący zastosowania analogów witaminy D (tabela 2) w leczeniu hipokalcemii i obniżaniu zwiększonego stężenia PTH u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Leki te są jednak coraz szerzej stosowane w lecznictwie. Pojawia się coraz więcej doniesień o ich podawaniu w nowotworach prostaty [2] i innych schorzeniach - np w zespole mielodysplastycznym [3].

Zaburzenia czynności receptora wapniowego (CaSR):

Coraz więcej znaczenia w diagnostyce zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej nabierają patologie receptorowe. Najlepszym tego przykładem jest postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w badaniach nad receptorem wapniowym. Białko to, złożone z 1078 aminokwasów, kodowane jest przez gen zlokalizowany na chromo-

Tabela 2. Analogi witaminy D

Nazwa firmowa	Nazwa chemiczna (związajowa, cząsteczki)	Dawkowanie
Vitaminum D3 Vigantol, Vigantolekten	Cholekalcyferol (witamina D3)	400-2000 IU/dz
Alfakalcydiol, Alfadiol	1 α -hydroksy-cholekalcyferol	0,25-1-2 mcg/dz .
Kalcytriol, Rocaltrol	1 α -25-dihydroksy-cholekalcyferol	0,25-1 mcg/dz p.o.
Calcijex		0,5-4 mcg 3 razy w tygodniu i.v.
Kalcyfediol, Devisol, Calderol	25-hydroksy-cholekalcyferol	20-75-350 mcg/dz
Bez nazwy, niedostępny na rynku UE ani USA	1,25-dihydroksy-26,27-F6-cholekalcyferol (falecalcitol)	
Bez nazwy, niedostępny na rynku UE ani USA	22-oxa-1,25-dihydroksy-cholekalcyferol (maxacalcitol)	
Zemplar	19-nor-1,25-dihydroksycholekalcyferol (paricalcitol)	Dawka początkowa zależna od stężenia PTH: <ul style="list-style-type: none"> • < 500 pg/ml – 1 mcg/dz lub 2 mcg 3 razy w tygodniu • > 500 pg/ml – 2 mcg/dz lub 4 mcg 3 razy w tygodniu, modyfikowana następnie zależnie od reakcji chorego
Hectorol	1 α -hydroksy-kalcyferol (doxerkalcyferol)	U chorych niedializowanych 0,5-1-3,5 mcg/dz U chorych dializowanych 2,5-10-20 mcg 3 razy w tygodniu
Bez nazwy	1 α -hydroksy-3-epi-cholekalcyferol	

somie 3q21.1. Ekspresja CaSR zachodzi przede wszystkim na komórkach przytarczyc oraz w kanalikach nerkowych. Do tej pory opisano 6 głównych schorzeń związanych z zaburzeniami czynności CaSR. Przedstawiono je w tabeli 3.

W sumie, jak do tej pory, opisano już ponad 200 różnych mutacji receptora wapniowego. Ich dokładna charakterystyka przedstawiona jest w ogólnodostępnej internetowej bazie danych [7].

Do innych receptorów, które odgrywają niebagatelną rolę w zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej, należą receptor witaminy D (VDR), receptory PTH, oraz receptor RANK.

Kalcymimetyki w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc

Kalcymimetyki są lekami zwiększającymi wrażliwość receptora wapniowego na wapń (8). Prowadzi to do zmniejszenia wydzielania PTH oraz zahamowania proliferacji komórek przytarczyc. Właściwości te zostały wykorzystane w zastosowaniu kalcymimetyków do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc [9] oraz raka tarczycy (10). Obiecująco wydaje się także

Tabela 3. Schorzenia związane z zaburzeniami czynności CaSR (na podstawie 5, 6)

<p>Mutacje aktywujące CaSR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autosomalna dominująca hipokalcemia hiperkalciuryczna (ADHH – autosomal dominant hypocalcaemia with hypercalciuria) • Zespół Barttera typ V
<p>Mutacje inaktywujące CaSR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna rodzinna hiperkalcemia hipokalcjiuryczna (FHH – familial hypocalciuric hypercalcaemia) • Ciężko przebiegająca nadczynność przytarczyc noworodków (NSHPT – neonatal severe hyperparathyroidism)
<p>Przeciwciała przeciw CaSR</p> <p>Autoimmunologiczna hiperkalcemia hipokalcjiuryczna (AHH – autoimmune hypocalciuric hypercalcaemia) Autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc (AHPT – autoimmune hyperparathyroidism)</p>

wyglądać możliwość zastosowania tej grupy leków w leczeniu rodzinnej hiperkalcemii hipokalcjiurycznej [11]. Przede wszystkim jednak zwraca uwagę możliwość wykorzystania kalcymimetyków w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). Tej sprawie poświęcono na ENDO 2005 wiele uwagi. Kalcymimetyki mogą być stosowane zarówno u tych chorych z PNP, u których istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego, jak i u takich, u których nie ma wskazań, albo też są one wątpliwe. Są lekami dobrze tolerowanymi przez chorych. Efektywnie obniżają zarówno stężenie wapnia, jak i PTH, choć u części chorych dobry efekt uzyskuje się jedynie przy zastosowaniu względnie wysokich dawek leku [12]. Jedyny dopuszczony obecnie do terapii kalcymimetyk (cinacalcet - zarejestrowany jednak tylko do leczenia wtórnej nadczynności i raka przytarczyc, a nie pierwotnej ich nadczynności) w Polsce jest z powodu ceny lekiem trudno dostępnym dla chorych. Jednak warto wiedzieć, że istnieje możliwość takiego leczenia, przynajmniej w wybranych przypadkach. Innym możliwym leczeniem PNP w wybranych przypadkach jest podawanie bisfosfonianów. Leki te zwiększają u takich chorych gęstość mineralną kości, zmniejszają stężenie wapnia i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi [13].

Nie należy jednak zapominać, że leczeniem z wyboru jest u chorych z PNP zabieg chirurgiczny. Leczenie farmakologiczne można zastosować tylko wtedy, kiedy istnieją przeciwwskazania do zabiegu, lub w przypadkach łagodnej lub początkowej postaci choroby. Wskazania do paratyreoidektomii w takich przypadkach czytelnik znaleźć może w [14].

Podsumowanie:

W ostatnim czasie nastąpił duży postęp w dziedzinie badań nad gospodarką wapniowo-fosforanową. Nie jest możliwe omówienie wszystkich nowości w pojedynczej pracy. Starano się zatem z tego wielkiego obrazu wybrać najważniejsze fragmenty. Przedstawiony podział hipokalcemii wiąże się z coraz większymi możliwościami i coraz częstszym oznaczaniem stężenia PTH, jako kolejnego po wapniu badania biochemicznego. Mniej praktycznego zastosowania ma podział zaburzeń receptora wapniowego, jest jednak, podobnie jak nowe sposoby leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc, ważnym elementem wiedzy opartej na patofizjologii przytarczyc.

Piśmiennictwo

- Smith D, Murray BF, McDermott E i wsp: Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. *J Bone Mineral Metab* 2005; 23: 514-5
- Vijayakumar S, Mehta RR, Boerner PS i wsp: Clinical trials involving vitamin D analogs in prostate cancer. *Cancer* 2005; 11:362-73
- Koeffler HP, Aslanian N, O'Kelly J: Vitamin D(2) analog (paracalcitol, Zemplar) for treatment of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2005, 29, 1259-62.
- Thakker RV. Hypocalcaemia. Meet-the-professor handouts. ENDO 2005.
- Thakker RV. Bone and calcium: the extracellular calcium sensing receptor and its six disorders. ENDO 2005 abstract book, abstract S16-2, p. 30.
- Gunn IR, Gaffney D.: Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 441-458.
- www.casrdb.mcgill.ca
- Drüeke TB: Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: v20-v26
- Coburn JW., Charytan C, Chonchol M i wsp: Cinaclet HCl is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) not yet receiving dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 460A
- Peacock M: Normalization of hypercalcaemia with calcimimetic AMG 073 in a patient with metastatic parathyroid cancer. *J Bone Min Research* 2003; 17: S381
- Brown EM: Familial hypocalcaemic hypercalcaemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 503-22
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS i wsp: Cinaclet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 135-141.
- Chow CC, Chan WB, Li JKY i wsp: Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 88, 581-587.
- Kokot F, Franek E: Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A (red): Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.

Wrodzony przerost kory nadnerczy

Ryszard Ratajczak

Specjalistyczne Centrum Leczenia Dzieci i Młodzieży, Kraków

Wrodzony przerost nadnerczy (WPN) – wrodzone zaburzenia na jednym z pięciu etapów odbywającej się w nadnerczach enzymatycznej syntezy kortyzolu z cholesterolu, którym, ze względu na upośledzone wydzielanie kortyzolu, towarzyszy wzrost poziomu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Skutkiem jest przerost kory nadnerczy oraz nadmierna produkcja prekursorów kortyzolu, które ulegają konwersji do androgenów.

Najczęstszą przyczyną WPN jest niedobór 21-hydroksylazy (90-95% przypadków), będący skutkiem mutacji w obrębie genu CYP21. Objawia się on w trzech formach: 1. ciężka, klasyczna postać z utratą soli, zależna od znacznego niedoboru kortyzolu i aldosteronu; 2. klasyczna postać bez utraty soli ze znacznym niedoborem kortyzolu; 3. łagodna postać nieklasyczna, późno występująca – ujawniająca się klinicznie w różnym wieku po urodzeniu. Wspólną cechą wszystkich tych postaci jest nadmiar androgenów nadnerczowych.

W czasie dorocznego 87 Zjazdu Endocrine Society ENDO 2005 w San Diego o problemach WPN, a w szcze-

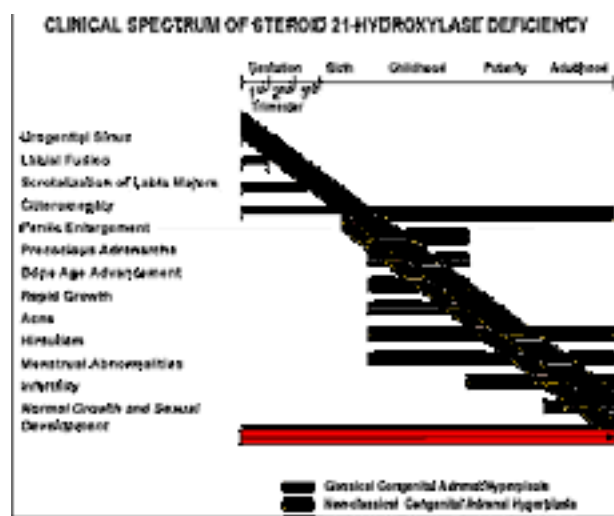
gólności jego postaci nieklasycznej (NK WPN), mówiła profesor Maria New z Nowego Jorku, która całe swe życie naukowe poświęciła problematyce WPN, m.in. odkryła genetyczne uwarunkowania jego postaci nieklasycznej. W wystąpieniu „Niedostateczne rozpoznawanie nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy” przypomniała, że NK WPN jest najczęstszą chorobą autosomalną recesywną u ludzi, w równym stopniu dotyczącą kobiet i mężczyzn. Wśród Żydów aszkenazyjskich występuje z częstością 1/27, wśród Latynosów 1/40, wśród Słowian 1/50.

Objawy kliniczne (ryc.1) zależą od nadmiaru androgenów. Już w wieku niemowlęcym obu płci wystąpić może przedwczesne owłosienie łonowe – wśród niemowląt z przedwczesnym wystąpieniem owłosienia łonowego częstość NK WPN wynosi według różnych autorów 8-30%. W okresie wczesnego dzieciństwa pacjenci z NK WPN mają przyspieszone tempo wzrastania, a później w wyniku przyspieszonego zarastania chrząstek wzrostowych osiągają niższy wzrost końcowy. Ciężkie przypadki trądziku opornego na leczenie antybiotykami kojarzą się z NK WPN. U mężczyzn z NK WPN może wystąpić oligospermia i upośledzenie płodności, które ustępują w wyniku leczenia glukokortykoidami. U kobiet z NK WPN mogą wystąpić zaburzenia czynności gonad pod postacią braku miesiączki, braku owulacji i bezpłodności. NK WPN może naśladować objawy zespołu policystycznych jajników. Hirsutyzm stwierdzono u 39% pacjentek z NK WPN zaś u 1,6% pacjentek z hirsutyzmem stwierdzono NK WPN.

Podstawowym badaniem hormonalnym w rozpoznaniu NK WPN jest oznaczenie 17 hydroksyprogesteronu (17OHP) przed i po godzinie od podania dożylnego 0,25g ACTH – poziom 17OHP >10ng/ml potwierdza rozpoznanie.

Leczenie ma na celu normalizację poziomu androgenów poprzez supresję ACTH. W tym celu stosuje się doustnie dexametazon w dawce 0,125-0,5mg dziennie wieczorem lub prednison 2,5-5,0mg dziennie wieczorem.

Materiał omawiany obejmuje 386 przypadków z potwierdzonym w badaniach DNA rozpoznaniem NK WPN, 297 kobiet i 89 mężczyzn. Mała liczba mężczyzn



Ryc.1. Objawy kliniczne niedoboru 21-hydroksylazy (za: New MI, Dupont B, Grumbach K, Levine LS. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB. et al, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1983:973-1000)

w tej grupie świadczy o niedostatecznym rozpoznawaniu NK WPN u mężczyzn. Kobiety z objawami nadmiaru androgenów konsultowane przez ginekologów i dermatologów oraz mężczyźni konsultowani z powodu niepłodności a także dzieci obu płci z objawami nadmiaru androgenów dla rozpoznania NK WPN powinni mieć oznaczony poziom 17OHP po stymulacji ACTH. Celowe jest badanie DNA w celu wykrycia obecności mutacji genu CYP21 u przyszłych rodziców w celu określenia ryzyka WPN i umożliwienia rozpoczęcia leczenia prenatalnego przed 8-9 tygodniem ciąży. (skierowanie na badania do pobrania: <http://www.marianew.com/Laboratory.html>).

Piśmiennictwo

1. New MI. Underdiagnosis of Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Meet-the Professor Handouts ENDO 2005:31-35
2. New MI, Wilson RC. Inaugural Article: Steroid disorders in children: Congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 October 26; 96(22): 12790-12797.

Rola telomerów i telomerazy w procesie starzenia

Aldona Kowalska, Artur Kowalik

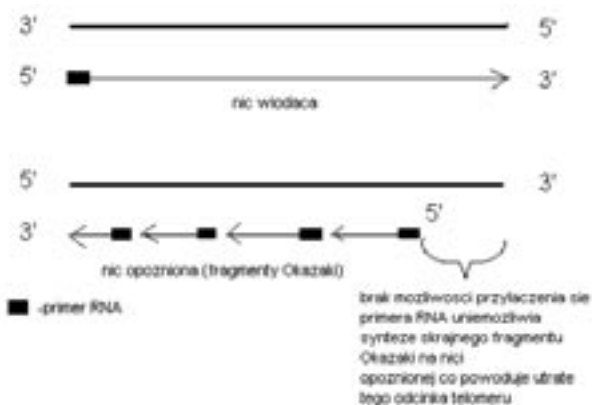
Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp

Starzenie się to nieunikniony i skomplikowany proces biologiczny prowadzący do bezpowrotnych zmian potencjału intelektualnego i fizycznego człowieka. Od lat naukowcy niepokodzeni z procesem starzenia i związanymi z nim schorzeniami poszukują recepty na wieczną młodość. Duże nadzieje w uzyskaniu „eliksiru młodości” wiąże się ze zrozumieniem roli telomeru i telomerazy w procesach podziałów komórkowych i starzenia.

Rys historyczny

Pierwszy opis i nazwa telomeru (gr. Telos – koniec; meros – część) pochodzi z prac Hermana J. Mullera i Barbary Mc Clintock z lat trzydziestych XX wieku. Autorzy przypisywali mu rolę ochronną dla końcowych odcinków chromosomów. W roku 1972 James D. Watson wykazał, że podczas procesów replikacji dochodzi do skracania chromosomów. Spowodowane jest to niepełną replikacją nici DNA przy końcu 5' [1].



Ryc.1 Problem replikacji końca 5' nici opóźnionej

W międzyczasie w latach sześćdziesiątych Leonard Hayflick przedstawił biologiczne spojrzenie na proces starzenia. Wykazał on, że ludzka komórka diploidalna może ulegać podziałowi tylko ograniczoną ilość razy (Hayflick limit). Jeśli komórka odbędzie ściśle zaprogramowaną, maksymalną liczbę podziałów, zachodzą w niej morfologiczne i biochemiczne blokujące proliferację. Stan ten nazwał spoczynkiem (sencence) [2, 3].

W latach siedemdziesiątych Aleksiej Ołownikow powiązał problem skracania chromosomu ze stanem uśpiania komórki. W jego teorii skracanie się telomeru jest wewnętrznym zegarem starzenia, który odlicza liczbę podziałów komórkowych zanim doprowadzi do zatrzymania komórki w fazie spoczynku [1].

Pierwsze badania struktury molekularnej u pierwotniaka *Tetrahymena pyriformis* przeprowadziła w 1978 roku Elizabeth Blackburn [4]. Sekwencję telomeru ludzkiego ustaliła Robin Alshire w 1988 roku.

W 1985 roku Carol Greider wyizolowała enzym telomerazę, który powodował wydłużanie telomerów (5).

W 1989 roku Gregg opisał istnienie telomerazy w ludzkich komórkach nowotworowych i powiązał jej aktywność z nieśmiertelnością tych komórek. Równocześnie ukazały się doniesienia C. Greidera obraku telomerazy w zdrowych komórkach somatycznych [1].

W latach dziewięćdziesiątych Jerry Shay i wsp. wykryli telomerazę w 90 na 101 badanych próbek komórek z ludzkich nowotworów i nie wykazali obecności telomerazy w żadnej z 50 różnych, prawidłowych komórek somatycznych. Obserwacje te wskazywały na istotną rolę telomerazy w procesie onkogenezy [6].

W 1997 roku Robert A. Weinberg i wsp. sklonowali gen odwrotnej transkryptazy telomerazy [7].

W 1997 roku Jerry Shay i Woodring Wright wykazali, że ludzkie komórki, do których wprowadzi się gen telomerazy podejmują produkcję tego enzymu i dzielą się podobnie jak komórki nowotworowe. W badanych hodowlach komórki dzieliły się prawie 100 razy podczas gdy zdrowe komórki ludzkie są zdolne średnio do 70 podziałów [8]. To odkrycie naukowców amerykańskich dało nadzieję na potencjalne zastosowanie telomerazy w opóźnianiu procesu starzenia i wydłużeniu życia.

Budowa telomeru

Telomer to element strukturalny chromosomów. Każdy chromosom ma dwa telomery umieszczone na jego końcach. W diploidalnej komórce ludzkiej znajdują się więc 92 telomery. Telomery nie zawierają żadnych genów i nie kodują białek. Są one zbudowane z tysięcy powtarzających się sekwencji 6 nukleotydów TTAGGG połączonych z białkami TBP (telomere binding proteins).

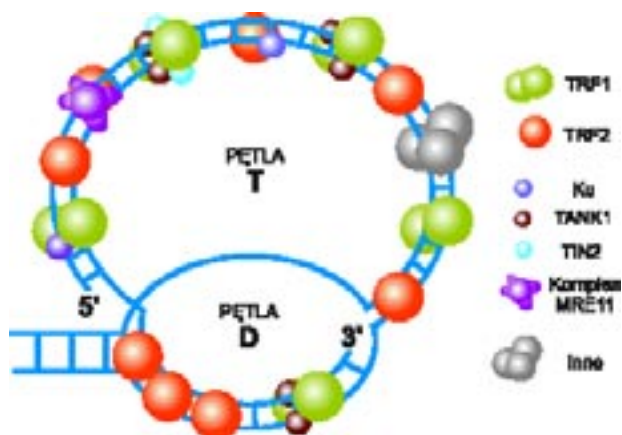
Wcześniejszy model telomeru zakładał jego prostą, liniową budowę.

Składał się on z białek oraz telomerowej dwuniciowej sekwencji z wystającym jednoniciowym końcem 3' (długości około 150 do 200 par zasad) bogatym w guaninę. Obecnie model ten jest bardziej skomplikowany



Ryc. 2 Pierwszy, klasyczny model budowy telomeru.

w swojej przestrzennej strukturze, a mianowicie składa się on z dwóch pętli tj. D i T (ang. D- Loop i T- Loop) co zasugerowały badania z użyciem mikroskopu elektronowego [9].



Ryc.3 Aktualny model struktury telomeru.

Struktura przestrzenna telomeru powstaje prawdopodobnie w wyniku ataku wystającej nici 3', która wypiera jedną z nici dupleksu kilkaset nuklotydów wcześniej tworząc mniejszą pętlę D i większą T. W tworzeniu tej struktury i jej stabilizacji biorą udział wspomniane już wcześniej białka TBP [9].

Białka TBP są niejednorodną grupą protein, które tworzą dwa główne kompleksy białkowe TRF1 i TRF2 (ang. *telomere repeat factor 1* i *telomere repeat factor 2*). Kompleks białkowy TRF1 blokuje wydłużanie telomerów przez telomerazę, jak również ma swoje funkcje w regulacji wrzeciona mitotycznego. Przypuszcza się że TRF1 może uczestniczyć w odpowiedzi systemów naprawczych na podwójnoniciowe przerwanie DNA.

TRF2 jest regulatorem długości telomerów, jego nadekspresja powoduje ich skracanie. Brak aktywności tego kompleksu prowadzi do apoptozy i nie homologicznego łączenia końców (NHEJ) telomerów. Podjednostki białkowe TRF2 są kodowane m. in. przez geny (*MRE11/NBS1/RAD50*, *ATM*, *WRN*, *BLM*), których mutacje związane są z zespołami przedwczesnego starzenia [10].

Integralną częścią struktury telomerowej jest enzym telomeraza, który wydłuża telomer. Składa się z komponentu białkowego odwrotnej transkryptazy (hTERT), białka DKC1 i nici RNA (hTERC) służącej za matrycę przy syntezie telomeru. Telomeraza ulega ekspresji w komórkach embrionalnych, u mężczyzn także w komórkach linii płciowej. Nie stwierdzono ekspresji telomerazy w komórkach somatycznych z wyjątkiem tkanek mających zdolność do odnawiania się, a mianowicie komórek skóry, hematopoetycznych komórek macierzystych, aktywnych limfocytów, komórek krypt jelitowych [10].

W przeciwieństwie do zdrowych komórek somatycznych, komórki nowotworowe w znacznym odsetku wykazują ekspresję telomerazy - aktywną telomerazę wykryto w 90% typów nowotworów [11]. Ekspresja telomerazy umożliwia komórkom nowotworowym stałe wydłużanie telomeru i niekończące się możliwości podziałów komórkowych, powodujące że komórki stają się nieśmiertelne. Komórki somatyczne posiadające aktywną telomerazę (np. komórki krypt jelitowych) cechują się stałą zdolnością do proliferacji co sprzyja

gromadzeniu mutacji w genach istotnych dla procesu nowotworzenia. Należy nadmienić iż samo unieśmiertelnienie komórki (obecność wydłużającej telomer telomerazy) nie jest równoznaczne z fenotypem nowotworowym [12, 8], ale jest jedynie okolicznością sprzyjającą do uzyskania przez komórkę cech nowotworowych.

Obecność telomerazy nie jest jedynym sposobem na wydłużanie telomerów. Potwierdziły to badania na fibroblastach pochodzących od myszy z nieaktywnymi genami telomerazy, w których wykazano obecność alternatywnego mechanizmu wydłużania telomerów (tzw. ALT), niezależnego od telomerazy [13].

Funkcje telomeru

- Dzięki obecności telomeru komórka nie ma problemu z kompletną replikacją nici opóźnionej, a tym samym żadna część informacji genetycznej nie jest tracona podczas podziału. Skróceniu ulega jedynie telomer o około 50-150 par zasad.
- Struktura telomeru chroni końce chromosomów przed atakiem egzonuklaz, które inaczej trawiłyby skrajne fragmenty DNA degradując tym samym sekwencje kodujące informacje genetyczną.
- Chroni chromosomy przed niehomologicznym łączeniem końców, tym samym zapobiegając niestabilnościom chromosomowym w tym translokacjom.
- Struktura telomeru pomaga systemom naprawczym rozróżnić prawdziwe uszkodzenie DNA od końca chromosomu [10].
- Telomer jest molekularnym zegarem, który informuje komórkę o przekroczeniu krytycznej liczby podziałów i kieruje ją na drogę spoczynku (senescence) i zatrzymania podziałów komórkowych (tzw. faza M1 - mortality stage 1). Jeżeli jednak komórka dalej będzie się dzielić spowoduje to niestabilność chromosomowa lub łączenie końców chromosomów co spowoduje skierowanie komórki na drogę apoptozy (tzw. M2 - mortality stage 2) lub jeśli temu procesowi będą np. towarzyszyć mutacje w protoonkogenach i genach supresorowych to komórka wejdzie na drogę nowotworzenia [14, 15].

Telomer a proces starzenia

Aby życie mogło trwać komórki muszą się ciągle dzielić czego jaskrawym przykładem są jednokomórkowce czy komórki samoodnawiające się u człowieka. Jak już wspomniano w większości komórek somatycznych człowieka, wraz z każdym podziałem długość telomeru ulega skróceniu (tylko w niektórych komórkach somatycznych jest utrzymywana odpowiednia długość telomerów co zapobiega zatrzymaniu podziałów - patrz wyżej)

Skracanie się telomerów jest związane z wieloma chorobami wieku starczego a mianowicie: chorobami serca, osłabieniem układu immunologicznego, zmniejszoną zdolnością do gojenia ran, chorobą wrzodową jelita grubego, utratą masy ciała, nieplodnością czy marskością wątroby [10]. I tak np. ludzie posiadający krótsze telomery w leukocytach mają wyższe ciśnienie tętnicze krwi i zwiększone ryzyko miażdżycy niż ich rówieśnicy z dłuższymi telomerami. Krótkie telomery w leukocytach korelują również z występowaniem różnych form otępienia starczego związanego z postępującym z wiekiem zanikiem neuronów. Utrata masy ciała u ludzi starszych wiąże się z zanikiem komórek, które przestały się dzielić i dotyczy to przede wszystkim mięśni szkieletowych [16]. Brak podziałów komórko-

wych zaburza produkcję plemników. Ważnym czynnikiem negatywnie wpływającym na aktywność telomerazy i długość telomerów jest stres. Ogólnie rzecz ujmując krótkie telomery w leukocytach są jak się okazuje wskaźnikiem szybszego starzenia, a tym samym podwyższonego ryzyka wystąpienia chorób wieku starczego.

Oprócz chorób związanych z naturalnym procesem starzenia opisano grupę schorzeń u podłoża których leżą zaburzenia struktury i długości telomerów prowadzące do przedwczesnego starzenia. Molekularnym podłożem tych chorób są mutacje w sekwencji telomerów i białkach tworzących kompleksy TBP jak również w samej telomerazie [10].

Do omówionej grupy chorób należą: ataksja telangiektazja, zespół Wernera, zespół Bloom'a, zespół złamania Nijmegen, choroba podobna do ataksji telangiektazji, dyskeratoza wrodzona, niedokrwistość Fankoniego, niedokrwistość aplastyczna.

Tabela 1 Poznane mutacje w elementach telomerazy i telomeru prowadzące do chorób związanych z przedwczesnym starzeniem.

Składnik	Funkcja	Choroba
białka uczestniczące w naprawie uszkodzeń DNA		
MRE11	regulacja telomeru	zespół podobny do ataksji telangiektazja
NBS1	regulacja telomeru	zespół złamania Nijmegen
WRN	regulacja telomeru	zespół Wernera
BLM	regulacja telomeru	zespół Bloom'a
ATM	regulacja telomeru	ataksja telangiektazja
ERCC1/XPF	regulacja telomeru i naprawa DNA za pomocą wycięcia nukleotydu	kseroaderma pigmentozum
grupa białek FANC	regulacja telomeru	niedokrwistość Fankonieg
Składniki telomerazy		
TERC	matryca dla syntezy telomeru	wrodzona dyskeratoza niedokrwistość aplastyczna
TERT	odwrotna transkryptaza	niedokrwistość aplastyczna
DKC1	pomoc w wydłużaniu telomeru	wrodzona dyskeratoza

Zmodyfikowane z (10)

Dyskeratoza wrodzona jest wynikiem mutacji występujących w genach (TERT, TERC i DKC1) kodujących kompleks telomerazy. Pacjenci z tą chorobą wykazują wraz z wiekiem większą niestabilność chromosomową, która predysponuje ich m. in. do niskorosłości, wczesnej niedoczynności gonad z niepłodnością, zmian skórnych, niewydolności szpiku, nowotworów czy w końcu do przedwczesnej śmierci. Dziedziczna dyskeratoza wrodzona charakteryzuje się wcześniejszym pojawianiem się objawów chorobowych w stosunku do pokolenia poprzedniego [10].

Kolejną chorobą związaną z genami kodującymi oba komponenty telomerazy jest niedokrwistość anaplastyczna, która spowodowana jest szybszym skracaniem telomerów w komórkach macierzystych szpiku prowadzącym do jego niewydolności i przedwczesnego zgonu [17].

Mutacje w genach kodujących białka tworzące kompleksy TBP wpływają na szybsze skracanie się telomerów, a tym samym na przedwczesne starzenie się objawiające się różnego rodzaju zespołami w zależności od zmutowanego genu: ataksja telangiektazja (ATM), zespół Wernera (WRN), zespół Bloom'a (BLM), zespół

złamania Nijmegen (NBS1), choroba podobna do ataksji telangiektazji (MRE11) i inne [10].

Dzięki coraz lepszemu poznaniu struktury telomeru i jego funkcjonowania możliwe staje się projektowanie mysich modeli na których testuje się nowe potencjalne schematy terapii genowej w przyszłości mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu ludzi ze schorzeniami wywołanymi defektami struktury telomerów.

Trwają badania nad przeciwdziałaniem skracaniu telomerów poprzez wprowadzenie aktywnej telomerazy do fibroblastów pochodzących od chorych z zespołem Wernera. W wyniku tych manipulacji dochodzi do wydłużenia życia tych komórek [18]. Podobne badania prowadzi się z innymi chorobami, których przyczyna leży w szybszym skracaniu się telomerów [10].

Zainteresowanie strukturą i funkcjonowaniem telomerów nie tylko wynika z dążenia do wynalezienia eliksiru młodości, ale nawet w większej mierze dotyczy procesów nowotworowych w których duży udział ma m. in. telomeraza i telomery [19].

Bibliografia

- Greider CW., Blackburn EH. Telomeres, telomerase and cancer. *Sci Am.* 1996; 2: 92-97
- Hayflick, L. The Limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 37, 614-636 (1965)
- Hayflick, L. & Moorhead, P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25, 585 – 621 (1961)
- Blackburn. E. H. & Gall, J. G. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J. Mol. Biol.* 120, 33-53 (1978)
- Greider, C. W. & Blackburn, E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 51:405-413 (1985)
- Kim, N.W. i in. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 23(266):2011-2015
- Meyerson, M. i in. hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. *Cell* 90:785-795 (1997)
- Bodnar, A.G. i in. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279:349-352 (1998)
- Griffith, J.D. i in. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell.* 97:503-504 (1999)
- Blasco, M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat. Rev. Gen.* 6:611-622 (2005)
- Belair, C.D. i in. Telomerase activity: a biomarker of cell proliferation not malignant transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:13677-13682 (1997)
- Jiang, X.R. i in. Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. *Nat. Gen.* 21:111-114 (1999)
- Bryan, T.M. i in. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J.* 14: 4240-4248 (1995)
- Shay, J.W. & Roninson, I.B. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene* 23:2919-2933 (2004)
- Reddel, R.R. The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21(3):477-484 (2000)
- Aviv, A. i in. Growth, telomere dynamics and successful and unsuccessful human aging. *Mech. Aging. Dev.* 124:829-837 (2003)
- Yamaguchi, H i in. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase in aplastic anemia. *NEJM* 352(14):1413-1424.
- Wyllie, F.S. i in. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nat. Gen.* 24:16-17
- Shay, J.W. & Wright, W.E. Telomerase: a target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2:257-265 (2002)

SESJA II

Udar przysadki

Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

(streszczenia nie dostarczono)

Przełom nadciśnieniowy a pheochromocytoma

Elżbieta Rostłowska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem cywilizacyjnym. W krajach uprzemysłowionych występuje u około 20-40% dorosłej populacji stanowiąc przyczynę około 6% wszystkich zgonów. Kaplan uzupełniając definicję Rosego określa, że nadciśnienie to taka wartość ciśnienia tętniczego, przy której korzyści z leczenia przewyższają ryzyko i koszty braku leczenia. Opierając się na tej definicji i doświadczeniach wynikających z badań klinicznych towarzystwa naukowe i organizacje międzynarodowe określiły kategorie ciśnienia tętniczego. Obecnie akceptowane są zalecenia 7 Raportu Komitetów Amerykańskich (JNC) oraz raportu Europejskich Towarzystw Nadciśnienia Tętniczego i Kardiologicznego (ESH, ESC) a w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNP) ogłoszone w roku 2003 a przedstawione w tabeli 1. W zaleceniach tych zwraca się uwagę na konieczność uzyskania optymalnych wartości ciśnienia tętniczego w populacji i równocześnie zaleca się kontrolę przynajmniej dwa razy w roku osób u których stwierdza się stan przednadciśnieniowy lub ciśnienie wysokie prawidłowe. Albowiem udowodniono, że u osób z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym częściej dochodzi do zmian narządowych, takich jak przerost lewej komory czy niewydolność serca, stwardnienie nerek, tętniaki, choroby naczyń obwodowych czy do udaru mózgu i choroby niedokrwiennej serca z zawałem. Nagły wzrost ciśnienia tętniczego rozkurczowego >120-130 mmHg i/lub skurczowego ≥180-210 mmHg z objawami uszkodzenia naczyń oraz szybkim postępem powikłań narządowych określone jest przełomem nadciśnieniowym (crisis hypertonica). Zaznaczyć trzeba, że takie same zmiany naczyniowe czy narządowe wystąpić mogą w przypadku nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego niezależnie od bezwzględnych jego wartości. Termin przełom nadciśnieniowy zacierza rozróżniane dawniej określenia: 1) nadciśnieniowy stan nagły (hypertensive emergency), a 2) stanem wymagających pilnego obniżenia ciśnienia tętniczego (hypertensive urgency). Głównymi różnicami między tymi dwoma stanami jest szybkość z jaką należy obniżyć ciśnienie tętnicze oraz miejsce w którym prowadzi się leczenie. Nadciśnieniowe stany nagłe najlepiej jest leczyć w szpitalu, zwykle w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) lub Kardiologicznej (OIOK). Stany wymagające pilnego obniżenia ciśnienia tętniczego można leczyć w warunkach ambulatoryjnych i spowodować poprawę skuteczności przewlekłego leczenia nadciśnienia.

Tabela 1. Kategorie ciśnienia tętniczego wg zaleceń INC, ESH/ESC i PTNT z 2003 r.

Ciśnienie skurczowe/ rozkurczowe	7 raport INC	ESH/ESC PTNT
<120 / <80	Prawidłowe	Optymalne
120-129 / 80-84	Stan przednadciśnieniowy	Prawidłowe
130-139 / 85-89		Wysokie prawidłowe
140-159 lub 90-99	Okres 1	Stopień 1 NT łagodne
160-179 lub 100-109	Okres 2	Stopień 2 NT umiarkowane
180-209 lub 110-119 ≥210 lub ≥120		Stopień 3 NT ciężkie
≥140 / <90 140-149 / <90	NT izolowane, skurczowe jako okres NT	

Obecnie dzięki skuteczniejszemu leczeniu hipotensyjnym częstość występowania przełomu nadciśnieniowego zmalała z 1-4% do 1% populacji chorych na nadciśnienie. Przyczyny przełomu nadciśnieniowego nie są w pełni poznane. Najważniejszą rolę przypisuje się znacznemu zmniejszeniu ukrwienia nerek, skutkiem czego jest nadmierna aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Istotną rolę odgrywa również zaburzenie czynności śródbłonna naczyniowego wyrażające się nadmiernym wytwarzaniem angiotensyny i zmniejszonym tlenku azotu (NO). Wtórnymi do wazokonstrykcji i uszkodzenia śródbłonna jest zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC) i mechanizm immunologiczny wyrażający się obecnością immunoglobulin i dopełniacza w ścianie tętnicy. Najważniejszymi objawami klinicznymi są objawy rozwijającej się encefalopatii nadciśnieniowej, niewydolności serca i naczyń. Przełom nadciśnieniowy w połowie przypadków rozwija się w przebiegu nadciśnienia pierwotnego a w pozostałej części wikła nadciśnienie wtórne. Typowym przykładem napadowego nadciśnienia tętniczego, niejednokrotnie osiągającego wartości krytyczne jest guz chromochłonny wywodzący się z komórek układu współczulno-nadnerczowego. Cechą charakterystyczną tych guzów jest zdolność syntezy, magazynowania i wydzielania amin katecholowych w różnej ilości i w różnym stosunku. Noradrenalina i adrenalina, wydzielane przez guz pobudzając receptory α i β adrenergiczne powodują skurcz naczyń i działanie presyjne, niebezpieczne zaburzenia rytmu serca, hipowolemie a ponadto zwiększają aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Skutkiem nadmiaru katecholamin są towarzyszące napadowemu nadciśnieniu bóle głowy, zlewne poty, bledność skóry i niepokój.

Standardem w diagnostyce biochemicznej guza chromochłonnego jest potwierdzenie nadmiernego stężenia wolnych metoksykatecholamin we krwi lub w dobowej ilości moczu. Podstawową zasadą leczenia stanów nagłych w nadciśnieniu jest osiągnięcie kompromisu między szybkim obniżeniem ciśnienia a zwiększeniem ryzyka groźnego zmniejszenia przepływu krwi w narządach niezbędnych do życia (mózgu, sercu i nerkach). Dobrym rozwiązaniem jest redukcja ciśnienia o 25% w stosunku do poziomu wyjściowego w czasie 2-4 godzin. Jedynie wybrane stany nagłe wymagają uzyskania hipo- czy normotensji już w czasie pierwszych godzin leczenia. Do takich należy tętniak rozwarstwiający aorty,

obrząk płuc czy zawał serca. Do tego celu służą trzy grupy leków podawane najczęściej dożylnie w formie bolusa czy wlewu dożylnego: leki rozszerzające naczynia, blokujące receptory adrenergiczne i diuretyk pętłowy – Furosemid.

W przypadku guza chromochłonnego nagły wzrost ciśnienia wymaga podania dożylnie Phentolaminy, a w przypadku jej braku Labetalolu.

Ostra niewydolność kory nadnerczy a wstrząs septyczny

Lucyna Papierska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Przyczyny przełomu nadnerczowego

Przełom może być pierwszym objawem niedoczynności kory nadnerczy - według Zellisena ma to miejsce u co drugiego pacjenta z nie rozpoznaną chorobą Addisona [1]. Bezpośrednią jego przyczyną może być przebiegająca z gorączką infekcja, nadmierny wysiłek fizyczny, stres, operacja, odwodnienie z niedostateczną podażą sodu w diecie [2, 3, 4].

Gwałtownie rozwijająca się pierwotna niedoczynność kory nadnerczy na skutek ich krwotocznej martwicy, w przebiegu posocznicy meningokokowej (zespół Waterhaus-Friedrichsen) albo innego stanu przebiegającego z sepsą i rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym znacznie pogarsza rokowanie [5].

Do przełomu nadnerczowego na skutek nierozpoznanej wtórnej niedoczynności kory nadnerczy dochodzi najczęściej na skutek odstawienia przewlekle stosowanej steroidoterapii. Opisywano są przełomy nadnerczowe podczas próby odstawienia glukokortykoidów podawanych doustnie, w inhalacjach, a nawet we wlewkach do jelita grubego [6]. Objawy zagrażającego wstrząsu są często brane za objawy choroby podstawowej (na przykład bóle mięśni i kości mogą być uznane za ostrzenie dolegliwości spowodowanych reumatoidalnym zapaleniem stawów, a bóle brzucha za nawrót zapalenia jelita grubego).

W zespole zaburzeń poporodowej niedoczynności przysadki (zespół Sheehana) najgroźniejsze są objawy właśnie niedoczynności kory nadnerczy (wtórnej z niedoboru ACTH) a przełom nadnerczowy może być pierwszym objawem choroby.

Do przełomu nadnerczowego u osoby zdrowej może dojść na skutek leczenia przeciwgrzybiczego ketokonazolem, ponieważ jest to silny inhibitor stroidogenezy nadnerczowej. Nudności i brak apetytu będące objawami niedoboru kortyzolu mogą być w tym wypadku mylnie interpretowane jako objawy nietolerancji leku [7].

W wypadku chorych z rozpoznaną już i leczoną niedoczynnością kory nadnerczy, wstrząs występuje średnio u co trzeciej osoby w ciągu dziesięciu lat trwania choroby. Analizując historię choroby 53 chorych, Flemming stwierdził wyższe jego ryzyko u pacjentów z niedoczynnością pierwotną i u kobiet [8]. Do wstrząsu dochodzi najczęściej z powodu niedostatecznego zwiększenia dawki Hydrokortyzonu w sytuacjach tego wymagających. Według Zellisena niemal jedna trzecia pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy nie zwiększa dawki w wypadku wystąpienia gorączki.

Umiejętność właściwej modyfikacji dawki Hydrokortyzonu przez pacjenta nabrała szczególnego znaczenia

w ostatnich latach, ponieważ dążymy do substytucji jak najmniejszymi jego dawkami. W ten sposób chronimy pacjentów przed przedawkowaniem kortykoidów, ale likwidujemy „nadwyżkę”, służącą jako osoczowa rezerwa na wypadek nagłego wzrostu zapotrzebowania na kortyzol. Przed większym wysiłkiem fizycznym pacjent powinien zażyć dodatkowo 5-10 mg hydrokortyzonu. Większe stesy fizyczne i psychiczne, choroby przebiegające z podwyższoną temperaturą ciała, mogą wymagać nawet podwojenia stosowanej dawki sterydów. Niezwykle ważne jest zaopatrzenie pacjenta w dokument z informacją o chorobie i zalecanym sposobie leczenia [1, 3]. Włączenie leczenia L-tyroksyną zwiększa klirens kortyzolu i również wymaga zwiększenia dawek leku. U pacjentów z gruźlicą kory nadnerczy leczonych rifampicyną zapotrzebowanie na glukokortykoidy wzrasta dwukrotnie, a u chorych po operacji raka nadnerczy leczonych Mitotanem rośnie dwa lub trzy razy. Stosowaną dawkę hydrokortyzonu należy zwiększyć o 50% w III tryestrze ciąży. W wypadku wymiotów lub nasilonej biegunki Hydrokortyzon należy podawać parenteralnie [2, 3, 4, 9].

Jako osłonę zabiegów operacyjnych i w przebiegu urazów stosuje się z reguły dożylnie podanie 100 mg hydrokortyzonu, po którym następuje infuzja 100-150 mg. Niektóre badania wskazują na to, że mniejsze dawki hydrokortyzonu (25-75 mg/24 godziny) są wystarczające dla osłony drobnych zabiegów chirurgicznych. Osłona porodu i dwóch pierwszych dób połogu jest taka sama jak w wypadku operacji [10].

Objawy przełomu nadnerczowego

Przełom zagrażający

Pierwszym, dyskretnym objawem zagrażającego przełomu nadnerczowego jest utrata apetytu, często połączona z uczuciem nieznaczących nudności a czasem zwiększonym łaknieniem soli. Kolejnym objawem są bóle brzucha i wymioty, czasem mylnie interpretowane jako objawy choroby wrzodowej wywołanej doustnym kortykoidem. Uczucie ogólnego rozbicia, osłabienie, bóle mięśni, kości i stawów, są to tak zwane objawy paragrypowe, często bezpośrednio poprzedzające rozwój wstrząsu. Obserwowana jest hipotonia i hipotonia ortostatyczna. W badaniach laboratoryjnych można odnotować hiponatremię z hiperkaliemią, hiperkalcemią i hipoglikemią [2, 3, 4, 9].

Obecność powyższych objawów, nawet przy ich miernym nasileniu wymaga natychmiastowego zwiększenia dawki Hydrokortyzonu. W wypadku wymiotów lub biegunki musi być on podany parenteralnie, a chory najczęściej wymaga hospitalizacji. Należy intensywnie leczyć przyczynę zagrożenia przełomem, którą jest najczęściej infekcja.

Najczęstsze objawy zagrażającego przełomu nadnerczowego zebrano w tabeli 1.

Tab. 1. Objawy zagrażającego przełomu nadnerczowego

Objawy podmiotowe:	Częstość występowania
a. osłabienie, zmęczenie,	100 %
b. brak apetytu	100 %
c. objawy ze strony przewodu pokarmowego	92 %
- nudności	86 %
- wymioty	75 %
- bóle brzucha	31 %
d. łaknienie soli	16%
e. zawroty głowy	12 %
f. bóle mięśni i stawów	6 – 13 %

Przełom rozwinięty

W przypadku rozwiniętego już przełomu nadnerczowego dominuje obraz wstrząsu hipowolemicznego lub normowolemicznego. Jeżeli przyczyną wystąpienia przełomu jest infekcja, współwystępowanie wysokiej gorączki może nasuwać podejrzenie wstrząsu septycznego. Z drugiej strony u chorego z sepsą może rozwinąć się ostra martwica kory nadnerczy [5] lub ich względna niewydolność.

Podwyższone stężenia wapnia w surowicy mogą sugerować błędne rozpoznanie przełomu hiperkalcemicznego, z reguły jednak hiperkalcemia nie jest aż tak znaczna, by mogła wywołać tak dramatyczne objawy. Hipoglikemia nasila zaburzenia świadomości, hiponatremia sprzyja obrzękowi mózgu. Znaczna hiperkaliemia może być przyczyną komorowych zaburzeń rytmu serca. Współwystępowanie hipoglikemii z hiponatremią i hiperkaliemią u pacjenta we wstrząsie, (szczególnie w wypadku hipotonii odpornej na aminy katecholowe) powinno natychmiast skierować nasze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w kierunku przełomu nadnerczowego [2, 3].

Leczenie przełomu nadnerczowego

Leczenie przełomu nadnerczowego należy rozpocząć tak szybko, jak to jest możliwe, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań krwi. Nawet w wypadku wątpliwości diagnostycznych mniejszym błędem jest niepotrzebne podanie Hydrokortyzonu, niż jego zaniechanie. Glukokortykoid poza tym wywrze korzystne działanie na przykład w przypadku wstrząsu septycznego, hiperkaliemii czy hipoglikemii.

Niezwykle ważne jest szybkie zabezpieczenie dostępu do żyły – jeżeli to możliwe, to w dwóch miejscach. Podczas zakładania igły warto pobrać krew, w celu zabezpieczenia jej do wykonania badań „podstawowych” oraz późniejszego oznaczenia stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy. Natychmiast po pobraniu krwi należy podać dożylnie 100 mg hydrokortyzonu, a następnie kontynuować leczenie parenteralne hydrokortyzonem w dawce 200-400 mg dziennie w czterech dawkach podzielonych. Przy tak dużych dawkach hydrokortyzonu nie jest konieczne podawanie fludrokortyzonu.

Należy też przetaczać duże ilości płynów, głównie 0,9% NaCl (początkowo z prędkością aż do 1000 ml / godzinę). Do wlewu z soli fizjologicznej wskazane jest też dodanie kilku ampulek 20% albo 40% glukozy, ze względu na zagrażającą choremu hipoglikemię. Taki wlew należy prowadzić przez pierwsze dwie doby leczenia, powtarzając przy tym co 6 godzin wstrzyknięcia Hydrokortyzonu - początkowo po 100 mg a w drugiej dobie po 50 mg na dawkę. Jednocześnie, po zidentyfikowaniu przyczyny wystąpienia przełomu leczy się ją przyczynowo – najczęściej jest to infekcja wymagająca celowanej antybiotykoterapii. Gdy stan pacjenta ulegnie trwałej poprawie, a przyczyna przełomu zostanie opanowana, można stopniowo (przez dwa-trzy dni) zmniejszać dawkę Hydrokortyzonu, przechodząc do dawki substytucyjnej i postaci doustnej. W tym okresie można odstawić wlewy kroplowe z soli fizjologicznej, ale w wypadku stwierdzenia hipotonii ortostatycznej do Hydrokortyzonu należy dołączyć Fludrokortyzon (Cortineff) [2, 3, 9].

Schemat postępowania w przełomie nadnerczowym przedstawia tabela 2.

Tab. 2. Schemat postępowania w przełomie nadnerczowym

<p>A. Stan nagły</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zabezpiecz dostęp do żyły igłą o jak największej średnicy 2. Pobierz krew do oznaczenia stężenia elektrolitów, glukozy, ACTH i kortyzolu <p style="text-align: center;">NIE CZEKAJ NA WYNIKI</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Podaj natychmiast 100 mg Hydrokortyzonu. (powtórz wstrzyknięcie po 6 godzinach). 4. Rozpocznij wlew 0,9% NaCl. + glukoza (Pierwsze 2000 ml podaj tak szybko jak to tylko możliwe).
<p>B. Po stabilizacji stanu pacjenta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontynuuj wlew z 0,9% NaCl + glukoza do 48 godzin 2. Powtarzaj wstrzyknięcia Hydrokortyzonu – 50-100 mg co 6 godzin. 3. Szukaj infekcji, która mogła wywołać przełom, podaj antybiotyki
<p>C. Po opanowaniu przyczyny wystąpienia przełomu i trwałej poprawie stanu pacjenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stopniowe (2 - 3 dni) zmniejszenie dawki Hydrokortyzonu do dawki substytucyjnej 2. Odstawienie 0,9% NaCl, ale włączenie Fludrokortyzonu 3. Diagnostyka - potwierdzenie rozpoznania niedoczynności kory nadnerczy i określenie jej przyczyny (testy diagnostyczne- po odstawieniu Hydrokortyzonu, w osłonie z Dexametazonu).

Względna (czynnościowa) niedomoga kory nadnerczy we wstrząsie septycznym

Według standardów leczenia stanów ostrych z lat osiemdziesiątych, we wstrząsie septycznym podawano wysokie, „farmakologiczne” dawki glukokortykoidów, licząc na szybką poprawę stanu pacjenta. W latach 1995 - 97 w kolejnych trzech metaanalizach podsumowano ten sposób leczenia. Okazało się wówczas, że przeciwważne dawki glukokortykoidów nie tylko nie poprawiają rokowania we wstrząsie, ale mogą być wręcz szkodliwe [11, 12]. Należało zweryfikować poglądy na temat roli kortyzolu we wstrząsie, nie zapominając o tym jak ważną rolę w reakcjach obronnych organizmu gra pobudzenie osi przysadkowo – nadnerczowej.

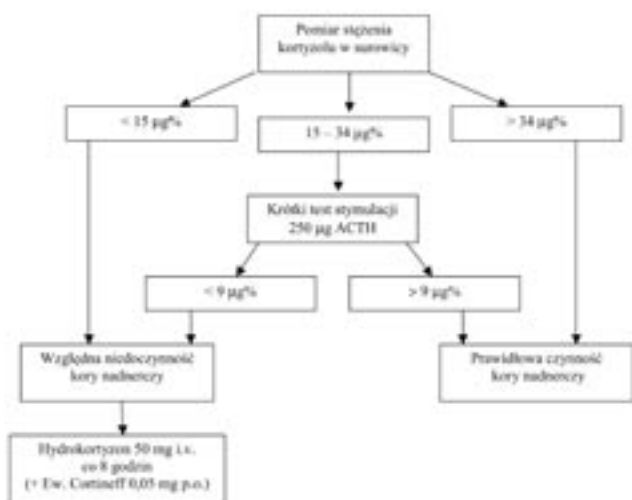
Zwiększone wydzielanie glukokortykoidów nadnerczowych jest ważnym mechanizmem obronnym w stanach ostrego zagrożenia życia, w tym we wstrząsie septycznym. Na skutek ciężkich infekcji, urazów, oparzeń itp. pobudzane jest wytwarzanie CRF i ACTH, a wydzielanie kortyzolu zwiększa się nawet sześciokrotnie (wzrost ten jest wprost proporcjonalny do stopnia ciężkości choroby), zanika też rytm dobowy. Poza tym zmniejsza się też gwałtownie stężenie w surowicy białek wiążących (CBG), rozkładanych dodatkowo w miejscach nacieków zapalnych przez pochodzącą z neutrofilii elastazę. Na skutek wzrostu stężenia prozapalnych cytokin zwalnia klirens kortyzolu, a powinowactwo receptorów glukokortykoidowych wzrasta. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do znacznie zwiększonej aktywności glukokortykoidów w tkankach podczas ciężkich chorób [13].

Taką fizjologiczną i korzystną odpowiedź osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej u ciężko chorego może jednak zaburzyć wiele czynników. Przebyty uraz głowy lub zabieg neurochirurgiczny, leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy nie pozwolą na adekwatny do zapotrzebowania przyrost wydzielania CRF i ACTH. Leki anastetyczne (etiomidat) lub przeciwgrzybiczne (ketokonazol) stosowane z powodu choroby podstawowej hamują nadnerczową syntezę kortyzolu. Zaburzenia krzepnięcia we wstrząsie

powikłanym rozsiałym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym mogą powodować wylewy do kory nadnerczy. Nawet jednak przy nieuszkodzonych nadnerczach, bardzo wysokie stężenie cytokin prozapalnych może bezpośrednio hamować wytwarzanie kortyzolu [14] i powodować receptorową oporność tkanek na glukokortykoidy.

W związku ze znacznie zwiększonym zapotrzebowaniem na kortyzol we wstrząsie proponowane są inne niż standardowo stosowane kryteria rozpoznania niedoczynności kory nadnerczy. „Spoczynkowe” stężenie kortyzolu w surowicy u pacjenta z względną niedomogą nadnerczową nie przekracza 15 mg% (według niektórych źródeł 20 mg). Może być jednak wyższe jego przyrost po stymulacji syntetycznym ACTH w 30 lub 60 minucie testu jest mniejszy niż 9 mg% [15]. Według Annane i współpracowników jedynie chorzy spełniających te kryteria odnoszą korzyści z leczenia Hydrokortyzonem. Stosowanie 50 mg Hydrokortyzonu dożylnie co 8 godzin, przez 7 dni, zwiększa znamienne szanse przeżycia chorego w stanie wstrząsu septycznego, z względną niedoczynnością kory nadnerczy (16). Proponowany schemat rozpoznania czynnościowej niedoczynności kory nadnerczy i kwalifikacji chorego do leczenia substytucyjnymi dawkami Hydrokortyzonu przedstawia tabela 3.

Tab 3. Rozpoznanie względnej niedoczynności nadnerczy u pacjenta we wstrząsie septycznym. (wg M. Coopera, NEJM 348:727-34)



Literatura

1. Zelissen PM. Addison patients in the Netherlands: medical report of the survey The Hague: Dutch Addison Society, 1994
2. Stewart P.M. Glucocorticoid deficiency w: Williams Textbook of Endocrinology 2003 s.525-532
3. Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency Lancet 2003; 361: 1881-93
4. Stern N. Tuck M.L. The adrenal Cortex and Mineralocorticoid Hypertension w: Manual of Endocrinology and Metabolism s.122 - 128
5. Foex B.A., Little R.A. Adrenal Insufficiency in septic shock Reanim Urgences 2000; 9: 633-8
6. Russel G. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency Arch Dis Child 2002; 87:455-6
7. Russel G I wsp. Ketoconazole-induced adrenal crisis in a patient with metastatic prostatic adenocarcinoma: case report and review of the literature Urology 1007 49: 781-785
8. Flemming TG, Kristiansen LO Quality of self-care in patients

- on replacement therapy with hydrocortisone J Intern Med 1999; 246: 497-501
9. Papierska L Niedoczynność kory nadnerczy Endokr Pol 2003; 54(5): 616-622
10. Salem M i wsp. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. Surgery 1997; 121: 123-29
11. Lefering R, Neugebauer EA Steroid controversy In sepsis and septic Shock: a meta-analysis. Crit Care Med 1995; 23: 1294-303
12. Zeni F, Freeman B, Natanson C Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 1997; 25:1095-100
13. Cooper M, Stewart M Corticosteroid Insufficiency In Acutely Ill Patients NEJM 2003; 348: 727-34
14. Catalano RD i wsp. Mechanisms of adrenocortical depression during E. Coli Shock Arch Surg 1984; 219:416-25
15. Annane D i wsp. A 3-level Prognostic Classification in Septic Shock based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin JAMA 2000; 283: 1038-45
16. Annane D i wsp. Effect of Treatment with Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288: 862-71

Przełom tarczycowy

Helena Jastrzębska

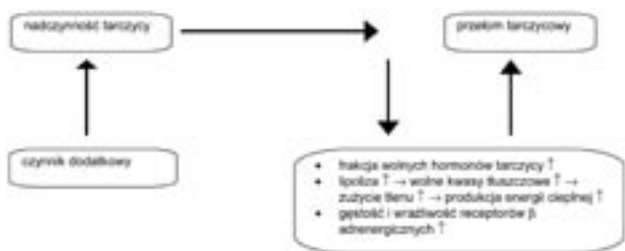
Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Przełom tarczycowy (thyroid storm, thyrotoxic storm, thyrotoxic crisis) jest to zagrażające życiu nasilenie objawów nadczynności tarczycy, w którym dochodzi do niewydolności szeregu narządów i układów. Rozwija się najczęściej po operacji, porodzie, radiojodoterapii i objawia zwiększeniem ciepłoty ciała, zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego (tachykardia, częstoskurcz, niewydolność serca), pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, żółtaczka) i ośrodkowego układu nerwowego (pobudzenie, majaczenia, psychoza, drgawki, śpiączka). Występuje zarówno u chorych z chorobą Graves'a jak i w przypadkach wola guzowatego nadczynnego. Rozwija się nagle, w ciągu godzin, lub stopniowo w ciągu kilku kolejnych dni. Jest rzadkim powikłaniem, ale ciągle powiązaniem z wysoką śmiertelnością, sięgającą 70%. Historycznie stosowany podział na przełom chirurgiczny (surgical crisis) i internistyczny (medical crisis) nie znajduje obecnie zastosowania. W dobie właściwego przygotowania do operacji tarczycy i minimalizacji ryzyka okołoperacyjnego ryzyko przełomu chirurgicznego zostało praktycznie wyeliminowane [1].

Patogeneza

Przełom tarczycowy rozwija się u chorych z nadczynnością tarczycy w następstwie tkankowej nietolerancji trójiodotyroniny (T₃) i tyroksyny (T₄). Przyczynia się do tego udział dodatkowych czynników, takich jak: zabieg chirurgiczny, w szczególności zaś operacja tarczycy, podanie dawki leczniczej radiojodu w ciężkiej nadczynności tarczycy, zastosowanie kontrastu jodowego, nagłe przerwanie leczenia tyreostatykami, kwasica cukrzycowa, hipoglikemia, poród, zatorowość płucna, udar mózgowy czy brutalne obmacywanie tarczycy, zakażenie bakteryjne lub wirusowe, uraz czy ostry stres emocjonalny [2, 3].

Patogeneza przełomu jest nieznaną. Szereg mechanizmów może prowadzić do wystąpienia zagrażającego życiu nasilenia objawów nadczynności (ryc 1).



Ryc 1. Patogeneza przełomu tarczycowego

Należą do nich:

1. gwałtowny wzrost stężenia hormonów tarczycy w surowicy na skutek
 - a) nagłego uwolnienia hormonów z tarczycy np. w czasie operacji tarczycy, intensywnego obmacywania tarczycy, po przerwaniu leczenia tyreostatykami i po podaży preparatów jodowych,
 - b) zmniejszonego wiązania hormonów tarczycy z białkami nośnikowymi osocza i w następstwie tego zwiększenie puli wolnych hormonów np. u chorych po strumektomii, z ostrą infekcją czy kwasicią cukrzycową,
2. upośledzenie procesów utleniania komórkowego ze wzrostem lipolizy i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększeniem zużycia tlenu i nadmiernej produkcji energii cieplnej wobec zmniejszonej produkcji związku wysokoenergetycznego ATP (adenozynotrójfosforanu),
3. udział układu współczulnego polegający na zwiększeniu gęstości i wrażliwości receptorów dla katecholamin, przy czym w przełomie tarczycowym nie obserwuje się ani zwiększonego stężenia katecholamin w surowicy ani zwiększonego ich wydalania z moczem.

Wywiady wskazują zwykle na przebyte leczenie nadczynności tarczycy lub sugerują utrzymywanie się objawów nadczynności tarczycy i udział któregoś z wyżej wymienionych czynników dodatkowych.

Rozpoznawanie

Rozpoznanie przełomu tarczycowego ustala się w oparciu o całokształt obrazu klinicznego. Nie ma jednoznacznych wskaźników laboratoryjnych pozwalających na potwierdzenie rozpoznania, w szczególności nie są nimi wysokie stężenia hormonów tarczycy w surowicy. Wśród objawów klinicznych szczególnie charakterystyczne są: podwyższenie ciepłoty ciała powyżej 38°C, częstoskurcz powyżej 150/min, zaburzenia rytmu pochodzenia przedsionkowego, niewydolność serca, nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie, żółtaczką, miastenia, niepokój, pobudzenie, senność, objawy psychotyczne, śpiączka.

Pod względem stopnia zaawansowania objawów zaproponowano podział na trzy okresy [4]:

Okres I - bez objawów ze strony CUN

Okres II - dołączenie się zaburzeń orientacji, objawów psychotycznych, otępienia, senności

Okres III - śpiączka.

Inne kryteria diagnostyczne przełomu tarczycowego (tabl 1) przedstawili Burch i Wartofsky.

Tab.1. Kryteria diagnostyczne przełomu tarczycowego (wg. 5)

Objawy		Punkty
temperatura ciała	38-38,5	5
	38,6-39	10
	39,1-39,5	15
	39,6-40	20
	40,1-40,6	25
	>40,6	30
objawy ze strony układu nerwowego	nieobecne	0
	łagodne (pobudzenie)	10
	umiarkowane (majaczenia, psychoza, letarg)	20
	ciężkie (drgawki, śpiączka)	30
zaburzenia przewodzenia pokarmowego	nieobecne	0
	łagodne (biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha)	10
	ciężkie (żółtaczką)	20
zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		
a) tachykardia	90-109/min	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	>140	25
b) zastoinowa niewydolność serca	nieobecna	0
	łagodna (obrzęki podudzi)	5
	umiarkowana (rzęzenia u podstawy płuc)	10
	ciężka (obrzęk płuc)	15
c) migotanie przedsionków	nieobecne	0
	obecne	10
choroby współistniejące	nieobecne	0
	obecne	10

Suma punktów z ocenianych parametrów klinicznych pozwala ustalić prawdopodobieństwo przełomu tarczycowego, przy czym:

> 45 - przełom bardzo prawdopodobny

25-45 - przełom zagrażający

< 25 - wystąpienie przełomu mało prawdopodobne

Badania dodatkowe

W przełomie tarczycowym stwierdza się zwykle wysokie wartości wolnych i całkowitych hormonów tarczycy, ale jak wspomniano, stężenia te w wielu przypadkach nie różnią się od stanu niepowikłanej nadczynności. Nie obserwuje się zależności pomiędzy nasileniem objawów klinicznych a stężeniami hormonów w surowicy [6, 7]. Odnosić można nawet obniżenie stężenia T_3 i T_4 , co jest charakterystyczne dla ciężkich schorzeń ogólnoustrojowych. Ponadto można spodziewać się:

- a) umiarkowanej hiperglikemii, która jest wyrazem przyspieszonej glikogenolizy i zależnego od katecholamin hamowania uwalniania insuliny,
- b) leukocytozy z przesunięciem wzoru odsetkowego w lewo, także bez udziału infekcji,
- c) podwyższonego stężenia wapnia w surowicy na skutek odwodnienia i zwiększonej resorpcji kostnej w nadczynności tarczycy,
- d) podwyższonego stężenia transaminaz i bilirubiny na skutek uszkodzenia wątroby,

- e) podwyższonego stężenia fosfatazy alkalicznej, związanego głównie ze wzrostem aktywności osteoblastów w naczynności tarczycy,
- f) podwyższonego stężenia kortyzolu w surowicy, co jest typowe dla ciężkiej sytuacji stresowej (prawidłowe stężenie powinno być traktowane jako niskie).

Pomocne w wyłączeniu współistniejącej infekcji jest badanie radiologiczne klatki piersiowej, posiew krwi, moczu i płwociny.

Leczenie

Leczenie przełomu tarczycowego z uwagi na złożoną patogenezę i ryzyko zagrożenia życia jest intensywne i wielokierunkowe. Zmierza do zahamowania syntezy i wydzielania hormonów tarczycy, zablokowania konwersji obwodowej T_4 do T_3 i blokowania receptorów b-adrenergicznych, oraz obejmuje wyrównanie zaburzeń metabolicznych i niewydolności narządów, a także usunięcie nadmiaru hormonów, opanowanie schorzeń współistniejących i profilaktykę zatorowości w przypadkach współistnienia zaburzeń rytmu serca [1, 2, 5, 8].

Zahamowanie syntezy hormonów tarczycy osiąga się stosując tyreostatyki doustnie, przez zgłębnik dożołądkowy, doodbytniczo lub dożylnie. Do niedawna preferowo propyltiouracyl, z uwagi na jego złożone działanie polegające nie tylko na hamowaniu syntezy hormonów tarczycy, ale także hamowaniu konwersji obwodowej T_4 do T_3 . Obecnie, wobec dostępności innych preparatów silnie hamujących konwersję, efekt ten nie ma istotnego znaczenia. Poleca się zarówno pochodne tiouracylu (propyltiouracyl) jak i tiamazolu (tyrozol, metizol). Zaletą tiamazolu jest jego dostępność nie tylko w postaci doustnej, ale także dożylnej. Zalecane dawkowanie doustne: propyltiouracyl 200-250 mg co 4 godziny (1200-1500 mg/d), tiamazol 20 mg co 4 godziny (120 mg/d). Dawkowanie dożylne: tiamazol 80 mg wstępnie, a następnie 40 mg co 6 godzin.

Zahamowanie wydzielania hormonów tarczycy osiąga się stosując doustnie lub dożylnie preparaty jodu nieorganicznego, jodu organicznego, z których uwalnia się jod elementarny, oraz węglańku litu. Preparatów jodowych nie podaje się w sytuacji, gdy przełom tarczycowy wywołany jest kontaminacją jodem lub w przypadkach uczulenia na jod. Podaż jodu powinna być poprzedzona o 1-2 godziny zastosowaniem masywnej dawki tyreostatyków. Podanie tyreostatyków zapobiega bowiem wykorzystaniu jodu jako substratu do syntezy hormonów tarczycy.

Zaleca się 1g/dobę jodu nieorganicznego doustnie w postaci płynu Lugola (1 kropla zawiera 8mg jodu) w dawkach podzielonych co 6 godzin. Preparaty jodu organicznego podawane są w postaci kontrastowych środków radiologicznych w takiej ilości, aby dostarczyć 1 g jodu elementarnego/dobę. Obecnie niedostępne są w Polsce doustne organiczne związki jodu takie jak iopodat sodu np. Oragrafin czy kwas jopanoinowy np. Telepaque. Osiągalne są natomiast preparaty dożylne używane w radiodiagnostyce np. Omnipaque zawierający 300mg jodu w 1ml.

Węglan litu podawany jest doustnie w dawce 250-500 mg co 6 godzin. Węglan litu należy do leków słabo hamujących uwalnianie hormonów tarczycy i znajduje zastosowanie, wobec braku lepszej alternatywy, w przypadkach uczulenia na jod i przeciwwskazaniu do podania tyreostatyków.

Hamowanie konwersji obwodowej tyroksyny do trójiodotyroniny wywołują: jod organiczny, kortykoidy, b-blokery i propyltiouracyl.

Zaleca się dexamethazon 1-2 mg iv co 8 godzin lub hydrocortison 300-400 mg iv (pierwsza dawka) a następnie 100-200 mg co 6 godzin.

Propranolol w odpowiednio wysokiej dawce, powyżej 160mg/d doustnie, hamuje konwersję T_4 do T_3 . Wobec dostępności preparatów jodu organicznego, najsilniej wpływających na konwersję, ten efekt propranololu nie ma decydującego znaczenia. Zalecany jest głównie celem blokowania receptorów β -adrenergicznych, doustnie w dawce 40-120 mg co 6 godzin lub dożylnie 0,5-1 mg pierwsza dawka, a następnie 2-3 mg co 6 godzin.

Powyżej omówiono dawkowanie jodu organicznego i propyltiouracylu.

Zablokowanie receptorów b - adrenergicznych.

Najczęściej stosowany jest propranolol, którego dawkowanie omówiono powyżej.

Zastosowanie znajdują też selektywne b_1 -blokery pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej np. atenolol, metoprolol czy bisoprolol.

Wyrównanie zaburzeń metabolicznych i niewydolności narządów obejmuje:

- obniżenie ciepłoty ciała drogą stosowania leków przeciwgorączkowych i ochładzania (należy unikać salicylanów, ponieważ mogą wypierać hormony tarczycy z połączeń białkowych),
- nawodnienia dożylnie w ilości 2000-3000 ml/dobę z podażą elektrolitów sodu, potasu, chloru i glukozy,
- leczenie niewydolności krążenia według powszechnie przyjętych zasad,
- podaż leków sedatywnych.

Usunięcie nadmiaru hormonów drogą plazmaferezy lub dializy zaleca się w przypadkach nieskuteczności podanego wyżej schematu leczenia kontynuowanego przez 24-48 godzin. Uzasadnione jest także przetaczanie świeżego osocza, z uwagi na dostarczenie nowej puli białek wiążących hormony tarczycy.

Opanowanie schorzeń współistniejących, w tym zakażeń i kwasicy cukrzycowej, prowadzone jest równoległe do podanego schematu postępowania. Leczenie antybiotykami powinno być prowadzone w oparciu o wyniki antybiogramu z posiewów krwi, moczu czy płwociny.

W przypadkach zaburzeń rytmu serca wskazane jest profilaktyczne stosowanie heparyny.

Z uwagi na brak w pełni skutecznych metod leczenia i wysoką śmiertelność, sięgającą jak wspomniano 70%, podejmowane są też dramatyczne próby zabiegów chirurgicznych całkowitego wycięcia tarczycy. Operacja tarczycy w tej sytuacji może być zabiegiem ratującym życie [9].

Wyniki leczenia zależą od stopnia zaawansowania objawów (4). Leczenie przełomu tarczycowego wdrożone w okresie I pozwala osiągnąć poprawę po upływie 12-24 godzin. W okresie II i III poprawy można się spodziewać po upływie 72-96 godzin, ale rokowanie jest zwykle niepomyślnie. Przebieg przełomu tarczycowego jest wskazaniami do radykalnego leczenia naczynności tarczycy drogą radiojodoterapii lub operacji tarczycy [1, 2].

Piśmiennictwo

1. Tietgens S. T. et al. Thyroid storm. Med Clin North Am, 1995, 79, 1, 169-184
2. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The thyroid, ed 7. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996, 701
3. Penny M. et al. Thyroid storm in child following radioactive iodine (RIA) therapy: consequence of RIA versus withdrawal of antithyroid medication. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86, 1865-67
4. Pfannestiel P, Saller B. Schilddruesenkrankheiten-Diagnose und Therapie, Henning Berlin, 2 Aufl, 1991, 159-161
5. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 1993, 22 (2), 263-77
6. Brooks MH et al. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. Ann Intern Med. 1980, 93:694-697.
7. Brooks MH et al. Serum triiodothyronine concentration in thyroid storm. J Clin Endocrinol Metab. 1975, 40:339-341
8. Braga M. et al. Oral cholecystographic agents and the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86, 1853-1860
9. Scholz GH et al. Is there a place for thyroidectomy in older patients with thyrotoxic storm and cardiorespiratory failure? Thyroid. 2003, 13 (10), 933-40

Śpiączka hipometaboliczna**Małgorzata Gietka-Czernel***Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie***Definicja**

Śpiączka hipometaboliczna (myxoedema coma) jest nagłym stanem klinicznym, spowodowanym ciężkim niedoborem hormonów tarczycy i obciążonym wysoką śmiertelnością. Charakterystycznymi objawami są: utrata przytomności, głęboka hipotermia i niewydolność oddechowa.

Etiopatogeneza

Każda postać niedoczynności może być: nagłe ochłodzenie, infekcja, leki sedatywne lub antydepresyjne, tarczycy może prowadzić do śpiączki hipometabolicznej, ale najczęściej jest nią pierwotna hipotyreoza. Śpiączka rozwija się w następstwie długotrwałej, nieleczonej niedoczynności tarczycy pod wpływem dodatkowego czynnika, jakim dożylnie podanie płynów.

W dwóch ostatnich przypadkach dochodzi do pogłębienia zaburzeń oddychania i hiponatremii.

Objawy kliniczne

Charakterystycznymi objawami śpiączki hipometabolicznej, występującymi obok typowych objawów niedoczynności tarczycy, są:

1. somnolencja prowadząca do stuporu i utraty przytomności
2. hipotermia do 23,5°C
3. hipowentylacja i kwasica oddechowa
4. wyniszczenie, rzadko otyłość
5. hiponatremia
6. hipoglikemia
7. hipowolemia i hipotensja

Nieleczona śpiączka hipometaboliczna wiedzie do zgonu, a leczona jest obciążona wysoką śmiertelnością 66-80%.

Rozpoznanie

Wyniki badań hormonalnych wykazują niskie stężenia fT_3 i fT_4 , oraz podwyższone stężenie TSH w surowicy w przypadkach pierwotnej niedoczynności tarczycy, a prawidłowe lub obniżone stężenie TSH w niedoczynności tarczycy pochodzenia centralnego.

Należy pamiętać, że każdy przypadek ciężkiej choroby ogólnoustrojowej może przebiegać z obniżonym stężeniem fT_3 i fT_4 (zespół niskiej trójiodotyronemii i niskiej tyroksynemii), a więc wykonanie tych oznaczeń nie zawsze rozstrzyga o rozpoznaniu.

Dla śpiączki hipometabolicznej charakterystyczna jest konstelacja następujących wyników badań:

1. cechy kwasicy oddechowej: \downarrow pH, \downarrow PO_2 , \uparrow PCO_2
2. hipoglikemia
3. hiponatremia dochodząca do 115 mEq/l i hipokaliemia
4. niedokrwistość
5. wzrost stężenia GOT, LDH, CPK - izoenzymu MM-CPK
6. w zapisie EKG: bradykardia zatokowa, niski woltaż załamków QRS, niespecyficzne zaburzenia w zakresie odcinka ST-T
7. w badaniu radiologicznym klatki piersiowej: obecność płynu w jamach opłucnowych i powiększenie sylwetki serca

Leczenie

Leczenie prowadzone jest w oddziałach intensywnej opieki medycznej i polega na postępowaniu przyczynowym, jakim jest wyrównanie niedoboru hormonów tarczycy, oraz na terapii zaburzeń towarzyszących.

Niewydolność oddechowa często wymaga intubacji i oddechu wspomaganego. W związku z dość częstym występowaniem zapalenia płuc konieczna jest antybiotykoterapia.

Umiarkowaną hiponatremię rzędu 120-130 mEq/l można leczyć wstrzymaniem dowozu płynów. W przypadkach ciężkiej hiponatremii, kiedy stężenie sodu w surowicy wynosi 105-120 mEq/l, należy podać dożylnie hipertoniczny roztwór soli: 50-100 ml 5% NaCl oraz furosemid w dawce 40-120 mg dla wywołania diurezy.

Wyrównanie hipoglikemii wymaga stosowania hipertonicznych roztworów glukozy 20-40%. W większości przypadków trudno jednoznacznie wykluczyć współistnienie niedoczynności kory nadnerczy, chociaż sama śpiączka hipometaboliczna nie jest jej przyczyną.

Bezpieczne zatem jest podawanie dożylnie hydrocortyzonu w dawce 100 mg co 6 godzin przez pierwsze 10 dni, a następnie doustnie w zależności od sytuacji klinicznej.

Dla zwalczania hipotermii należy umieścić chorego w ogrzewanym pomieszczeniu. Ocena stopnia hipotermii nie może być ustalona przy użyciu zwykłych termometrów nie posiadających dostatecznej skali.

Leczenie przyczynowe polega na dożylnym podaniu l-tyroksyny w dawce 300-600 μ g pierwszego dnia, następnie po 50-100 μ g dziennie przez kolejne 10 dni.

Niektórzy zalecają równoległe podawanie dożylnie l-tyroksyny i l-trijodo-tyroniny z uwagi na możliwe zaburzenia konwersji obwodowej tyroksyny i łatwe przenikanie T_3 przez barierę mózgowo-rdzeniową.

Zalecany jest następujący schemat leczenia:

	l-tyroksyna	l-trijodotyronina
I doba	200-300 μ g iv	20 μ g iv, a następnie

II doba	100	“	po 10 µg co 8 godzin
III doba	50	“	aż do odzyskania świadomości przez chorego i odstawienie leku

Alternatywą jest stosowanie wyłącznie trijodotyroniny w dawce: 100 µg dożylnie w pierwszej dobie, następnie po 25 µg iv co 12 godzin lub po 10 µg iv co 8 godzin.

Piśmiennictwo

1. Bacchus H.: Metabolic and Endocrine Emergencies. University Park Press, Baltimore, 1984, 177-84
2. Braverman L., Utiger R.: Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 736-887

SESJA III

Stany tężyczkowe

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Tężyczka nie jest chorobą !!!

Tężyczka jest objawem nadpobudliwości płytki nerwowo – motorycznej. Najczęściej stanowi wyraz różnych zaburzeń elektrolitowych, a zwłaszcza hipokalcemii i hipomagnezemu, może jednak towarzyszyć stanom nadpobudliwości emocjonalnej, stanom lękowym, histerii lub zaburzeniom nerwicowym. Tężyczka manifestuje się w postaci uogólnionych, bolesnych skurczów tężycowych mięśni szkieletowych, z przewagą zginaczy w rękach („ręka położnika”) i prostowników w nogach. Objawy mogą jednak być ograniczone jedynie do poszczególnych grup mięśniowych (wokół ust, rąk). Skurcze tężyczkowe mogą także dotyczyć mięśni gładkich: oskrzeli, imitując napad astmy, lub przewodu pokarmowego wywołując objawy kolki nerkowej lub jelitowej. W okresie pomiędzy nasileniem objawów tężyczkowych często występują objawy subtężyczkowe: parestezje, mrowienia i drętwienia, które mogą też stanowić jedyną manifestację kliniczną. Objawy tężyczkowe mogą także występować rzadko, przedzielone różnie długimi okresami bezobjawowymi, jednak nawet wtedy, badaniem neurologicznym na ogół można stwierdzić obecność klasycznych objawów tężyczkowych: Chvostka i Trousseau. Większą czułością charakteryzują się próby tężyczkowe w badaniach elektromiograficznych. Należy jednak pamiętać, że zarówno objawy Chvostka i Trousseau, jak dodatnie wyniki badań elektromiograficznych występują z częstością nawet do 30% wśród kompletnie zdrowej populacji. Ze względów praktycznych tężyczki można podzielić na: hipokalcemiczne i normokalcemiczne

Tężyczki hipokalcemiczne

Wobec niezwykle sprawnych fizjologicznych mechanizmów regulujących homeostazę wapniową, do jawnej hipokalcemii może dojść jedynie w sytuacji poważnego ich uszkodzenia: niedoczynności przytarczyc (niedoboru lub oporności na PTH), ciężkiej hipowitaminozy D lub wpływu niektórych leków.

Niedoczynność przytarczyc

Uszkodzenie przytarczyc i bezwzględny niedobór PTH może mieć charakter samoistny lub jatrogeny.

Rzadko występujące samoistne formy niedoczynności przytarczyc mają podłoże genetyczne. Polimorfizm regionu 10p13 – 14 odpowiada za wrodzoną niedoczynność przytarczyc w wyniku zaburzeń formowania struktur III i IV łuku skrzelowego (zesp. DiGeorge'a). Aplazji lub hipoplazji gruczołów przytarczycznych towarzyszy najczęściej aplazja grasicy i zaburzenia odporności typu późnego a także wady rozwojowe układu sercowo - naczyniowego. Idiopatyczna (autoimmunologiczna) niedoczynność przytarczyc, stanowiąca często jeden z elementów wielogruzołowego zespołu autoimmunologicznego APCED powodowana jest mutacjami genu regulującego odpowiedź autoimmunologiczną AIRE 21q22.3. Opisano także mutacje w obrębie genomu PTH.

Najczęstszą przyczynę niedoczynności przytarczyc stanowią zabiegi operacyjne tarczycy. Występowanie trwałej niedoczynności przytarczyc po strumektomii szacuje się na 1 - 20% operowanych, w zależności od rozległości zabiegu, charakteru i wielkości wola, oraz doświadczenia operującego. Najczęstszą przyczyną uszkodzenia śródoperacyjnego przytarczyc jest ich niedokrwienie przy podwiązaniu naczyń, zaś jedynie sporadycznie - ich niezamierzone wycięcie. Do niedoczynności przytarczyc może także dojść po operacyjnym leczeniu ich nadczynności oraz po dużych zabiegach chirurgicznych w obrębie szyi, np. z powodu raka krtani lub górnej części przełyku.

Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc ujawnia się najczęściej w pierwszych dobach po zabiegu, chociaż może zmanifestować się dopiero po kilku latach. Przemijająca hipokalcemia w pierwszych dobach po strumektomii może nie wymagać innego postępowania poza doraźną kontrolą stężenia wapnia w surowicy, jednak jej dłuższe utrzymywanie się wskazuje na trwałe uszkodzenie przytarczyc i konieczność systematycznego leczenia. Opisano także pojedyncze przypadki niedoczynności przytarczyc po naświetlaniach szyi z zewnątrz promieniami X, a także po ablacyjnych dawkach ¹³¹I.

Rzekoma niedoczynność przytarczyc charakteryzuje się opornością narządów docelowych na parathormon w wyniku uszkodzenia receptora dla PTH. W zależności od prezentacji klinicznej i poziomu uszkodzenia receptora PTH wyróżnia się Typ I i Typ II rzekomej n.p., typ I został następnie podzielony na Ia, Ib i Ic. Typ Ia został pierwotnie opisany przez Albrighta (1942) jako wrodzona osteodystrofia (AHO), charakteryzuje się niskorosłością, okrągłą twarzą, skróceniem kości śródreżca i śródstopia, obecnością ektopowego kościotworzenia i niedorozwojem umysłowym. Hipokalcemii i hiperfosfatemii towarzyszą prawidłowe lub podwyższone stężenia PTH w surowicy. Genetycznie uwarunkowany defekt receptorowego białka Gs-alfa nie jest ograniczony do receptora PTH, ale może dotyczyć również innych hormonów (oporność na glukagon, TSH czy gonadotropiny). U niektórych członków rodzin - nosicieli mutacji tego genu penetracja jest niewielka i ogranicza się do fenotypu AHO, bez manifestacji biochemicznej – rzekomo-rzekoma niedoczynność przytarczyc. Typ Ib nie demonstruje typowego fenotypu AHO, a jedynie typowe objawy biochemiczne. U chorych tych stwierdzono prawidłową strukturę białka Gs-alfa, jednak synteza cAMP w odpowiedzi na

PTH jest zmniejszona, sugerując nieznaną dotąd uszkodzenie w obrębie samego receptora. Podobnie, prawidłowe białko Gs-alfa stwierdza się u pacjentów pacjentów z typem Ic rzekomej niedoczynności przytarczyc, u których występuje receptorowa oporność na liczne hormony. W typie II rzekomej niedoczynności przytarczyc obserwuje się prawidłową syntezę cAMP stymulowaną PTH, jednak nie powoduje to ani wzrostu stężenia wapnia w surowicy, ani nasilenia wydalania fosforanów w moczu. Wskazuje to na nierozpoznany dotychczas defekt metabolizmu wewnątrzkomórkowego, zlokalizowany „poniżej” receptora. Ten typ choroby charakteryzuje się niską gęstością kości, hipokalcemią i podwyższonymi stężeniami PTH i szczególnie wymaga różnicowania z niedoborem witaminy D.

Hipowitaminoza D

Niedobór witaminy D prowadzi do upośledzenia wchłaniania jelitowego wapnia. Ujemny bilans wapniowy prowadzi w konsekwencji do wtórnej nadczynności przytarczyc, nasilonej osteoklastycznej resorpcji kości i stężenia wapnia w surowicy utrzymywane jest przez pewien czas w granicach prawidłowych. Wyczerpanie dostępnego minerału kostnego prowadzi ostatecznie do jawnej hipokalcemii. Jednocześnie, nasilane przez PTH wydalanie fosforanów z moczem potęguje hipofosfatemię, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania mineralizacji, dalszego zmniejszania się masy kostnej i rozwoju osteomalacji (krzywicy). Wśród przyczyn hipowitaminozy D najczęstszą są niedobory pokarmowe i brak dostatecznej ekspozycji na światło słoneczne. Podstawowym źródłem witaminy D jest jej synteza z cholesterolu w skórze pod wpływem promieniowania UV (światła słonecznego). Zawartość witamin D (D2 -ergokalcyferolu i D3 - cholekalcyferolu) w pokarmach jest niedostateczna, w istotnych ilościach występuje ona jedynie w tłustych rybach (sardynki, śledzie) i tłuszczu rybim (tran). Ze względu na niestabilność cząsteczki, prowadzone głównie w USA próby wzbogacania witaminą D mleka nie powiodły się. Niedobór witaminy D występuje u większości osób w wieku podeszłym, szczególnie nie wychodzących z domu oraz instytucjonalizowanych. Ponadto, w krajach północnych (Skandynawia, Niemcy, ale także i Polska), u wszystkich osób w wieku podeszłym obserwuje się spadek stężenia endogennej witaminy D w miesiącach zimowych. Szereg chorób przewodu pokarmowego upośledza wchłanianie witaminy D i wapnia: zespoły poresekcyjne, zespolenia żołądkowo – jelitowe i celiakia, a ostatnio także zespolenia omijające stosowane w chirurgicznym leczeniu otyłości, najczęściej po kilku latach prowadzą do jawnej osteomalacji. Przewlekła niewydolność wątroby wiąże się z upośledzeniem 25 – hydroksylacji, zaś przewlekła niewydolność nerek z upośledzeniem 1- α -hydroksylacji witaminy D, jednak złożoność zaburzeń metabolizmu wapniowego obserwowana u chorych z marskością wątroby, a zwłaszcza z patologią nerek: zespołami nerczycowymi, kwasicą cewkową, zespołem Fanconiego, schyłkową niewydolnością nerek, dializowanych czy po przeszczepach, wykracza poza ramy tego opracowania. Genetycznie uwarunkowane krzywice witamino-D zależne (VDDR) są rzadkimi, wrodzonymi defektami metabolizmu i obwodowej oporności na witaminę D.

Hipokalcemia polekowa i inne przyczyny obniżonego stężenia wapnia w surowicy

Szereg leków zaburza prawidłowe funkcjonowanie regulacji metabolizmu wapniowego i może powodować epizody objawowej hipokalcemii. Leki przeciwpadaczkowe mogą stymulować enzymy mikrosomalne i nasilać eliminację witaminy D. Może prowadzić do rozwoju osteomalacji, a w rzadkich przypadkach manifestować się napadami tężyczkowymi, często mylnymi z epizodami padaczkowymi i błędnie interpretowanymi jako brak skuteczności przeciwdrgawkowej. Leki antyresorpcyjne: bisfosfoniany czy kalcytonina, hamując resorpcję kostną u chorych z niewyrównanym deficytem wapnia czy witaminy D, pozbawiają ich źródła wapnia kostnego i mogą spowodować wystąpienie ciężkiej, zagrażającej życiu hipokalcemii. Objawową hipokalcemię opisano także po leczeniu chemioterapeutykami: cisplatyną, arabinozydem cytozyny, doxorubicyną, a także ketokonazolem i pentamidyną. Do jawnej hipokalcemii i stanu tężyczkowego może prowadzić przetaczanie dużych objętości krwi konserwowanej buforem cytrynianowym, a także wlewki fosforanów.

Hipokalcemia i tężyczka może wystąpić w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Obniżone stężenia wapnia w surowicy stwierdza się u około 70% pacjentów oddziałów intensywnej terapii, u większości z nich bez rozpoznania przyczyny. Hipokalcemia stwierdzana jest też często u chorych z posocznicą, zwłaszcza bakteriami gram-ujemnymi, jednak jej obecność nie wpływa na rokowanie.

Tężyczki normokalcemiczne

Nadpobudliwość płytki nerwowo – motorycznej, manifestująca się objawami subtężyczkowymi lub pełnym napadem tężyczkowym powodowana może być różnymi zaburzeniami elektrolitowymi: hipokaliemią, hipomagnezemią, a zwłaszcza alkalozą. W środowisku alkalicznym dochodzi do przesunięcia w obrębie puli wapnia w surowicy: zmniejsza się stężenie wapnia zjonizowanego, a zwiększa ilość wapnia związanego z albuminą, nieaktywnego biologicznie. W konsekwencji dochodzi do względnej, czynnościowej hipokalcemii, manifestującej się tężyczką. Hiperwentylacja i alkaloza oddechowa, towarzyszące stanom lękowym, napadom nerwicowym czy histerycznym, wydają się stanowić najczęstszą przyczynę wszystkich napadów tężyczkowych. Wymioty i biegunka, poza innymi zaburzeniami elektrolitowymi, mogą prowadzić do alkalozy metabolicznej i prowokować wystąpienie tężyczki. Nadużywanie leków alkalinizujących może powodować alkalozę metaboliczną, podobnie jak stosowanie diuretyków pętlowych (Furosemid), gdzie jednak możliwe zaburzenia elektrolitowe są znacznie bardziej złożone.

Niedobór magnezu, podobnie jak niedobór wapnia, powoduje nadpobudliwość nerwowo-mięśniową. Przewlekły niedobór magnezu (spasmo-filia) manifestuje się objawami subtężyczkowymi i tężyczką, a także objawami rzekomonerwicowymi, osłabieniem siły mięśniowej, astenią i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca. Poza wpływem bezpośrednim, ciężka hipomagnezemia prowadzi do hipokalcemii w mechanizmie upośledzenia wrażliwości kości i nerek na PTH, a także zmniejszenia sekrecji PTH. Zjawisko to ma charakter czynnościowy, a wyrównanie niedoborów magnezu przywraca prawidłową wrażliwość receptorów na PTH i czynność osi regulacyjnej wapni – przytarczycy.

Rozpoznanie

Okoliczności wystąpienia napadu tężyczkowego – poza niewątpliwym związkiem czasowym z przebyłym zabiegiem operacyjnym na szyi – niewiele wnoszą do diagnostyki różnicowej, gdyż czynniki prowokujące napad tężyczki są identyczne, niezależnie od jej etiologii. Niewątpliwe znaczenie mają natomiast wywiady wcześniejszych zachorowań, przebytych operacji, zwłaszcza na szyi i przewodzie pokarmowym oraz historia chorób takich jak zapalenie trzustki, schorzenia wątroby, nerek czy przewodu pokarmowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na zachowanie się pacjenta, przebyte lub leczone choroby psychiczne i afektywne oraz występowanie zaburzeń nerwicowych czy stanów lękowych. Istotne znaczenie ma analiza stosowanych przez chorego leków – ze wszystkich wskazań, a także stan i sposób odżywiania się. W niektórych przypadkach istotne także będą wywiady rodzinne.

Podstawą diagnostyki różnicowej tężyczek pozostają jednak badania biochemiczne (Tab. 1). Dla celów klinicznych najbardziej przydatnym wydaje się być oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy. Oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy, pomimo coraz szerszej dostępności, nie jest powszechnie zalecane, w związku z dużą zmiennością wyników zależną od stosowanej metodyki, jono-selektywności elektrod, badanego materiału (surowica, osocze czy pełna krew heparynizowana), a zwłaszcza koniecznością wykonywania oznaczeń w warunkach anaerobowych, w czasie nieprzekraczającym 15 min od chwili pobrania. Ponadto, często stwierdzone u pacjentów z objawami tężyczki obniżone stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy ma najczęściej charakter czynnościowy, zależny od hiperwentylacji i alkalozji oddechowej i nic nie wnosi do różnicowania. Dobowe wydalanie wapnia w moczu (Wartości prawidłowe: od 100 do 250 (kobiety) – 300 (mężczyźni) mg Ca/24h) lepiej niż stężenie wapnia w surowicy odzwierciedla aktualny bilans wapniowy, a także w pewnym stopniu stan aktywności metabolizmu kostnego. Na wartość oznaczeń wpływają: doraźna dobowo podaż wapnia w żywieniu – jedynie w niewielkim stopniu, kalcierię zwiększając; wysoka podaż sodu, antagoniści aldosteronu (spironolakton) i diuretyki pętlowe, a także nadmiar glikokortykoidów – zarówno endogennych, jak i stosowanych terapeutycznie, a zmniejszając diuretyki tiazydowe. Prawidłowe stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy wynosi u dorosłych mężczyzn od ~ 2.2 do 4.5 mg/dl, u kobiet od ~ 2.5 do 4.8 mg/dl. Na wartość oznaczeń wpływają w znacznym stopniu podaż fosforanów w diecie i funkcja nerek – nawet niewielkie jej upośledzenie przebiegać będzie z retencją fosforanów i wzrostem stężenia w surowicy, a także posiłek węglowodanowy, insulina, alkalozja oddechowa i wyrzut adrenaliny (stress), powodujące ostry spadek stężenia fosforanów w surowicy oraz kwasica (zwł. metaboliczna) powodująca ostry wzrost ich stężenia. Szczególne znaczenie ma oznaczanie stężenia fosforanów w diagnostyce różnicowej tężyczek hipokalcemicznych: wysokie jest charakterystyczne dla niedoczynności przytarczyc, podczas gdy skrajnie niskie stężenia fosforanów stwierdza się u chorych z osteomalacją i hipowitaminozą D. Oznaczenie stężenia magnezu w surowicy ma ograniczoną przydatność kliniczną, ponieważ jest to jon głównie wewnątrzkomórkowy i jedynie niewielka część magnezu ustrojowego pozostaje w płynie zewnątrzkomórkowym. Depozyty komórkowe magnezu mogą więc być znacząco zmniejszone, podczas gdy stężenie w surowicy pozostaje nadal w granicach normy. Stwierdzenie obniżonego stężenia magnezu w surowicy zawsze odzwierciedla jego głęboki niedobór.

Badaniami uzupełniającymi w diagnostyce tężyczki są oznaczenia stężeń PTH – intact i 25-OH witaminy D₃, a w wybranych przypadkach 1,25-(OH)₂D₃.

W interpretacji wyników badań należy ponadto uwzględnić rodzaj stosowanej diety, aktualnie przyjmowane leki, a przede wszystkim stan wydolności nerek, odgrywający zasadniczą rolę w regulacji homeostazy wapniowo – fosforanowej.

Różnicowanie

Napad tężyczki należy różnicować przede wszystkim z napadem padaczkowym, a także z napadem hysterii i innymi zaburzeniami psycho-afektywnymi. Rzadkie postaci tężyczki obejmujące mięśnie gładkie wymagają, bardzo trudnego niekiedy, różnicowania z astmą oskrzelową, chorobami przewodu pokarmowego, czynnościowymi zaburzeniami funkcji pęcherza moczowego. Postacie subkliniczne wymagają niekiedy złożonej diagnostyki neurologicznej i różnicowania z pierwotnymi chorobami mięśni. Kazuistycznie opisywane przypadki tężca i zatrucia jadem kielbasianym (*botulinismus*) rozpoznawane wstępnie jako tężyczka.

Leczenie

W napadzie tężyczkowym przebiegającym z bezwzględna hipokalcemią (niedoczynność przytarczyc, hipowitaminoza D) postępowanie doraźne ma na celu szybkie wyrównanie stężenia wapnia w surowicy:

- Ca (Calcium-Polfa 10 –20 ml) dożylnie i/lub w ciągłym wlewie, a po opanowaniu tężyczki
- Ca doustnie w postaci CaCO₃ 3.0 - 6.0g/d (1.0 – 2.0 g Ca elementarnego)

W zależności od stanu pacjenta, szybkości ustępowania dolegliwości i objawów oraz historii choroby, należy rozważyć leczenie aktywnymi analogami witaminy D₃: 1α(OH)D₃ (alfakacidolem) lub 1,25(OH)₂D₃ (calcitriolem) w dawkach indywidualizowanych od 0.5 – 2.0 µg/d.

Postępowanie w napadzie tężyczki o podłożu czynnościowym powinno mieć charakter zdecydowanie bardziej zachowawczy. Dożylnie podanie soli wapnia opanuje objawy zwiększając pule wapnia zjonizowanego, jednocześnie „potwierdzając” jego deficyt i utwierdzając najczęściej pacjentkę w przekonaniu o poważnej chorobie przytarczyc. Bardziej uzasadnione wydaje się więc stosowanie preparatów magnezu oraz leków uspokajających, przeciwłękowych i zmniejszających napięcie mięśni. Istotne jest opanowanie hiperwentylacji i zwrócenie uwagi na prawidłową kontrolę oddechu w przyszłości. W przypadkach tężyczki powodowanej masywnymi wymiotami czy stosowaniem leków moczopędnych konieczne jest na ogół postępowanie wielokierunkowe, mające na celu wyrównanie złożonych zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Tab. 1 Różnicowanie przyczyn tężyczki

Ca↓	P ↑	ALP ↔	Niedoczynność przytarczyc
Ca↓	P ↓	ALP ↑	Osteomalcja/hipowitaminoza D3
Ca ↔	Ca ⁺⁺ ↓	pH↑	Hiperwentylacja
	K ↓, Cl ↓		Biegunka, wymioty
	K ↓	RR↑	Hiperaldosteronizm pierwotny
	Mg ↓		Hipomagnezemia, spazmofilia

Niedoczynność przytarczyc – postępowanie doraźne:

- Ca (Calcium-Polfa 10 –20 ml) dożylnie i/lub w ciągłym wlewie
- Ca doustnie w postaci CaCO_3 3.0 - 6.0g/d (1.0 – 2.0 g Ca elementarnego)
- Aktywne formy witaminy D3:
 - $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (alfakacidol, Polfa) 0.5 – 2.0 $\mu\text{g}/\text{d}$
 - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol, Rocatrol® Roche) 0.25 – 1.0 $\mu\text{g}/\text{d}$

Piśmiennictwo

1. Abrunzo TJ: An infant fatality associated with inspiratory and expiratory wheezing: another wheeze that wasn't asthma. *Pediatr Emerg Care* 1995 Feb; 11(1): 48-51.
2. Beckerman P, Silver J: Vitamin D and the parathyroid. *Am J Med Sci* 1999 Jun; 317(6): 363-9
3. Guise TA, Mundy GR: Clinical review 69: Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 May; 80(5): 1473-8.
4. Jung RT, Davie M, Hunter JO, Chalmers TM: Ultraviolet light: an effective treatment of osteomalacia in malabsorption. *Br Med J* 1978 Jun 24; 1(6128): 1668-9.
5. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN: Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992 Sep; 42(3): 727-34.
6. Levine BA, Williams RP: Calcium binding to proteins and other large biological anion centers. Academic Press 1982; II: 1.
7. Londner M, Hammer D, Kelen G D: Fluid and electrolyte problems. In: *Emergency Medicine Comprehensive Study Guide* 2004; 177
8. Matz R: Magnesium: deficiencies and therapeutic uses. *Hosp Pract (Off Ed)* 1993 Apr 30; 28(4A): 79-82, 85-7, 91-2
9. Moe SM: Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis* 2005 Jan; 45(1): 213-8.
10. Monico EP, Bachman D, Anthony RG: Hypomagnesemia. *Am J Emerg Med* 1997 Jul; 15(4): 441-2.
11. Mundy GR, Guise TA: Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999 Aug; 45(8 Pt 2): 1347-52.
12. Reber PM, Heath H 3rd: Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995 Jan; 79(1): 93-106.
13. Rickels MR, Mandel SJ: Celiac disease manifesting as isolated hypocalcemia. *Endocr Pract* 2004 May-Jun; 10(3): 203-7.
14. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A, et al: Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999 Dec; 73: S2-7.
15. Sorva A: 'Correction' of serum calcium values for albumin biased in geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; Jul-Aug; 15(1): 59-69
16. Stalnikowicz R: The significance of routine serum magnesium determination in the ED. *Am J Emerg Med* 2003 Sep; 21(5): 444-7.
17. Stamp TC, Round JM, Rowe DJ, Haddad JG: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972 Oct 7; 4(831): 9-12
18. Tohme JF, Bilezikian JP: Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 Jun; 22(2): 363-75
19. Zaloga GP: Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992 Feb; 20(2): 251-62.

Przełom hiperkalcemiczny

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Definicja:

Nie ma obowiązującej definicji przełomu hiperkalcemicznego. Wydaje się, że można tym pojęciem określać wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi powyżej 14 mg%, któremu towarzyszą kliniczne objawy hiperkalcemii: zaburzenia świadomości oraz upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, a w konsekwencji poliuria i postępując odwodnienie. Opanowanie hiperkalcemii owocuje opanowaniem przełomu.

Prawidłowe stężenie wapnia w surowicy krwi waha się w granicach ~ 9.0-10.6 mg/dL, jest nieznacznie wyższe u dzieci. Około 40% wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym pozostaje związanego z białkiem, głównie albuminą, podczas gdy około 50 % pozostaje w formie zjonizowanej i stanowi postać aktywną. Pozostałe 10% tworzy nieaktywne kompleksy z anionami. Najczęstszymi przyczynami hiperkalcemii są pierwotna nadczynność przytarczyc lub choroba nowotworowa. Dopiero po ich wykluczeniu należy brać pod uwagę inne, rzadkie przyczyny podwyższonego stężenia wapnia w surowicy

Pathofizjologia:

W warunkach zdrowia stężenie wapnia w surowicy utrzymywane jest w wąskim przedziale normy przez złożoną interakcję działań trzech głównych hormonów kalciotropowych: parathormonu (PTH), $1,25$ dwuhydroksywitaminy D3 (calcitriol) i kalcytoniny. Głównymi narządami docelowymi dla tych trzech hormonów są jelito cienkie, nerki i kości, zaś system sprzężeń zwrotnych pomiędzy stężeniem wapnia w surowicy a sekrecją poszczególnych hormonów zapewnia sprawną kontrolę kalcemii (ryc 1). Aby doszło do hiperkalcemii, prawidłowe funkcjonowanie tej regulacji musi zostać zaburzone przez nadmiar PTH, witaminy D (calcitriolu) lub innych czynników oddziałujących na homeostazę wapniową. Z praktycznego punktu widzenia, hiperkalcemię można podzielić na PTH-zależną i PTH-niezależną.

Hiperkalcemia PTH-zależna

Pierwotna nadczynność przytarczyc w przeszłości rozpoznawana była jako choroba objawowa. Od lat siedemdziesiątych XX wieku upowszechnienie metod automatycznego oznaczania stężenia wapnia w surowicy spowodowało w konsekwencji wykrycie znacznej liczby pacjentów z bezobjawową pierwotną nadczynnością przytarczyc i radykalnie zmieniło postrzeganie tej choroby. Obecnie w krajach Europy Zachodniej, a zwłaszcza w USA, większość chorych stanowią pacjenci z subkliniką nadczynności a przytarczyc, u których rozpoznanie opiera się jedynie o nieznacznie podwyższone stężenie wapnia w surowicy. W części tych przypadków łagodna hiperkalcemia może utrzymywać się przez lata, wydaje się bowiem, że większość gruczolaków przytarczyc zachowany jest pewien stopień sprzężenia regulacyjnego wapni – PTH. Niezależnie od tego, zwiększone wchłanianie jelitowe wapnia, zależne od stymulowanej przez nadmiar PTH syntezy calcitriolu, zależne od PTH zwiększenie reabsorpcji zwrotnej wapnia w dalszych cewkach nerkowych oraz nasiloną osteoklastyczną resorpcją kostną mogą w konsekwencji zaowo-

cować postępujących wzrostem kalcemii i zagrożenie przełomem hiperkalcemicznym.

Hiperkalcemia PTH-niezależna

Najczęstszą przyczynę hiperkalcemii PTH-niezależnej stanowią choroby nowotworowe. Inaczej niż w pierwotnej nadczynności przytarczyc, hiperkalcemia nowotworowa charakteryzuje się najczęściej dużą dynamiką i agresywnością. Podstawowym mechanizmem patogenetycznym jest tu wzmocniona aktywność osteolityczna osteoblastów, odzwierciedlająca:

- Nasiloną ogniskową (przerzuty osteolityczne nowotworów litych) lub uogólnioną (rozrosty układu krwiotwórczego, plazmocytoza) destrukcją szkieletu. Szereg komórek nowotworowych może produkować i uwalniać czynniki stymulujące miejscowo osteolizę: cytokiny zapalne (IL2, IL6, IL11), czynniki wzrostowe (TNF, TGF- β) czy prostaglandyny.
- Sekrecję przez tkankę nowotworową peptydu podobnego do PTH (PTH-rP). Peptyd ten charakteryzuje się identycznym z PTH fragmentem łańcucha aminokwasowego rozpoznawanym przez receptor dla PTH.

W konsekwencji, PTH-rP naśladuje w swoim działaniu natywny PTH: nasila resorpcję kostną i hamuje nerkowe wydalanie wapnia. Fizjologiczna rola PTH-rP nie jest do końca poznana, wydaje się że peptyd ten pełni funkcje regulacyjne w okresie płodowego formowania szkieletu. Szereg nowotworów charakteryzuje się nadekspresją genu dla PTH-rP i sekrecją tego peptydu (Humoral Hypocalcemia of Malignancy, HHM)

Hiperkalcemia stanowi stosunkowo częste powikłanie metaboliczne chorób nowotworowych. Szacuje się, że około 10 do 20% chorych z rakiem ujawni hiperkalcemię w przebiegu rozwoju choroby. Rozległe niszczenie kości charakterystyczne jest dla szpiczaka mnogiego i rozrostów hematologicznych, a także w przebiegu raka piersi. Hiperkalcemia w przebiegu sekrecji PTH-rP najczęściej występuje w nowotworach nabłonkowych: raku jajnika, nerek, płuc, przetyku, szyjki macicy i piersi, ale także może towarzyszyć chorobom limfoproliferacyjnym, zespołom MEN i hepatoma. Ujawnienie się hiperkalcemii nowotworowej znacząco pogarsza rokowania, jednoroczne przeżycie określa się na około 10-30%.

Wśród innych, rzadkich przyczyn hiperkalcemii PTH-niezależnej wymienia się: Choroby ziarniniakowate, a zwłaszcza sarkoidozę. W chorobach tych dochodzi do zwiększonej produkcji kalcytriolu przez makrofagi, gromadzące się w ziarniniakach.

Leki: Szereg leków może modyfikować metabolizm wapniowy w różnych mechanizmach: tiazydy, sole litu, środki alkalinizujące. Powszechna dostępność preparatów multiwitaminowych wyraźnie zwiększyła ryzyko hiperkalcemii w przebiegu hiperwitaminozy D i A

Endokrynopatie: nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy i pheochromocytoma

Trzeczorzędową nadczynność przytarczyc u pacjentów dializowanych lub po przeszczepach nerek

Inne: unieruchomienie, wrodzoną hypofosfatazę, AIDS

Podkreślić należy, że te rzadkie przyczyny podwyższonego stężenia wapnia w surowicy praktycznie nigdy (poza zatruciem witaminą D) nie prowadzą samoistnie do ostrej hiperkalcemii. Mogą jednak współwystępować,

wywoływać i nasilać przebieg przełomu hiperkalcemicznego u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc czy z nowotworem.

Obraz kliniczny:

Objawy hiperkalcemii zależą nie tylko od bezwzględnej stężenia wapnia w surowicy, ale także od leżącej u podłoża przyczyny choroby i stanu ogólnego pacjenta, a przed wszystkim od czasu, w jakim do hiperkalcemii doszło. Wraz ze wzrostem stężenia wapnia w surowicy wystąpić mogą bóle głowy, zapalenie, nudności i wymioty, osłabienie siły mięśni, poliuria i wzmoczone pragnienie, a wreszcie zaburzenia psychiczne: depresja, stany lękowe lub psychotyczne lub zaburzenia świadomości: od niewielkiego spowolnienia, czy splątania, do pełnej śpiączki. Towarzyszą temu coraz bardziej wyraźne objawy odwodnienia. Jednocześnie pacjentom z pierwotną nadczynnością przytarczyc często towarzyszą wywiady kamicy moczowej czy dolegliwości ze strony układu kostnego. Bóle brzucha u tych chorych mogą również odzwierciedlać chorobę wrzodową lub zapalenie trzustki, które często jest bezpośrednim czynnikiem uruchamiającym błędne koło przełomu hiperkalcemicznego. U pacjentów chorych na raka można stwierdzić objawy choroby nowotworowej.

Badania laboratoryjne:

Dla celów klinicznych najbardziej przydatnym wydaje się być oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy. Wartości prawidłowe wynoszą od ~9.0 do 10.6 mg/dl (mogą różnić się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi laboratoriami). U dzieci stężenia wapnia całkowitego w surowicy są wyższe niż u dorosłych. U mężczyzn obserwuje się nieznaczne obniżanie wartości stężenia Ca w surowicy wraz ze starzeniem się, zjawiska tego nie zaobserwowano u kobiet. Na wartość oznaczeń wpływają: niewielkie wahania dobowe, nie przekraczające 0.5 mg/dl, związane z dobowym rytmem stężenia albuminy w surowicy, oraz zmienione stężeniem albuminy w surowicy (zespoły nerczycowe, marskość wątroby, wyniszczenie nowotworowe): stężenie wapnia całkowitego w surowicy powinno być tych przypadkach „korelowane” zgodnie z wzorem:

$$\text{Korelowane Ca}_s \text{ (mg/dl)} = \text{mierzone Ca}_s \text{ (mg/dl)} + 0.8 \times [4 - \text{Alb}_s \text{ (g/dl)}]$$

Po potwierdzeniu hiperkalcemii, konieczne jest dalsze różnicowanie jej przyczyny. Podstawą różnicowania jest oznaczenie PTH-intact w surowicy. Stwierdzenie prawidłowego /podwyższonego stężenia PTH wobec współistniejącej hiperkalcemii sugeruje rozpoznanie pierwotnej nadczynności przytarczyc. Wszystkie inne przyczyny hiperkalcemii – wobec zachowania prawidłowego ujemnego sprzężenia regulacyjnego wapń – przytarczycy, powodować będą zahamowanie sekrecji PTH, do stężeń poniżej normy lub nieoznaczalnych. W większości przypadków choroby nowotworowej rozpoznanie podłoża hiperkalcemii, wobec obecności jej objawów, jest oczywiste i nie ma konieczności oznaczania PTH-rP. W różnicowaniu z sarkoidozą przydatne może być oznaczenie stężenia 1,25(OH)₂D₃. Badania radiologiczne (szpiczak) lub scyntygrafia układu kostnego stanowią cenne uzupełnienie badań biochemicznych.

Postępowanie:

Leczenie hiperkalcemii zależy od jej ciężkości, przewlekłości oraz przyczyny. Postępowanie wstępne polega

na nawodnieniu dożylnym 0.9% NaCl. Już samo nawodnienie powoduje zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy w mechanizmie rozcieńczenia, ponadto zwiększenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego poprawia klirens nerkowy wapnia. Poza ciężkością hiperkalcemii i stopniem odwodnienia, nawadniając pacjenta należy jednak uwzględnić również indywidualną tolerancję chorego do rehydratacji, a zwłaszcza wydolność serca i nerek. Diuretyki pętłowe (Furosemid) nasilają diurezę wapniową. Jednocześnie, mogą zapobiegać przewodnieniu. Jednakże, w przypadku niewydolności nerek i skąpomoczu lub anurii, jedyną drogą postępowania w przełomie hiperkalcemicznym pozostaje dializa.

W większości przypadków ostrej hiperkalcemii, zarówno w przebiegu pierwotnej nadczynności przysadki, jak i choroby nowotworowej, nawodnienie dożylnie i diuretyki pętłowe rzadko wystarczają do opanowania hiperkalcemii ze względu na ogromną intensywność resorpcji kostnej. Stąd zawsze należy rozważyć zastosowanie leków hamujących osteoklastyczną resorpcję kości.

Bisfosfoniany bezpośrednio hamują aktywność metaboliczną osteoklastów, a niektóre z nich dodatkowo nasilają apoptozę komórek kościogubnych. Wykazano, że kłodronian podawany dożylnie obniża stężenia wapnia u chorych z rakiem przysadki, innymi nowotworami litymi i szpiczakiem mnogim. Wykazującej większą aktywność antyresorpcyjną pamidronian, podawany we wlewie dożylnym w dawkach od 45 – 90 mg/d, co najmniej przejściowo obniża kalcemię u większości chorych, utrzymując efekt terapeutyczny przez 7 do 14 dni. Najsilniejszy stosowany obecnie bisfosfonian, zolendronian (Zometa®), podawany w dawce 4 mg dożylnie, powoduje normalizację stężenia wapnia w surowicy u prawie wszystkich pacjentów z pierwotną nadczynnością przysadki i u 60 - 90% pacjentów z rakiem, utrzymującą się do 30 dni.

Kalcytonina łososiowa, podawana dożylnie w dawkach 400 – 800 IU/d, jedynie przejściowo i nie u wszystkich obniża stężenie wapnia w surowicy, zaś dokuczliwe objawy uboczne czynią tę formę terapii obecnie trudną do zaakceptowania.

Azotan galu hamuje resorpcję kości poprzez uniemożliwienie dysocjacji krystalów hydroksyapatytu. Stosowany w postaci ciągłego pięciodniowego wlewu kroplowego w dawce 100 - 200 mg/m² /dobę obniża kalcemię u części pacjentów z rakiem, jednak jego stosowanie organiczna znacząca nefrotoksyczność.

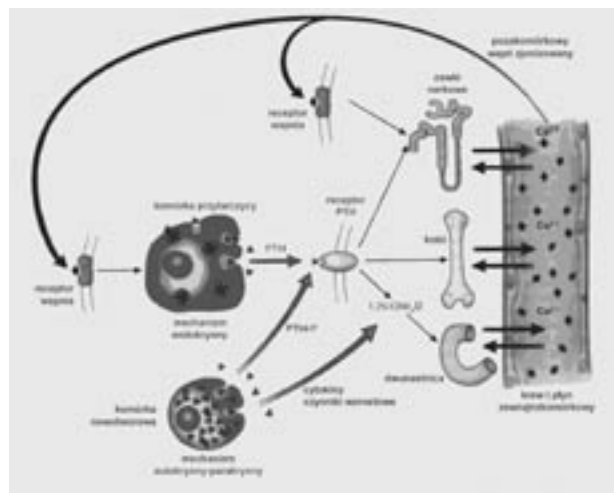
Mithramycyna (plicamycyna) obniża stężenie wapnia w surowicy w mechanizmie hamowania syntezy RNA w osteoklastach. Podawana dożylnie w jednorazowej dawce 25 µg/kg powoduje obniżanie się kalcemii po 12 godzinach i osiagające szczyt po 96 godzinach, jednak na ogół nie dochodzi do jej normalizacji. Efekt leczenia jest zazwyczaj przejściowy, natomiast skuteczność kolejnych dawek leku spada z każdym powtórzeniem. Ponadto, mithramycyna wykazuje silnie toksyczne działanie na narządy miękkie, zwłaszcza wątrobę i nerki oraz na szpik kostny, potęgujące się z każdym podaniem leku.

Glikokortykoidy zmniejszają jelitową absorpcję wapnia w mechanizmie blokowania receptorów dla witaminy D oraz nasilają wydalania wapnia z moczem. Specyficzne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne glikokortykoidów tłumaczy ich skuteczność w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu chłoniaków, szpiczaka mnogiego i sarko-

idozy. Wykazują także dużą efektywność w leczeniu zatrucia witaminą D. Jednocześnie, glikokortykoidy rzadko wykazują skuteczność w zwalczaniu hiperkalcemii w przebiegu pierwotnej nadczynności przysadki czy nowotworów nabłonkowych.

Duże nadzieje wiąże się z nowymi lekami, przeznaczonymi do objawowego leczenia nadprodukcji parathormonu. W dwuletniej obserwacji wykazano, że syntetyczny mimetyk receptora wapniowego, Cinacalcet (Mimpara®) skutecznie obniża stężenie PTH i wapnia w surowicy pacjentów z rakiem przysadki i przetrwała pierwotną nadczynnością przysadki, nie powodując istotnych działań niepożądanych.

Należy zawsze pamiętać, że zwalczanie hiperkalcemii jest jedynie postępowaniem objawowym. W każdym przypadku należy dążyć do ustalenia ostatecznego rozpoznania choroby, stanowiącej przyczynę podwyższonego stężenia wapnia w surowicy i leczenia przyczynowego. W przypadkach, gdzie nie jest to możliwe, konieczne jest przewlekłe farmakologiczne zwalczanie hiperkalcemii. Postępowanie takie może być trudne i frustrujące, a z upływem czasu coraz mniej skuteczne.



Ryc. 1 Schemat regulacji homeostazy wapniowej

Piśmiennictwo

1. Bilezikian JP: Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Dec; 77(6): 1445-9
2. Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992 Apr 30; 326(18): 1196-203
3. Blomqvist CP: Malignant hypercalcemia--a hospital survey. *Acta Med Scand* 1986; 220(5): 455-63
4. Bourke E, Delaney V: Assessment of hypocalcemia and hypercalcemia. *Clin Lab Med* 1993 Mar; 13(1): 157-81
5. Edelson GW, Kleerekoper M: Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995 Jan; 79(1): 79-92
6. Grill V, Ho P, Body JJ, et al: Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Dec; 73(6): 1309-1315
7. Guise TA, Mundy GR: Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998; 19:18-54.
8. Kiang DT, Loken MK, Kennedy BJ: Mechanism of the hypocalcemic effect of mithramycin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 Feb; 48(2): 341-344
9. Mundy GR (ed). *Bone Remodeling and Its Disorders*. 2nd ed. London, England: Martin Dunitz Ltd; 1999

10. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen, et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* Jan 2005; 90: 135 – 141
11. Shane E: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:485 - 493
12. Stewart AF: Hypercalcemia Associated with Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 373 – 379

Stany hipoglikemii w endokrynologii

Małgorzata Godziejewska-Zawada

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Definicja hipoglikemii

Zazwyczaj jako definicję hipoglikemii przyjmuje się tzw. Triadę Whipple'a:

1. Dolegliwości i objawy hipoglikemii
2. Obniżenie stężenia glukozy poniżej 45 mg/dl lub mniej
3. Ustąpienie objawów po podaniu glukozy

Dolegliwości i objawy określone w definicji są następstwem neuroglikopenii, czyli objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego spowodowanych obniżonym stężeniem glukozy we krwi. Objawy te różnią się w zależności od nasilenia hipoglikemii, wieku i szybkości obniżania się stężenia glukozy.

Odpowiedź autonomiczna i hormonalna na spadek glikemii

Spadek stężenia glukozy w surowicy krwi wywołuje mechanizmy obronne organizmu w tym kontrregulację autonomiczną i odpowiedź hormonalną. Kontr-regulacja autonomiczna prowadzi do wydzielania się neuroprzekazników – noradrenaliny i adrenaliny, które powodują typowe objawy ostrzegawcze w postaci potów, drżenia mięśniowego, uczucia głodu i niepokoju. Natomiast odpowiedź hormonalna prowadzi do wydzielania hormonów działających przeciwstawnie do insuliny, najpierw glukagonu, hormonu wzrostu i ponownie adrenaliny, a następnie, przy niższych wartościach glikemii ACTH i kortyzolu. Wstępna odpowiedź na spadek glikemii rozpoczyna się przy wartościach glukozy między 70 a 60 mg/dl, dalsza przy wartościach glukozy poniżej 60 mg/dl. Przy wartościach glikemii poniżej 50 mg/dl rozpoczynają się zaburzenia funkcji poznawczych oraz objawy neuroglikopenii, w tym osłabienie, zaburzenia koordynacji, zaburzenia widzenia i splątanie. Dalsze spadki stężenia glukozy prowadzi do zaburzeń świadomości, śpiączki, czasem drgawek.

Hipoglikemia w chorobach endokrynologicznych może występować w:

- Stanie przedcukrzycowym
- Cukrzycy typu 1 i typu 2
- Insulinoma
- Jako hipoglikemia autoimmunologiczna
- W niedoczynności nadnerczy i ciężkiej niedoczynności tarczycy.

Hipoglikemia w stanie przedcukrzycowym

Opóźnienie pierwszej fazy wydzielania insuliny w stanie przedcukrzycowym staje się przyczyną hiperglikemii w pierwszej godzinie testu doustnego obciążenia glukozą. W odpowiedzi na hiperglikemię dochodzi do wybitnego zwiększenia II fazy wydzielania insuliny.

Charakterystyczne dla hipoglikemii w stanie przedcukrzycowym jest wystąpienie późnego niedocukrzenia w 4-5 godzinie po spożyciu glukozy. Konieczne jest różnicowanie z hipoglikemią czynnościową, która występuje wcześniej, zwykle 2-3 godz. po posiłku lub glukozie, a w czasie testu nie ma hiperglikemii. Inny też jest profil pacjentów z hipoglikemią reaktywną. Zwykle są to osoby bez otyłości, nerwowe i bez wywiadów rodzinnych w kierunku cukrzycy.

Hipoglikemia w cukrzycy

Hipoglikemia w cukrzycy może być spowodowana: błędami insulinoterapii, błędami w żywieniu, zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego, zmianą we wchłanianiu insuliny oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę. Dzielimy ją na: łagodną, która nie wymaga pomocy osób innych oraz ciężką, taką w której pomoc osób innych jest niezbędna. Epizody łagodnej hipoglikemii są właściwie nieodłączną częścią intensywnego leczenia cukrzycy, ale zdecydowanie należy zapobiegać ciężkim niedocukrzeniom. Czynnikiami przepowiadającymi ciężką hipoglikemię są:

- wcześniejsza ciężka hipoglikemia
- nawracająca bezobjawowa hipoglikemia (zwłaszcza nocna)
- zaburzenia czucia
- długi czas trwania cukrzycy
- intensywne leczenie insuliną

Stosunkowo często z występowaniem ciężkiej hipoglikemii wiąże się nieświadomość hipoglikemii. Do nieświadomości hipoglikemii dochodzi zwykle u osób z cukrzycą, które mają stale niskie wartości glikemii. Osoby te są narażone na częste występowanie tzw. Lekkich hipoglikemii. Przebyte niedocukrzenia (często nieświadomione) przesuwają próg glikemii dla objawów i prowadzą do błędnego koła nawracających niedocukrzeń. Nieświadomość hipoglikemii jest odwracalna, po trwającym około trzy tygodnie skrupulatnym unikaniu hipoglikemii.

Śpiączka hipoglikemiczna

Najcięższą postacią hipoglikemii jest śpiączka hipoglikemiczna. Śpiączka hipoglikemiczna może wystąpić zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Choć objawy są podobne (utrata świadomości spowodowana obniżonym stężeniem glukozy we krwi) to metody leczenia są różne.

W cukrzycy typu 1, jako wstępne leczenie możemy podać glukagon i.m., a po wybudzeniu się pacjenta ze śpiączki rozpuszczoną glukozą doustnie, następnie posiłek węglowodanowy. Można też od razu podać glukozę dożylnie. Pacjent z cukrzycą typu 1 nie wymaga bezwzględnie hospitalizacji, chyba, że po odzyskaniu świadomości nadal jest w ciężkim stanie, ma silny ból głowy lub inne niepokojące objawy. Niezbędne jest także przeprowadzenie analizy przyczyn i zapobieganie wystąpieniu śpiączki hipoglikemicznej w przyszłości.

W cukrzycy typu 2 śpiączka hipoglikemiczna musi być leczona długotrwałym dożylnym wlewem glukozy. Zazwyczaj bowiem występuje po lekach doustnych, które mają stosunkowo długi czas działania oraz u osób, które mają zachowane, wydzielanie insuliny. Ze względu na możliwość przedłużania się objawów, konieczna jest obserwacja szpitalna. Podanie glukagonu u osób z cukrzycą typu 2 i ciężkim niedocukrzeniem jest błędem w sztuce, gdyż pobudza on wydzielanie insuliny z komórek beta i po krótkotrwałej poprawie może doprowadzić do nasilenia hipoglikemii. Jeżeli nie ma pewności

jaki typ cukrzycy ma dany pacjent wstępnym leczeniem z wyboru jest podanie glukozy dożylnie.

Insulinoma

Insulinoma jest guzem trzustki wywodzącym się z komórek beta i produkującym w nadmiarze insulinę. W 80% przypadków są to guzy pojedyncze i łagodne, w 10% guzy złośliwe, a w 10% mnogie. Bardzo rzadko podobne objawy może dawać rozlany przerost komórek beta. W przypadku wystąpienia spontanicznej hipoglikemii na czczo u „zdrowego” należy zawsze myśleć o insulinoma. Objawy mają zwykle charakter neuroglikopenii, rzadko są to objawy adrenergiczne. Typowo objawy mózgowo nawracają w czasie wysiłku fizycznego, na czczo lub między posiłkami. Najczęstszymi objawami insulinoma są, jak już wspomniano, objawy neuroglikopenii. Należą do nich najczęściej:

- 83% zaburzenia orientacji/kontaktu
- 64% zaburzenia osobowości
- 58% zawroty głowy
- 56% osłabienie
- 54% krótkotrwała utrata świadomości
- 41% zaburzenia widzenia, amnezja
- 31% zaburzenia mowy
- 27% drgawki

Te objawy neuroglikopenii są czasem tak nasilone, że pacjenci trafiają najpierw do oddziałów psychiatrycznych, zanim zostanie ustalone właściwe rozpoznanie.

Natomiast objawy adrenergiczne są rzadsze. Najczęściej należą do nich: poty w 69%, drżenie kończyn w 24% i bicie serca w 12%.

Hipoglikemia autoimmunologiczna

Hipoglikemia autoimmunologiczna może być spowodowana obecnością przeciwciał przeciw insulinie lub obecnością przeciwciał przeciw receptorom insulinowym.

Obecność przeciwciał przeciw insulinie i paradoksalnych objawy hipoglikemii to choroba rzadka i zwykle uwarunkowana genetycznie. U pacjentów z tym schorzeniem, głównie Japończyków i Koreańczyków, stwierdza się obecność alleli klasy II HLA, DRB1*0406, DQA1*0301. Do tej grupy chorych należą też pacjenci z chorobą Graves-Basedowa leczeni metimazolem lub innymi lekami zawierającymi grupy sulfhydrylowe (kaptopryl, penicylamina). W większości przypadków objawy choroby przemijają po 3-6 miesiącach, od odstawieniu leku wywołującego. Leczenie polega na podawaniu częstych posiłków w małych ilościach oraz prednizonu 30-60 mg/dobę

Przeciwciała przeciw receptorom dla insuliny występują bardzo rzadko. Prawie wszyscy pacjenci mają dodatkowo epizody cukrzycy z dużym zapotrzebowaniem na insulinę i cechy insulinooporności (*acantosis nigricans*), ze względu na obecność przeciwciał zarówno stymulujących, jak i blokujących receptory insulinowe. Choroba odpowiada na leczenie glukokortykoidami.

Hipoglikemia w niedoczynności nadnerczy

Hipoglikemia bywa także objawem niedoczynności nadnerczy. Stosunkowo rzadko zdarza się u dorosłych, natomiast często u dzieci. Częściej występuje we wtórnej, niż w pierwotnej niedoczynności nadnerczy. Przyczyny hipoglikemii w niedoczynności nadnerczy są złożone i mogą być spowodowane brakiem kontr-regulacyjnego wpływu kortyzolu oraz zwiększeniem powinowactwa receptorów insulinowych do insuliny.

Obecność niedoczynności nadnerczy wybitnie utrudnia leczenie cukrzycy typu 1, sprzyjając występowaniu niedocukrzeń. Ze względu na dość częste współwystępowanie chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego u osób, u których cukrzyca typu 1 ujawniła się w wieku dorosłym. Warto w takich przypadkach sprawdzić czynność nadnerczy.

Hipoglikemia w niedoczynności tarczycy

Hipoglikemia bywa także objawem towarzyszącym śpiączce w obrzęku śluzowatym.

Wybrane pozycje piśmiennictwa:

1. Greenspan FS, Gardner DG, Basic and Clinical Endocrinology, 1997, Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus 623-698, Hypoglycemic Disorders 699-515;
2. Czyżyk A. "Patofizjologia i Klinika Cukrzycy", PZWL, 1997.

Śpiączki cukrzycowe - rozpoznanie i leczenie

Małgorzata Godziejewska-Zawada

Klinika Endokrynologii CMKP

Kwasica i śpiączka ketonowa

Definicja:

Kompleks ostrych zaburzeń przemiany glukozy, tłuszczów i białek, wody i elektrolitów oraz równowagi kwasowo-zasadowej powstający w wyniku dużego niedoboru insuliny.

Patogeneza kwasicy i śpiączki ketonowej

W wyniku bezwzględного niedoboru insuliny, z towarzyszącym wzrostem stężenia hormonów działających przeciwstawnie do insuliny (glukagonu, hormonu wzrostu, adrenaliny, kortyzolu) dochodzi do znacznego wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi. Hiperglikemia powoduje nadmierną diurezę, która prowadzi do niedoboru wody i elektrolitów, a wraz z narastającym odwodnieniem wybitnie nasila insulinooporność tkanek obwodowych. Narastająca insulinooporność i bezwzględny niedobór insuliny, zarówno na obwodzie, jak i w wątrobie powodują dalsze zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz metabolizmu lipidów i białek. Wraz ze wzrostem stężenia glukagonu i pogłębieniem się niedoboru insuliny, mimo istniejącej hiperglikemii, zwiększa się glukoneogeneza w wątrobie. Narastający niedobór insuliny prowadzi do katabolizmu białek mięśni, z których uwalniają się aminokwasy. Aminokwasy stanowią substrat energetyczny dla mięśni, a niektóre z nich (alanina i glutamina) stają się substratem dla glukoneogenezy w wątrobie, nasilając hiperglikemię. W tkance tłuszczowej niedobór insuliny prowadzi do rozpadu lipidów i uwolnienia z nich glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Glicerol stanowi następny substrat dla glukoneogenezy, a wolne kwasy tłuszczowe są przetwarzane w wątrobie w słabe kwasy w tym kwas acetoctowy, betahydroksymasłowy i aceton. Obecność we krwi słabych kwasów prowadzi do zmniejszenia zasobu zasad i kwasicy metabolicznej, a jednocześnie nasila diurezę, zwiększając odwodnienie komórkowe, co pogłębia deficyt insuliny i nasila hiperglikemię.

Czynniki wywołujące kwasicę ketonową i objawy

Czynniki wywołującymi kwasicę lub śpiączkę ketonową mogą być: ostre zakażenia bakteryjne lub wirusowe, przerwanie lub błędy insulinoterapii, opóźnienie rozpoznania cukrzycy, niektóre ostre choroby niezakaźne (zawał serca, udar). Czasem nie udaje się ustalić przyczyny kwasicy ketonowej.

Objawy kliniczne pojawiają się kolejno w okresie narastania kwasicy ketonowej. Są to w badaniu podmiotowym: wzmożone pragnienie, wielomocz, suchość w ustach, osłabienie, zmęczenie, senność, chudnięcie, a w badaniu przedmiotowym: zmniejszenie napięcia skóry i gałek ocznych, zapach acetonu z ust, czasem oddech kwasyczny Kussmaula, nudności, wymioty, bóle brzucha (pseudoperitonitis diabetica), bóle w klatce piersiowej (pseudopleuritis sicca), osłabienie odruchów ścięgniastych, objawy ogniskowe, skąpomocz, bezmocz, płytkie oddychanie, zaburzenia świadomości i śpiączka.

Ocena stanu klinicznego i metabolicznego

W chwili rozpoznania niezbędne jest dokonanie oceny stanu klinicznego i metabolicznego. Na podstawie wysokości glikemii, stężenia dwuwęglanów, luki anionowej, pH krwi i stanu świadomości dzielimy kwasicę ketonową na łagodną, umiarkowaną i ciężką.

Zasady postępowania w śpiączce i kwasicy ketonowej

Postępowanie w kwasicy ketonowej zależy od oceny stanu klinicznego pacjenta, stwierdzonych zaburzeń metabolicznych oraz od przyczyny wywołującej. Równoległe z postępowaniem wyprawdzającym z kwasicy konieczne jest leczenie przyczyny wywołującej, gdy tylko zostanie ona rozpoznana.

1. Podawanie insuliny - bolus 0,1 j./kg, a następnie wlew dożylny 0,1 j./kg/h, przy braku możliwości podania insuliny dożylnie w pompie można podać ją w dawkach frakcjonowanych 4j. co 15' i.v.
2. Podawanie płynów - 2000 ml przez pierwsze 2 godziny (0,9% NaCl); 300 ml/godz. przez następne 6 godz.; 100-150 ml/godz. przez kolejne godziny.
3. Podawanie potasu - w zależności od stężenia w surowicy:
< 3,3 mEq/l wstrzymać insulinę, podać 40 mEq iv (wlew)
3,3-5,5 mEq/l - 20-30 mEq w każdym litrze płynów,
> 5,5 mEq/l - nie podawać, kontrolować stężenie co 2 h.
4. Podawanie wodorowęglanu sodu - tylko gdy pH < 7,1 (wg. niektórych podręczników < 6,9), max 100mmol/h w wolnym wlewie kroplowym do pH=7,2.

Nie należy dążyć do zbyt szybkiego obniżania stężenia glukozy we krwi. Po obniżeniu glikemii do około 250 mg/dl rozpoczynamy podawanie 5% glukoza 150-250 ml/h łącznie z insuliną 0,05 j./kg/h tak, aby utrzymać stężenie glukozy w granicach 150-200 mg/dl. Nadal podajemy potas zgodnie z podanymi wcześniej zasadami. Niedobory płynów i elektrolitów uzupełniamy przez 72 godz.

Po wyprowadzeniu chorego z kwasicy monitorujemy glikemię co 4 godziny i rozpoczynamy podawanie insuliny krótkodziałająca podskórnie. Pierwsze podskórne

wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane na ok. 1 godz. przed końcem wlewu dożylnego z insuliny, najlepiej przed posiłkiem. W przypadku wysokich stężeń glukozy możemy podawać insulinę w dawkach rosnących po 5 j. na każde 50 mg/dl powyżej 150 mg/dl w surowicy do jednorazowej dawki 20 j.

Nieketonowa hiperosmolalna hiperglikemia (nieketonowa śpiączka hipermolalna)

Definicja

Kompleks zaburzeń przemiany glukozy, wody i elektrolitów powstający w wyniku dużego niedoboru insuliny i charakteryzujący się dużą hiperglikemią, wzrostem osmolalności osocza, ciężkim odwodnieniem i zaburzeniami świadomości bez znaczącej kwasicy lub ketozy.

Kryteria rozpoznania nieketonowej śpiączki hipermolalnej PTD, 2005

- Glukoza > 600 mg/dl
- Osmolalność osocza > 320 mOsm/kg H₂O [N = 280- 300]
- pH > 7,3
- Luka anionowa > 16
- Ciała ketonowe - brak lub minimalna ilość
- Zaburzenia świadomości - umiarkowane do całkowitej utraty przytomności (gdy osm. > 380 mOsm/kg/l)

Wzór na osmolalność osocza: 2 x [Na + K]⁺ glukoza + mocznik [mmol/l]

Postępowanie w nieketonowej śpiączce hiperglikemicznej

1. Podawanie insuliny - jak w leczeniu śpiączki ketonowej - bolus 0,1 j./kg, następnie wlew dożylny 0,1 j./kg/h;
2. Płyny, których niedobór sięga 9-12 litrów podajemy w sposób następujący:
1-2 litry jako 0,45% NaCl w ciągu 60 minut pod kontrolą ośrodkowego ciśnienia żylnego; następnie 1 litr na godzinę 0,9% NaCl przez następne 3 godz.; w ciągu 12 godzin należy uzupełnić 50% zapotrzebowania.
3. Gdy glikemia spadnie do około 300 mg/dl należy rozpocząć wlew 5% glukozy, łącznie z wlewem insuliny, tak aby utrzymać stężenia glukozy między 150-250 mg/dl przynajmniej przez 24 -72 godz. lub do osiągnięcia osmolalności osocza poniżej 315 mOsm/ kg H₂O i odzyskania świadomości przez chorego.
4. Potas: jak w leczeniu śpiączki ketonowej
5. Dodatkowo wskazane jest poddawanie heparyny drobnocząsteczkowej.

Powikłania śpiączek cukrzycowych

Do powikłań śpiączek cukrzycowych należą zakażenia (posocznica, zapalenie płuc), zespół zaburzeń oddychania (ARDS), ostra niewydolność nerek, choroba niedokrwienności serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, bóle brzucha). Powikłania mogą być też zależne od leczenia śpiączek i należą do nich obrzęk mózgu i obrzęk płuc. Śmiertelność w śpiączce ketonowej wynosi około 5%, a w nieketonowej śpiączce hiperosmolalnej ok. 15%.

Wybrane pozycje piśmiennictwa:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2004, tom 5, Supplement D.
2. Czyżyk A. "Patofizjologia i Klinika Cukrzycy", PZWL, 1997.
3. Pickup JC, Williams G., *Textbook of Diabetes*, Blackwell Science, 2003,

Zespół hiperstymulacji jajników**Romuald Dębski***Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP w Warszawie*

Zespół hiperstymulacji jajników, zupełnie nowa jednostka nozologiczna która pojawiła się w ostatnich latach w związku z coraz częstszym stosowaniem w leczeniu niepłodności gonadotropin oraz upowszechnieniem technik wspomaganego rozrodu w trakcie których z założenia prowadzi się kontrolowana hiperstymulacja jajników. Jest to najczęściej jatrogenne powikłanie indukcji owulacji w leczeniu niepłodności. Zespół hiperstymulacji jajników (Ovarian hyperstimulation syndrome – OHSS) polega na gwałtownym, nadmiernym powiększeniu się jajnika w wyniku jednoczasowego wzrostu kilkudziesięciu, a niekiedy ponad stu pęcherzyków jajnikowych, następnie ich luteinizacji. Histopatologicznie obraz odpowiada torbielom tekaluteinowym, co można sobie wyobrazić jak jednoczesną obecność kilkudziesięciu pęcherzykowych postaci ciałek żółtych. Tworzenie się ciała żółtego wiąże się z neoangiogenezą, liczne ciała żółte prowadzą do powstania potężnej sieci naczyń włosowatych, czemu towarzyszy przejście płynu z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tzw. trzeciej przestrzeni, głównie jamy otrzewnowej i tkanki podskórnej, a w bardziej zaawansowanych postaciach do jam opłucnowych i osierdza. Konsekwencją ucieczki płynu z naczyń jest hipowolemia, hemokoncentracja, oliguria i zaburzenia elektrolitowe. Zespół ten jest nadmierną reakcją jajników poddanych pierwotnie hiperstymulacji folitropiną, w odpowiedzi na wyrzut lutropiny lub częściej podanie gonadotropiny kosmówkowej w celu indukcji jajeczkowania lub endogenna produkcja HCG we wczesnej ciąży. W piśmiennictwie spotkać można kilka opisów zespołu hiperstymulacyjnego u kobiet niestymulowanych i nie będących w ciąży. Jest to zjawisko kazuistyczne i zadać sobie należy pytanie, czy rzeczywiście był to zespół hiperstymulacyjny czy zupełnie inne schorzenie ogólnoustrojowe naśladujące jego przebieg. Znacznie częściej zespół ten występuje u ciężarnych, pojawia się najczęściej około 8 – 10 tygodnia ciąży (okres fizjologicznie wysokich stężeń HCG), utrzymuje się kilka tygodni i z reguły ustępuje samoistnie około 14 tygodnia ciąży. Samoistny zespół hiperstymulacji wiązany jest z zespołem policystycznych jajników ciężarnej, niedoczynnością tarczycy, opisywano jego współwystępowanie z czynnymi hormonalnie gruczolakami przysadki mózgowej, może występować w ciąży zaśnadowej (nadprodukcja endogennej gonadotropiny kosmówkowej). Przebieg samoistnego zespołu hiperstymulacyjnego jest zazwyczaj bardzo spokojny, ryzyko wystąpienia poważnych powikłań jest marginalne. Opisano przypadek uwarunkowanego genetycznie zespołu hiperstymulacji, związany jest on

z mutacją receptora FSH, co wiąże się z nadmierną reakcją na stymulację LH/HCG. Najczęstszy i najcięższy zespół hiperstymulacji to ten, związany z podawaniem gonadotropin menopauzalnych lub czystego FSH, oraz następowym podaniem HCG w leczeniu niepłodności – w stymulacji jajeczkowania np. przed planowaną inseminacją lub w programach zapłodnienia pozaustrojowego. Największe nasilenie schorzenia z niekiedy niezwykle stresującym przebiegiem choroby obserwowany jest w cyklach w których leczenie niepłodności okazało się być skuteczne i wczesna ciąża, produkująca gonadotropinę kosmówkową nasila występowanie objawów zespołu. Znacznie rzadziej dochodzi do jego wystąpienia w efekcie indukcji jajeczkowania klomifenem czy pulsacyjnym podawaniem GnRH.

Objawy schorzenia pojawiają się z reguły kilka dni po podaniu gonadotropiny kosmówkowej, najczęściej w trzecim tygodniu stymulowanego cyklu. Jeżeli pacjentka nie zajdzie w ciążę, to dolegliwości ustępują po kilku, kilkunastu dniach, a do zaniku pęcherzyków i zmniejszenia się jajników dochodzi po kilku kolejnych tygodniach. Jeżeli jednak leczenie niepłodności okaże się skuteczne i wczesna ciąża zaczyna produkować gonadotropinę kosmówkową, to objawy nasilają się osiągając apogeum najczęściej w 6 – 8 tygodniu ciąży.

Etiopatogeneza zespołu wiąże się ze wzrostem przepuszczalności naczyń włosowatych co prowadzi do uwalniania do jamy otrzewnowej bogatobiałkowego płynu przesiekowego z powierzchni jajników, powiększonych przez liczne duże kilkunasto – trzydziesto-kilkumilimetrowe podkorowe pęcherzyki. Nasilenie zespołu koreluje ze stężeniem czynnika wzrostowego śródbłonna naczyńowego (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), cytokiny związanej z folikulogenezą i czynnością ciała żółtego. Jest to czynnik odpowiedzialny za neoangiogenezę w obrębie ciała żółtego, jest czynnikiem stymulującym wzrost przepuszczalności naczyń, i co interesujące produkcja jego jest zależna od stężenia gonadotropiny kosmówkowej. Inne czynniki biorące bezpośrednio lub pośrednio udział we wzroście przepuszczalności naczyń to angiotensyna II, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), naskórkowy czynnik wzrostu – EGF, transformujący czynnik wzrostu – TGF oraz interleukiny 1 β i 6.

Czynnikami ryzyka zespołu hiperstymulacyjnego jest młody wiek kobiety, niska jej masa ciała, zespół policystycznych jajników, stosowanie dużych dawek gonadotropiny kosmówkowej oraz wystąpienie zespołu w poprzedniej ciąży / stymulacji. W związku z tym że mechanizmem spustowym tej jednostki chorobowej jest reakcją na LH/HCG podstawowe znaczenie ma fakt przerwania stymulacji w chwili rozwoju zbyt wielu pęcherzyków lub zbyt wysokiego stężenia estradiolu, rezygnacja z podawania HCG w chwili stwierdzenia zagrożenia wystąpienia zespołem, a przede wszystkim rezygnacja z inseminacji (zakaz współżycia), punkcja pęcherzyków jajnikowych (najczęściej kilkudziesięciu), zapłodnienie ich *in vitro* i zamrożenie z założeniem wykonania po kilku miesiącach transferów w naturalnych cyklach.

Zespół policystycznych jajników dzieli się na postać łagodną, o średnim nasileniu i ciężką. Łagodna, najczęściej występująca postać, w gruncie rzeczy zjawisko naturalne przy kontrolowanej hiperstymulacji jajeczkowania gonadotropinami, to przemijające, niezbyt nasilone bóle brzucha, uczucie wzdęcia brzucha wystę-

pujące w kilka dni po podaniu HCG. W badaniu ultrasonograficznym widoczne są powiększone jajniki zawierające po kilka - kilkanaście pęcherzyków jajnikowych, średnica jajników nie przekracza 8 cm. W umiarkowanej postaci zespołu OHSS widoczne jest powiększenie jajników do średnicy 12 cm oraz obecny jest płyn w jamie otrzewnowej. Bóle brzucha i uczucie jego wzdęcia są silniej nasilone, występować mogą nudności, wymioty i biegunka. Stan ogólny pacjentek z reguły jest dobry.

W ciężkiej postaci zespołu hiperstymulacji jajników, występującej z częstością od 0,5 do 1% wszystkich stymulacji jajczkowania, obserwuje się masywne wodobrzusze a wielkość jajników przekracza 12 cm, sięgają one niekiedy wysokości łuków żebrowych. W przebiegu tej najcięższej postaci zespołu opisywano przypadki zgonów związanych z występowaniem zespołu ARDS, niewydolności nerek, zakrzepicy żyłnej, zwałów serca i udarów niedokrwiennych mózgu.

W ciężkiej postaci zespołu OHSS w badaniu przedmiotowym, stwierdza się objawy wodobrzusza, powłoki jamy brzusznej są twarde, obrzęknięte, obecność płynu stwierdzić również można w jamach opłucnowych. Pacjentka uskarża się na silne dolegliwości bólowe i wzdęcie brzucha, występować mogą nudności i wymioty. Dość często największą dolegliwością jest duszność z towarzyszącym tachypnoe, jest to konsekwencja uniesienia przepony i/lub obecności płynu w jamach opłucnowych. Pomimo tego, że przynajmniej w początkowym okresie pacjentka odmawia przyjmowania posiłków i demonstrowa zachowania anorektyczne, w efekcie powstawania pobrzkowki przesieków do jam ciała dochodzi do gwałtownego przybytku masy ciała i wzrostu obwodu brzucha. Bardzo poważnym objawem obserwowanym w ciężkich postaciach zespołu jest oliguria a niekiedy nawet praktycznie bezmocz będący efektem zmniejszenia objętości krwi krążącej oraz ucisku na naczynia nerkowe przez wysokie ciśnienie płynu w jamie otrzewnowej. Spadek ciśnienia tętniczego z towarzyszącą tachykardią jest konsekwencją oligowolemii i obniżenia osmolarności osocza. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się hemokoncentracja i hipoproteinemię, dość często dochodzi do wyraźnego podwyższenia stężenia transaminaz. Niskie stężenia białka manifestuje się obrzękami obejmującymi kończyny, powłoki jamy brzusznej, okolice krzyżową oraz bardzo charakterystycznymi niekiedy masywnymi zmianami w obrębie warg sromowych.

W lekkiej i umiarkowanej postaci zespołu rekomenduje się leczenie ambulatoryjne. Powinien być prowadzony bilans płynów, codzienny pomiar masy ciała, podaje się leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne. Co kilka dni powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. W terminie spodziewanej miesiączki należy ocenić stężenia HCG. Dodatni wynik próby jest wskazaniem do wzmożenia czujności, ponieważ, w piątym - szóstym tygodniu ciąży może dojść do gwałtownego nasilenia objawów. Ciężka postać schorzenia z wodobrzuszem, silnymi dolegliwościami bólowymi, oligurią dusznością, niemożnością przyjmowania płynów wymaga hospitalizacji w trybie pilnym. Po przyjęciu do oddziału powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne z oceną wielkości jajników i ilości płynu w jamie otrzewnowej. Pacjentka z zespołem hiperstymulacyjny nie powinna być badana ginekologicznie. Ze względu na obrzęk tkanek, napięcie powłok

jamy brzusznej i reakcje bólowe badanie to będzie miało niewielką wartość diagnostyczną, a konsekwencją ucisku powiększonych jajników może być ich pęknięcie. Pęknięcie to może stać się przyczyną krwawienia do jamy otrzewnowej co zmusza do wykonania niezwykle niekorzystnego zabiegu operacyjnego. Zeszcicie pękniętego przestymulowanego jajnika jest praktycznie niemożliwe, jedynym możliwym sposobem działania jest usunięcie jajnika/jajników. U pacjentek u których może rozwijać się ciąża, o ile można tego uniknąć nie powinno się wykonywać badania radiologicznego klatki piersiowej, u pacjentek tych bez problemu można ultrasonograficznie rozpoznać lub wykluczyć obecność płynu w jamach opłucnowych. Podejrzewając obecność płynu w worku osierdziowym powinno się zlecić wykonanie badania echokardiograficznego. Co kilka godzin powinien być dokonywany pomiar tętna i ciśnienia tętniczego, codziennie pomiar masy ciała, obwodu brzucha i bilans płynów. Pacjentka z ciężką postacią OHSS powinna mieć oznaczoną morfologię (hematokryt), stężenie elektrolitów, białka całkowitego i albumin, mocznika, kreatyniny, enzymów wątrobowych, białka CRP. Obligatoryjna jest ocena układu krzepnięcia, u pacjentek z dusznością należy rozważyć celowość oceny gazometrii krwi tętniczej. O ciężkiej postaci zespołu świadczy wysoki, przekraczający 45% hematokryt, leukocytoza powyżej 15 000/ml, niskie stężenie sodu (< 135 mEq/L), wysokie stężenie potasu (>5, 0 mEq/L), podwyższone wartości enzymów wątrobowych, stężenie kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl, oraz klirens kreatyniny niższy od 50 ml/min.

Leczenie zespołu OHSS jest w gruncie rzeczy leczeniem objawowym. Jedynym w pewnym sensie leczeniem przyczynowym jakim byłoby usunięcie ciąży produkującej gonadotropinę kosmówkową jest absolutnie ostatecznym sposobem ratowania życia ciężarnej. Podstawowe znaczenie w leczeniu ciężkich postaci ma wyrównanie niedoboru białka oraz zaburzeń wodno-elektrolitowych. Prowadząc dokładny bilans płynów ograniczamy ich ilość podawaną doustnie do objętości dobrze tolerowanej przez pacjentkę. Wymuszanie na pacjentce spożywania większej objętości napojów będzie nasilać jej subiektywne dolegliwości. Celem jest zmniejszenie zagęszczenia krwi u utrzymanie diurezy godzinowej na minimalnym poziomie 20 - 30 ml. Podstawowe znaczenie wleczaniu zespołu ma wyrównanie hipowolemii, hipotensji i oligurii, nawet jeżeli będzie wiązało to się z narastaniem wodobrzusza. Podawane są krystaloidy, HES, nie rekomendowane jest podawanie dextranu, stosowanie którego wiązane jest z ryzykiem wystąpienia zespołu ARDS. Podstawowe znaczenie ma dożylnie podanie białka. Rekomendowanym sposobem leczenia jest podanie do 200 ml 20% roztworu albumin na dobę. Zamiennie, ze względu na koszt terapii dość często stosuje się dożylnie wlewy świeżo mrożonego osocza. Jeżeli pomimo dobrego wypełnienia łożyska naczyniowego (hematokryt nie wyższy od 38%) utrzymuje się oliguria można pacjentce podać diuretyki pętlowe - furosemid w dawkach minimalnych, przywracających prawidłową diurezę (20 - 40 mg i.v.). Można również podać dożylnie mannitol w dawce 300 ml/ dobę. Przy oligurii poniżej 500 ml/dobę zaleca się podanie nerkowej dawki dopaminy. Zawsze trzeba brać pod uwagę fakt, że zbyt intensywne stosowanie diuretyków prowadzi do hemokoncentracji co prowadzi do wzrostu ryzyka zakrzepicy żyłnej. Leczenie hiponatriemii polega na podaniu adekwatnej ilości jonu sodu, kiperkaliemii leczy

się podając glukoronian wapnia, stosując wlewy glukozy z insuliną, czy w sytuacjach ekstremalnych stosując dializoterapię.

Każda pacjentka hospitalizowana z powodu ciężkiej postaci zespołu OHSS powinna mieć stosowaną profilaktykę przeciwzakrzepową – obok stosowania pończoch elastycznych, najlepiej ze stopniowanym uciskiem powinno się podać albo profilaktyczne dawki heparyny (5000 IU co 12 godzin), albo wygodniej typowe profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej.

Jeżeli pacjentka ma bardzo silne subiektywne dolegliwości wynikające z zaawansowanego wodobrzusza, jeżeli prowadzi ono do wystąpienia niewydolności oddechowej, lub nie udaje się uzyskać prawidłowej diurezy pomimo prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego to należy rozważyć wykonanie paracentezy -punkcji i odbarczenia wodobrzusza. Pod kontrolą ultrasonograficzną nakłuwa się jamę otrzewnową igłą z nałożoną na nią cienkim miękkim drenem (venflonem), który po nakłuciu częściowo się zsuwa z igły. Jednorazowo usunąć można nawet i kilka litrów płynu przesiętkowego, jednakże najczęściej aspiruje się kilkaset mililitrów płynu. Nie określono jednoznacznie jaka objętość płynu powinno się usuwać w trakcie jednego zabiegu, natomiast wiele obserwacji wskazuje na to, że im intensywniej prowadzi się zabieg, tym szybciej narasta płyn przesiętkowy. Uzasadnieniem do wykonywania tego zabiegu, obok zysków czysto „mechanicznych” jest fakt, że usuwa się płyn bogaty w cytokiny, co teoretycznie (ale raczej tylko teoretycznie) powinno skrócić czas leczenia. Ciekawą opcją terapeutyczną jest zabieg CATSA (Continuous Transfusion System of the Ascites), procedura polegająca na aspiracji płynu z jamy otrzewnowej, jego filtracji i przetoczenia do żyły obwodowej. System ten pozwala zmniejszyć konieczność podawania białka pochodzącego od dawców, co może mieć znacznie praktyczne w erze zakażeń wirusowych transmitowanych w preparatach krwiopochodnych.

Leczenie operacyjne w zespole OHSS ograniczone jest do ewidentnych wskazań. Jest ono niezbędne w przypadku krwawienia do jamy otrzewnowej najczęściej wynikającego z pęknięcia jajnika, w przypadku skrętu przydatków lub przy współwystępowaniu ciąży ektopowej. Jak wspomniano wcześniej przeprowadzenie operacji zachowawczej może być niezwykle trudne, niekiedy niewykonalne.

Stosowanie innych leków – dużych dawek progesteronu czy jego pochodnych, które powinny teoretycznie obniżyć stężenie gonadotropiny kosmówkowej, podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ketokonazolu, leków z grupy NLPZ wymaga dalszych badań, ponieważ ich skuteczność jest albo dyskusyjna albo mało prawdopodobna.

Hospitalizacja pacjentek z ciężką postacią zespołu OHSS trwa zazwyczaj kilkanaście – dwadzieścia kilka dni. Po okresie silnych dolegliwości, trwających najczęściej kilka dni, w trakcie których pacjentka powinna leżeć praktycznie przez cały czas, pacjentka „adaptuje” się do dolegliwości (niezwykle ważne jest potwierdzenie rozpoznania ciąży, która dla większości tych pacjentek jest absolutnie celem nadrzędnym), jeszcze nie chudnie, jeszcze ma gigantyczne jajniki, ale ma coraz mniejsze dolegliwości bólowe. Po kilku dniach brzuch pacjentki staje się coraz bardziej miękki co jest konsekwencją zmniejszania się obrzęku tkanek powłok, a później zmniejszania objętości płynu przesiętkowego. Jajniki

w dalszym ciągu są bardzo duże. Zmniejszanie się obwodu brzucha, zmniejszenie masy ciała, oczywiście przy braku innych objawów i dolegliwości, przy prawidłowej diurezie i dobrych wynikach badań dodatkowych jest sygnałem świadczącym o możliwości zakończenia hospitalizacji. Co kilka tygodni powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne (typowe badania w okresie ciąży). W trakcie tych badań obserwuje się powolne zmniejszanie wielkości jajników. Duże, wielopęcherzykowe jajniki, oczywiście stopniowo coraz mniejsze, widoczne są zazwyczaj jeszcze do połowy, a nawet do końca drugiego trymestru ciąży. W ciąży donoszonej (np. podczas ciąży cesarskiego w terminie porodu) obraz makroskopowy jajników po OHSS nie odbiega od normalnego obrazu jajników ciążyowych.

Jak wspomniałem wcześniej podstawowe znacznie ma zapobieganie wystąpieniu zespołu OHSS. Szczególnie dużą ostrożność należy zachować przystępując do stymulacji jajczkowania u pacjentek z zespołem PCO. Jeżeli obserwujemy wzrost bardzo dużej liczby pęcherzyków, jeżeli ten wzrost jest zbyt szybki, stężenie estradiolu osiągnęło astronomiczne wartości, to należy przerwać stymulację jajczkowania, nie podawać HCG, zasubstytuować drugą fazę, wywołać miesiączkę, odczekać dwa miesiące i dopiero wtedy podjąć kolejną próbę stymulacji. Zamiast podawania gonadotropiny kosmówkowej wydaje się bezpieczniejsze wywołanie piku owulacyjnego analogami GnRH. Jeżeli jednak podana została gonadotropin kosmówkowa, to powinno się przekonać pacjentkę, że ewentualna ciąża będzie dla niej groźna, że bezpieczniej jest zamrozić zarodki i dokonać transferu po kilku miesiącach. Równie ważne jest to, aby pacjentek u których dochodzi do wystąpienia wodobrzusza nie leczyć ambulatoryjnie. I ostatnie, najważniejsze – jak się nie ma doświadczenia z leczeniem gonadotropinami – to nie ryzykować eksperymentowania na własnych pacjentkach – dawkowanie powinno się konsultować z osobą doświadczoną w stymulacji i jej monitorowaniu, a najlepiej skierować pacjentkę do ośrodka posiadającego duże doświadczenie w stosowaniu tych bardzo efektywnych ale i ryzykownych leków. Najcięższe zespoły hiperstymulacyjne jakie widziałem w swoim życiu pochodziły z prywatnych gabinetów ginekologów próbujących u pacjentek z zespołem PCO wywołać gonadotropinami jajczkowanie przed planowanym stosunkiem celowanym lub inseminacją.

SESJA IV

Przedwczesne wygasanie czynności jajników a wczesna menopauza

Romuald Dębski

Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP, Warszawa

(streszczenia nie dostarczono)

Postępujący wraz z wiekiem niedobór androgenów – andropauza

Agnieszka Wiktorowicz-Dudek

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Skomplikowany proces fizjologiczny jakim jest starzenie dotyczy wszystkich komórek i tkanek organizmu, a zmiany hormonalne odgrywają w nim istotną rolę. Zmianom inwolucyjnym podlegają także gruczoły wydzielania wewnętrznego oraz ośrodkowe centralne zawiązujące ich pracą.

Proces starzenia się gonad u mężczyzn różni się istotnie od tego procesu u kobiet, u których po menopauzie dochodzi do gwałtownego spadku stężeń hormonów płciowych. Na podstawie dużych badań populacyjnych dowiedziano, że zmiany stężeń androgenów u mężczyzn są procesem powolnym i wykazują zależność liniową od wieku. Należy również podkreślić, że procesy te nie u wszystkich mężczyzn przebiegają jednakowo – są mężczyźni, u których niedobory hormonalne związane z wiekiem można stwierdzić jeszcze przed 50 rokiem życia i tacy, u których wydzielanie hormonów o podobnym profilu jak u młodych mężczyzn pozostaje aż do późnej starości.

Szczyt wydzielania testosteronu – głównego androgeny produkowanego przez komórki śródmiąższowe jądra (komórki Leydiga) przypada na trzecią dekadę życia. Po tym czasie dochodzi do stopniowego zmniejszania się stężenia testosteronu całkowitego w surowicy krwi (ok. 1% na rok), co warunkowane jest głównie zmianami wstecznymi w komórkach jąder, jak i zaburzeniem funkcjonowania ośrodków neuroendokrynnych – przysadki i podwzgórza. Zmniejsza się także stężenie testosteronu wolnego (1-2% na rok), co związane jest ze wzrostem stężenia głównego białka wiążącego hormony płciowe – SHBG (ok. 1,3% na rok). W procesie starzenia dochodzi również do zaburzenia charakterystycznego rytmu dobowego wydzielania testosteronu wyrażającego się w zmniejszeniu różnicy stężeń hormonu w godzinach porannych, kiedy jest ono najwyższe i wieczornych – gdy jest najniższe.

Spadkowi stężenia androgenów z wiekiem towarzyszy zmiana stężeń gonadotropin – LH (powiązanej układem ujemnego sprzężenia zwrotnego z testosteronem) oraz FSH (związanej z kolei z inhibiną wydzielaną przez komórki Sertoliego). W procesie starzenia się stężenie LH rośnie o ok. 1,3% na rok, zaś FSH o ok. 1,9% na rok.

Wraz z wiekiem zmienia się też bardzo wyraźnie stężenie głównego androgeny nadnerczowego – DHEA oraz S-DHEA. Dowiedziano, że stężenie S-DHEA obniża się o ok. 2-3% na rok, co może mieć bardzo istotne implikacje kliniczne, gdyż wykazano między innymi silny związek między obniżonym stężeniem S-DHEA a nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Konsekwencją postępującego spadku androgenów w surowicy, a w szczególności testosteronu jest zespół objawów klinicznych do których należą: pogorszenie samopoczucia, uczucie stałego zmęczenia, utrata pewności siebie, pogorszenie sprawności intelektualnej i koncentracji, pogorszenie jakości snu, zaburzenia erekcji, całkowita lub częściowa impotencja, zmniejszenie libido, uderzenia gorąca. Hipogonadyzm niekorzystnie też wpływa na skład ciała prowadząc do zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała i wzrostu masy tłuszczu, prowadzi do zmniej-

szenia gęstości mineralnej kości, nasila insulinooporność i hiperlipidemię.

Ponieważ wykazano, że wyrównanie niedoboru testosteronu bardzo korzystnie wpływa na jakość życia i odwraca niekorzystne konsekwencje hipogonadyzmu, istotne jest wyodrębnienie grupy starszych mężczyzn, którzy odniosą korzyści z hormonalnego leczenia zastępczego testosteronem. Nie zawsze jest to proste, gdyż brak jest jasno ustalonych kryteriów i powszechnie dostępnych badań laboratoryjnych dobrze rozgraniczających starszych zdrowych mężczyzn od osób ze związanym z wiekiem niedoborem androgenów.

Powszechnie uważa się, że status androgeny mężczyzny najlepiej odzwierciedla stężenie wolnego testosteronu oznaczanego metodą dializy równowagowej, która jest używana tylko dla celów badań naukowych. Bezpośrednie oznaczanie wolnego testosteronu metodą RIA jest mało powtarzalne, zawodne i przez wielu autorów krytykowane. Znane są także metody obliczania tzw. testosteronu wolnego skalkulowanego (CFT) przy użyciu skomplikowanego wzoru wykorzystującego stężenia testosteronu całkowitego i SHBG. Wszystkie te oznaczenia są jednak mało dostępne w codziennej praktyce lekarskiej. Najprostsze i przez wielu autorów preferowane jest oznaczenie stężenia testosteronu całkowitego. Za jego dolną granicę normy najpowszechniej przyjmuje się ustaloną na podstawie badań populacyjnych wartość 3,2 µg/L - równą 2,5 odchylenia standardowego dla średniej określonej w grupie młodych zdrowych mężczyzn. Jest jednak bardzo duża grupa mężczyzn, u których stwierdza się już pewne cechy hipogonadyzmu a których stężenie testosteronu całkowitego w surowicy mieści się w dolnym zakresie normy. Przypadki te można w pewnym uproszczeniu nazwać subklinicznymi. W tych wypadkach uwzględniono dodatkowe, łatwo dostępne, oznaczenie stężenia LH. Oparto się tu na powszechnej w endokrynologii zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, z której wynika, że pierwszym objawem niedoboru testosteronu (T) u starszych mężczyzn powinien być wzrost stężenia LH, a zatem u mężczyzn z hipogonadyzmem związanym z wiekiem dochodzi do zmniejszenia stosunku T/LH.

Wykazano, że u mężczyzn z klinicznymi objawami hipogonadyzmu, stężeniem testosteronu całkowitego w dolnej granicy normy ($\leq 4 \mu\text{g/L}$) i obniżonym poniżej 1 stosunkiem T/LH wdrożenie hormonalnego leczenia zastępczego testosteronem (Testosteronum prolongatum 200mg im.) prowadzi do istotnej poprawy jakości życia, jakości snu, zwiększenia libido, potencji, poprawy koncentracji i samopoczucia, korzystnie wpływa na wzrost gęstości mineralnej kości zarówno w obrębie kręgosłupa osiowego jak i w szyjce kości udowej, prowadzi do zwiększenia beztłuszczowej masy ciała i zmniejszenia masy tłuszczu, zwiększa insulino-wrażliwość, zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu. Jest leczeniem bezpiecznym, nie powoduje istotnych działań niepożądanych. Wydaje się zatem, że u mężczyzn z objawami niedoboru androgenów, stężeniem testosteronu całkowitego $\leq 4 \mu\text{g/L}$ i stosunkiem T/LH ≤ 1 nie powinno się czekać na obniżenie wartości testosteronu poniżej statystycznie określonej normy, a należy wdrożyć hormonalne leczenie zastępcze substytucyjnymi dawkami testosteronu gdyż takie postępowanie daje wiele wymiernych korzyści i istotnie poprawia jakość życia.

Piśmiennictwo

1. Feldman H., Longcope C., Derby C., Johannes C., Araujo A., Coviello A., Bremner W., McKinlay J. – Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study - J.Clin.Endocr.Metab 2002;87;2:589-598
2. Araujo A., O'Donnell A., Brambilla D., Simpson W., Longcope Ch., Matsumoto A., McKinlay J.- Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study- J.Clin.Endocr.Metab. 2004;98(12):5920-5926
3. Bjorntorp P.: Neuroendocrine aging – J.Inter.Med.1995;238,401-404
4. Despylère JP.,Kaufman JM.,Vermulen T.- Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men - J.Clin.Endocr.Metab.1987;64,68-73
5. Vermulen A.- Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging - J.Clin.Endocr.Metab. 1992;74,1226A-1226C
6. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. – A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum – J.Clin.Endocr.Metab.-1999;84;10;3666-3672
7. Wiktorowicz-Dudek A., Rabijewski M., Zgliczyński S.: Wpływ starzenia się na wskaźnik andropauzy i stężenia testosteronu, LH, FSH, S-DHEA i SHBG – Endokrynol. Pol. 2003; 1(54):49-56
8. Zgliczyński S., Rabijewski M., Wiktorowicz-Dudek A. : Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się wraz z wiekiem hipogonadyzmu – Endokrynol. Pol. 2003;2(54):149-154
9. Vermeulen A.– Androgen replacement therapy in the aging male – a critical evaluation - J.Clin.Endocr.Metab. – 2001;86;6;2380-2390
10. Morales A., Lunenfeld B.- Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism - draft of recommendations for endrosmnt by ISSAM– The Aging Male –2001;4;3;151-162
11. M.Rabijewski, M.Kubuj, S.Zgliczyński – Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem– Endokrynol. Pol. 2003;3(54):293-300

Podkliniczna niedoczynność przysadki**Wojciech Zgliczyński**

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

(streszczenia nie dostarczono)

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych**Jarosław Kozakowski**

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Znaczenie hormonu wzrostu (GH) w okresie dzieciństwa i dojrzwania znane było już od dawna, jednak dopiero w latach dziewięćdziesiątych dokładniej określono rolę, jaką pełni on u osób dorosłych oraz opisano zespół objawów będących skutkiem jego niedoboru.

Hormon wzrostu jest wydzielany przez komórki przysadki mózgowej, głównie w nocy w czasie snu wolnofalowego, pod kontrolą czynników

podwzgórzowych: GHRH i somatostatyny. Od 1999 roku wiadomo, że w mechanizmie wydzielania GH uczestniczy także ghrelina, hormon wytwarzany głównie żołądka, ale produkowany także w podwzgórzu i przysadce.

Hormon wzrostu działając w sposób bezpośredni oraz za pomocą mediatora - insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego (IGF-1) wpływa na procesy metaboliczne i proliferacyjne w tkankach. Pobudza syntezę białek w następstwie aktywacji transkrypcji i translacji. Odnacza się aktywnością lipolityczną, zwiększa oksydację lipidów i powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu w osoczu. Jest hormonem działającym antagonistycznie do insuliny. Zmniejsza wychwyt i zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych, oraz nasila procesy glukoneogenezy. Przyczynia się do zmniejszenia wydalania sodu i wody.

Zespół niedoboru hormonu wzrostu (*Growth Hormone Deficiency - GHD*) objawia się:

- pogorszeniem jakości życia, osłabieniem kontaktów społecznych, obniżeniem nastroju, uczuciem stałego zmęczenia, zmniejszeniem energii życiowej, brakiem poczucia zdrowia,
- zaburzeniami lipidowymi sprzyjającymi rozwojowi miażdżycy: wzrostem stężenia cholesterolu i frakcji LDL oraz obniżeniem frakcji HDL
- zmniejszeniem masy narządów wewnętrznych, mięśni i kości oraz zastępczym zwiększeniem masy tłuszczu, szczególnie w obrębie brzucha
- zmniejszeniem wydolności fizycznej, spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego.

Zespół niedoboru GH może rozwijać się w dzieciństwie („childhood onset GHD”) lub w życiu dorosłym („adult onset GHD”); wówczas jest zwykle skutkiem uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego przez proces chorobowy (guz, uraz, naciek zapalny), zabieg chirurgiczny lub radioterapię. Rzadko stwierdza się izolowany brak GH, najczęściej towarzyszą mu braki innych hormonów przysadkowych. Inną przyczyną niedoboru GH jest stopniowe obniżanie się jego wydzielania i spadek produkcji IGF-1 w przebiegu starzenia (somatopauza).

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami opracowanymi przez *Growth Hormone Research Society* w 1998 roku rozpoznanie zespołu niedoboru hormonu wzrostu może być dokonywane u osób, u których występują objawy kliniczne, w oparciu o wyniki testu pobudzania wydzielania GH z zastosowaniem insuliny (*insulin tolerance test - ITT*) lub ew. z użyciem argininy i GHRH. Niedobór hormonu wzrostu można rozpoznać, gdy pik GH w odpowiedzi na bodziec wynosi mniej niż 3 µg/L. W przypadkach izolowanego niedoboru GH powinno się przeprowadzić dwa różne testy. Dla potwierdzenia rozpoznania zaleca się oznaczenie stężenia IGF-1 w osoczu, uwzględniając wiek badanych, inne możliwe przyczyny obniżonego stężenia IGF-1 oraz specyfikę stosowanego testu

Postępowanie w zespole niedoboru GH polega na leczeniu uzupełniającym z użyciem ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH). Stosuje się go we wstrzyknięciach podskórnych codziennie przed snem, zgodnie z naturalnym rytmem wydzielania. Obecnie uważa się, że dawka początkowa powinna być jak najniższa (0,15- 0,3 mg/d) a następnie stopniowo zwiększana tak, aby stężenie IGF-1 w osoczu było prawidłowe. Leczenie zawsze powinno być indywidualizowane.

Wystąpienie objawów niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego zmniejszenia dawki leku.

Uzupełnianie niedoboru GH prowadzi do poprawy jakości życia. Za pomocą analizy wystandaryzowanych kwestionariuszy wypełnianych przez badanych wykazano, że leczenie prowadzone przez 6 miesięcy i dłużej powodowało wzrost energii życiowej, poprawę nastroju i subiektywnej oceny stanu zdrowia. Normalizacji ulega skład ciała. Beztłuszczowa masa ciała wzrasta (FFM) o 2 - 5,5 kg. Zmiany są wynikiem zwiększonej syntezy białek (wynik działania anabolicznego) oraz wzrostu zawartości wody, zwłaszcza objętości płynu pozakomórkowego. O 4-6 kg zmniejsza się zawartość tłuszczu (FM), szczególnie zlokalizowanego w jamie brzusznej. Stosowanie rhGH powoduje korzystne zmiany lipidów osocza, w tym obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i obecnego we frakcji LDL, a także apolipoproteiny B. Towarzyszy temu wzrost stężenia frakcji HDL-cholesterolu. GH nie wpływa w sposób znaczący na stężenia triglicerydów i apolipoproteiny A. Wykazano, iż pod wpływem hormonu wzrostu dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL w wątrobie, co prowadzi do przyspieszonego usuwania z osocza lipidów tej frakcji. Zmiany te utrzymują się przez wiele lat leczenia, a także po jego zaprzestaniu. Mogą one przyczyniać się do powstrzymania rozwoju miażdżycy naczyń i zmniejszenia umieralności z powodu jej powikłań.

Wpływ uzupełniania niedoborów GH na mięsień sercowy zaznacza się zwiększeniem jego masy, oraz poprawą funkcji. Odnotowano zwiększenie masy mięśnia lewej komory o 5-18%, pojemności wyrzutowej o 28% oraz rzutu serca o 43%, a także obniżenie oporu obwodowego po sześciomiesięcznym leczeniu uzupełniającym. Wydaje się, iż zmiany te przynajmniej w części zależne były od wzrostu obciążenia wstępnego (*preload*). Ustalono także, iż leczenie trwające 5 lat nie prowadzi do rozwoju niekorzystnych następstw, obserwowanych w przebiegu akromegalii, tj. przerostu i niewydolności serca.

Zwiększenie objętości osocza przyczynia się również do wzrostu przepływu krwi przez nerki i filtracji kłębkowej.

Uzupełnianie niedoboru hormonu wzrostu powoduje pobudzenie procesów syntezy i resorpcji kostnej. Efektem zwiększenia obrotu metabolicznego jest przyrost masy kostnej, który jednak dokonuje się dopiero po leczeniu prowadzonym przez co najmniej 12-18 miesięcy.

Przeciwwskazanie do leczenia stanowią: czynny proces nowotworowy, retinopatia proliferacyjna oraz nadciśnienie śródczaszkowe.

Objawy uboczne leczenia (ból i obrzęki stawów i mięśni) są najczęściej wynikiem szybkiej retencji płynów i występują zwykle wkrótce po jego rozpoczęciu. W ok. 1/3 przypadków wymagają zmniejszenia dawki leku, zaś bardzo rzadko - jego odstawienia.

Opisywano pojedyncze przypadki nadciśnienia tętniczego oraz napadowego migotania przedsionków. Podwyższenie stężenia insuliny, a niekiedy także i glikemii na czczo i po posiłkach jest zwykle zjawiskiem przejściowym, ustępującym po kilku tygodniach leczenia wraz ze zmniejszaniem się masy tłuszczu.

Od ok. 30 roku życia obserwuje się stopniowy spadek wydzielania GH o około 14% w ciągu każdej dekady, tak, iż do 70 roku życia zmniejsza się ono o 15-70%. W tym czasie dochodzi także do stopniowego spadku produkcji IGF-1. U 82-88% ludzi w 70 roku życia zmniejsza się ono o 30-50%.

Starzenie charakteryzuje się apoptozą komórek ważnych dla życia tkanek i narządów, w tym mózgu, serca, mięśni, kości, szpiku i skóry, oraz zastępczym rozwojem tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w jamie brzusznej. Zmiany te pokrywają się w dużym stopniu z objawami zespołu niedoboru hormonu wzrostu, co stało się przesłanką do prób leczenia. Problem stanowi brak jak dotąd jednolitych kryteriów rozpoznawania somatopauzy. Większość autorów prac ustalała rozpoznanie jedynie na podstawie obniżonego stężenia IFG-1 w osoczu. Wydaje się, że przydatne może być wykazanie zmniejszonego w porównaniu z osobami zdrowymi spontanicznego dobowego lub nocnego wydzielania GH. Pierwsze zachęcające wyniki dotyczące uzupełniania niedoboru GH spowodowanego somatopauzą przedstawili Rudman i wsp. już w 1990 roku. Wykazali oni, że podawanie rhGH starszym mężczyznom z objawami klinicznymi GHD i niskim IGF-1 powodowało wzrost beztłuszczowej masy ciała o 8,8%, spadek FM o 14,4% i wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa o 1,6%. Podobne korzystne zmiany wykazali w następnych latach inni autorzy, np. Papadakis i wsp. (obniżenie FM o 13,1%, wzrost BMD o 1,6% i korzystny wpływ na funkcje poznawcze), czy Thompson i wsp. (korzystne zmiany składu ciała u starszych kobiet). Opublikowane zostały również prace mające na celu ocenę wpływu uzyskiwanych zmian strukturalnych na poprawę czynności narządów, które nie wykazały istotnego wzrostu siły mięśni czy poprawy w zakresie funkcji poznawczych osób starszych. Obecnie uważa się, że biorąc pod uwagę niejednoznaczne korzyści terapeutyczne i wysoki koszt leczenia somatopauzy nie jest uzasadnione, jednak wniosek ten oparty jest na niewielkiej liczbie przeprowadzonych badań i ostateczna ocena wymaga przeprowadzenia dalszych prac.

Piśmiennictwo

1. Carroll P. V, Christ E. R i wsp Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 382-395
2. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-381
3. Juul A, Jorgensen J. O. L. - red. Growth Hormone in Adults, Cambridge Univ. Press, 1996,
4. Kozakowski J, Papierska L, Krassowski J i wsp. "Wpływ uzupełniania niedoborów hormonu wzrostu na wskaźniki syntezy i gęstość mineralną kości u starszych mężczyzn" Pol Arch Med Wewn 1998; 100: 306-312
5. Kozakowski J, Adamkiewicz M., Zgliczynski S "Korzystny wpływ uzupełniania niedoboru hormonu wzrostu u starszych mężczyzn na jakość życia, lipidy krwi, beztłuszczową masę ciała i zawartość tłuszczu." Pol Merk Lek 1999; 33: 131-134

Niedoceniany problem wtórnej niedoczynności kory nadnerczy

Anna A. Kasperlik-Zaluska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (WNKN) kojarzy się zazwyczaj z niedoczynnością przedniego płata przysadki, wywołaną ogólnym uszkodzeniem tego gruczołu. Izolowana WNKN jest wynikiem wybiórczego upośledzenia czynności komórek kortykotropowych, które może powstać w przebiegu kortykoterapii albo w następstwie procesu autoimmunizacyjnego. Autoimmunizacyjne limfocytarne zapalenie przysadki rzadko wywołuje ostre objawy kliniczne pod postacią pseudoguzza przysadki, natomiast znacznie częściej toczy się w sposób powolny, prowadząc z czasem do zmian wstecznych i zmniejszenia jej rozmiarów. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) ujawnia się wówczas obraz tzw. pustego siodła albo częściowo pustego siodła.

Najczęstsze objawy podmiotowe to osłabienie mięśniowe, łatwa męczliwość, skłonność do zasłabnięć i do epizodów hipoglikemii, okresy luźnych stolców w wywiadach. Charakterystyczne objawy w badaniu przedmiotowym to blade zabarwienie powłok, odbarwienie otoczek brodawek sutkowych i hipotensja ortostaticzna. Najbardziej zmienną zmianą w badaniach analitycznych jest hiponatremia, rzadziej zdarza się hiperkalemia, niski poziom glukozy we krwi na czczo i skłonność do hipoglikemii reaktywnej. Dość często ww zmianom towarzyszą objawy chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, zwłaszcza dotyczące tarczycy. Pacjenci z nieleczonej WNKN wymagają nierzadko hospitalizacji z powodu nasilonego osłabienia, spadku ciśnienia krwi, szczególnie w okresie upałów letnich i po przebytych incydentach infekcyjnych. Jeżeli dołączają się luźne stolce, to zwykle jest rozpoznawane zatrucie pokarmowe, chociaż w istocie są to objawy zagrażającego przełomu nadnerczowego. W badaniach hormonalnych stwierdza się niski poziom kortyzolu i ACTH w osoczu, zmniejszone wydalanie 17-OHCS lub kortyzolu w moczu dobowym oraz stopniowo narastającą odpowiedź hormonalną w moczu w toku stosowania syntetycznej kortykotropiny. Z uwagi na to, że kora nadnerczy może ulegać stymulacji nie tylko przez ACTH, lecz także przez szereg innych substancji czynnych biologicznie (np. cytokiny, aminy biogenne), mogą zdarzać się wahania zawartości 17-OHCS w moczu, z okresowo występującymi wartościami w niskim przedziale normy. W ocenie wyników oznaczeń kortyzolu we krwi należy przestrzegać zasady, aby u osób leczonych próbka krwi była pobierana po upływie 24 godzin od ostatniej dawki hydrokortyzonu i kilku dni od stosowanych spironolaktonów, estrogenów i wit. D₃.

Obserwacje poczynione w naszej klinice świadczą, że izolowana WNKN występuje częściej niż się przypuszcza i dlatego podjęliśmy badania w tym zakresie, poszukując uwarunkowań immunologicznych tego schorzenia.

Materiał obejmował 254 osoby z idiopatyczną WNKN, 226 kobiet i 28 mężczyzn, w wieku od 17 do 78 lat. Rozpoznanie było ustalane na podstawie ww omówionych danych klinicznych i wyników badań hormonalnych.

W rutynowych badaniach klinicznych poszukiwano objawów innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym; pobierano także krew do oznaczeń PRL, TSH, LH, FSH,

fT₄, estradiolu, testosteronu. W 32 przypadkach przeprowadzono badanie MR przysadki. Badania immunologiczne obejmowały oznaczenia przeciwciał tarczycowych, antytyreoglobulinowych i antymikrosomalnych (metodą hemaglutynacji) i antyperoksydazowych (ELISA). Ponadto w 65 przypadkach wykonano badania na obecność przeciwciał przysadkowych, metodą immunoblotingu, we współpracy z Karolinska Sjukhuset (Sztokholm).

Współistnienie chorób pochodzenia autoimmunizacyjnego wykryto u 175 osób, a obecność przeciwciał tarczycowych (najczęściej aTPO) u 158 osób. U 40 pacjentów jedynym przejawem procesu autoimmunizacyjnego była obecność przeciwciał tarczycowych bądź przysadkowych. Do najczęstszych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym należała pełnoobjawowa pierwotna niedoczynność tarczycy (67 przypadków) z postacią podkliniczną (11), nadczynność tarczycy (17), bielactwo (11) i przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników (10). Rzadziej występowała niedokrwiłość Addison-Biermera (8 przypadków), cukrzyca typu I (7), łysienie plackowate (3), małopłytkowość (3), choroba trzewna (2) i choroba Addisona (2). W pojedynczych przypadkach odnotowano niedoczynność przytarczyc, przewlekłe zapalenie wątroby, zespół Sjögrena, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego i hipoplazję szpiku.

U 22 osób wykryto obecność przeciwciał przysadkowych (34%), skierowanych przeciwko autoantygenu o ciężarze cząsteczkowym 49 kDa (odpowiadającemu analizie neuronowej) i przeciwko autoantygenu o ciężarze cząsteczkowym 36-kDa (dotychczas nie zidentyfikowanemu).

W MRI puste siodło znaleziono u 5 osób, częściowo puste siodło u 13 osób, a powiększenie przysadki u 4 młodocianych pacjentek, o niedługim okresie trwania choroby. W sumie, nieprawidłowości w MRI wykryto w 71% badanych przypadków.

Podsumowanie: WNKN z cechami autoimmunizacji wykryto u 175 osób = w 69% przypadków (dla porównania, w chorobie Addisona – 70–85 %). O skali tego zjawiska świadczą obserwacje kliniczne: w 1998 r opublikowaliśmy w *Clinical Endocrinology* doniesienie o 25 przypadkach WNKN skojarzonej z różnymi zaburzeniami autoimmunizacyjnymi, w 2003 r, w *Autoimmunity* – doniesienie o 111 przypadkach, a obecnie liczba ta wynosi 175. Jest prawdopodobne, że w dalszej obserwacji cechy autoimmunizacji pojawią się w szeregu dalszych obserwowanych przez nas przypadków tzw idiopatycznej, izolowanej WNKN.

Piśmiennictwo

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*, 2003, 361, 1881–1893.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F i in. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr. Rev.* 2002, 23, 327–364.
3. Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W et al. Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases. *Clin Endocrinol*, 1998, 49, 779–783.
4. Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. *Autoimmunity*, 2003, 36, 155–159.

5. Bensing S, Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B et al. Autoantibodies against pituitary proteins in patients with adrenocorticotropin-deficiency. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35, 126-132.

Podkliniczna niedoczynność kory nadnerczy a zespół przewlekłego zmęczenia

Lucyna Papierska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Zespół przewlekłego zmęczenia – (chronic fatigue syndrome - CFS) - jest zespołem objawów chorobowych, który dotychczas nie ma jednoznacznie ustalonej etiopatogenezy ani sposobu leczenia. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, i można je postawić, gdy u osoby nie mającej dotychczas dolegliwości występuje przedłużające się ponad 6 miesięcy niewyjaśnione zmęczenia. Nie jest ono związane z przymusowym, na skutek innych chorób, unieruchomieniem w łóżku, ani długotrwałym wysiłkiem, ma ściśle określony początek i powoduje zmniejszenie dziennej aktywności ruchowej o ponad 50%. (1, 2)

Do rozpoznania CFS upoważnia wykluczenie innych przyczyn zmęczenia, między innymi niedoczynności kory nadnerczy, której pierwsze objawy mogą być identyczne z opisanymi powyżej. (3) Chorzy, szczególnie ci z wtórną niedoczynnością kory nadnerczy, zanim wystąpią nasilone i ewidentne objawy choroby, latami skarżą się na gorszą tolerancję wysiłku czy uczucie przewlekłego zmęczenia. Rozlane bóle mięśniowe i stawowe i nasilenie objawów po znacznym wysiłku fizycznym występują tak w niedomodze nadnerczowej jak i w zespole przewlekłego zmęczenia.

Tak więc, na wstępnym etapie diagnostyki różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia należy, obok rutynowych badań czynności nerek (niewydolność?) i wątroby (marskość?), morfologii krwi (anemia?), stężenia TSH (niedoczynność tarczycy?), wykluczenia przewlekłej infekcji, należy wykonać także przynajmniej oznaczenie stężenia kortyzolu i ACTH w godzinach porannych oraz krótki test stymulacji Synacthenem, a w miarę możliwości również dobową zbiórkę moczu z oznaczeniem dobowego wydalania wolnego kortyzolu lub 17OHCS. W wypadkach wątpliwych rozstrzygające znaczenie dla postawienia rozpoznania może mieć trudniejszy i mniej bezpieczny, ale najbardziej specyficzny i czuły test hipoglikemii poadrenalnej. Dla wszystkich testów stymulacyjnych za kryterium prawidłowej odpowiedzi nadnerczy przyjmuje się przekroczenie granicy stężenia kortyzolu w surowicy 18 mg%. (4)

Istnieją dwie grupy ludzi „silnie podejrzanych” o subkliniczną niedoczynność kory nadnerczy. Są to po pierwsze wspomniani już wyżej pacjenci z objawami zespołu przewlekłego zmęczenia, a po drugie bezobjawowi pacjenci z zespołami wielogruzołowymi, u których nie występuje jeszcze pełnoobjawowa choroba, ale stwierdza się wysokie miano przeciwciał przeciwnadnerczowych (5). U osób tych występuje często podwyższone stężenie reniny, a obniżone aldosteronu, a także upośledzona odpowiedź nadnerczy na niskie dawki 1-24ACTH (6). Wydaje się, że przewlekłe leczenie tych „bezobjawowych chorych” nie jest konieczne,

stanowią oni natomiast grupę u której podczas każdej innej ostrej choroby może rozwinąć się pełnoobjawowa niedoczynność kory nadnerczy. Ważna jest więc ich edukacja, tak aby potrafili rozpoznać objawy choroby nadnerczy czy nawet zagrażającego przełomu (5).

Czy u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia również występuje upośledzenie czynności osi podwzgórze – przysadka - nadnercza?

Pierwszym badaniem łączącym zespół przewlekłego zmęczenia z zaburzeniami czynności nadnerczy było badanie Poteliakhoffa z 1981 roku, w którym wykazano niższe poranne stężenie kortyzolu w surowicy chorych z CFS. Kolejne badania przynosiły jednak niejednoznaczne wyniki dotyczące stężeń kortyzolu w surowicy i ślinie (7). Praca, w której zbadano największą liczbę chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia (121 osób) potwierdziła obniżone dobowe wydzielanie kortyzolu z moczem.(8) Nie stwierdzano różnic w stężeniach kortyzolu w godzinach popołudniowych i wieczornych.

W badaniach dynamicznych osi podwzgórzowo - przysadkowo - nadnerczowej większość badaczy wykazała upośledzoną odpowiedź na CRF (w niektórych badaniach niedostateczny wzrost ACTH, w niektórych również kortyzolu) (7). W klasycznym teście z 250 mg Synacthenu chorzy z zespołem przewlekłego zmęczenia mają zmniejszoną rezerwę nadnerczową w porównaniu z kontrolą, natomiast test z zastosowaniem dawek niższych, wykazał nadwrażliwość ich nadnerczy na ACTH (9). Wyniki dotyczące testu hipoglikemii poadrenalnej nie są jednoznaczne.

Istnieją dowody na zwiększoną wrażliwość podwzgórza i przysadki na hamowanie glukokortykoidami w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego u chorych z CFS. Są to zmiany analogiczne ze stwierdzanymi w warunkach przewlekłego stresu lub choroby (10). W niektórych badaniach nad czynnością nadnerczy w CFS oceniano również wydzielanie androgenów nadnerczowych, stwierdzając obniżone stężenie DHEA i DHEAS, oraz upośledzoną odpowiedź „androgenną” w teście z 1-24ACTH (7).

Opisano dotychczas dwie próby leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia substytucyjnymi dawkami Hydrokortyzonu. McKenzie podawał chorym 20-30 mg leku rano, a 5 mg po południu. Nie uzyskał znamiennego zmniejszenia objawów zespołu, natomiast stwierdził, że aż u 36% pacjentów leczenie wywołało wtórną niedoczynność kory nadnerczy! (11). Znacznie mniejsze dawki Hydrokortyzonu (5 – 10 mg dziennie), zastosowane w innym badaniu, pozwoliły na uzyskanie znamiennej poprawy samopoczucia i aktywności pacjentów w porównaniu do grupy placebo. Co trzeci leczony pacjent wrócił do aktywności ruchowej właściwej dla jego wieku. Stosowana dawka Hydrokortyzonu nie spowodowała supresji nadnerczy, a u chorych, którzy zareagowali na leczenie stwierdzono po jego ukończeniu normalizację zaburzonej uprzednio czynności osi podwzgórzowo – przysadkowo –nadnerczowej (13). W literaturze opisano też pojedyncze, udane, choć dotyczące nielicznych grup pacjentów, próby leczenia CFS dehydroepiandrosteronem lub fludrokortyzonem (7).

Podsumowanie

Przedstawione badania, a szczególnie te wykazujące korzystne efekty leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia małymi dawkami Hydrokortyzonu potwier-

dają znaczenie zaburzeń osi podwzgórze – przysadka – nadnercza w etiopatogenezie CFS. Jest to jednak zespół o złożonej etiologii i nie wolno traktować go po prostu jako subklinicznej niedoczynności kory nadnerczy. Należy również bardzo ostrożnie włączać leczenie Hydrokortyzonem, ponieważ jego nieuzasadnione stosowanie w zbyt dużych dawkach, może doprowadzić do rozwoju wtórnej, jatrogennej niedoczynności kory nadnerczy.

Piśmiennictwo

1. <http://www.synapsis.pl>
2. Marek Nowaczenco Leczenie Zespołu Przewlekłego Zmęczenia Terapia 2000; 1:303
3. Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency Lancet 2003; 361: 1881-93
4. Stewart P.M. Glucocorticoid deficiency w: Williams Textbook of Endocrinology 2003 s.525-532
5. Betterle C, Mantero F. i wsp. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. Endocr Rev 2002; 23(3): 327-64
6. Giordano R. i wsp. Adrenal Sensitivity to Adrenocorticotropin 1-24 Is Reduced in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndrome. JCEM 2004; 89: 675-680
7. Cleare AJ The Neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome Endocr Rev 2003; 24(2): 236-52
8. Cleare AJ I wsp. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome Am J Psychiatry 2001; 158: 641-643
9. Demitrack M I wsp. Evidence for Impaired Activation of the Hypothalamic – Pituitary adrenal Axis in Patients with Chronic Fatigue Syndrome JCEM 1991; 73: 1224-34
10. Gaab J I wsp. The Low Dose Dexamethasone Suppression Test in chronic Fatigue Syndrome an Health. Psychosom Med 2002; 64: 311-318
11. McKenzie I wsp. Low-dose Hydrocortisone for treatment of chronic Fatigue Syndrome: a randomized crossover trial JAMA 1998; 280: 1061-66
12. Cleare AJ I wsp. Low-dose Hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial Lancet 1999; 353: 455-458
13. Cleare AJ I wsp. Hypothalamo – pituitary – adrenal axis function in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy JCEM 2001; 86: 3545-3554

SESJA V

Podkliniczna nadczynność kory nadnerczy a incydentaloma

Anna A. Kasperlik-Zaluska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Podkliniczna postać może występować we wczesnej fazie różnego typu nadczynności, ale najczęściej kojarzy się ją z przypadkowo wykrytymi guzami kory nadnerczy (incydentaloma). Po raz pierwszy nazwy tej użyli Martin Reincke i wsp. w 1992 r. w Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, mówiąc o przedklinicznym zespole Cushinga, właśnie w odniesieniu do guzów typu incydentaloma.

Ogólne spostrzeżenia wskazują, że 80–85% incydentaloma, to guzy nieczynne hormonalnie. Częstość podklinicznej nadczynności wzrasta wraz z wielkością guza.

Ok. 10% guzów nieczynnych hormonalnie rozwija podkliniczną nadczynność w okresie 2 do 10 lat obserwacji. Obraz kliniczny kształtuje się odpowiednio do tego, która grupa hormonalna dominuje w profilu sterydowym. Podkliniczna nadczynność kory nadnerczy najczęściej pojawia się w przebiegu nadmiaru kortyzolu (5-8 % przypadków). Podkliniczny nadmiar mineralokortykoidów zdarza się w 1-5% przypadków. Podklinicznie przebiegający nadmiar androgenów obserwowaliśmy w 1% przypadków.

Podkliniczny zespół Cushinga (pre-Cushing syndrome) zależy często od zaburzeń rytmu dobowego sekrecji kortyzolu, z niedostatecznym obniżaniem się jego poziomu w godzinach wieczornych. Może też być związany ze stałe albo tylko okresowo, nieznacznie wzmożonym wydzielaniem kortyzolu. W obrazie klinicznym można odnotować dyskretne objawy kliniczne, z towarzyszącymi im zaburzeniami hormonalnymi, a w części przypadków nie stwierdza się żadnych zmian klinicznych a jedynie szereg zaburzeń hormonalnych. Specyficzną podgrupę stanowią pacjenci bez żadnych objawów klinicznych i bez nieprawidłowości w badaniach hormonalnych, u których po usunięciu operacyjnym guza występuje wtórna niedoczynność kory pozostałego nadnercza w wyniku śladowej, podklinicznej hiperkortyzolemii w okresie przedoperacyjnym. O podklinicznym zespole Cushinga u pacjenta z incydentaloma nadnercza należy myśleć w wypadku narastających od niedawna objawów spotykanych w hiperkortyzolemii, jak otyłość, nadciśnienie, cukrzyca. Zwracamy też uwagę na poduszki tłuszczowe w dołkach nadobojczykowych oraz rozszerzenia naczyń i zmianę zarysu twarzy, jako na wczesne objawy hiperkortyzolemii. Do zaburzeń metabolicznych należy obniżona tolerancja glukozy, hiperlipidemia, wczesna osteoporoza, nieadekwatna do wieku.

W badaniach hormonalnych stwierdza się dość często graniczne wartości kortyzolu we krwi i i jego metabolitów w moczu dobowym, obniżenie poziomu ACTH w osoczu, upośledzone hamowanie sekrecji kortyzolu deksametazonem oraz brak odpowiedzi ACTH w teście z CRH. W celach przesiewowych wykonuje się zwykle tzw. krótki test hamowania deksametazonem w dawce 1 mg, podanej o godz. 22.00 z kontrolą poziomu kortyzolu następnego dnia rano; oznaczenie poziomu kortyzolu rano w dniu wykonywania testu pozwala na obiektywne porównanie uzyskanej wartości, z wartością wyjściową. Za prawidłową odpowiedź przyjmuje się stężenie kortyzolu po deksametazonie rzędu 2,5 µg/dl, albo poniżej; część klinicystów za wystarczający uważa spadek poziomu kortyzolu do dolnej granicy normy danej metody.

Guzy przejawiające nieco wzmożoną czynność hormonalną mają zwykle powyżej 3.0 cm średnicy, a w kolejnych badaniach obrazowych część z nich powiększa się stopniowo.

Ze względu na konsekwencje nadciśnienia i zaburzeń metabolicznych uważa się, że podkliniczny zespół Cushinga stanowi wskazanie endokrynologiczne do leczenia chirurgicznego. Zwykle zabieg ten jest wykonywany laparoskopowo, ale w wypadku równoczesnych zagrożeń onkologicznych – z cięcia klasycznego. Obowiązuje osłona zabiegu hydrokortyzonem, stosowanym parenteralnie. Celem oceny czynności pozostałej tkanki kory nadnercza, w kilka dni po operacji, oznacza się poziom kortyzolu we krwi rano, po 24 godzinach przerwy w stosowaniu hydrokortyzonu. W razie oznaczeń 17-

OHCS lub kortyzolu w moczu, należy zalecić zbieranie moczu w 3. dobie bez hydrokortyzonu. Osłonę substytucyjną może stanowić deksametazon w dawce 0.25 mg, podawanej 2 razy dziennie. Prawdziwy dylemat powstaje w przypadkach obustronnych guzów nadnerczy, ponieważ należy wytypować guz do usunięcia (ewentualnie – w pierwszej kolejności). Doświadczenie uczy, że należy wybrać do usunięcia guz o większych rozmiarach albo guz szybciej rosnący, albo guz o zdecydowanie wyższej gęstości.

W leczeniu pooperacyjnym stosuje się hydrokortyzon w stopniowo redukowanych dawkach. Przez kilka miesięcy po odstawieniu hydrokortyzonu stosuje się ten lek doraźnie, w sytuacjach stresowych. W razie hipotensji ortostatycznej, do leczenia substytucyjnego wprowadza się przejściowo Cortineff. Może też zachodzić potrzeba przejściowego zastosowania dehydroepiandrosteronu (Biosteron). W kontroli obrazowej zaleca się usg jamy brzusznej po ok. 3 miesiącach od czasu operacji, a następnie po roku, natomiast tomografię komputerową – tylko w razie konieczności.

W materiale Kliniki Endokrynologii CMKP liczącym 1111 pacjentów z incydentaloma nadnerczy obserwowaliśmy 72 przypadki podklinicznego zespołu Cushinga, co stanowi 6.5%. Do objawów maskujących należały wieloletnie wywiady niewielkich zmian somatycznych, otyłość rodzinna i współistniejące inne choroby, jak np. nadczynność tarczycy. W rozpoznaniu mikroskopowym najczęściej najczęściej stwierdzano obraz gruczolaka albo rozrostu guzkowego kory nadnerczy. Jedynie w przypadkach manifestujących się wyłącznie pooperacyjną wtórną niedoczynnością kory nadnerczy odnotowano myelolipoma, torbiel prostą, raka i nerwiakozwojaka. Do wznowy guza doszło w 1 przypadku zdiagnozowanym histopatologicznie jako gruczolak, a w istocie było to rak oraz w 2 przypadkach rozrostu guzkowego kory nadnerczy, w przeciągu 2–3 lat obserwacji.

Podkliniczny hiperaldosteronizm charakteryzuje się zwykle nadciśnieniem tętniczym i skłonnością do łatwego występowania hipokalemii, chociaż opisano też przypadki z normokalemii. Gęstość guza jest zwykle niska. Typowe wyniki badań hormonalnych to zwiększona zawartość aldosteronu w moczu dobowym, poziom aldosteronu w osoczu >20 ng/dl, wskaźnik aldosteron/ARO >20, brak odpowiedzi aldosteronu i aktywności reninowej osocza w próbach stymulacyjnych i aldosteronu w próbie z kaptoprylem. Zaleca się leczenie operacyjne, zwykle laparoskopowe, jeżeli nie ma przeciwwskazań onkologicznych. Po leczeniu chirurgicznym złagodzenie nadciśnienia obserwowano w 99% przypadków, a całkowite ustąpienie nadciśnienia – w 33%.

W materiale naszej kliniki odnotowaliśmy 10 przypadków podklinicznego hiperaldosteronizmu = 1% spośród 1111 pacjentów. W tej liczbie było 6 przypadków gruczolaka, 3 przypadki raka i 1 przypadek rozrostu guzkowego.

Podkliniczny nadmiar androgenów może się przejawiać zaburzeniami cyklu miesięcznego bądź wtórnym brakiem miesiączki oraz niewielkim hirsutyzmem. Do czynników maskujących należy zespół PCO i nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy. W badaniach hormonalnych stwierdza się podwyższony poziom androstendionu i DHEA-S we krwi, zwiększone wydalanie 17-KS w moczu dobowym i brak hamowania androgenów deksametazonem. Konieczne jest leczenie chirurgiczne, nie laparoskopowe, ze wskazań onkolo-

gicznych. Specyficzne badania immunocytochemiczne mają służyć różnicowaniu raka i gruczolaka nadnercza. Do rutyny należy pooperacyjna kontrola obrazowa jamy brzusznej i płuc. W razie wykrycia raka należy wdrożyć leczenie mitotanem, a w przypadkach inwazji regionalnej lub przerzutowej, także chemioterapię.

W materiale Kliniki Endokrynologii CMKP zarejestrowaliśmy 11 przypadków podklinicznego nadmiaru androgenów, czyli 1% wśród 1111 przypadków. W 6 przypadkach był to rak nadnercza, a w pięciu – gruczolak. Niewielką ekspresję kliniczną, nawet znacznego nadmiaru androgenów (17 KS do 495 mg/d), można było tłumaczyć obniżoną wrażliwością receptora androgenów oraz wysoką pulą DHEA-S bądź androgenów typu płodowego, a więc związków typu androgenowego, nie wykazujących działania wirylizującego.

Piśmiennictwo

1. Aron DC. Adrenal incidentalomas and glucocorticoid autonomy. *Clin Endocrinol*, 1998, 49, 157–158.
2. Kasperlik-Zaluska AA, Rosłonowska E, Słowińska-Szrednicka et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol*, 1997, 46, 29–37.
3. Reincke M, Nieke J, Krestin GP et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 826–832.
4. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab Clin North America*, 2000, 29, 43–56.
5. Young WF, Jr. Adrenal incidentaloma MTP, ENDO 2004, New Orleans, 7–15.

Podkliniczna nadczynność przytarczyc a osteoporoza

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Klasycznie opisana przez Albrighta jako *osteitis fibrosa cystica* i nawrotowa kamica nerkowa, pierwotna nadczynność przytarczyc przez wiele lat uznawana była za chorobę niezwykle rzadką [1,2]. Jednak wprowadzenie i upowszechnienie w latach siedemdziesiątych XX wieku metod zautomatyzowanego oznaczania stężenia wapnia w surowicy, a w latach dziewięćdziesiątych wiarygodnych metod oznaczania całej cząsteczki parathormonu (PTH-intact) spowodowało znaczący wzrost częstości rozpoznawania pierwotnej nadczynności przytarczyc u osób bez klasycznych objawów choroby [3–5].

Obecnie badania amerykańskie szacują częstość występowania pierwotnej nadczynności przytarczyc od 25 – 28 przypadków/100 000 osób/rok w ogólnej populacji do 190 przypadków/100 000 osób/rok w grupie białych kobiet po menopauzie, co koresponduje z ryzykiem populacyjnym 1 – 4 przypadków/1000 osób, trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [6–8]. Jednocześnie, nawet do 80% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc stanowią pacjenci bez żadnych objawów, lub z szeroko rozpowszechnionymi, niespecyficznymi dolegliwościami, jak zespoły nerwicowe, nadciśnienie tętnicze czy bóle krzyża [4,8–9]. Podstawą rozpoznania pierwotnej nadczynności przytarczyc stają się więc

najczęściej wyniki badań biochemicznych: w większości przypadków niewielka, często niestała hiperkalcemia współistniejąca z równie niewielkim wzrostem stężenia parathormonu [9].

Uważa się, że jedynie u 30 – 40% pacjentów z subkliniczną nadczynnością przytarczyc w miarę upływu czasu dochodzi do rozwoju klasycznych objawów choroby. Długotrwałe obserwacje chorych z subkliniczną nadczynnością przytarczyc wskazują jednak, nawet u tych chorych wieloletni nadmiar PTH i związane z nim nasilenie resorpcji kostnej prowadzi do przyspieszenia utraty masy kostnej i wzrostu ryzyka złamań kości [10]. Współczesne badania densytometryczne, wykorzystujące technikę dwufotonowej absorpcjometrii i oceniające gęstość mineralną kości w różnych miejscach szkieletu, wskazują na odmienny wpływ nadmiaru PTH na kość zbitą (korową) i gąbczastą: w obrębie kości korowej nadmiar PTH wykazuje przede wszystkim działanie kataboliczne, podczas gdy w kości gąbczastej może uwidocznić się też jego działanie anaboliczne [11-13]. Zmianom opisywanym w badaniach densytometrycznych odpowiadają obserwacje obrazu histomorfometrycznych biopłatów kości uzyskanych od chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc [14-19]. Stwierdza się tu cechy drastycznego przyspieszenia obrotu metabolicznego kości, z wyraźniejszym wszelako nasileniem aktywności resorpcyjnej, szczególnie w obrębie kości korowej. Objętość kości gąbczastej pozostaje natomiast często prawidłowa, a nawet zwiększona, zaś mikroarchitektura usieciowania przestrzennego beleczek kostnych – zachowana. Ponadto, od obrazu histomorfometrycznego aktywnej osteoporozy np. typu pomenopauzalego, nadczynność przytarczyc różni się współwystępowaniem w obrębie kości gąbczastej obszarów wzmoczonego kościotworzenia, często wręcz osteosklerotycznych [20-22]. To właśnie postępująca destrukcja kości korowej, początkowo możliwa do stwierdzenia jedynie szczegółowymi badaniami densytometrycznymi, prowadzi w konsekwencji do rozwoju „klasycznych” objawów kostnych nadczynności przytarczyc: resorpcji podokostnowej, śródokostnowej, niszczenia guzowatości paznokciowych i powstawania torbieli kostnych.

Wy tłumaczenie dla opisanych zjawisk stanowi często zapomniany fakt, że parathormon w fizjologicznym zakresie stężeń stymuluje w równym stopniu aktywność kościotwórczą osteoblastów, jak i kościogubną osteoklastów. Nadmierna sekrecja PTH patologicznie nasila obrót metaboliczny kości, prowadząc jednak do znacznie bardziej nasilonej osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej, z uwalnianiem dużych ilości zjonizowanego Ca^{++} do płynu zewnątrzkomórkowego. Należy jednak podkreślić, że aktywność kościotwórcza osteoblastów również utrzymuje się wybitnie wzmocniona, co decyduje o opisanych powyżej subtelnych odrębnościach zachowania się jednostek remodelingu kostnego w obrębie kości korowej i gąbczastej [22]. Anaboliczne działanie fizjologicznych, podawanych pulsacyjnie dawek parathormonu znajduje obecnie zastosowanie w leczeniu zaawansowanej osteoporozy, zaś granicznie podwyższone stężenia PTH w bardzo wczesnym okresie rozwoju pierwotnej nadczynności przytarczyc powodują paradoksalny wzrost gęstości mineralnej w okolicach szkieletu o przewodzie kości gąbczastej (np. trzony kręgowy).

Powyższe obserwacje dały przesłanki twierdzeniom o „względnie oszczędzającym” wpływie subklinicznej pierwotnej nadczynności przytarczyc na postęp osteopo-

rozy pomenopauzalnej, charakteryzującej się przeciwieście pierwotnie dominującym ubytkiem masy kości beleczkowej. Jednak wyodrębnienie przez Silverberga i wsp. grupy pacjentek, których jedyną manifestacją kliniczną choroby stanowiła osteopenia w obrębie trzonów kręgowych [23] położyły kres tym spekulacjom.

Niezależnie od szczegółowych rozważań na temat zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc, utrzymująca się przez wiele lat choroby dysproporcja pomiędzy ilością kości tworzonej i resorbowanej powodować będzie postępujący ubytek masy kostnej, manifestujący się radiologicznie i densytometrycznie identycznie z osteoporozą, zaś możliwe niższe wartości BMD w obwodowych odcinkach szkieletu, o przewodzie kości zbitej – w porównaniu z BMD trzonów kręgowych nie stanowią wiarygodnego kryterium diagnostycznego. Wraz z ubytkiem masy kostnej zwiększa się ryzyko złamań. W przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc wykazano prawie dwukrotny wzrost ryzyka (RR 1.8, 95% CI 1.3 – 2.3) wszystkich złamań, a znacznie większy trzonów kręgowych (RR 3.5, 95% CI 1.3 – 9.7), podudzia (RR 2.3, 1.2 – 4.3) i przedramienia (RR 4.0, 1.5 – 10.6), zaznaczający się już na 10 lat przed operacją [10].

U chorych z subkliniczną pierwotną nadczynnością przytarczyc densytometryczna ocena gęstości mineralnej kości traktowana jest jako obiektywnym parametrem aktywności choroby oraz jej klinicznego zaawansowania i często przesądza o decyzjach terapeutycznych.

W trakcie dwóch konferencji uzgodnień, które odbyły się pod auspicjami NIH, ustalono ściśle wskazania do leczenia operacyjnego bezobjawowej nadczynności przytarczyc [24,25]. Wśród wskazań bezwzględnych wymienia się obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) spełniające kryteria WHO rozpoznania osteoporozy, t.j. T_{score} poniżej – 2.5 SD w dowolnej lokalizacji: kręgosłupie lędźwiowym, biodrze lub kości promieniowej. Świadczy to o znaczeniu, jakie przypisywane jest w krajach rozwiniętych pierwotnej nadczynności przytarczyc jako chorobie przyspieszającej naturalny proces osteoporotyczny i stanowiącej jeden z najważniejszych czynników ryzyka złamań.

Badając 2116 kolejnych pacjentów zgłaszających się do Pracowni Densytometrycznej Kliniki Endokrynologii CMKP w Warszawie, wśród 226 osób ze znacząco obniżoną gęstością mineralną kości ($Z_{score} < -1.5$ SD) pierwotną nadczynność przytarczyc rozpoznaliśmy u 28 (12.4%). W grupie tej kliniczne objawy pierwotnej nadczynności przytarczyc stwierdzono jedynie u 11 pacjentów: u ośmiu osób - kamicy moczowej, oraz u pięciu – zmiany kostne odpowiadające *osteitis fibrosa cystica*. Wykazana przez nas po raz pierwszy znaczna częstość pierwotnej nadczynności przytarczyc – 12.4% wśród osób z wyjściowo stwierdzoną niską masą kostną, wielokrotnie przewyższa populacyjne prawdopodobieństwo choroby i wskazuje na ważną rolę densytometrii układu kostnego w rozpoznawaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc [26].

Leczenie

Skuteczne leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc powinno owocować normalizacją stężenia wapnia i PTH w surowicy oraz powrotem funkcjonalnej zależności (ujemnego sprzężenia zwrotnego) pomiędzy tymi substancjami. W konsekwencji normalizowania się obrotu metabolicznego tkanki kostnej

powinno dochodzić do stabilizacji, lub nawet wzrostu masy kostnej, oraz regeneracji obszarów szczególnie uszkodzonych (torbieli, resorpcji podokostnowej). W piśmiennictwie istnieją jednak jedynie pojedyncze informacje na temat stopnia odwracalności destrukcji tkanki kostnej, do której dochodzi w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc. Pierwotne opisy dramatycznej poprawy obrazu radiologicznego układu szkieletowego chorych z ciężkim *osteitis fibrosa cystica*, skutecznie operowanych z powodu pierwotnej nadczynności przytarczyc, nie muszą dotyczyć współczesnych pacjentów z nadczynnością przytarczyc, u których zaawansowanie ubytku masy kostnej jest z reguły znacznie bardziej subtelne i możliwe do wykrycia dopiero metodami densytometrycznymi czy biopsją kości. Współczesne badania, potwierdzające powrót wartości BMD do średnich dla płci i wieku w okresie 2–4 lat po paratyroidemii dotyczą głównie pacjentów z subkliniczną nadczynnością przytarczyc i względnie niewielkim przedoperacyjnym ubytkiem masy kostnej [27-32].

Wpływ normalizacji stężenia PTH w wyniku skutecznego leczenia operacyjnego pierwotnej nadczynności przytarczyc na układ kostny ocenialiśmy u 32 pacjentów (w średnim wieku 54 ± 8 lata), w tym 9 mężczyzn, 6 kobiet przed menopauzą i 17 kobiet po menopauzie (żadna z nich nie stosowała hormonalnego leczenia zastępczego), z rozpoznaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc ustalonym w oparciu o wykazanie podwyższonych stężeń wapnia i PTH-intact w surowicy. U wszystkich chorych stwierdzono wskazania do leczenia operacyjnego w oparciu o kryteria NIH. Dwa lata po skutecznej paratyroidemii, gęstość mineralna kości trzonów kręgowych lędźwiowych, okolicy szkieletu z dominacją kości gąbczastej, uległa znamiennej zmianie wzrosła średnio o $13.1 \pm 2.4\%$ w porównaniu do wartości *W* obrębie szyjki kości udowej, zawierającej znacznie więcej kości zbitiej niż trzony kręgowe, stwierdzono wzrost gęstości mineralnej kości po paratyroidemii o $11.8 \pm 0.8\%$, a w dalszym odcinku kości promieniowej, zawierającej najwięcej kości korowej z badanych elementów szkieletu, o $6.2 \pm 0.9\%$ po 24 miesiącach. Bardziej spektakularne wyniki leczenia, niż opisywane w istniejącym piśmiennictwie wydają się przede wszystkim zależeć od znacznie większego nasilenia ubytku masy kostnej u badanej przez nas chorych. U wszystkich badanych ubytek masy kostnej przekraczał -2.0 SD w stosunku do płci i wieku, a u 37.5% stwierdzano „klasyczne” objawy kostne *osteitis fibrosa cystica* [33].

W klinicznym spektrum pierwotnej nadczynności przytarczyc coraz ważniejszą pozycję zajmują chorzy, którzy zamiast klasycznej postaci choroby prezentują objawy niecharakterystyczne lub jedynie subtelne zaburzenia metaboliczne, bez ich jawnej manifestacji. Wraz z wydłużaniem się przewidywanej długości życia, nawet kilkunastoletnie obserwacje mogą nie ujawnić bardzo powolnego postępu choroby lub wpływu na funkcjonowanie różnych narządów [34,35]. Szczególnie układ kostny jest narażony na wieloletnie skutki nadmiernej sekrecji PTH. Prowadzone w ostatniej dekadzie intensywne badania gęstości mineralnej kości, metabolizmu kostnego, oraz ryzyka złamań u operowanych i nie operowanych chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc dostarczają przekonujących dowodów na potwierdzenie tej tezy.

Wnioski:

- Niska gęstość mineralna kości jest istotnym wskaźnikiem istnienia pierwotnej nadczynności przytarczyc
- Normalizacja stężeń PTH w wyniku skutecznego leczenia operacyjnego pierwotnej nadczynności przytarczyc powoduje istotny wzrost gęstości mineralnej kości.

Piśmiennictwo

1. Wilder R. 1929 Hyperparathyroidism: tumor of the parathyroid glands associated with osteitis fibrosa. *Endocrinology* 13: 231-244
2. Albright F, Reifenstein EC. 1948 The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins.
3. Boonstra CE, Jackson CE. 1971 Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol.* 55:523-526
4. Mundv GR, Cove DH, Fisker R. 1980 Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet.* 1:1317-1320.
5. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. 1997 Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery.* 121(3): 287-294.
6. Melton 3rd LJ. 1991 Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 6 [Suppl 2]:S25-30; Discussion: S31-32.
7. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. 1980 Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and economic impact in a community. *N.Engl.J.Med.* 302:198-193
8. Scholz DA, Purnell DC. 1981 Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 56:473-478.
9. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW. 1991 Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 6[Suppl 2]: S85-89; discussion S121-124.
10. Koshla S, Melton LJ III, Wermers RA i wsp. 1999 Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J.Bone Miner.Res.* 14: 1700-1707
11. Dalen N, Hjert B. 1974 Bone mineral content in patients with primary hyperparathyroidism without radiological evidence of skeletal changes. *Acta Endocrinol (Copenh).* 75:297-304.
12. Guo CY, Thomas WEG, Al-Dehaimi AW, Assiri AMA, Eastell R. 1996 Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:3487-3491.
13. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L i wsp. 1989 Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J.Bone Miner.Res.* 4:283-291
14. Mosekilde L, Melsen F. 1978 A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Med Scand.* 204:97-102.
15. Dellinger G. 1987 Bone morphology in primary hyperparathyroidism: a qualitative and quantitative study of 391 cases. *Appl Pathol.* 55:147-159.
16. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. 1986 Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone.* 7: 213-221.
17. Minisola S, Rosso R, Romagnoli E, et al. 1993 Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. *Bone Miner.* 20:113-123.
18. Christiansen P, Steiniche T, Vesterby A, Mosekilde L, Hessev I, Melsen F. 1992 Primary hyperparathyroidism: iliac crest trabecular bone volume, structure, remodeling and balance evaluated by histomorphometric methods. *Bone.* 13: 41-49.
19. Hesp R, Tellez M, Davidson L, Elton A, Reeve J. 1987 Trabecular and cortical bone in the radii of women with parathyroid adenoma. *Bone Miner.* 2:301-310.

20. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. 1990 The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 70: 930-938.
21. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, et al. 1992 Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular and strut analysis. *J Bone Miner Res.* 7:913-920.
22. Dempster DW, Parisien M., Silverberg SJ i wsp. 1999 On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84:1562 - 1566
23. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. 1996 Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 81: 4007 - 4012
24. National Institute of Health. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. 1991 *Ann.Intern.Med.* 114: 593 - 597
25. Bilezikian JP, Potts Jr. JT, El-Hajj Fuleihan G et al. 2002 Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 87:5353 - 5361
26. Misiorowski W, Papierska L, Jeske W et al. 2002 Rola densytometrii układu kostnego w rozpoznawaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynologia Pol.* 2002; 53: 533 - 538
27. Kaplan RA, Snyder WH, Stewart A, Pak CY. 1976 Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 42:415-426.
28. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K i wsp. 1999 Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients. A three year follow-up study. *Bone* 25: 589 - 595
29. Abdelhadi M, Nordenström J. 1998 Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 83: 3845 - 3851
30. Silverberg S, Gartenberg F, Jacobs T i wsp. 1994 Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 80:729 - 734
31. Garton M., Martin J, Stewart A i wsp. 1995 Changes in bone mass and metabolism after surgery for primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 42: 493 - 500
32. Elvius M, Lagrelidius A, Nygren A, Alveryd A, Christensson TA, Nordenstrom J. 1995 Seventeen-year follow-up study of bone mass in patients with mild asymptomatic hyperparathyroidism some of whom were operated on. *Eur J Surg.* 161:863-869.
33. Misiorowski W, Papierska L, Stachlewska-Nasfeter E et al. 2002 Gęstość mineralna kości po skutecznym leczeniu chirurgicznym pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynologia Pol.* 2002; 53: 359 - 348
34. Scholz DA, Purnell DC. 1981 Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc.* 56:473-478.
35. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB. 1995 Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:723-728.

Podkliniczna nadczynność tarczycy

Helena Jastrzębska

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Podkliniczna nadczynność tarczycy zwana także subkliniczną lub utajoną jest stan bezobjawowy lub skąpoobjawowy, który charakteryzuje się obniżonym stężeniem TSH w surowicy wobec prawidłowych stężeń wolnej tyroksyny oraz trójiodotyroniny i wyłączone zostały inne przyczyny prowadzące do obniżonego stężenia TSH

takie jak zespół pozataarczycowy u chorych w ciężkimi schorzeniami (euthyroid sic syndrome), wpływ leków: dopaminy, kortykoidów, dobutaminy, niedomoga przysadki, faza cofania się nadczynności tarczycy i pierwszy trymestr ciąży. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest dwukrotne stwierdzenie obniżonego stężenia TSH w odstępach kilku tygodni. Stan podklinicznej nadczynności tarczycy występuje w początkowej fazie chorób prowadzących do objawowej nadczynności tarczycy, w tym w naturalnym przebiegu wola guzowatego zbudowanego z tkanki autonomicznej, w chorobie Gravesa-Basedowa albo w autoimmunologicznym czy podostym zapaleniu tarczycy. Zaliczany jest wówczas do grupy nadczynności endogennych. Może także wynikać ze stosowania ponafizjologicznych dawek hormonów tarczycy, co określa się mianem nadczynności egzogennej.

Częstość występowania

Podkliniczna nadczynność tarczycy dotyczy 3,2% populacji amerykańskiej jeżeli rozpoznaniem obejmie się przypadki obniżonego stężenia TSH poniżej 0,4mU/l. Zastosowanie bardziej rygorystycznego kryterium tj. uwzględnienie tylko przypadków obniżonego stężenia TSH poniżej 0,1mU/l zawęzi tę grupę do 0,7% populacji. Wśród chorych otrzymujących tyroksynę stan podklinicznej nadczynności stwierdza się u 14-21% leczonych.

Objawy i zaburzenia metaboliczne w podklinicznej nadczynności tarczycy

U chorych w wieku powyżej 60 lat z endogenną podkliniczną nadczynnością tarczycy stwierdzono zwiększoną umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wykazano, że podklinicznej nadczynności tarczycy może towarzyszyć:

1. zwiększone ryzyko migotania przedsionków, dotyczące 28% chorych po 60r życia ze stężeniem TSH<0,1mU/l, w porównaniu z istotnie niższą częstością, dotyczącą 11% zdrowych w analogicznej grupie wiekowej, z prawidłowym stężeniem TSH zawartym w przedziale 0,4-5,0mU/l (należy równocześnie zaznaczyć, że w grupie z niepełną supresją TSH czyli stężeniem TSH zawartym w przedziale 0,1-0,4 mU/l ryzyko migotania przedsionków dotyczy 16% badanych i nie różni się istotnie od częstości w grupie zdrowych, wg. *N Engl J Med.* 1994, 331, 249-52),
2. stała tachykardia powyżej 100/min, bez zwolnienia czynności serca w godzinach nocnych, co można uwidocznic zapisem metodą Holtera,
3. skrócenie czasu wyrzutu lewej komory i wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory, przerost mięśnia lewej komory,
4. obniżenie gęstości mineralnej kości wyrażające się np.2% utratą masy kostnej rocznie i zwiększone ryzyko złamań kości u kobiet w wieku pomenopauzalnym,
5. obniżenie stężenia cholesterolu,
6. wzrost aktywności enzymów wątrobowych i mięśniowych,
7. podwyższenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe- SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), czyli białka, którego synteza w wątrobie jest. stymulowana m.in przez hormony tarczycy,
8. osłabienie mięśniowe, pobudzenie psychomotoryczne

U chorych w wieku powyżej 55 lat z endogenną podkliniczną nadczynnością tarczycy, ze stężeniem TSH<0,4mU/l i obecnymi p/ciałami przeciwko peroksydazie tarczycowej stwierdzono podwyższone ryzyko demencji i choroby Alzheimera.

W grupie wymienionych objawów i zaburzeń istotne znaczenie ma zwiększone ryzyko migotania przedsionków i osteoporozy. Związek ten dotyczy jedynie przypadków ze stężeniem TSH<0,1mU/l.

Pomiar stężenia TSH w surowicy jest czułym testem do oceny funkcji tarczycy, ponieważ komórki tyreotropowe przysadki są wrażliwe na bardzo małe wahania stężeń T4 i T3. U szczurów 50% trójiodotyroniny docierającej do receptorów jądrowych w przysadce pochodzi z wewnątrzprzysadkowej konwersji T4 do T3, podczas gdy w innych narządach np. wątrobie i nerkach tylko 20% trójiodotyroniny pochodzi z wewnątrzkomórkowej dejodynacji, a reszta z krążenia. Przez analogię, u człowieka zahamowanie wydzielania TSH na skutek wzrostu stężenia trójiodotyroniny działającej na komórki tyreotropowe przysadki, nie musi być połączone z nadmiarem trójiodotyroniny i tyroksyny w innych docelowych komórkach. Znaczenie ma także okres półtrwania hormonów, wynoszący w przypadku T4-190godz, T3-19godz i TSH- 30min.

Rozpoznanie podklinicznej nadczynności tarczycy

Rozpoznanie podklinicznej nadczynności tarczycy nie jest możliwe w oparciu o badanie kliniczne z uwagi na brak typowych objawów. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obniżonego stężenia TSH, prawidłowych stężeń fT4 i fT3 w surowicy u chorych z pierwotną chorobą tarczycy lub leczonych tyroksyną. Pomocne jest stwierdzenie podwyższonego stężenia SHBG i skrócenia czasu wyrzutu lewej komory. Należy dążyć do ustalenia rozpoznania pierwotnej choroby tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa, wole zbudowane z tkanki autonomicznej, zapalenie tarczycy) wykorzystując badanie ultrasonograficzne i cytologiczne tarczycy, badania izotopowe i ocenę przeciwciał w surowicy. Należy przeprowadzić ponadto diagnostykę różnicową stanów przebiegających z niewykrywalnym TSH oraz prawidłowymi stężeniami fT4 i fT3, do których, jak wspomniano, należą: podkliniczna nadczynność tarczycy, zespoły pozatarczycowe prowadzące zwykle do obniżenia stężenia T3 i następnie obniżenia stężenia T4 i TSH, mogące jednak przebiegać z prawidłowymi, ale niskimi stężeniami T3 i T4 w surowicy i obniżonym stężeniem TSH (uraz, wstrząs, sepsa, nowotwór, gorączka, marskość wątroby, głodzenie), niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego, leczenie supresyjną dawką hormonów tarczycy, stosowanie glukokortykoidów, analogów somatostatyn np. oktreotydu, dopaminomimetyków np. bromokryptyny i L-DOPA, fentolaminy, opiatów i amiodaronu, oraz choroby psychiczne.

Obniżenie sekrecji TSH obserwuje się po podaniu dexamethasonu w dawce co najmniej 0,5mg/d, hydrokortizonu powyżej 100mg/d, dopaminy 1µg/kg/min oraz oktreotydu powyżej 100 µg/d.

Przebieg podklinicznej nadczynności tarczycy (ryc 1)

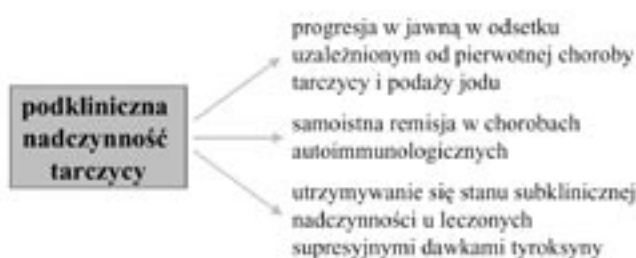
W naturalnym przebiegu podklinicznej nadczynności tarczycy dochodzi albo do progresji w jawną nadczynność w odsetku uzależnionym od pierwotnej choroby tarczycy i podaży jodu albo do remisji samoistnej w chorobach autoimmunologicznych albo do utrzy-

mywania się stanu utajonej nadczynności tarczycy np. u chorych leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny. W przypadkach autoimmunologicznej choroby tarczycy progresja w jawną nadczynność dokonuje się zwykle w ciągu miesięcy. U chorych z guzkową chorobą tarczycy progresja w jawną nadczynność może dokonywać się w ciągu lat. W poporodowym zapaleniu tarczycy stan eutyreozy osiągnąć jest po kilku miesiącach, czasami z przejściową fazą niedoczynności tarczycy. Przyjmuje się, że w przypadkach, w których nie występuje guzkowa choroba tarczycy, samoistnej normalizacji stężenia TSH można spodziewać się w 50% przypadków.

Leczenie podklinicznej nadczynności tarczycy (ryc 2)

Celem leczenia podklinicznej nadczynności tarczycy jest: zapobieganie progresji w jawną nadczynność, oraz prewencja, a u niewielkiego odsetka chorych także przyczynowe leczenie migotania przedsionków i osteoporozy, które mogą być następstwem utajonej nadczynności.

Postępowanie w podklinicznej endogennej nadczynności tarczycy powinno polegać albo na ograniczeniu podaży preparatów jodowych, zastosowaniu β.blokera i kontroli w przypadkach bezobjawowych klinicznie i metabolicznie, albo na leczeniu takim jak objawowej nadczynności tarczycy. Leczenie jak w przypadkach objawowej nadczynności tarczycy zalecane jest zwykle u chorych ze stężeniem TSH<0,1mU/l.



Ryc. 1. Przebieg podklinicznej nadczynności tarczycy



Ryc. 2. Leczenie podklinicznej nadczynności tarczycy

Uzasadnione wydaje się przyjęcie postawy wyczułkowej w sytuacji spodziewanej remisji czyli w chorobie Gravesa-Basedowa i autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy. Wystarczające jest wówczas u chorych bezobjawowych zastosowanie β.blokera i ograniczenie się do kontroli w odstępach kilkumiesięcznych. W grupie chorych z wolem guzowatym, u których nie spodziewamy się samoistnej remisji należy rozważyć radykalne

leczenie (^{131}I lub operacja tarczycy) także w stanach bezobjawowych.

Leczenie jest konieczne niezależnie od rodzaju pierwotnej choroby tarczycy w przypadkach podklinicznej endogennej nadczynności tarczycy przebiegającej z migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, osteoporozą, zaburzeniami płodności, przed planowanym macierzyństwem, przed badaniem z użyciem kontrastu jodowego i przed operacją, przed podaniem amiodaronu oraz u dzieci.

U chorych z egzogenną podkliniczną nadczynnością należy rozważyć redukcję dawki tyroksyny. Zalecenie to nie dotyczy chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których konieczna jest stała supresja TSH.

Piśmiennictwo

1. Sawin CT et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994, 331, (19), 1249-52
2. Kalmijn S et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53, 6, 733-7
3. Biondi B et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-age patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 12, 4701-5
4. Bauer DC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001, 134, 7, 561-8
5. Fatourechi V. Adverse effects of subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2001, 358, 9285, 856-7
6. Biondi B et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.*, 2002, 137, 11, 904-14
7. Surks MI et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 2004, 291, 2, 228-38

Podkliniczna niedoczynność tarczycy

Małgorzata Gietka-Czernel

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Definicja

Podkliniczna, inaczej utajona, niedoczynność tarczycy (PNT) charakteryzuje się skąpyimi objawami klinicznymi lub ich brakiem, podwyższonym stężeniem TSH oraz prawidłowymi stężeniami fT_4 i fT_3 w surowicy.

Częstość

Częstość PNT w ogólnej populacji sięga od 1 do 10% i jest zależna od płci i wieku. W badaniach populacyjnych Whickham i Colorado opartych na obserwacji odpowiednio 2779 i 25 862 osób, PNT stwierdzono u 20 % kobiet po 60 rż i u 15 % mężczyzn powyżej 74 rż. (1,2).

Etiologia

Przyczyny PNT są takie same jak jawnej niedoczynności tarczycy. W 50-80% przypadków stwierdza się chorobę Hashimoto, a w pozostałych wpływ czynników jatrogennych; przebytą operację tarczycy, leczenie radiojodem, terapię solami litu, amiodaronem lub interferonem α . Zaburzenia czynności tarczycy spowodowane wymienionymi farmaceutykami są najczęściej przemijające.

Różnicowanie

PNT należy odróżnić od innych stanów przebiegających z podwyższonym stężeniem TSH, ale nie wynikających z niedomogi gruczołu tarczowego, jakimi są:

- pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (stężenie TSH 5-30 mU/l)
- okres zdrowienia po ciężkich chorobach ogólnoustrojowych (stężenie TSH 5-30 mU/l)
- mutacja receptora TSH lub podjednostki βTSH
- obecność przeciwciał heterofilnych interferujących z oznaczeniami TSH (stężenie TSH 10-500 mU/l)
- stosowanie leków antydotaminergicznych.

Znaczenie kliniczne

Badania amerykańskie (2) wykazały u 15-30% chorych z PNT takie objawy jak: suchość skóry, osłabienie pamięci, spowolnienie psychiczne, osłabienie siły mięśniowej, uczucie zmęczenia, parestezje i nietolerancję zimna. Występowanie powyższych objawów było statystycznie częstsze w stosunku do grupy kontrolnej. W 3 innych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (3, 4, 5) wykazano poprawę kliniczną pod wpływem 6-12 miesięcznego leczenia l-tyroksyną.

W wielu pracach wykazano negatywny wpływ PNT na układ sercowo-naczyniowy, wyrażający się większą częstością miażdżycy tętnic, upośledzoną wazodilatacją, zaburzoną funkcją śródbłonna, nieprawidłową czynnością skurczową i rozkurczową serca oraz upośledzoną adaptacją układu oddechowego do wysiłku (6,7,8). Badanie Rotterdam oraz praca Imaizumi i wsp. (9) wykazały, że PNT jest obok nadciśnienia tętniczego, otyłości, hipercholesterolemii i nikotynizmu, niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Badania japońskie udokumentowały ponadto większą ogólną umieralność mężczyzn z PNT. Znanym faktem jest wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, apolipoproteiny (a) i białka CRP w surowicy oraz obniżenie stężenia frakcji HDL-cholesterolu towarzyszące PNT.

W kilku pracach udokumentowano korzystny wpływ leczenia l-tyroksyną na funkcje poznawcze i nastrój w przypadkach PNT (10).

W 2 publikacjach wykazano również, że niewielka niedoczynność tarczycy u kobiet ciężarnych może być przyczyną gorszego rozwoju psychomotorycznego potomstwa (11, 12). Wydaje się także, że w części przypadków PNT może upośledzać płodność kobiet.

Wobec stosunkowo dużej częstości PNT i nierzadko kontrowersyjnych poglądów odnośnie celowości jej leczenia, zwołano w 2002r w USA Konferencję Uzgodnień, w trakcie której grupa ekspertów z dziedziny tyreologii, kardiologii, chorób wewnętrznych i statystyki oceniła krytycznie publikacje z lat 1995-2002 dotyczące PNT. Stwierdzono, że w dużej mierze nie spełniają one kryteriów medycyny opartej na faktach. Ostateczne wnioski Konferencji Uzgodnień zostały opublikowane w 2004 r (13) i są następujące:

- w przypadkach \uparrow TSH należy ponownie ocenić stężenie TSH i fT_4 po upływie 2-12 tygodni
- po potwierdzeniu PNT leczenie l-tyroksyną jest uzasadnione w przypadkach obecności objawów hipotyreozy, wola, przebytego leczenia ^{131}I lub operacyjnego, podwyższonego stężenia lipidów
- leczenie l-tyroksyną jest zawsze wskazane gdy $\text{TSH} > 10 \text{ mU/l}$
- leczenie l-tyroksyną jest zawsze wskazane u ciężarnych i planujących ciążę

- po włączeniu l-tyroksyny u ciężarnych badanie stężenia TSH należy przeprowadzać co 6-8 tygodni
- u ciężarnych lub planujących ciążę ocena stężenia TSH jest uzasadniona w przypadkach rodzinnego występowania chorób tarczycy, objawów niedoczynności tarczycy lub wola, cukrzycy typu 1 lub innych chorób z autoagresji
- postulowana wcześniej zmiana normy dla TSH jest w chwili obecnej nieuzasadniona.

Piśmiennictwo

1. Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R. et al.: The spectrum of thyroid disease in community: the Wickham survey. Clin Endocrinol 1977; 7: 481-493
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.: The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med. 2000; 160: 526- 534
3. Cooper DS., Halpern R, Wood LC. et al.: L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Ann Intern Med. 1984; 101: 18-24
4. Meier C, Roth CD, Huber G et al.: Clinic and metabolic effects of thyroxine replacement in patients with mild thyroid failure: results from double-blind placebo-controlled study. Proceedings of the 82nd Annual Meeting of Endocrine Society, Toronto, Canada, 2000; 2372: 573
5. Nystrom E, Caidahl K, Fager G et al.: A double-blind cross-over 12-month study of l-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol 1988; 29: 63-76
6. Kahaly GJ.: Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. Thyroid 2004; 10: 665-679
7. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al.: Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2064-2067
8. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al.: Subclinical hypothyroidism is a independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women; the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000; 132: 270-278
9. Imaizumi I, Akahoshi M, Ichimaru S et al.: Risk for Ischemic Heart Disease and All-Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3365-3370
10. Cooper DS.: Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 2001; 345: 260-265
11. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL. Et al.: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol 1999; 50: 149-155
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999; 341: 549-555
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT et al.: Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. JAMA 2004; 291: 228-243

odmianę zespołu metabolicznego i określane jako zespół XX (przez analogię do wcześniejszej nazwy zespołu metabolicznego- zespołu X).

Obecnie istnieje kilka definicji zespołu metabolicznego. Najczęściej stosowane są trzy z nich:

1) Zespół metaboliczny według **NCEP III** (National Cholesterol Evaluation Program Adult Treatment Panel III) z 2001r. rozpoznaje się u osoby spełniającej minimum 3 z podanych kryteriów:

Tab.1 Zespół metaboliczny wg kryteriów NCEP.

	KOBIETY	MĘZCZYŹNI
Glukoza na czczo	≥110 mg/dl (6,1 mmol/l)	
Triglicerydy	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)	
Ciśnienie tętnicze	≥130/85 mmHg	
Cholesterol HDL	<50 mg/dl (1,3 mmol/l)	< 40 mg/dl (1,04 mmol/l)
Obwód talii	≥88 cm	≥102cm

2) Definicja **WHO** (1999r.) podkreśla problem insulinooporności. Zespół metaboliczny rozpoznaje się u osoby spełniającej jedno z następujących kryteriów: insulinooporność lub upośledzenie tolerancji glukozy lub cukrzyca typu 2 i przynajmniej dwa z poniższych: poziom triglicerydów ≥1,7 mmol/l (150 mg/dl), poziom cholesterolu HDL < 0,9 mmol/l (35 mg/dl) u mężczyzn i <1,0 mmol/l (40 mg/dl) u kobiet, nadciśnienie tętnicze >140/90 mmHg, WHR (wskaźnik talia-biodro) >0,9 u mężczyzn i > 0,85 u kobiet i/ lub BMI ≥30 kg/m², mikroalbuminuria lub albuminuria.

3) Najnowsze kryteria zespołu metabolicznego stworzone przez International Diabetes Federation (**IDF**) (2005r.) główny nacisk kładą na występowanie otyłości brzusznej. Aby rozpoznać zespół metaboliczny musi być spełnione kryterium zwiększonego obwodu talii: >94cm u mężczyzn i > 80cm u kobiet (dla populacji europejskiej) i dowolne dwa inne kryteria spośród czterech pozostałych, analogicznych do kryteriów NCEP III, z wyjątkiem poziomu glukozy na czczo, który wynosi >100 mg/dl (5,6 mmol/l).

Zespół policystycznych jajników rozpoznaje się (wg konsensusu z Rotterdamu), gdy spełnione są 2 z 3 kryteriów:

1. Oligomenorrhea lub amenorrhea,
2. Hiperandrogenizacja lub hiperandrogenemia,
3. Obraz jajników drobnotorbielowatych w usg.

Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego i zespołu PCO nie wskazują na istnienie wspólnych zaburzeń. Uważa się jednak, że główną rolę w patogenezie obu zespołów odgrywa wystąpienie insulinooporności. Zespół metaboliczny występuje częściej u mężczyzn i u kobiet po menopauzie, u kobiet z zespołem PCO, co sugeruje udział hormonów płciowych w rozwoju tego zaburzenia. Zespół PCO wiąże się z występowaniem szeregu zaburzeń metabolicznych, otyłości, głównie trzewnej, zwiększoną częstością cukrzycy bądź innych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Prowadzono szereg badań wskazujących na większą częstość chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z zespołem PCO, co jest również znamienne dla osób z zespołem metabolicznym. Zespół metaboliczny związany jest z dużym ryzykiem wystąpienia miażdżycy, jest także stanem zwiększonej gotowości prozakrzepowej i prozapalnej, co obserwuje się również w zespole PCO.

Zespół metaboliczny a PCO

Aleksandra Kruszyńska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Próba znalezienia przyczyny powstawania zespołu metabolicznego (ZM) i zespołu policystycznych jajników (zespołu PCO) prowadzi do wspólnego czynnika patogennego, jakim jest insulinooporność. Zespół PCO wg niektórych badaczy uważany jest za związaną z picią

Zespół metaboliczny, w zależności od przyjętych kryteriów występuje u 20-40% osób w populacjach krajów zachodnich. Zespół PCO u 5-10% kobiet w wieku rozrodczym, zaś otyłość towarzyszy temu zespołowi w 30-75%.

Ze względu na częstość występowania, a także istotny wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wydaje się niezbędne WCZESNE wykrywanie i leczenie zespołu metabolicznego. Rozpoznanie, z zastosowaniem podanych kryteriów jest stosunkowo proste i nie wymaga wykonywania wielu badań dodatkowych. Pewną trudność może stanowić rozpoznanie insulinooporności; najprostszym badaniem jest oznaczenie insuliny i glukozy na czczo i obliczenie odpowiedniego wskaźnika (np. HOMA). Można oznaczać też poziom insuliny podczas doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT). Badaniem najdokładniejszym jest test klamry hiperinsulinowo-euglikemicznej, niedostępny w warunkach rutynowej diagnostyki. W zespole PCO należy ocenić profil lipidowy, ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej i rozważyć wykonanie OGTT lub/i ocenić insulinooporność oraz pozostałe kryteria ZM.

Leczenie zespołu metabolicznego powinno obejmować kontrolę i terapię każdego z rozpoznanych zaburzeń poprzez zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne. W zespole PCO terapia związana jest z oczekiwaniami chorej i jej najbardziej aktualnymi problemami (zmniejszenie androgenizacji, zajście w ciążę), jednak obecność zaburzeń metabolicznych i ich konsekwencji powinna uwzględniać również leczenie zbliżone do terapii ZM. Ostatnie badania wskazują na skuteczność stosowania leków przeciwcukrzycowych (metformina, tiazolidinediony) w leczeniu wszystkich zaburzeń występujących w zespole PCO. Leczenie nefarmakologiczne poprzez zmniejszenie masy ciała wpływa korzystnie na chorych z ZM i zespołem PCO. Udowodniono także, że aktywność fizyczna przynosi znaczne korzyści. Wydaje się, że powinna być ona podejmowana przez min. 30 minut przez większość dni tygodnia. Samym wysiłkiem fizycznym można niekiedy osiągnąć rezultaty porównywalne do działania leków.

Stan przedcukrzycowy – zapobieganie cukrzycy typu 2

Małgorzata Godziejewska-Zawada

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Definicja stanu przedcukrzycowego

Stan przedcukrzycowy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz American Diabetes Society (ADA) z 2005 to:

- nieprawidłowa tolerancja glukozy, gdy stężenie glukozy w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą mieści się w granicach 140-199 mg/dl oraz
- nieprawidłowa glikemia na czczo, gdy stężenie glukozy na czczo wynosi 100-125 mg/dl.

Test doustnego obciążenia glukozą

Zgodnie z zaleceniami testu doustnego obciążenia glukozą należy wykonać u osób z nieprawidłową glikemią na czczo, z zachowaniem, co najmniej 8 godzin-

nego odstępu od poprzedniego posiłku. Test polega na podaniu 75,0 g glukozy rozpuszczonej w 250-300 ml wody, które należy wypić w ciągu 5 minut. Oznaczenia stężeń glukozy w osoczu krwi należy dokonać minimum w czasie 0' i 120'. W czasie badania nie należy wykonywać wysiłków fizycznych.

Dlaczego nowe kryteria stanu przedcukrzycowego?

Metaanaliza 38 badań (218 tys. osób) wykazała ścisły związek między glikemią poniżej 126 mg/dl, a rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych; zależność była silniej wyrażona u kobiet. Wartość glikemii na czczo powyżej której wzrastało ryzyko wynosiła ok. 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Jeszcze silniejszą zależność stwierdzono między ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych a glikemią poposiłkową. U osób z wartościami glikemii 100-110 mg/dl (5,5-6,1 mmol/l) wykazano nadmierne wydzielanie insuliny, niezbędne do prawidłowego utrzymania glukozy. Stwierdzono też istotne różnice w insulinooporności i insulinooporności u osób z różnym stężeniem glukozy na czczo: <88 mg/dl, 89-95 i 96-110 mg/dl.

Czynniki ryzyka cukrzycy typu 2

Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi PTD i ADA są:

- wiek > 45 lat,
- nadwaga (BMI > 25 kg/m²)
- cukrzyca w rodzinie (rodzice, rodzeństwo)
- styl życia (brak aktywności fizycznej)
- przynależność do określonej grupy etnicznej
- wcześniej rozpoznana nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy
- cukrzyca ciążowa lub urodzenie dziecka > 4 kg
- nadciśnienie tętnicze > 140/90 mm Hg
- zaburzenia gospodarki lipidowej (HDL < 35 mg/dl, lub triglicerydy < 250 mg/dl)
- zespół policystycznych jajników
- choroby układu krążenia w wywiadach

Jak widać część z wymienionych czynników ryzyka, w tym nadwaga, zaburzenia gospodarki lipidowej, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz nadciśnienie tętnicze są składowymi zespołu metabolicznego.

Do innych czynników ryzyka cukrzycy typu 2 należą też: hiperinsulinemia na czczo, insulinooporność oceniana metodą klamry, zmniejszenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na obciążenia glukozą, zwiększenie stężenia proinsuliny i rozszczepionej proinsuliny (32,33-split).

Częstość występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy

Częstość występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy waha się w zależności od kraju, oraz od regionu. I tak w Polsce w badaniu przeprowadzonym w latach 1998-2000 w Krakowie u osób powyżej 35 r.ż. stwierdzono, że występuje w 14,5%, w tym w 14,2% u mężczyzn, a w 14,9% u kobiet. Natomiast w Stanach Zjednoczonych w badaniu NHANES III nieprawidłową tolerancję glukozy stwierdzono u 16% badanych osób.

Zapobieganie cukrzycy typu 2 (leki przeciwcukrzycowe)

W badaniach nad zapobieganiem cukrzycy typu 2 stosowano dietę i wysiłek fizyczny lub leki. We wszystkich tych badaniach metody nefarmakologiczne miały przewagę nad stosowaniem leków i tak w Diabetes

Prevention Programme (*NEJM* 346, 2002, 393-403) metformina zmniejszyła częstość cukrzycy o 31%, a stosowanie diety i wysiłku fizycznego o 58%, podobnie w badaniu STOP-NIDDM (*Lancet* 359, 2002, 2072-2077) akarboza zmniejszyła częstość cukrzycy o 32%, w badaniu TRIPOD (*Diabetes* 51, 2002, 2796-2803) z zastosowaniem troglitazonu, a następnie pioglitazonu częstość cukrzycy była mniejsza o 56%.

Dieta i wysiłek fizyczny spowodowały zmniejszenie częstości cukrzycy o 42% w Da Qing IGT and Diabetes Study (*Diabetes Care* 20, 1997, 537-544) i o 58% w Finnish Diabetes Prevention Study (*Diabetes Care* 26, 2003, 3230-3236).

Zapobieganie cukrzycy typu 2 (inne leki)

W badaniu Xendos (*Diabetes Care* 27, 2004, 155-161) zastosowanie orlistatu, który jest lekiem przeciw otyłości spowodowało zmniejszenie częstości cukrzycy o 37%.

Wiele innych badań wykonywanych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego wykazało korzystny wpływ leków na zapobieganie cukrzycy typu 2.

I tak *inhibitory konwertazy* wykazały swoją przydatność w badaniach:

- HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), gdzie po 4,5 roku ramipril zmniejszył zapadalność na cukrzycę o 34% w porównaniu z placebo;
- Captopril Primary Prevention Programm, w którym kaptopryl zmniejszył ryzyko wystąpienia cukrzycy o 14% w porównaniu z beta-adrenolitykiem lub tiazylem;
- ALLHAT, gdzie lisinopril zmniejszył ryzyko cukrzycy o 21,6% w porównaniu z amlodypiną i o 39,6% w porównaniu z chlortalidonem.

Natomiast skuteczność *sartanów* (blokerów receptora angiotenzyny) wykazano w badaniach:

- LIFE, w którym losartan zmniejszył zapadalność na cukrzycę o 25% w porównaniu z placebo
- Candesartan in Heart Failure, gdzie ryzyko cukrzycy było mniejsze o 22% w grupie leczonej kandesartanem w porównaniu z placebo

Od 2001 roku jest prowadzone badanie NAVIGATOR (trwa), w którym u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy stosowane są nateglinid i valsartan.

Udowodniono także skuteczność *statyn* w zapobieganiu cukrzycy typu 2. W badaniu WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) pravastatyna zmniejszyła ryzyko ujawnienia się cukrzycy o 30%.

Zapobieganie cukrzycy typu 2 - zalecenia ADA 2005

Jak na razie w zaleceniach ADA 2005 w rozdziale o zapobieganiu cukrzycy typu 2 znalazły się zalecenia dotyczące tylko wysiłku fizycznego (należy wykonywać ćwiczenia aerobowe 30-45 min 3-5 x w tygodniu) oraz diety, w której nasycone kwasy tłuszczowe mają stanowić mniej niż 10% energii, owoce i warzywa należy spożywać w ilości większej niż 400 g/dziennie, a sól poniżej 6,0 g/dziennie. Kaloryczność pożywienia powinna zależeć od trybu życia. Nie ma zaleceń co do stosowania leków.

Dodatkowo należy wspomnieć, że warto spożywać produkty o niskim indeksie glikemicznym.

Wybrane pozycje piśmiennictwa

1. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28 (suppl.1):S4-S36.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa

Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2004, tom 5, Supplement D.

3. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1999;104:787-794.
4. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*, 2001;24:89-94.
5. Zethelius B, Byberg L, Hales CL, et al. Proinsulin and acute insulin response independently predict type 2 diabetes mellitus in men-report from 27 years follow-up study. *Diabetologia* 2003;46:20-26

INFORMACJA O KONGRESACH I ZJAZDACH KRAJOWYCH



- **XI JESIENNA SZKOŁA ENDOKRYNOLOGII**
1 – 4 grudnia 2005, Zakopane
tel./fax: 0 12/ 632 43 88
e-mail: klubsm@klubsm.com.pl
- **II KONFERENCJA NAUKOWO - SZKOLENIOWA
SEKCJI ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ PTE**
12 – 14 stycznia 2006, Krynica Górská
tel/fax: 012 / 632 43 88
e-mail: klubsm@klubsm.com.pl
- **POSTĘPY ENDOKRYNOLOGII**
1 – 4 czerwca 2006, Jurata
tel/fax: 012 / 632 43 88
e-mail: klubsm@klubsm.com.pl

INFORMACJA O KONGRESACH I ZJAZDACH ZAGRANICZNYCH



- **13th INTERNATIONAL THYROID CONGRESS**
30 października – 4 listopada 2005; Buenos Aires, Argentyna
www.13itc.org
- **12th WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY**
2 – 5 marca 2006, Florencja, Włochy
www.gynecologicalendocrinology.org

NOTATKI