

# Diagnostyka

w gabinecie kosmetologa

Klaudia Lorbiecka



„Diagnostyka w gabinecie kosmetologa”

Wersja cyfrowa

Autor: Klaudia Lorbiecka

Redakcja tekstu: Katarzyna Latoń

Wsparcie merytoryczne: Agnieszka Kubasińska-Sajnóg, Roksana Środa

Treść niniejszego e-booka oraz zawarte w nim materiały są objęte prawem autorskim i podlegają ochronie na mocy „Ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych” z dnia 4 lutego 1994 r. (tekst ujednolicony: Dz.U. 2006 nr 90 poz. 631).

Kopiowanie, przetwarzanie, rozpowszechnianie tych materiałów w całości lub w części bez zgody autora jest zabronione.

## Spis Treści

<b>Wstęp</b> .....	<b>5</b>
<b>Jak przygotować się do badania?</b> .....	<b>9</b>
<b>Tarczycza</b> .....	<b>11</b>
Tarczycza a choroby skórne .....	16
Choroby powiązane .....	18
Konwersja hormonów tarczycy .....	21
Hashimoto .....	24
Objawy .....	25
Hashimoto a inne choroby .....	26
Nadczynność tarczycy .....	27
Diagnostyka laboratoryjna .....	28
<b>Żelazo</b> .....	<b>32</b>
Transport żelaza .....	35
Niedobór żelaza .....	36
Żelazo a skóra .....	37
Niedokrwistość .....	45
Suplementacja żelazem .....	47
<b>Witamina D</b> .....	<b>50</b>
Witamina D a skóra .....	52
Witamina D a choroby skóry .....	54
Niedobór .....	54
Nadmiar witaminy D .....	56
Diagnostyka laboratoryjna .....	56
<b>Hormony płciowe</b> .....	<b>58</b>
Prolaktyna .....	58
Prolaktyna a skóra .....	60
Hiperprolaktynemia .....	63
Prolaktynoma .....	66
Diagnostyka laboratoryjna prolaktyny .....	69
LH i FSH .....	72
Ratio LH/FSH .....	74
PCOS .....	78
Estrogeny .....	82
Estrogeny a skóra .....	85
Metabolizm estrogenów .....	87
Dominacja estrogenowa .....	90
Estradiol a histamina .....	92
Progesteron .....	93
Progesteron a skóra .....	95
Androgeny .....	97
Androgeny a skóra .....	103
Diagnostyka laboratoryjna androgenów .....	106
FAI .....	110
Trądzik hormonalny .....	112
<b>IGF-1</b> .....	<b>114</b>
<b>Enzym DAO</b> .....	<b>118</b>
Nietolerancja histaminy .....	120

Histamina a skóra .....	122
Diagnostyka laboratoryjna.....	123
<b>Test wodorowo-metanowy .....</b>	<b>126</b>
Zasady interpretacji: .....	130
<b>Homocysteina .....</b>	<b>131</b>
Metabolizm homocysteiny .....	132
Hiperhomocysteinemia.....	133
Homocysteina a skóra.....	134
<b>Witamina B12 .....</b>	<b>138</b>
Witamina B12 a skóra .....	139
Diagnostyka laboratoryjna.....	140
<b>Kortyzol .....</b>	<b>145</b>
Kortyzol a inne hormony .....	146
Kortyzol a skóra .....	148
Diagnostyka laboratoryjna.....	149
<b>Glutation.....</b>	<b>153</b>
Glutation a skóra.....	153
<b>Wątroba .....</b>	<b>155</b>
Wątroba a hormony .....	157
Wątroba a ferrytyna .....	159
<b>Bilirubina.....</b>	<b>161</b>
Diagnostyka laboratoryjna.....	162
<b>Aspat i Alat.....</b>	<b>166</b>
<b>Lipidogram.....</b>	<b>168</b>
Diagnostyka laboratoryjna.....	172
<b>Gospodarka węglowodanowa .....</b>	<b>176</b>
Insulina a hormony płciowe .....	178
Insulina a skóra.....	180
Insulinooporność .....	182
<b>Cynk.....</b>	<b>187</b>
Cynk a skóra.....	189
Diagnostyka laboratoryjna.....	191
<b>Miedź.....</b>	<b>193</b>
Miedź a skóra .....	193
Diagnostyka laboratoryjna.....	194
<b>Morfologia .....</b>	<b>197</b>
Erytrocyty (krwinki czerwone).....	200
Leukocyty (białe krwinki) .....	206
Trombocyty (płytki krwi) .....	212
<b>Badania .....</b>	<b>216</b>
<b>Zakończenie.....</b>	<b>227</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>231</b>

## Wstęp

Przede wszystkim – dziękuję! Twoje zaufanie i chęć nauki ze mną bardzo dużo dla mnie znaczą. W ten ebook włożyłam wiele pracy i serca. Jestem pewna, że pomoże Ci pogłębić i uporządkować wiedzę z zakresu działania hormonów (i nie tylko 😊) na nasz organizm i ich wpływu na występowanie problemów skórnych i dzięki niemu połączysz pozornie niezwiązane ze sobą informacje w jedną logiczną całość.

Jeśli w trakcie lektury pojawią się u Ciebie jakieś pytania – napisz do mnie, a postaram się wszystko dokładnie wyjaśnić.

Diagnostyka laboratoryjna to temat niezwykle zawiły, skomplikowany, wymagający naprawdę szerokiej wiedzy. Pamiętaj, że jako kosmetolodzy nie możemy stawiać diagnoz! Przy jakichkolwiek odchyleniach naszym obowiązkiem jest wysłać podopiecznego do lekarza. Przede wszystkim ze względów bezpieczeństwa. Zakres wiedzy kosmetologa jest bardzo obszerny, ale mimo to nie znamy wszystkich chorób genetycznych, autoimmunologicznych itp. Nawet z pozoru niewielkie odchylenia mogą dla lekarza być kluczową informacją i początkiem wdrożenia kolejnych kroków diagnostycznych. Krótko mówiąc, jakiegokolwiek nieprawidłowości w wynikach obserwujesz, wyślij podopiecznego do odpowiedniego specjalisty.

Osobiście uważam, że właśnie współpraca między kosmetologiem, lekarzem a dietetykiem to klucz w holistycznej kosmetologii. Zachęcam Cię do stworzenia listy specjalistów, którym ufasz i których możesz polecić, wiedząc, że podejną do pacjenta z uwagą i w sposób indywidualny.

W tym ebooku, w wielu fragmentach znajdziecie informację o zasadności konsultacji z lekarzem, czy, że to badanie wykonuje się tylko z zalecenia specjalisty. Bezpieczeństwo w naszej pracy to podstawa!

Na końcu ebooka znajdziesz podsumowanie najważniejszych treści. Nie szukaj tu jednak odgórnego planu diagnostyki laboratoryjnej do zastosowania w różnych chorobach skórnych. Dlaczego? Ponieważ każdy Twój podopieczny może wymagać innego pakietu badań. Podstawą jest dogłębna konsultacja, wywiad i rozmowa. Dopiero na tej podstawie możesz zasugerować poszczególne badania.

Nie zgadzam się z wysyłaniem obszernej listy badań przed jakąkolwiek rozmową z klientem. Aby stworzyć indywidualny plan terapeutyczny i diagnostyczny, przede wszystkim pytaj! pytaj! i jeszcze raz pytaj oraz łącz fakty. Wsłuchaj się to, co podopieczny komunikuje, o jakich objawach mówi (nie tylko skórnych), jakie badania miał kiedyś wykonywane, czy boryka się z jakimiś chorobami lub zaburzeniami. To wszystko są cenne wskazówki.

Ważnym aspektem są, np. choroby autoimmunologiczne w rodzinie. A teraz na przykładzie pokażę Ci, jak jedno pytanie może być kluczem w dalszej diagnostyce.

Borykam się z Hashimoto, SIBO oraz IMO. Wybrałam się do lekarza z szeregiem różnych objawów, m.in. kołataniem serca i bólami stawowymi. Lekarz nie miał żadnego pomysłu do czasu aż zapytał, czy w mojej rodzinie występują choroby z autoagresji. Kiedy powiedziałam, że mój brat cierpi na Hashimoto oraz cukrzycę typu I, lekarz wiedział, co robić. Od razu poszedł w kierunku diagnozy celiakii oraz tocznia. Obszerny wywiad plus to kluczowe pytanie doprowadziło go do naprawdę ciekawego i uzasadnionego tropu.

Nawet niewielkie odchylenia mogą wskazywać na stany lub choroby, które są nam nieznane. Przy omawianiu czynników, które mogą prowadzić do wysokiego lub niskiego poziomu danego parametru, wymieniałam znane nam powszechnie zaburzenia, ale wierz mi, że lista jest znacznie dłuższa, często przepełniona nieznanymi nam zaburzeniami, np. genetycznymi.

Podczas oceny otrzymanych od podopiecznego wyników musisz zadać szereg ważnych pytań. Dlaczego to takie ważne? Ponieważ masa pozornie błahych czynników wpływa na zakłamanie wyników. Warto przekazać to podopiecznemu i dać mu wskazówki, co warto robić, a czego najlepiej unikać przed badaniem.

**PYTAJ, ŁĄCZ WSZYSTKIE FAKTY I DOPIERO POTEM POMYŚL O DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ!**

Warto zapytać o rodzaj i intensywność aktywności fizycznej, bo może to przełożyć się na szereg zmian, nie tylko w morfologii.

Normy laboratoryjne przedstawiam w nielicznych fragmentach z prostego powodu. Każde laboratorium może mieć zupełnie inne normy, wyrażane w różnych jednostkach, dla poszczególnych faz cyklu itp. Dlatego nie ucz się norm na pamięć!

Na podstawie kilku bardzo ważnych wskaźników pokażę Ci, że nawet pozornie prawidłowe wyniki mogą w zderzeniu ze sobą świadczyć o nieprawidłowościach, np. progesteron/estradiol ratio. Jednak w większości przypadków zbliżanie się wyniku do górnej, bądź dolnej granicy normy może być cenną informacją.

**ZWYKLE NORMA FUNKCJONALNA JEST MNIEJ WIĘCEJ W ŚRODKU NORMY LABORATORYJNEJ, ALE NIE ZAWSZE!**

Chciałabym, aby ten ebook pomógł Ci uporządkować najważniejsze informacje z zakresu diagnostyki, żebyś zaczęła łączyć elementy w całość, wykorzystywała w diagnostyce mechanizmy powiązane, wiedziała, jak jeden parametr może przełożyć się na inny. Starałam się znaleźć dla Ciebie masę ciekawostek i nowinek naukowych, co zauważysz po ilości pozycji w bibliografii. 😊

W wielu fragmentach podkreślam, że w określonej sytuacji ważny może być konkretny parametr, albo że jego niski lub wysoki poziom może być związany z innym wynikiem badania.

Pamiętaj, każdy fragment jest ważny. Nic nie pomijaj, bo tylko wtedy zrozumiesz wszystko i wzbogacisz się w nową wiedzę.

Zapraszam Cię do świata diagnostyki! :)

P.S. Za wszelkie oznaczenia będę Ci niezmiernie wdzięczna!

@cosmalogica



## Jak przygotować się do badania?

Potencjalnie każdy lek, suplement czy zioła mogą modyfikować pewne parametry. Stres przed pobraniem krwi lub bieg do laboratorium mogą znacząco zmienić wyniki, np. zwiększyć poziom **kortyzolu, prolaktyny czy nawet białych krwinek**. Silny stres może zwiększyć poziom glukozy w badaniu!

Późny posiłek, bogaty w tłuszcze nasycone, produkty przetworzone lub wysokobiałkowy może wpływać na pewne parametry, dając obraz **wysokiego cholesterolu całkowitego oraz LDL**.

Wysoki poziom aktywności fizycznej może **zawyżyc hematokryt**, zwiększyć poziom płytek krwi, leukocytów oraz hemoglobiny. Przebywanie w górach, w bliskim odstępie czasowym do wykonania badań, może dać obraz **wysokiego hematokrytu, hemoglobiny i poziomu erytrocytów**. Ten sam efekt daje **hiperandrogenizm**, przy którym także obserwujemy podwyższony poziom krwinek czerwonych, hemoglobiny i hematokrytu.

Na 24 godziny przed badaniem (niektórzy wskazują nawet 48 godzin) należy nie spożywać alkoholu, ponieważ może dawać obraz **niskiego MCV**, co książkowo wskazuje na niedobór żelaza i/lub kwasu foliowego, a dodatkowo **podwyższonego GGTP oraz poziomu leukocytów**.

Rano przed badaniem do większości parametrów warto być **na czczo**. Ostatni posiłek najlepiej spożyć do około 20 (niektórzy wskazują, że nawet o 18). Rano można wypić szklankę wody, większe ilości wody mogą dać obraz **zmniejszonego hematokrytu**.

Kawa wypita rano może wpłynąć na wynik hematokrytu oraz **podwyższony poziom glukozy**.

Na stężenie bilirubiny oraz stężenie glukozy wpłynąć może przyjmowanie dużych dawek **witaminy C**, co wśród naszych podopiecznych zdarza się bardzo często.

Poniżej przykład tego, jak na wyniki wpływa **biotyna**. Przed diagnostyką laboratoryjną poniższych parametrów i wielu innych, m.in. markerów nowotworowych, należy na **5-7 dni** odstawić wszelkie suplementy z biotyną. Poprzez wiązanie się ze stosowanym w technice laboratoryjnej kompleksem **streptawidyna/awidyna - biotyna**, może ona zafałszować wiele wyników badań.



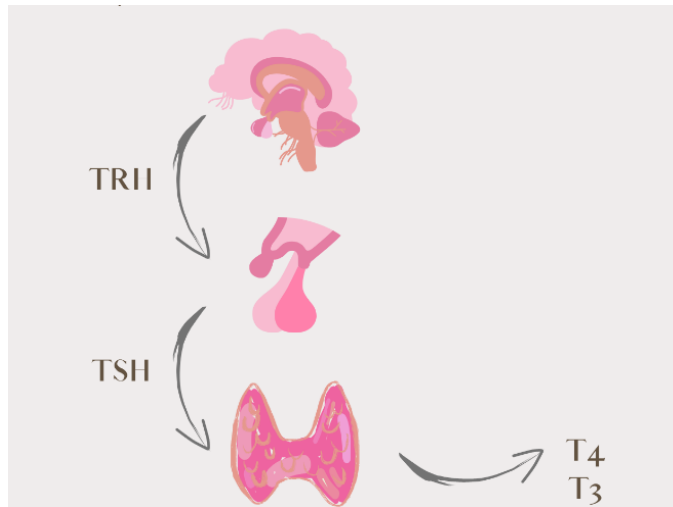
*Obraz zafałszowanych wyników przy stosowaniu biotyny*

# Tarczyca

W tym rozdziale pokażę Ci, jak zmiany skórne spowodowane zaburzeniami pracy tarczycy mogą być zaskakujące. Opiszę fizjologię tarczycy oraz najważniejsze jej parametry wykorzystywane w diagnostyce, ale zacznijmy od podstaw.

Gruczoł tarczowy składa się z **dwóch płatów** leżących po obu stronach tchawicy. Każdy płat ma około 4 cm długości i 2 cm grubości. Połączone są ze sobą cienkim pasmem tkanki łącznej zwanym przesmykiem, waży około **20 g** jest niezwykle ważnym gruczołem dokrewnym w naszym organizmie.

Ale zacznijmy od początku, czyli od syntezy hormonów tarczycy. We krwi poziom stężenia tych hormonów jest regulowany przez oś **podwzgórze–przysadka-tarczyca (HPT)**. Podwzgórzowy hormon uwalniający tarczycę (TRH) stymuluje komórki tyreotropowe w przednim płacie przysadki do produkcji hormonu tyreotropowego (TSH). Z kolei TSH indukuje wytwarzanie przez tarczycę prohormonu **tyroksyny (T4)** oraz w mniejszym stopniu – aktywnej formy, czyli **trójodotyroniny (T3)**. Co ciekawe, wykazano ekspresję w pełni funkcjonalnych białek charakterystycznych dla osi HPT, a zwłaszcza **receptora dla TSH, TRH w skórze**. Zarówno TRH, jak i TSH wywierają wpływ na ekspresję genów specyficznych dla naszej skóry.



*Oś podwzgórze – przysadka - tarczyca*

Czy wiesz, że tarczyca wytwarza około **90%** tyroksyny (T4) i **10%** trójdotyroniny (T3), czyli aktywnego hormonu tarczycy, który ma wyższe powinowactwo dla receptorów TR?

Nieaktywny hormon tarczycy (T4) jest przekształcany obwodowo do aktywnej formy, m.in. w **jelitach** czy w **wątrobie**. Skórne objawy zaburzeń pracy tarczycy są zróżnicowane, na ich podstawie możemy zasugerować diagnostykę panelu tarczycowego, aby sprawdzić, czy nasze przypuszczenia mają potwierdzenie w wynikach.

Ciekawostka!

**Żelazo i selen** uczestniczą w tworzeniu T3 i T4, gdzie jod jest częścią tych cząsteczek, a selen jest **kofaktorem dejodynaz**, który pozwala na konwersję T4 do T3 lub do rT3 (odwróconej trójiodotyroniny, która nie wykazuje aktywności, ale ma słabe powinowactwo do receptorów TR). **Cynk** jest ważny dla aktywacji receptora T3 i może wpływać na czynność tarczycy poprzez inne mechanizmy. Gospodarka żelazowa oraz poziom cynku mają duży wpływ na fizjologię tarczycy!

Przy nadczynności tarczycy skóra jest ucieplona, z częstym problemem **rumienia**, wysoką **aktywnością gruczołów łojowych i potowych**, nie tylko na skórze twarzy, ale również całego ciała. Ciepło skóry w nadczynności jest wynikiem zwiększonego przepływu krwi w skórze i **rozszerzenia naczyń obwodowych**, co jest również odpowiedzialne za rumień twarzy.

Niedoczynność tarczycy powoduje zmiany w skórze, w tym jej pogrubienie, **zaburzenie procesu keratynizacji**, rozlaną utratę włosów na skórze głowy i zmiany paznokciowe. Skóra jest sucha, zwłaszcza na powierzchniach prostowników, jej bariera ochronna zazwyczaj jest niewłaściwa, co jest skorelowane z **zaburzoną produkcją lipidów skórnych**, w tym naszych ceramidów. Pamiętaj o niezwykle ciekawym objawie niedoczynnej tarczycy – zażółconych podeszwach stóp, efekcie **odkładania się karotenu**. Kolejnym, klasycznym objawem niedoczynnej tarczycy jest „**obrzęk śluzowaty**”, czyli stan skóry spowodowany zwiększonym odkładaniem się w skórze glikozaminoglikanów, zwłaszcza kwasu hialuronowego. Pomimo swojego wyglądu skóra nie pęka pod wpływem nacisku.



*Obrzęk śluzowaty*

U ponad **22%** podopiecznych z niedoczynnością tarczycy obserwuje się utratę jednej trzeciej bocznej części brwi. Badanie histologiczne skóry w niedoczynności tarczycy ujawnia **ścienienie naskórka i hiperkeratozę**, co może skutkować skórą suchą, atroficzną i wrażliwą. Zarówno w przypadku chorób z autoagresji, jak i niedoczynnej i nadczynnej tarczycy, klasycznym zjawiskiem może być **wzmoczone wypadanie włosów**, które warto różnicować m.in. z łysieniem androgenowym czy bliznowaciejącym.

Ale, teoria teorią, przejdźmy do praktyki. Jestem osobą, u której stwierdzono Hashimoto. Zgodnie z założeniami powinnam być posiadaczką skóry suchej atroficznej i nadreaktywnej, jednak moja skóra twarzy jest niezwykle tłusta. Książkową suchość przypisywaną niedoczynności mam za to na skórze podudzi. Dlatego, podczas konsultacji, powinno Cię interesować nie tylko pole zabiegowe, zazwyczaj twarz, ale skóra całego ciała. Całościowe spojrzenie na podopiecznego może dostarczyć Ci masę cennych wskazówek i informacji.

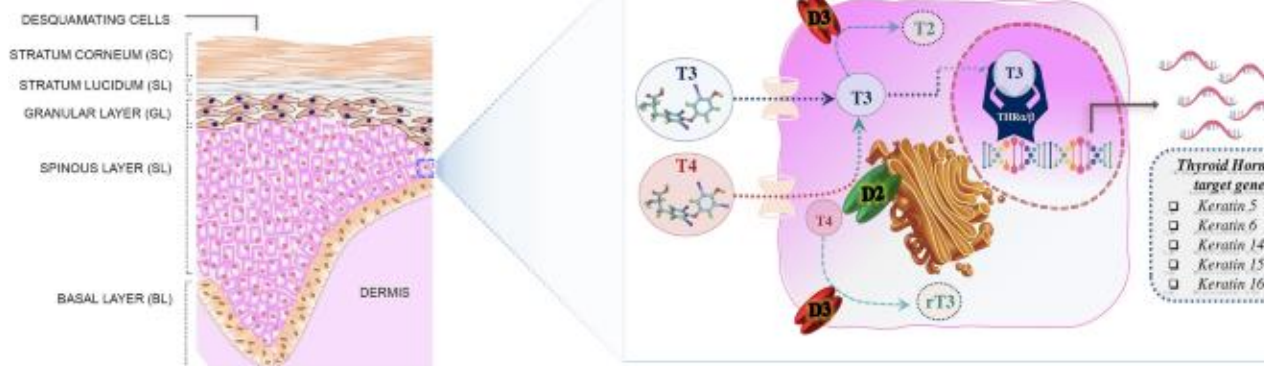
Receptory dla hormonów tarczycy

Działanie hormonów tarczycy (trójiodotyronina, tetrajodotyronina) na skórę odbywa się za pośrednictwem receptora hormonu tarczycy – **TR**. W komórkach skóry zidentyfikowano wszystkie trzy izoformy tego receptora. Wykryto je m.in. w:

- keratynocytach,
- fibroblastach,
- komórkach mięśni gładkich,
- komórkach gruczołów łojowych,
- komórkach śródbłonna naczyniowego,
- komórkach mieszka włosowego.

Poprzez wiązanie się z ich receptorami hormony tarczycy regulują **prolifrację, różnicowanie i homeostazę** komórek naskórka. T4 oraz T3 mają kluczowe znaczenie dla zachowania równowagi między proliferacją a różnicowaniem w stanach fizjologicznych i patologicznych, także w regeneracji naskórka. TSH jest kluczowym **regulatorem ekspresji keratyny**, czyli jego działanie bezpośrednio przekłada się na proces keratynizacji.

Pamiętaj, że hormony tarczycy są lipofilowe i krążą związane z **białkami transportowymi**. Tylko część (około 0,2%) hormonów tarczycy jest niezwiązana, wolna i wykazuje aktywność. To właśnie tę formę, tzw. fT3 (wolna trójiodotyronina) i fT4 (wolna tetrajodotyronina) zazwyczaj oceniamy w diagnostyce laboratoryjnej. Białka transportowe obejmują **globulinę wiążącą tyroksynę (TBG), transtyretynę i albuminę**.



Anatomy of the Skin

*Obecność receptorów dla hormonów tarczycy w skórze Mancino, G., Miro, C., Di Cicco, E. i in. Działanie hormonów tarczycy na rozwój i homeostazę naskórka oraz jego implikacje w patofizjologii skóry. J Endocrinol Invest 44 , 1571–1579 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01492-2>*

## Tarczycza a choroby skórne

**Dermatitis herpetiformis** (choroba Duhringa) jest rzadką chorobą immunologiczną skóry, powiązaną z innymi chorobami układu autoimmunologicznego, w tym zapaleniem tarczycy typu **Hashimoto**. Jest to pęcherzowa choroba, która dotyczy głównie powierzchni prostowników. Ściśle związana jest z **enteropatią wrażliwą na gluten** – ekspozycja na gluten jest punktem wyjścia kaskady zapalnej zdolnej do tworzenia autoprzeciwciał, które są przenoszone na skórę, gdzie są odkładane, co kończy się powstawaniem **zmian skórnych**.





*Klasyczne zmiany skórne w przebiegu choroby Duhringa*

Wykazano, że kobiety cierpiące na trądzik po okresie dojrzewania miały znacznie **wyższy wskaźnik autoimmunizacji tarczycy** w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Podobnie jak w autoimmunologicznych chorobach tarczycy, interleukina-1 ( $IL-1\beta$ ) może również odgrywać ważną rolę w rozwoju stanu zapalnego w trądziku. Interleukina ta propaguje zapalenie zainicjowane przez **Cutibacterium acnes** w komórkach gruczołu łojowego. Ta złożona interakcja między genetyką, tarczycą i gruczołami łojowymi może przyczynić się do powstania **zmian zapalnych** w przebiegu trądziku pospolitego w zaburzeniach autoimmunologicznych tarczycy.

Hormony tarczycy odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju mieszków włosowych, co sugeruje, że wzmożona utrata włosów może być objawem zaburzonej pracy tarczycy. Łysienie plackowate często łączy się z **limfocytarnym zapaleniem tarczycy** (Hashimoto).

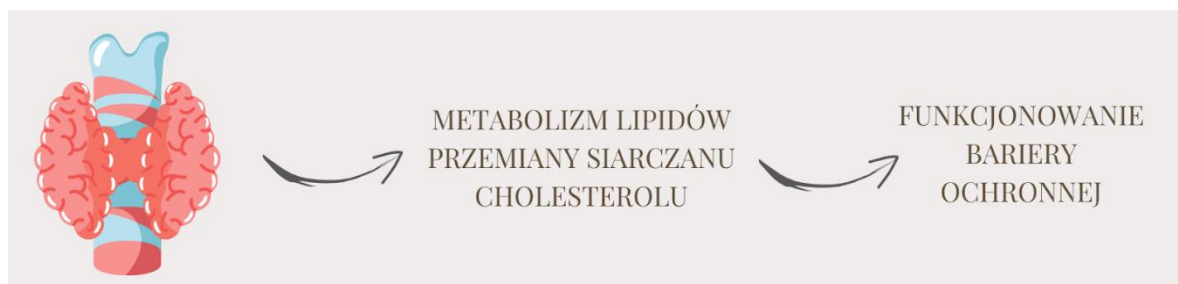
Wyniki badań wykazują, że podopieczni z cięższą postacią łuszczycy mieli dysfunkcję tarczycy, której nie stwierdzono u osób z łagodną łuszczycą. U osób z

łuszczycą często występują choroby tarczycy, w tym nadczynności, niedoczynności tarczycy, **choroby Gravesa-Basedowa i Hashimoto**.

Odsetek niedoczynności tarczycy był istotnie wyższy u osób z trądzikiem różowatym (rosacea), nie było istotnej różnicy w częstotliwości występowania nadczynności tarczycy między grupą osób z rosacea a grupą kontrolną. Wywnioskowano, że ze względu na płeć widać istotny **związek między niedoczynnością tarczycy a trądzikiem różowatym** u kobiet.

Widoczny jest także silny związek bielactwa nabytego z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w szczególności z **Hashimoto i chorobą Gravesa-Basedowa**.

Jak widzisz, w przypadku licznych chorób skórnych zauważono korelację z zaburzoną pracą tarczycy. Pamiętaj o tym szczególnie w przypadku trądziku pospolitego, różowatego, bielactwa nabytego oraz łysienia plackowatego.



*Wpływ hormonów tarczycy na fizjologię bariery ochronnej skóry*

## Choroby powiązane

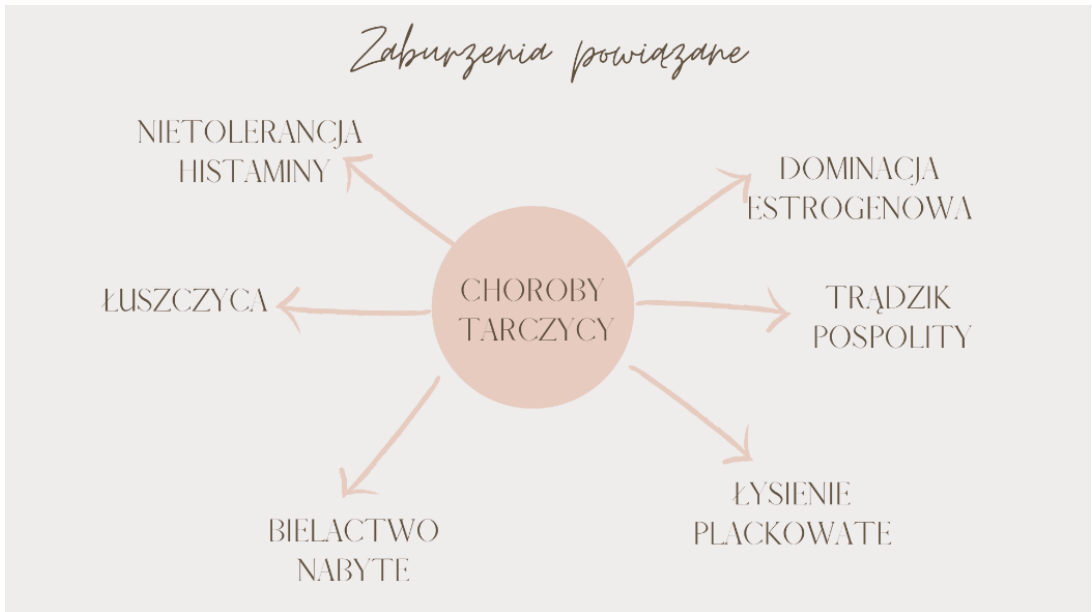
Wszelkie zaburzenia fizjologii tarczycy wpływają pośrednio lub bezpośrednio na skórę. Hormony tarczycy **regulują geny keratyny**, proces keratynizacji oraz wytwarzanie i metabolizm lipidów, np. siarczanu cholesterolu. Czyli wszelkie

odstępstwa od normy mogą wyzwać **uszkodzenie bariery hydrolipidowej** oraz zaburzenie procesu rogowacenia.

Problem z tarczycą jest jeszcze jeden – tzw. **jednostki powiązane**. Okazuje się, że choroby tarczycy wybitnie często idą w parze z innymi chorobami, związanymi z hormonami płciowymi, gospodarką węglowodanową, mikrobiomem jelit.

Jeśli chodzi o związek chorób tarczycy z chorobami autoimmunologicznymi, zaobserwowano, że najczęściej współwystępującą chorobą jest **bielactwo**, które obserwowano u **8%** pacjentów oraz łysienie plackowate, występujące u **4%** pacjentów. Jeżeli łysienie plackowate oraz bielactwo nabyte występują u jednego podopiecznego, warto w pierwszej kolejności przyjrzeć się **parametrom tarczycowym, lipidogramowi, glukozie, insulinie, estradiolowi oraz prolaktynie**.

Co do estradiolu, wytłumaczę Ci to powiązanie w rozdziale poświęconym temu hormonowi. Co do prolaktyny, najważniejsza informacja - **niedoczynność tarczycy niezwykle często idzie w parze z podwyższonym poziomem prolaktyny**. A czy wiesz, że prolaktyna w obrębie skóry działa podobnie jak wysokie androgeny? Więcej o tym w rozdziale o hormonach płciowych.



*Potencjalne zaburzenia towarzyszące chorobom tarczycy*

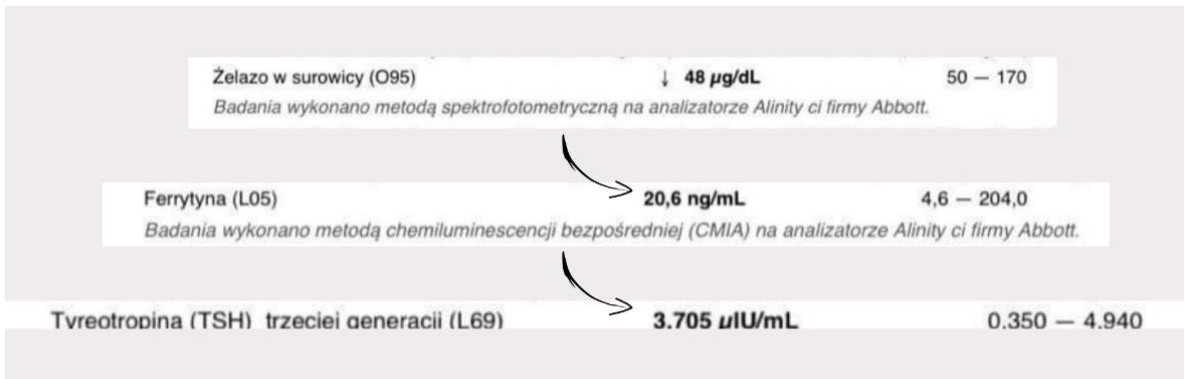
W przypadku stwierdzonych chorób tarczycy lub jakichkolwiek podejrzeń warto zapytać o to:

- czy zostały stwierdzone choroby układu pokarmowego, jelit, żołądka?
- czy podopieczny obserwuje u siebie takie objawy, jak: wzdęcia, nadmierne gazy, biegunki, bóle brzucha?
- czy istnieje problem z utratą masy ciała?
- czy pojawiają się uderzenia gorąca, nerwowość, migreny?
- kiedy miała miejsce ostatnia wizyta u ginekologa?
- czy są stwierdzone choroby o podłożu autoimmunologicznym w rodzinie?
- czy w wieku dziecięcym zostało stwierdzone AZS?

- czy podopieczny cierpi na astmę, alergiczny nieżyt nosa?
- czy produkty bogate w histaminę lub histaminotwórcze wyzwalają zmiany skórne, np. rumień, świąd skórny?
- czy miesiączki są regularne, jak przebiega cały cykl?
- w jakim tempie skóra się regeneruje?

### Ciekawostka!

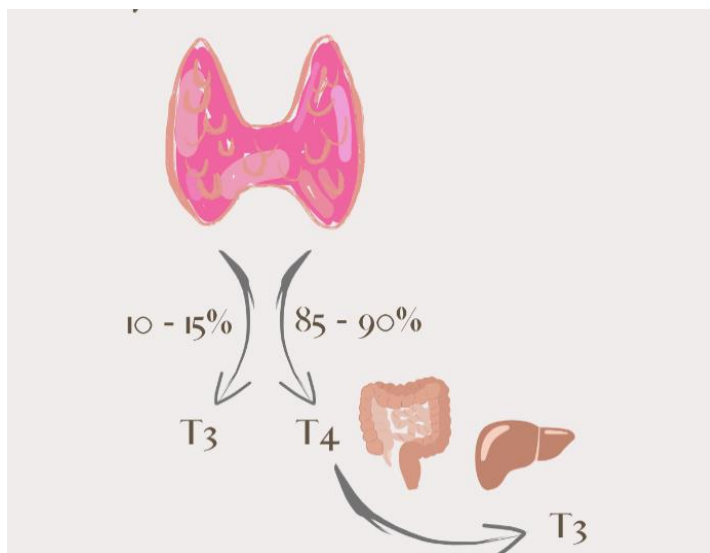
Z badań wynika, że duża część chorych na niedoczynność tarczycy boryka się z **niskim poziomem żelaza oraz ferrytyny**. Obrót komórek skóry bierze udział w ogólnej utracie żelaza, a do nieprawidłowej gospodarki żelazowej mogą przyczynić się także **zaburzenia keratynizacji!** Dowód znajdziesz poniżej.



U podopiecznych bardzo często współwystępuje niedoczynność tarczycy z nieprawidłową gospodarką żelazową, przykładowe wyniki przedstawia grafika

## Konwersja hormonów tarczycy

Podrozdział ten rozpoczniemy od bardzo ważnej grafiki.



*Przebieg konwersji hormonów tarczycy*

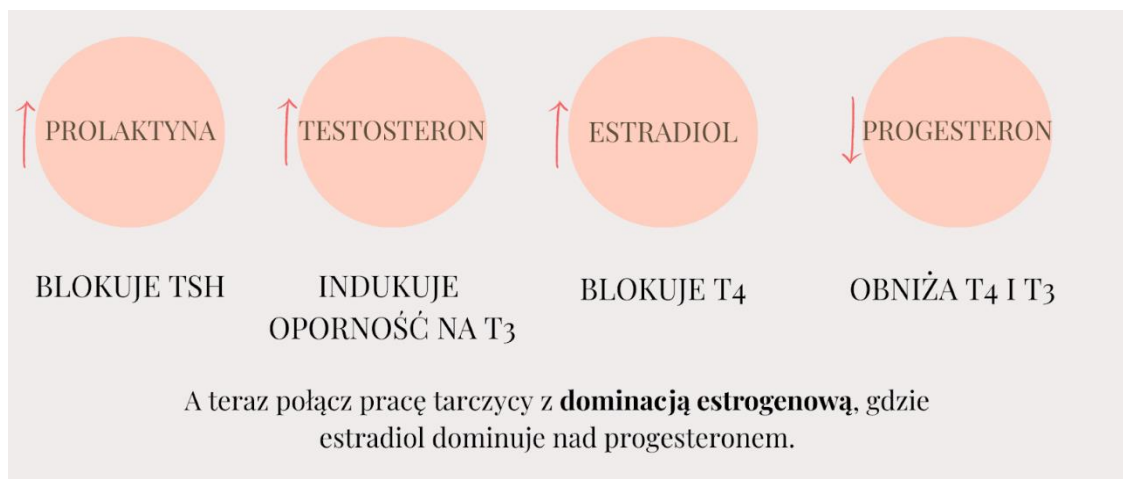
Jak widzisz, T4 konwertuje w T3 w różnych tkankach, np. **jelitach, wątrobie**. Jeśli borykamy się ze stresem, kiedy mamy niedobory **witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza, ferrytyny**, to ta konwersja jest upośledzona! I jaki może być tego rezultat w wynikach?

WYSOKIE TSH, WŁAŚCIWY POZIOM FT4 ORAZ NISKI POZIOM FT3, CO SPRAWIA, ŻE JUŻ MOGĄ BYĆ OBECNE OBJAWY NIEDOCZYNNOCI TARCZYCY.

Mówi się, że anemia występuje u **30% do 40%** podopiecznych z Hashimoto, dlatego warto zastanowić się nad diagnostyką niedoborów!

Idźmy dalej – skoro już wiesz, że przemiany hormonów tarczycy mają miejsce w jelitach, to pamiętaj, że jakiegokolwiek zaburzenia w ich obrębie, takie jak **dysbioza jelitowa, choroby zapalne, SIBO, IMO, IBS czy SIFO** mogą zaburzać konwersję hormonów tarczycy.

Co do wątroby, występuje tutaj bardzo ciekawe powiązanie z **estradiolem**. W wątrobie ma miejsce metabolizm estradiolu, dlatego, kiedy z różnych powodów nie funkcjonuje ona dobrze, może dojść do wysokiego poziomu estrogenów, np. **dominacji estrogenowej** (brak równowagi między estradiolem a progesteronem – estradiol dominuje nad progesteronem). Wiele badań potwierdza, że Hashimoto często współwystępuje właśnie z dominacją estrogenową, która daje takie objawy jak **bolesne miesiączki, problem z utratą masy ciała, nerwowość**. W metabolizmie estrogenów również ważne są witaminy z grupy B, chociażby B12 oraz kwas foliowy, co łączy się z konwersją hormonów tarczycy. Niedobór tych elementów nie tylko może wyzwolić **nadmiar estrogenów**, ale również niewłaściwą konwersję do T3 i niski poziom aktywnego hormonu tarczycowego. Poniżej zobaczysz, jak estradiol oraz inne hormony płciowe oddziałują na pracę tarczycy.



*Wpływ hormonów płciowych na fizjologię tarczycy*

Co najważniejsze, aby przemiany hormonów tarczycy odbywały się prawidłowo, potrzebne są enzymy – **dejodynazy**, a ich działanie jest uzależnione od selenu. Dejodynazy typu I i II (D1 i D2) przekształcają nieaktywny prohormon T4 w aktywną

postać. D1 reguluje krążące poziomy T3, podczas gdy D2 działa zasadniczo na poziomie wewnątrzkomórkowym. Dejodynaza typu III pozwala na konwersję w **nieaktywne metabolity**, m.in. rT3. Okazuje się, że dejodynaza typu II oraz III występuje również w obrębie naszej skóry.

## Hashimoto

Zacznijmy od najważniejszej informacji, podwyższone miano przeciwciał nie zawsze oznacza chorobę Hashimoto, ani nawet jakąkolwiek chorobę lub zaburzenie tarczycy! Dlatego absolutnie nie stawiaj jakiejkolwiek diagnozy na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwarczycowych.

Hashimoto, znane również jako przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie i **przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy**, jest chorobą z autoagresji, w której komórki tego narządu są niszczone przez procesy autoimmunologiczne, w których pośredniczą **przeciwciała**. Hashimoto jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy.

Patofizjologia Hashimoto polega na powstawaniu **przeciwciał przeciwarczycowych**, które atakują tkankę tarczycy. Do takich przeciwciał zaliczamy **anty-TPO** (przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej), **anty-TG** (przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie) oraz **anty-Trab** (przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla TSH). Pamiętaj, że istnieje niewielka podgrupa populacji, nie więcej niż **10-15%** z Hashimoto, która nie ma przeciwciał w surowicy.

Duża część populacji ma podwyższone miano tych przeciwciał bez jakichkolwiek zaburzeń innych parametrów oraz z **prawidłowym obrazem USG tarczycy**.

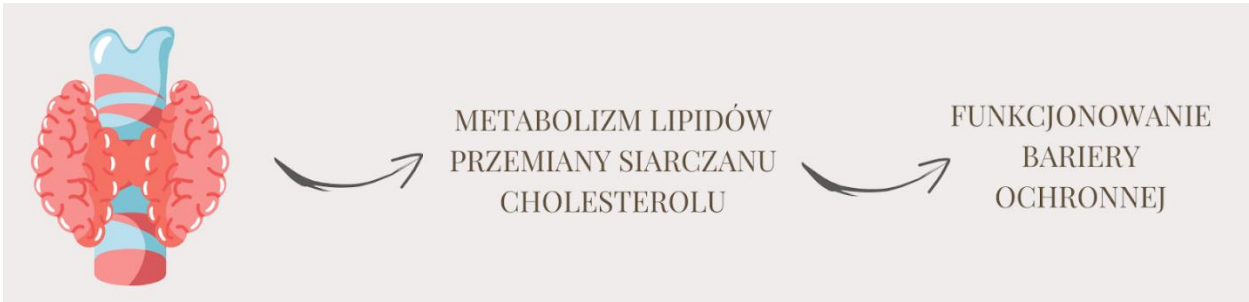


Hashimoto jest często diagnozowane dopiero na późnym etapie procesu chorobowego. Zazwyczaj problemem jest niepełny pakiet tarczycowy, np. **sam wynik TSH jest nie wystarczającym parametrem**, potrzebujemy pozostałych elementów, takich jak fT3, fT4 i przeciwciała, aby dojść do logicznych wniosków. Niestety, niektórym wystarczy wysoki wynik TSH, żeby od razu stwierdzić Hashimoto, a to sztandarowy błąd! TSH jest parametrem chwiejnym, reagującym na stres czy infekcje. Wysokie TSH może być też wynikiem **zaburzonej konwersji T4 do T3**. Wy tłumaczenie znajdziesz poniżej.

## Objawy

Do klasycznych objawów Hashimoto możemy zaliczyć:

- skóra nadmiernie **łuszcząca się i sucha**, zwłaszcza na powierzchniach prostowników, dłoniach i podeszwach;
- tempo wzrostu włosów spowalnia, a włosy mogą być suche, szorstkie, matowe i łamliwe. Rozlane lub częściowe łysienie jest jednym z klasycznych objawów niedoczynnej tarczycy;
- duszność wysiłkowa i **nietolerancja wysiłku** są związane z kombinacją ograniczonej rezerwy płucnej i sercowej oraz zmniejszonej siły mięśniowej;
- wczesne objawy mogą obejmować zaparcia, zmęczenie i przyrost masy ciała;
- do innych objawów możemy zaliczyć: nietolerancję zimna, neuropatię obwodową, obniżoną energię, problemy z pamięcią, koncentracją, bóle stawowe, intensywne krwawienia podczas miesiączki oraz powiększenie wola.



*Wpływ hormonów tarczycy na fizjologię bariery ochronnej skóry*

## Hashimoto a inne choroby

Hashimoto może być częścią **wielogruzołowego zespołu autoimmunologicznego**. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej to genetyczna choroba autoimmunologiczna, łącząca przewlekłą kandydozę skóry i błon śluzowych oraz różne choroby autoimmunologiczne, m.in. niedoczynność przytarczyc i niedoczynność nadnerczy, przedwczesne wygasanie czynności jajników, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, limfocytarne zapalenie przysadki oraz cukrzycę typu I.

Okazuje się, że jeśli Hashimoto występuje wraz z **niedoczynnością nadnerczy**, to ryzyko **cukrzycy typu I** znacząco wzrasta. Może to wskazywać na wielogruzołowy zespół autoimmunologiczny typu II, który występuje głównie u dorosłych. Hashimoto warto różnicować z niedoczynnością przysadki, z chorobą Gravesa-Basedova, z wielogruzołowym zespołem autoimmunologicznym oraz z niedoczynnością będącą wynikiem niedoborów, stresorów i toksyn.

## Nadczynność tarczycy

Zaburzenia tarczycy mogą powodować **nadmierną produkcję T3 i T4** wraz ze spadkiem poziomu TSH. Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy. Jest to choroba autoimmunologiczna, spowodowana wytwarzaniem przeciwko receptorowi TSH **przeciwciał anty-TRAb**, które stymulują wydzielanie hormonów tarczycy. Jest to spowodowane defektem immunologicznym – produkcja unikalnych przeciwciał skutkuje nadmiarem hormonów tarczycy i **rozrostem gruczołu tarczycowego**. Podopieczni z chorobą Gravesa-Basedova będą mieli podwyższone poziomy T4 i T3 oraz obniżony TSH. **Immunoglobulina G** działająca przeciwko receptorowi TSH prowadzi do wzrostu tarczycy i rozwoju klasycznych objawów ogólnoustrojowych i skórnych. Przeciwciała TRAb są dodatnie aż u **90%** osób z chorobą Gravesa-Basedova. Przeciwciała anty - TRAb mogą również aktywować fibroblasty oczodołu, prowadząc do ich nadmiernej proliferacji i różnicowania się w adipocyty. W efekcie dochodzi do zwiększonej produkcji **glikozaminoglikanów**, w tym kwasu hialuronowego, co prowadzi do zwiększenia objętości tkanki tłuszczowej i mięśniowej wewnątrzoczodołowej. Powoduje to **wytrzeszcz oczu**.

Zmniejszony poziom TSH z **wysokim FT4 lub FT3** lub obydwoma tymi parametrami to charakterystyczne wyniki parametrów tarczycowych dla nadczynnej tarczycy.

A teraz czas na najważniejszą informację. Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO) i tyreoglobulinie (Tg), mogą być znacząco podwyższone w chorobie Gravesa-Basedova. Czyli nie można postawić diagnozy Hashimoto na tylko podstawie podwyższonego miana tych przeciwciał, co niestety często zdarza się w praktyce. Aby mieć pełen, precyzyjny obraz pracy tarczycy, należy wykonać **USG**

**tarczycy**. Konieczny będzie oczywiście kontakt z lekarzem specjalistą, który dokona precyzyjnej analizy wyników i zaproponuje potencjalne leczenie.

## Diagnostyka laboratoryjna

W celu wykrycia nieprawidłowości pracy tarczycy stosuje się **badanie TSH i wolnej tyroksyny (fT4)**. Określają one, czy nieprawidłowości są wynikiem zaburzonej **fizjologii tarczycy** (pierwotna niedoczynność lub nadczynność), **przysadki mózgowej** (wtórna niedoczynność i nadczynność), czy **podwzgórza** (trzeciorzędowa niedoczynność lub nadczynność).

W pierwotnej niedoczynności tarczycy podejrzewa się, że tarczyca nie wydziela wystarczającej ilości hormonów. Czynnikiem prowadzącym do takiej sytuacji mogą być niedobory, np. **B12, kwasu foliowego, czy ferrytyny**. W związku z tym poziom TSH będzie odpowiednio podwyższony, podczas gdy poziom wolnej T4 będzie niższy.

Mimo, że norma laboratoryjna dla TSH jest między **0,35 mIU/ml a 4,50 mIU/ml**, to oczekiwany zakres mieści się między 0,5 mIU/ml a 2,50 mIU/ml. Coraz więcej endokrynologów i dietetyków twierdzi, że wartość TSH powinna wynosić od **1 mIU/ml do 2 mIU/ml**. Pamiętaj, że wraz ze starzeniem się organizmu **poziom TSH wzrasta**, a więc normy dla różnych grup wiekowych są odmienne. Z tego powodu każdy wynik warto skonsultować z lekarzem.

W pierwotnej nadczynności tarczycy **poziom fT4 nieprawidłowo wzrasta**, a poziom TSH odpowiednio spada. Wydaje się to być skomplikowane?

Przejdźmy teraz do przeciwciał, a żeby zrozumieć ich działanie, zacznijmy od enzymów, przeciwko którym są skierowane **przeciwciała anty-TPO oraz anty-TG**.

Reakcja utlenienia jodku do aktywnego jodu jest katalizowana przez enzym **peroksydazę tarczycową** (TPO), zawierający hem. Peroksydaza tarczycowa jest jednym z kluczowych enzymów biorących udział w **syntezie T3 i T4**, katalizujących kilka etapów tego procesu. Obecność przeciwciał anti-TPO jest cechą charakterystyczną dla autoimmunologicznej choroby tarczycy **Hashimoto**, ale występuje także w poporodowym zapaleniu tarczycy i **chorobie Gravesa-Basedowa**.

Wykazano, że odpowiednio około **14,6%** kobiet i **8,0%** mężczyzn w eutyreozy (stan prawidłowego poziomu hormonów tarczycy) ma przeciwciała anti-TPO. W takiej sytuacji należy na bieżąco kontrolować fizjologię tarczycy, ponieważ może dojść do progresji zaburzeń pracy tarczycy.

Teraz czas na dowody. Wykazano, że wskaźnik progresji do jawnej niedoczynności tarczycy wynosi **2,1%** rocznie na podstawie samej obecności anti-TPO (z prawidłowym TSH), przy wzroście tego ryzyka do **4,3%** rocznie przy połączeniu z podwyższonym poziomem TSH.

Obecność przeciwciał anti-TRAb stwierdza się u **90%** osób z chorobą Gravesa-Basedova, u **10-20%** chorych na Hashimoto i 10-75% podopiecznych z zanikowym zapaleniem tarczycy. Wyróżnia się następujące przeciwciała anti-TRAb: **stymulujące, blokujące oraz zakłócające wiązanie TSH z receptorem**.

Tyreoglobulina (Tg) odgrywa ważną rolę w syntezie hormonów tarczycy T3 i T4. Przeciwciała skierowane przeciwko tyreoglobulinie (anti-Tg) jest **markerem autoimmunizacji tarczycy**. Z klinicznego punktu widzenia anti-Tg jest **mniej przydatne** do przewidywania dysfunkcji tarczycy niż przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej. Masywne zniszczenie tarczycy indukuje zmiany strukturalne w tyreoglobulinie, prowadząc do produkcji przeciwciał przeciwko Tg.

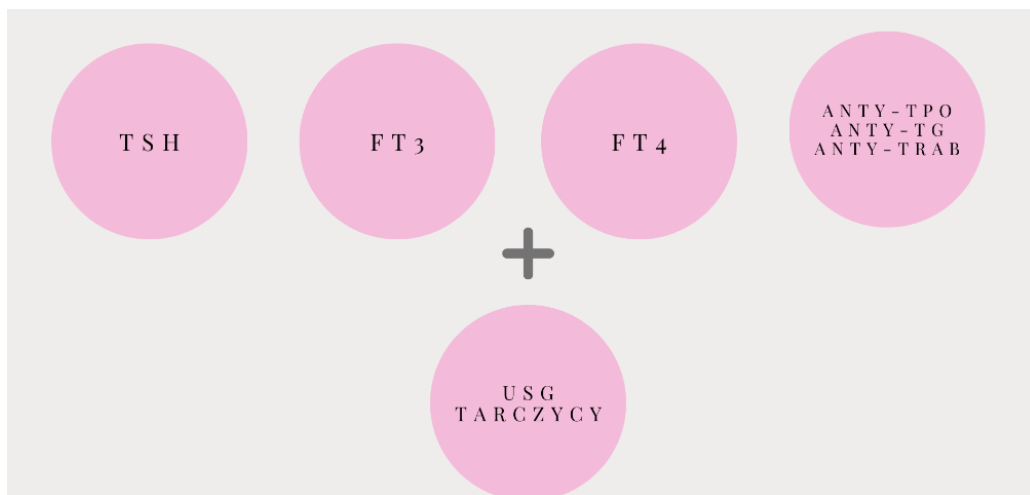
**Odwrócona trójiodotyronina (rT3)** została uznana za biologicznie nieaktywną. Głównym fizjologicznym inaktywatorem hormonów tarczycy jest - **dejodynaza D3**. Teoretycznie inaktywacja T4 z wytworzeniem rT3 pełni funkcję homeostatyczną, **chroniąc tkanki przed nadmiarem hormonów tarczycy**.

Odwrotna T3 jest fizjologicznie istotna dla gospodarki tarczycy, jednak jej zastosowanie kliniczne jako biochemicznego parametru funkcji tarczycy jest bardzo ograniczone. rT3 słabo wiąże się z jądrowymi receptorami hormonów tarczycy T3. Uważa się, że stanowi **nieaktywny produkt końcowy** metabolizmu hormonów tarczycy. Stężenie rT3 w surowicy zwiększa się po podaniu powszechnie stosowanych leków, takich jak **amiodaron**, które hamują metabolizm rT3. W praktyce wielu specjalistów endokrynologii zaleca diagnostykę parametru rT3, zwłaszcza **gdy poziom fT4 jest prawidłowy, a fT3 niski**. Wykazano, że w wyniku stresorów, niedoborów, m.in. żelaza, B12 czy kwasu foliowego wzrasta poziom nieaktywnego metabolitu, czyli rT3.

W TYM PRZYPADKU, W WYNIKACH MOŻEMY ZAUWAŻYĆ **PRAWIDŁOWE FT4, NISKIE FT3**, MOŻLIWE, ŻE WŁAŚNIE POZIOM RT3 JEST NIEPRAWIDŁOWO WYSOKI.

Pamiętaj, że przeciwciała przeciwko receptorowi TSH oraz przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) mogą pomóc odpowiednio w **diagnozowaniu choroby Gravesa-Basedowa i Hashimoto**.

## COSMALOGICA



*Przydatne narzędzie w diagnostyce panelu tarczycowego*

*Niedoczynność oraz nadczynność*

	SUBKLINICZNA	PIERWOTNA	WTÓRNA
NIEDOCZYNNOŚĆ	↑ TSH ✓ FT4	↑ TSH ↓ FT4	↓ TSH ✓ ↓ FT4
NADCZYNNOŚĆ	↓ TSH ✓ FT4	↓ TSH ↑ FT4	↑ TSH ✓ ↑ FT4

*Rodzaje niedoczynności i nadczynności i klasyczne zmiany w wynikach*

## Żelazo

Przejdźmy teraz do tematu, który dla nas kosmetologów jest niesamowicie ważny. Zapytasz, dlaczego? Już Ci odpowiadam! Niski poziom żelaza oraz ferrytyny **determinuje tempo regeneracji skóry**, a pamiętaj, że:

DOBRCZE WYKONANY ZABIEG + WŁAŚCIWA PIELEGNACJA  
POZABIEGOWA I I II STOPNIA + WŁAŚCIWE TEMPO REGENERACJI  
SKÓRY  
=SATYSFAKCJONUJĄCE I WIDOCZNE EFEKTY

Zaburzony proces różnicowania naskórka może przełożyć się na **większą utratę żelaza**, co pogłębia niedobory tego pierwiastka. Do aspektu fizjologii skóry w odniesieniu do żelaza dojdziemy za chwilę.

Żelazo jest niezbędnym pierwiastkiem w funkcjonowaniu naszego organizmu, odgrywa kluczową rolę, m.in. w **transporcie tlenu, metabolizmie oksydacyjnym, proliferacji** i wielu reakcjach związanych także z fizjologią skóry. Żelazo jest kofaktorem dla wielu enzymów, m.in. peroksydaz, które biorą udział w metabolizmie tlenu oraz cytochromów, uczestniczących w **oddychaniu mitochondrialnym**.

Jest kofaktorem dla takich enzymów jak **katalaza**, jest to jeden z najważniejszych enzymów antyoksydacyjnych. Kolejnym enzymem, który do swojej pracy wymaga obecności tego pierwiastka jest **peroksydaza tarczycowa**, a więc praca tarczycy w pewnym stopniu uzależniona jest od poziomu żelaza. U podopiecznych z zaburzeniami tarczycy, szczególnie zwróć uwagę na funkcjonowanie gospodarki żelazowej.



UTRZYMANIE HOMEOSTAZY ŻELAZA JEST NIEZBĘDNE, PONIEWAŻ ZARÓWNO ZA NISKI, JAK I ZA WYSOKI POZIOM ŻELAZA JEST SZKODLIWY DLA ORGANIZMU.

Metabolizm żelaza jest jednym z najbardziej złożonych procesów obejmujących wiele narządów i tkanek, w tym skórę. Szczególnie szpik kostny wykorzystuje żelazo w organizmie. Jest to **niezbędny materiał w erytropoezie** (proces namnażania i różnicowania się krwinek czerwonych). Doskonale już wiesz, że niskie wartości żelaza i ferrytyny mogą dać obraz **niskiej hemoglobiny** oraz **niskiego poziomu erytrocytów**. Co niezwykle ważne, wskaźnikiem wczesnych niedoborów m.in. tego pierwiastka jest **podwyższony poziom RDW**, czyli wskaźnik zmienności rozkładu krwinek czerwonych. Przy podwyższonym poziomie tego parametru warto pomyśleć o diagnostyce poziomu **witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza oraz ferrytyny**, aby jak najwcześniej wdrożyć konkretne kroki w uzupełnieniu niedoborów, np. poprzez wprowadzenie przez dietetyka prawidłowych nawyków żywieniowych i/lub suplementacji.

Erytrocyty (RBC)	4,82 10 <sup>12</sup> /L	4,00 — 5,00
Hemoglobina (HGB)	12,3 g/dL	12,0 — 16,0
Hematokryt (HCT)	↓ 36,2 %	37,0 — 47,0
<u>Wskaźniki czerwonokrwinkowe:</u>		
Średnia objętość erytrocyta (MCV)	↓ 75,1 fL	80,0 — 97,0
Średnia masa HGB w erytrocytle (MCH)	↓ 25,6 pg	27,0 — 34,0
Średnie stężenie HGB w erytrocytach (MCHC)	34,1 g/dL	31,0 — 37,0
Wskaźnik anizocytozy erytrocytów (RDW)	↑ 16,5 %	11,0 — 15,0

*Przykładowy obraz morfologii przy niedoborze żelaza*

Niezwykle istotne funkcje magazynujące i regulacyjne w gospodarce żelaza pełni oczywiście **wątroba**. Wśród wielu białek biorących udział w metabolizmie żelaza,

głównym regulatorem metabolizmu żelaza jest **hepcydyna**, hormon peptydowy pochodzący z wątroby. Hormon ten działa w wielu tkankach i reguluje ogólnoustrojowy poziom tego pierwiastka. Synteza hepcydyny w wątrobie jest zależna od poziomu żelaza – **zwiększa się w obecności nadmiaru żelaza i zmniejsza się w przypadkach niedoboru tego pierwiastka.**

Infekcja i stan zapalny powodują wzrost syntezy hepcydyny, która pełni ważną funkcję ochronną. Zmniejszenie poziomu żelaza **hamuje rozwój mikroorganizmów** zależnych od żelaza i pomaga szybciej wyeliminować stan zapalny.

#### Ciekawostka!

Jeśli podopieczny wskazuje, że pojawiły się u niego zasinienia pod oczami, które nie były wcześniej widoczne, to możliwe, że w tym obszarze doszło do kumulacji hemosyderyny. Może to być wskaźnikiem **zaburzonej gospodarki żelazowej** i powodować intensywne zasinienie.

Całkowita ilość żelaza u mężczyzny o masie ciała 70 kg wynosi około 3500-4000 mg, co odpowiada średniemu stężeniu żelaza 50-60 mg/kg masy ciała. Zdecydowana większość (65%) żelaza w organizmie znajduje się w hemoglobinie. Około 10% całkowitego poziomu żelaza jest obecne w mioglobinie mięśni, enzymach oraz cytochromach. Około 200-1000 mg jest magazynowane w hepatocytach w postaci ferrytyny, a 150 mg żelaza znajduje się w szpiku kostnym. Około 3 gramy są wykorzystywane do syntezy hemoglobiny w erytrocytach.

Kiedy krwinki czerwone dojrzewają i obumierają, ich hemoglobina rozpada się na **hem oraz globinę**. Zaledwie 1 mg żelaza jest codziennie wydalane z organizmu, głównie z moczem, **złuszczonym naskórkiem** oraz podczas menstruacji. W związku

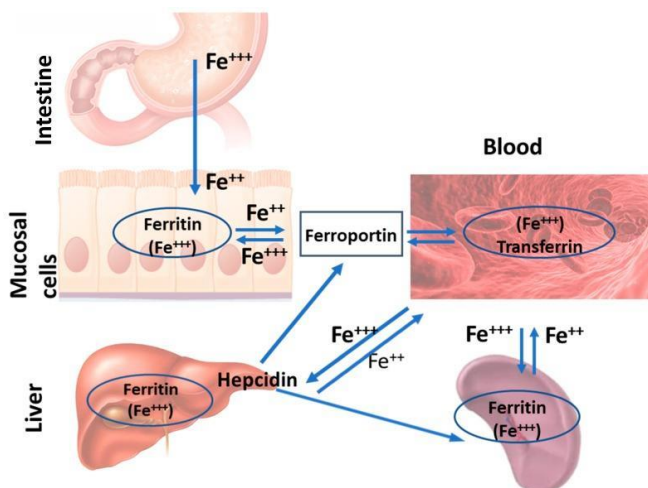
z tym, do utrzymania homeostazy żelaza wymagane jest codzienne wchłanianie żelaza w jelitach na poziomie 1-2 mg.

HOMEOSTAZA LUDZKIEGO ŻELAZA W WIĘKSZOŚCI ZALEŻY OD RECYKLINGU ŻELAZA!

## Transport żelaza

**Transporter metali dwuwartościowych 1 (DMT1)** to wielofunkcyjne białko, odpowiedzialne za przechodzenie żelaza przez powierzchnię enterocytów (komórek jelita cienkiego). Wchłanianie żelaza zachodzi za pośrednictwem właśnie DMT1. Ma to miejsce głównie w **dwunastnicy i górnym jelicie czczym**.

Żelazo jest następnie przenoszone przez błonę śluzową dwunastnicy do krwi, gdzie jest transportowane przez **transferynę** do komórek lub szpiku kostnego w celu erytropoezy. Żelazo krąży w osoczu, wiążąc się z białkiem - transferyną (Tf).



*Wchłanianie oraz transport żelaza Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. Medicines (Basel). 2019 Aug 5;6(3):85. doi: 10.3390/medicines6030085. PMID: 31387234; PMCID: PMC6789448.*

## Niedobór żelaza

Niedobór żelaza może być trudny do zdiagnozowania, **może występować nawet mimo prawidłowej morfologii krwi**. Prawidłowe wyniki morfologii w żadnym stopniu nie wykluczają niedoboru **żelaza, B12, kwasu foliowego oraz B6**.

Nieprawidłowości jelit zakłócają metabolizm żelaza. Czasem jest to związane ze zwiększoną utratą żelaza z przewodu pokarmowego, a czasem z **zaburzeniami procesu wchłaniania**.

Silne **krwawienia, np. z przewodu pokarmowego** powodują niedobór żelaza poprzez utratę krwi i prowadzą do niedokrwistości wynikającej z niedoboru tego pierwiastka. Złe wchłanianie żelaza może być również konsekwencją **celiakii**, w której zanik kosmków jelitowych wyzwała zaburzenia wchłaniania.

Ponadto infekcja **Helicobacter pylori** może zmniejszać wchłanianie żelaza.

### Ciekawostka!

Pamiętaj, że pierwszym parametrem, który zareaguje na zaburzoną gospodarkę żelazową będzie **ferrytyna**, następnie będzie to żelazo, a często dopiero na samym końcu zauważymy zaburzenia w wynikach morfologii, np. **niskie erytrocyty lub podwyższony poziom RDW**.

<b>FERRYTYNA (S) [L05]</b> FERRYTYNA	11.61	↓	ng/ml	mężczyźni 30-400, kobiety 13-150	AM PB 05-135 wyd.3/2011
Żelazo w surowicy	48		µg/dL	40 — 160	
<b>Eryocyty</b>	↓	4,12	M/µl	4,5 — 5,5	
<b>Hemoglobina</b>	↓	12,81	g/dl	14,0 — 18,0	
<b>Hematokryt</b>	↓	37,7	%	40,0 — 54,0	

Częsta kolejność zaburzeń w niedoborze żelaza, pierwsza reaguje ferrytyna, następnie żelazo, a na samym końcu morfologia

#### Ciekawostka!

Pierwotna lub dziedziczna hemochromatoza (HH) jest chorobą charakteryzującą się **przeładowaniem żelaza** i nieproporcjonalnie niskim poziomem hepcydyny. W tym zaburzeniu wątroba syntetyzuje mniej hepcydyny, co skutkuje wysokim poziomem ferroportyny. Prowadzi to do zwiększonego wchłaniania żelaza w jelitach.

## Żelazo a skóra

Zacznijmy ten podrozdział od niezwykle interesującego faktu.

**LOKALNE ZMIANY W METABOLIZMIE ŻELAZA W NASKÓRKU MOGĄ MIEĆ WYMIERNY WPLYW NA OGÓLNOUSTROJOWY METABOLIZM ŻELAZA.**

Czyli zakłócenia w homeostazie naskórka mogą wpływać na ogólnoustrojowy poziom żelaza! Złuszczenie naskórka odpowiada za utratę **20-25%** wchłoniętego żelaza.

W skórze właściwej również występuje żelazo, uważa się, że jego poziom wzrasta w trakcie starzenia się skóry. Poziom tego pierwiastka w naskórku jest podwyższony w chorobach skóry, takich jak **łuszczyca i AZS**. Hiperprolifерacja i zwiększony obrót komórek naskórka odpowiadają za **zmniejszoną zawartość żelaza w tkankach**. Zwiększona utrata żelaza w tych dermatozach, miała wymierny wpływ na poziom żelaza w **nerkach i wątrobie**, ale nigdy nie dawała obrazu anemii. Obecnie można argumentować, że anemia towarzysząca zaawansowanej łuszczyce może być spowodowana **przewlekłym stanem zapalnym**.

Wykazano, że zaburzony metabolizm żelaza jest podstawowym elementem leżącym u podstaw **dysfunkcji komórek odpornościowych**.

Niski poziom żelaza występuje u około **75%** podopiecznych z ciężkim **trądzikiem guzkowo-torbielowatym**. W połączeniu z podwyższonym poziomem ferrytyny w surowicy i prawidłowym wysyceniem transferyny, wskazuje to na to, że niski poziom żelaza w surowicy i niedokrwistość są wtórne do przewlekłego stanu zapalnego skóry, a nie stanu niedoboru żelaza.

W kolejnym badaniu, oznaczono stężenie **miedzi, żelaza i cynku** w surowicy u 30 osób z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu. Wyniki wykazały zmniejszony poziom miedzi i żelaza we krwi w porównaniu z grupą kontrolną, ale nie były to zmiany istotnie statystycznie.

Łuszczyca jest związana z zaburzoną gospodarką żelazową, charakteryzującą się **wyczerpaniem zapasów tego pierwiastka**.

Obniżony poziom żelaza, według badań, daje obraz:

- zmniejszonego poziomu **wysycenia transferyny**,
- podwyższonego **sTfR** – rozpuszczalnego receptora transferyny,
- niskiego poziomu **hepcydyny** (zubożone zapasy żelaza).

Poniżej zobaczysz różnice w wynikach najważniejszych parametrów gospodarki żelazowej. Po lewej grupa kontrolna (44 osoby), po prawej chorzy na łuszczycę (39 osób).

Ferrytyna, ng/ml	138 (82; 218)	133 (52; 231)
Żelazo, µg/dL	124 ± 35	119 ± 50
TIBC, µg/dl	293 ± 44	365 ± 38
Tsat, %	43 ± 11	33 ± 14
sTfR, mg/l	1,04 (0,94; 1,16)	1,18 (1,01; 1,42)
Hepcydyna, ng/ml	36,1 (27,6; 50,1)	7,1 (3,5; 14,3)

Wyniki tego badania wskazują na brak różnic w poziomach ferrytyny między grupami. Chorzy na łuszczycę wykazywali jednak istotnie **niższe TSAT** (wysycenie transferyny), podwyższone poziomy TIBC i sTfR wraz ze znacznie **obniżonym poziomem hepcydyny**.

Poziom ferrytyny był znacznie wyższy u osób z trądzikiem różowatym w porównaniu z grupą kontrolną.

**OBECNOŚĆ FERRYTYNY BYŁA ISTOTNIE WYŻSZA W CIĘŻKIM PRZEBIEGU ROSACEA.**

Ponadto, poziom całkowitego **potencjału antyoksydacyjnego** w surowicy był znacznie niższy w przebiegu trądziku różowatego niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wyniki tego badania potwierdzają rolę stresu oksydacyjnego i zaburzonego metabolizmu żelaza w patogenezie trądziku różowatego, a pamiętaj, że ten pierwiastek jest **kofaktorem dla licznych enzymów antyoksydacyjnych**, czyli jego poziom wpływa na potencjał antyoksydacyjny całego organizmu oraz skóry.

### Diagnostyka laboratoryjna

Dostępne wskaźniki do oceny gospodarki żelazowej obejmują:

- stężenie hemoglobiny,
- ferrytynę w surowicy,
- transferryne,
- rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR),
- protoporfirynę cynkową,
- hepcydynę,
- całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC),
- utajoną zdolność wiązania żelaza (UIBC).

Ferrytyna, główne **białko magazynujące żelazo**, jest niezbędna do utrzymania jego homeostazy i bierze udział w wielu **procesach fizjologicznych i patologicznych**. W diagnostyce laboratoryjnej, ferrytyna jest wykorzystywana głównie jako **marker całkowitych zapasów omawianego pierwiastka** w organizmie.



Żelazo jest **toksyczne** w systemach komórkowych ze względu na jego zdolność do generowania **reaktywnych form tlenu**, które mogą bezpośrednio uszkadzać DNA i białka. Ferrytyna wychwytuje i buforuje wewnątrzkomórkową pulę żelaza, a zatem jest kluczowym elementem fizjologii organizmu.

Każda cząsteczka ferrytyny może zgromadzić do około **4500 atomów żelaza**. W stanach przeładowania żelazem i stanach zapalnych jej poziom jest podwyższony.

Ferrytyna jest również **białkiem ostrej fazy**, dlatego jej poziom wzrasta podczas stanu zapalnego, infekcji. Parametry stanu zapalnego, takie jak **białko C-reaktywne**, pomagają zidentyfikować takie sytuacje.

Sugeruje się suplementację żelaza u podopiecznych ze stężeniem ferrytyny poniżej 30 ng/ml, chociaż wiele specjalistów z zakresu dietetyki sugeruje, że ferrytyna **poniżej 60 ng/ml** wymaga podjęcia konkretnego działania, m.in. oceny i potencjalnej zmiany diety czy suplementacji (potencjalnie **laktoferyna lub szczep Lactobacillus plantarum 299v**).

Podczas chorób, zaburzeń wątroby poziom ferrytyny również wzrasta. Badania pokazują, że poziom ferrytyny wyższy niż **1000 µg/l** wiąże się z wysoką częstością występowania (20–45%) zaawansowanego **zwłóknienia i marskości wątroby** w dziedzicznej hemochromatozie. Hemochromatoza jest zaburzeniem dziedzicznym, związanym ze zwiększonym wchłanianiem żelaza. Prowadzi do odkładania się pierwiastka, co może skutkować **zapaleniem stawów, cukrzycą, chorobami serca, a nawet marskością wątroby**.

Oprócz niedoboru żelaza, również niedoczynność tarczycy i **niedobór witaminy C** może dawać obraz niskiej ferrytyny.

Transferyna (Tf) jest głównym białkiem biorącym udział w transporcie żelaza w osoczu. Transferyna jest glikoproteiną osocza krwi, która odgrywa główną rolę w metabolizmie żelaza i jest odpowiedzialna za dostarczanie jonów tego pierwiastka.

Transferyna działa jako najbardziej **krytyczna pula** tego pierwiastka w organizmie. Transportuje żelazo przez krew do różnych tkanek, takich jak **wątroba, śledziona i szpik kostny**. Jest niezbędnym biochemicznym markerem stanu żelaza w organizmie.

Ten parametr okazał się przydatny do oceny zarówno niedoboru, jak i nadmiaru żelaza. Transferyna jest **syntetyzowana w wątrobie** i wraz z ferrytyną wiąże zasadniczo całe krążące w osoczu żelazo. Wiąże się ściśle z receptorem komórkowym i jest „wciągana” do komórki w celu **uwolnienia żelaza**. Po dotarciu do cytoplazmy, żelazo jest dostarczane do różnych obszarów, w tym do mitochondriów w celu **biosyntezy hemu**.

Dostępne są jednak bardziej wiarygodne i dokładne parametry oceniające gospodarkę żelazową. Są to: **wysycenie transferyny oraz rozpuszczalny receptor transferyny**.

Wysycenie transferyny (TfS) to kolejna miara używana do oceny gospodarki żelazowej.

**TFS TO STOSUNEK ŻELAZA W SUROWICY DO CAŁKOWITEJ ZDOLNOŚCI JEGO WIĄZANIA (TIBC) LUB DO POZIOMU TRANSFERYNY.**

Wysycenie transferyny **poniżej 20%** wskazuje na niedobór żelaza. Oczekiwany wynik to **20-45%**. Jest to jeden z najbardziej wiarygodnych i miarodajnych parametrów oceny poziomu żelaza w organizmie.

$$\text{TfS} = \frac{\text{żelazo}}{\text{transferyna}} \times 100\%$$

*Wzór na wysycenie transferyny*

Rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR) to kolejny, pomocny parametr w ocenie gospodarki żelazowej. Receptory te są uwalniane przez „żądne żelaza” komórki erytropoetyczne. Poziom tych receptorów wzrasta w odpowiedzi na niedobór żelaza. Dlatego oczekuje się, że sTfR wzrośnie w przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza, co pomoże odróżnić ją od niedokrwistości w chorobie przewlekłej.

**Całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC)** jest podstawowym badaniem stosowanym w diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza i innych zaburzeń jego metabolizmu. TIBC to właściwie **zdolność transferyny do wiązania żelaza**. Kiedy zapasy żelaza są wyczerpane, **poziom transferyny wzrasta we krwi**. Ponieważ tylko jedna trzecia transferyny jest nasycona żelazem, transferyna obecna w surowicy ma dodatkową zdolność wiązania (67%). TIBC to **suma wszystkich miejsc wiązania żelaza na transferynie**, suma żelaza w surowicy i UIBC (utajona zdolność wiązania).

TIBC może być przydatny w diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza, **przeciążenia żelazem i chorób przewlekłych**. Podwyższony poziom TIBC sugeruje, że całkowite zapasy tego pierwiastka w organizmie są niskie. Zwiększone stężenie może być oznaką **niedokrwistości z niedoboru żelaza**.

$$\text{TIBC} = \text{UIBC} + \text{żelazo}$$

$$\text{UIBC} = \text{TIBC} - \text{żelazo}$$

*Wzór na TIBC i UIBC*

Protoporfiryna cynkowa (ZnPP) koreluje z parametrami homeostazy żelaza i została zidentyfikowana jako obiecujący marker jego niedoboru, niezależnie od stanu zapalnego, co wyróżnia go na tle ferrytyny.

Jest wysoce czułym biomarkerem dostępności żelaza podczas erytropoezy. Jeśli podaż żelaza do erytropoezy jest niewystarczająca lub upośledzone jest wykorzystanie żelaza (np. w niedokrwistości w chorobach przewlekłych), **cynk jest wykorzystywany w szlaku biosyntezy hemu zamiast żelaza.**

Wzrost tego parametru jest **pierwszą, mierzalną zmianą biochemiczną** w erytrocytach po spadku poziomu żelaza. Uważa się, że protoporfiryna cynkowa jest wiarygodnym biomarkerem niedoboru żelaza, zwłaszcza u podopiecznych z nieswoistym zapaleniem jelit i **bardziej niezawodnym niż ferrytyna lub TSAT**, na które wpływa przewlekły stan zapalny. Sugeruje się, że ten parametr może być również użyteczny w diagnostyce u podopiecznych z innymi chorobami przewlekłymi.

Średni koszt takiego badania to około **80 zł**, a można je wykonać m. in. w Diagnostyka Laboratoria Medyczne (diag.pl).

### Ciekawostka!

Ferrytyna i TfS (wysycenie transferyny) są wiarygodnymi parametrami w diagnostyce niedoboru żelaza, ale są przypadki, gdzie warto pogłębić diagnostykę. U osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna należy również zbadać **sTfR** (rozpuszczalny receptor transferyny) ze względu na słabą skuteczność diagnostyczną ferrytyny i TfS.

## Niedokrwistość

Pamiętaj, że niedobór żelaza może się łączyć z **niedokrwistością**. Światowa Organizacja Zdrowia definiuje niedokrwistość jako poziom hemoglobiny **poniżej 13,0 g/dl** u dorosłych mężczyzn, **poniżej 12,0 g/dl** u dorosłych kobiet.

Niedokrwistość w wyniku niedoboru żelaza może powodować m.in. przewlekłe zmęczenie, wydłużony okres regeneracji skóry, wzmożone wypadanie włosów czy problemy z koncentracją.

Podopieczni z niedokrwistością z niedoboru żelaza o nieznannej etiologii są często kierowani do gastroenterologa, ponieważ w większości przypadków podłożem mogą być **zaburzenia żołądkowo-jelitowe**. Jeśli podopieczny cierpi na nawracające niedobory żelaza, mimo wprowadzenia nowych nawyków dietetycznych, leczenia lub suplementów, a różnice w wynikach badań laboratoryjnych są niewielkie, bądź efekty utrzymują się przez krótki czas, warto zastanowić się nad szukaniem genezy.

Problemy mogą mieć źródło np. w **utajonym krwawieniu z układu pokarmowego**, chorobie Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, celiakii, SIBO, IMO, SIFO, itp. Wizyta u gastroenterologa jest obowiązkowym krokiem przy podejrzeniu tych jednostek chorobowych. Lekarz powinien zlecić szczegółową diagnostykę, w tym, np. na **krw utajoną w kale**.

Możliwości leczenia niedoboru żelaza obejmują **doustną i dożylną terapię żelazem**, jednak skuteczność tej terapii jest ograniczona w niektórych **stanach żołądkowo-jelitowych**, takich jak nieswoiste zapalenie jelit, celiakia i autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka.

Średnia zawartość hemoglobiny (Hb) w krwinkach i średnia objętość erytrocytów (MCV) odróżniają **niedokrwistość makrocytarną** (z niedoboru B12 i/lub kwasu foliowego) od niedokrwistości z niedoboru żelaza. Tutaj czas na ważną uwagę:

**NISKI POZIOM MCV, MCH, MCHC JEST ZAZWYCZAJ WIĄZANY Z NIEDOBOREM ŻELAZA I/LUB WITAMINY B6. ALE PAMIĘTAJ, ŻE WRAZ Z NIEDOBOREM ŻELAZA CZĘSTO WSPÓŁWYSTĘPUJE NIEDOBÓR B12, DLATEGO WARTO ZASUGEROWAĆ RÓWNIEŻ OCENĘ TEGO PARAMETRU.**

Wysycenie transferyny **poniżej 20%** oraz poziom ferrytyny poniżej **30 ng/ml** (wielu dietetyków uważa, że minimalny poziom ferrytyny to 60 ng/ml) wskazują na niedobór żelaza.

W celu odróżnienia niedokrwistości z niedoboru żelaza od niedokrwistości wynikającej z choroby przewlekłej można użyć oznaczenia **rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR)**, ponieważ sTfR jest podwyższone tylko w niedokrwistości z niedoboru żelaza.

	ŻELAZO	TIBC	FERRYTYNA	WYSYCENIE TRANSFERYNY
NIEDOBÓR ŻELAZA	↓	↑	↓	↓
CHOROBY PRZEWLEKLE	↓	↓	✓ ↑	↓

*Rozróżnienie niedokrwistości z niedoboru żelaza od niedokrwistości z powodu choroby przewlekłej*

## Suplementacja żelazem

Suplementacja żelazem jest wskazana przy:

- niedokrwistości z niedoboru żelaza,
- niedoborze żelaza bez niedokrwistości,
- złym wchłanianiu,
- przewlekłym stanie zapalnym,
- utracie krwi lub zwiększonym zapotrzebowaniu organizmu na żelazo.

Chociaż dawki zazwyczaj mieszczą się w zakresie od 100 do 200 mg żelaza dziennie, dobre wyniki uzupełnienia niedoborów można osiągnąć już przy dawkach tak niskich, jak **15 do 30 mg** żelaza na dobę. Pamiętaj, że duże dawki mogą **powodować uszkodzenie błony śluzowej jelit!** Wysoki poziom tego pierwiastka jest absolutnie nie wskazany, wykazuje **działanie toksyczne**.

Doustna suplementacja żelazem jest skuteczna, gdy wchłanianie jelitowe jest prawidłowe. Jednak jego stosowanie powinno być ograniczone do osób z łagodną niedokrwistością, ponieważ **nasycenie pierwiastkiem następuje powoli**. Gdy pożądane jest szybsze uzupełnienie niedoborów, preferowaną drogą jest podawanie **dożylnie**.

Zaletami żelaza, podawanego doustnie jest jego łatwa dostępność, niewysoka cena i wygoda, co czyni tę formę optymalną opcją terapii. Poziom hemoglobiny powinien wzrosnąć o 2 g/dl w ciągu **4 do 8 tygodni** od wdrożenia leczenia/suplementacji, chociaż niektórzy mogą zgłaszać poprawę samopoczucia już po kilku dniach. Jeśli poziom hemoglobiny nie odpowiada odpowiednio w tym czasie, należy zmodyfikować leczenie i **ocenić przyczynę braku odpowiedzi**.

W zależności od ciężkości niedoboru i jego przyczyny normalizacja poziomu hemoglobiny może trwać **do 3 miesięcy**, a uzupełnienie zapasów żelaza może zająć więcej czasu.

Wiele razy wspominam, że nie jestem zwolennikiem, aby kosmetolog zalecał suplementację żelazem, **nieprawidłowo wdrożona może wiązać się z przeladowaniem organizmu** tym pierwiastkiem i jego działaniem toksycznym.

Podsumowując, najbardziej rzetelnymi parametrami w ocenie gospodarki żelazowej są: **wysycenie transferyny oraz rozpuszczalny receptor transferyny**. Przy ocenie poziomu tego pierwiastka, nigdy nie oceniaj samego poziomu żelaza ani samej ferrytyny.

Po pierwsze, prawidłowy lub podwyższony poziom ferrytyny może być wynikiem infekcji, stanu zapalnego. Po drugie, badanie samego żelaza może wprowadzać w



błąd, często widzimy wysoki poziom żelaza, co może być zmianą przejściową. Już nie dziwią nas wyniki prawidłowego/podwyższonego żelaza oraz za niskiej ferrytyny, taki przypadek już wymaga interwencji dietetyka. W swoim gabinecie, szczególnie pomyśl o wyliczeniu **wysycenia transferyny**, potrzebujesz do tego poziom żelaza i transferyny lub TIBC.

## Witamina D

Witamina D, to jeden z najczęściej ocenianych parametrów w kosmetologii. Jesteśmy świadomi, jak bardzo niski poziom tej witaminy przekłada się **fizjologię skóry**. Może nasilać stan zapalny, zaburzać funkcjonowanie immunologii skóry oraz upośledzać funkcjonowanie bariery ochronnej naskórka. Uczestniczy ona w tworzeniu **koperty rogowej**, otaczającej kerneocyt, także bezpośrednio przekłada się na fizjologię warstwy rogowej.

Witamina D jest **rozpuszczalną w tłuszczach** witaminą, wykorzystywaną przez organizm do prawidłowego rozwoju i utrzymania kości, ponieważ może wpływać na wchłanianie **wapnia, magnezu i fosforanów**.

Rola witaminy D, jako hormonu została potwierdzona w różnych procesach enzymatycznych, metabolicznych i patofizjologicznych, dotyczących wielu narządów i układów organizmu.

**TAK, AKTYWNA FORMA WITAMINY D, CZYLI KALCYTRIOL JEST HORMONEM!**

Synteza skórna (w wyniku działania UVB) i witamina D pochodząca z pożywienia (jajka, ryby, wątróbka) są głównymi źródłami **ergokalcyferolu (D2)** i **cholekalcyferolu (D3)**.

Są one następnie przekształcane w 25-hydroksy-witaminę D2 (25-OH-D2) i 25-hydroksy-witaminę D3 (25-OH-D3), **w wątrobie**.

Zarówno 25-OH-D2, jak i 25-OH-D3 są następnie przekształcane w najbardziej aktywną postać witaminy D, czyli **kalcytriol** (1,25-dihydroksywitamina D), w nerkach.

Czyli w aktywacji witaminy D, najważniejszą rolę pełnią: **wątroba oraz nerki**. Jakiegokolwiek ich zaburzenia mogą prowadzić do bardzo **niskiego poziomu tej witaminy** oraz **braku skuteczności leczenia** oraz **suplementacji** cholekalcyferolem.

Kalcytriol zwiększa jelitowe **wchłanianie wapnia** oraz zmniejsza wydalanie wapnia oraz fosforanów przez nerki.

25-OH-D3 (najczęściej oceniana frakcja w diagnostyce laboratoryjnej) wiąże się z **receptorem dla witaminy D** (VDR), obecnym w jądrze wewnątrz komórki. Transkrypcja genów jest modyfikowana poprzez wiązanie się jej z receptorem VDR, co skutkuje **aktywacją niektórych genów** i tłumieniem innych.

W przypadku braku witaminy D, wchłania się około **10 do 15%** wapnia z pożywienia i **60%** fosforu. W jej obecności, ten procent odpowiednio wzrasta od **30% do 40%** dla wapnia i **80%** dla fosforu.

Receptor dla witaminy D jest obecny w:

- jelicie cienkim,
- okrężnicy,
- limfocytach T i B,
- mózgu,
- skórze.

Witamina D pobudza produkcję insuliny, moduluje funkcję aktywowanych limfocytów T i B oraz zapobiega stanom zapalnym jelit.

Odgrywa ona rolę w rozwoju pęcherzyków jajnikowych, poprzez zmianę wrażliwości na FSH i produkcję progesteronu.

**NISKI POZIOM 25-OH-D JEST ISTOTNIE SKORELOWANY Z INSULINOOPORNOŚCIĄ U KOBIET Z PCOS.**

Jest ona magazynowana w **tkance tłuszczowej**. U osób otyłych, większa część witaminy D jest w niej magazynowana, a mniejsza jest dostępna dla funkcji biologicznych. Dlatego osoby otyłe wymagają **większych dawek** w suplementacji.

## **Witamina D a skóra**

Witamina D bierze udział w mechanizmach **regulacji układu odpornościowego**:

- reguluje działanie supresorowych limfocytów T,
- reguluje syntezę cytokin,
- moduluje procesy apoptozy komórkowej.

Zacznijmy jednak od udziału skóry w syntezie witaminy D.

Promieniowanie UVB, przekształca **7-dehydrocholesterol** w skórze w prewitaminę D. Ulega ona izomeryzacji i jest przekształcana w witaminę D.

Witamina D zarówno ze skóry, jak i pożywienia jest metabolizowana w wątrobie do 25-OH-D i **ta forma jest przydatna w ocenie poziomu witaminy D** w organizmie.

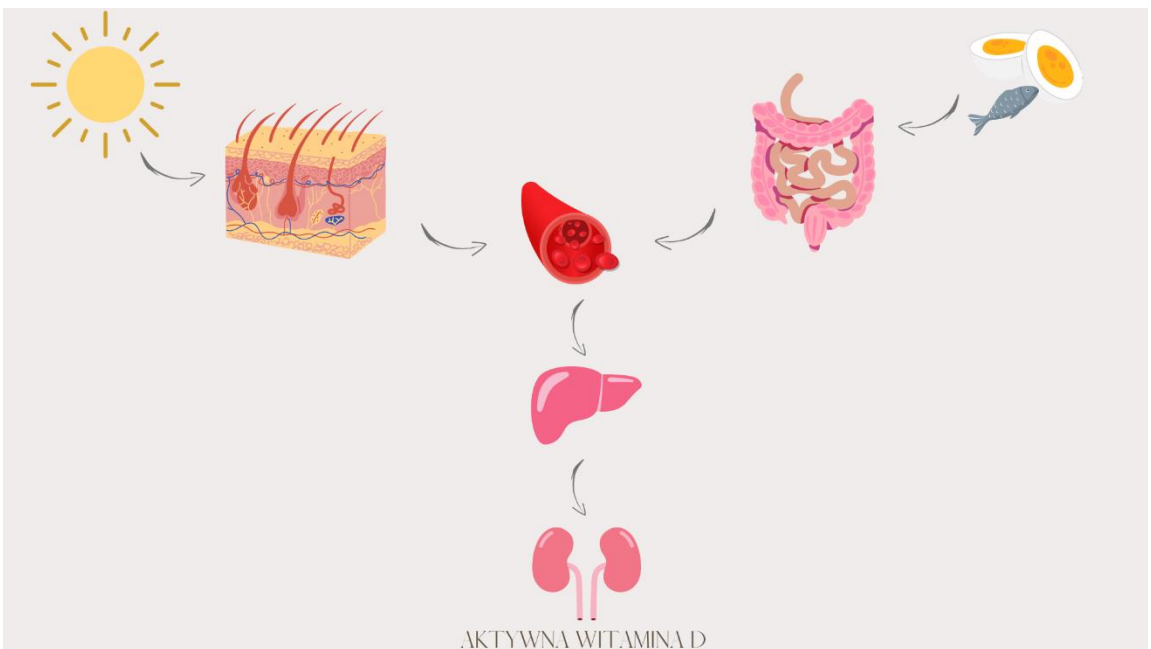
W nerkach, 25-hydroksywitamina D przekształca się w biologicznie aktywną postać, w hormon, zwany **kalcytriolem**.

Witamina D **zmniejsza naciek zapalny**, dlatego tak cenimy jej działanie w licznych dermatozach. Reguluje wydzielanie **AMP**, czyli peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, krótko mówiąc, moduluje układ odpornościowy skóry.

Zaburzenia w wydzielaniu AMP obserwuje się w **łuszczycy, trądziku różowatym oraz AZS**.

Dodatkowo, witamina D zwiększa aktywność receptora dla **IL -10**, silnie przeciwzapalnej interleukiny.

Bierze udział w tworzeniu **koperty rogowej**, która otacza korneocyt, czyli przekłada się na funkcjonowanie warstwy rogowej.



*Aktywacja witaminy D*

### Ciekawostka!

Długotrwała ekspozycja na światło słoneczne nie wytwarza toksycznych ilości witaminy D, ze względu na fotokonwersję prewitaminy D3 do lumisterolu i tachysterolu.

## Witamina D a choroby skóry

Przeprowadzono kilka badań, które potwierdzają teorię, że witamina D odgrywa funkcjonalną **rolę w rozwoju trądziku**. Identyfikacja receptorów VDR w ludzkich komórkach łojowych oraz modulacja **produkcji lipidów i cytokin** przez witaminę D, sugeruje możliwy związek z patofizjologią tej choroby skórnej.

Cutibacterium acnes jest silnym **induktorem Th17**, a kalcytriol hamuje różnicowanie komórek, indukowane przez C. acnes. Z tego powodu, można witaminę D uznać za skuteczne narzędzie w terapii trądziku.

Suplementacja witaminą D poprawia również **wrażliwość na insulinę**. A jak wiesz, insulinooporność stanowi ważny czynnik rozwoju trądziku pospolitego.

## Niedobór

Różne instytucje, stowarzyszenia definiują niedobór witaminy D jako poziom 25-OH-D **poniżej 30 ng/ml**. Towarzystwo Endokrynologiczne zaleca zakres od **40 do 60 ng/ml**. Według wielu specjalistów, dietetyków, minimalny poziom powinien wynosić od około **50 do 60 ng/ml**

Ponieważ witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach, do jej wchłaniania potrzebne są **sole kwasów żółciowych**. Wysoka częstotliwość niedoboru tej witaminy została

stwierdzona u osób z chorobami złego wchłaniania, takimi jak: **choroby zapalne jelit, niewydolność trzustki, celiakia, choroba Leśniowskiego - Crohna.**

Osoby z przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak **marskość**, mogą mieć problem z niedoborem aktywnej witaminy D.

Niedobór formy aktywnej – kalcytriolu, można zaobserwować w: nadczynności przytarczyc, niewydolności nerek i niedoborze 1-alfa hydroksylazy.

Najbogatszymi źródłami witaminy D w pożywieniu są **tluste ryby, jaja, grzyby, wątróbka.**

NAWET, MIMO SPOŻYWANIA DUŻEJ ILOŚCI TYCH PRODUKTÓW, NIEMOŻLIWYM JEST UZYSKANIE JEJ PRAWIDŁOWEGO POZIOMU, BEZ CELOWANEJ SUPLEMENTACJI.

Leki, takie jak deksametazon, spironolakton, klotrimazol indukują wątrobowe enzymy p450, które aktywują degradację witaminy D.

W przypadku niedoborów, zasadna będzie **suplementacja lub leczenie**. Dawkę ustalamy na podstawie wyniku witaminy D. Doniesienia, co do schematu leczenia/suplementacji są niespójne, poniżej przedstawię Ci jedno z nich:

Można rozważyć początkową suplementację witaminy D3 przez 8 tygodni w dawce **6000 IU** dziennie lub 50 000 IU tygodniowo, przy silnych niedoborach. Gdy poziom 25-hydroksywitaminy D w surowicy przekroczy **30 ng/ml**, zaleca się dzienną dawkę podtrzymującą od **1000 do 2000 IU/dobę**;

U osób dorosłych z grupy wysokiego ryzyka, u których występuje niedobór witaminy D (osoby otyłe, przyjmujące niektóre leki, zespół złego wchłaniania) może być

konieczna początkowa suplementacja witaminy D3 w wyższej dawce, wynoszącej 10 000 IU na dobę. Gdy poziom 25-hydroksywitaminy D w surowicy przekroczy 30 ng/ml, zaleca się dawkę podtrzymującą od **3000 do 6000 IU/dobę**.

## Nadmiar witaminy D

Zatrucie witaminą D w wyniku ekspozycji na słońce jest niemożliwe. Jedynym sposobem, w jaki można uzyskać toksyczność witaminy D, jest przyjmowanie **za dużych dawek witaminy D**, przez dłuższy czas.

Stężenia powyżej **150 ng/ml** (325 nmoL/l) mogą powodować zatrucie witaminą D i są związane z **hiperkalcemią** (nadmiar wapnia). Niektóre objawy związane z jej toksycznością i hiperkalcemią obejmują: **zaparcia oraz nadmierne pragnienie**.

## Diagnostyka laboratoryjna

W diagnostyce, zazwyczaj oceniamy 25(OH)D (kalcyfediol lub kalcydiol), ma on okres półtrwania od **dwóch do trzech tygodni** i jest główną krążącą formą witaminy D, podczas gdy 1,25(OH)<sub>2</sub>D ma okres półtrwania tylko **od czterech do ośmiu godzin** i jest związkem aktywnym. Wchodzi w interakcję z VDR, pełniąc swoją funkcję fizjologiczną i regulując własny poziom poprzez mechanizm **ujemnego sprzężenia zwrotnego**.

Podsumowując, poziom witaminy D, do którego dążymy to około **50 ng/ml**. Unormowanie jej poziomu, może stanowić niezwykle istotny element terapii wielu dermatoz. Badania jednoznacznie wskazują, że uzupełnienie jej niedoborów, może załagodzić przebieg, m.in. **łuszczycy, trądziku pospolitego, różowatego, AZS oraz bielactwa nabytego**.



Pamiętaj, że witamina D jest ważnym regulatorem **cyklu wzrostowego mieszka włosowego**, jej obniżony poziom może generować problem wzmożonego wypadania włosów i skróconej fazy anagenu.

# Hormony płciowe

## Prolaktyna

Dlaczego prolaktyna jest dla nas, kosmetologów tak ważnym hormonem? Po pierwsze dlatego, że jej poziom przekłada się na poziom innych hormonów, np. **androgenów, LH, czy FSH**. Po drugie, receptory dla tego hormonu występują w różnych strukturach skóry, co przekłada się na jej wpływ na liczne procesy fizjologiczne. Czy wiesz, że wysoki poziom prolaktyny jest podejrzewany o udział w licznych dermatozach?

Jeśli jesteś ciekawa, jak dokładnie oddziałuje na skórę i kiedy możemy mieć problem z wysoką prolaktyną, to zapraszam Cię do lektury.

Prolaktyna (PRL), to neuropeptyd wydzielany przez **przedni płat przysadki mózgowej**. Wykazuje niezwykle szerokie spektrum działania. Jest najlepiej znany jako przysadkowy **modulator laktacji**, ale okazuje się, że jest związkiem o **działaniu immunomodulującym**, co jest bardzo ważne w patogenezie łuszczycy.

Jednostka włosowo-łojowa posiada receptory dla prolaktyny, dlatego jest ona jednym z licznych **regulatorów pracy gruczołów łojowych** i może brać udział w rozwoju zmian trądzikowych.

Prolaktyna jest metabolizowana w **wątrobie** (w 75%) i **nerkach** (w 25%), zaburzenia pracy tych narządów mogą przełożyć się na poziom prolaktyny!

Górna granica normy stężenia prolaktyny w surowicy w większości laboratoriów wynosi od **15 do 20 ng/ml**, ale jak zobaczysz poniżej, nie tylko jednostki, ale również

zakres normy jest indywidualny dla każdego laboratorium. Pamiętaj o tym podczas oceny wyniku.

Głównym inhibitorem prolaktyny jest **dopamina**. Dlaczego o tym piszę? Ilość podopiecznych stosujących leki przeciwpsychotyczne wzrasta, niektóre z tych leków **generują podwyższony poziom prolaktyny**, dlatego warto zawsze pytać o stosowane leczenie, bo niektóre z leków w dużym stopniu oddziałują, m.in. na hormony. Hormon uwalniający tyreotropinę (TRH) jest silnym czynnikiem **stymulującym uwalnianie PRL**. Teraz czas na ważną informację:

Przy **niedoczynnej tarczycy** (zazwyczaj podwyższone TSH) często obserwujemy podwyższony poziom prolaktyny. Regulacja pracy tarczycy może uregulować również jej poziom.

**DLATEGO WARTO ZASTANOWIĆ SIĘ NAD PANELEM TARCZYCOWYM PRZY WYSOKIM POZIOMIE TEGO HORMONU.**

#### Ciekawostka!

Prolaktyna powoduje hamowanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), co prowadzi do hamowania wydzielania lutropiny (LH) i folikulotropiny (FSH). Dlatego kobiety w okresie laktacji doświadczają **braku miesiączki**.

Prolaktyna (ICD-9: N59) Wynik w surowicy	22.00	ng/ml	4.04-15.20
Prolaktyna (ICD-9: N59)	312	mIU/l	86 324
Badanie wykonano testem firmy Roche, metodą elektrochemiluminescencji, na aparacie Cobas. na czczo			

ZWRACAJ UWAGĘ NA JEDNOSTKI ORAZ ZAKRES  
NORMY DLA KONKRETNEGO LABORATORIUM!

*Przykładowe wyniki prolaktyny*

## Prolaktyna a skóra

A teraz czas na najważniejsze, czyli jak prolaktyna przekłada się na fizjologię skóry. W przypadku różnych chorób i zaburzeń skórnych, zawsze szukamy źródła problemu. Często przyczyna trądziku pospolitego i różowatego jest wieloczynnikowa, a jej znalezienie może przysparzać wielu problemów.

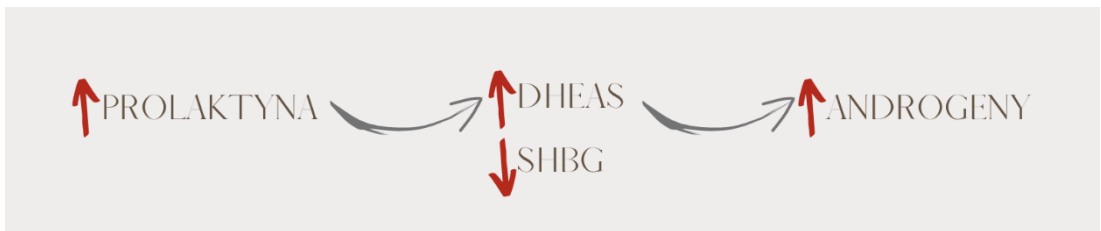
Hormonem, o którym często zapominamy, zwłaszcza w **przypadku trądziku pospolitego oraz bielactwa nabytego**, jest właśnie prolaktyna. Kobiety z hiperprolaktynemią (podwyższony poziom prolaktyny) mogą wykazywać objawy **przewlekłego hiperandrogenizmu**, takie jak hirsutyzm i trądzik pospolity.

Prawdopodobnie dzieje się tak z powodu **zwiększonego wydzielania siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA)** z nadnerczy oraz **zmniejszonego stężenia SHBG**, co może prowadzić do wysokiego poziomu wolnego testosteronu.

Rzeczywiście, **przy wysokich androgenach** bardzo często obserwuję również podwyższony poziom prolaktyny. Zapamiętaj jedno – wysoki poziom tego hormonu może generować podwyższony poziom hormonów androgenowych.

Zawsze, gdy widzisz, że wyniki androgenów przekraczają normy lub zbliżają się do górnej granicy, **dowiedz się, z czego to wynika.**

MOŻE ZABURZONA GOSPODARKA WĘGLOWODANOWA, INSULINOOPORNOŚĆ ALBO WŁAŚNIE WYSOKA PROLAKTYNA GENERUJĄ PODWYŻSZONY POZIOM TAKICH HORMONÓW JAK: DHEA, DHT, CZY TESTOSTERON?



*Prolaktyna a androgeny*

Przechodząc do fizjologii skóry – prolaktyna **stymuluje proliferację keratynocytów** i reguluje ekspresję keratyny, co wiąże ten hormon chociażby z łuszczycą czy trądzikiem pospolitym, przy którym proces keratynizacji jest zaburzony. Dodatkowo **stymuluje produkcję sebum** w gruczołach łojowych, mechanizm jest dość prosty. Okazuje się, że prolaktyna zwiększa aktywność ważnego enzymu **5 - alfa – reduktazy**, który pobudza wytwarzanie wydzieliny gruczołów łojowych. Enzym ten pozwala na **konwersję testosteronu do DHT** (dehydrotestosteronu), który ma znacznie silniejsze powinowactwo do receptorów androgenowych (AR) niż testosteron.



*Wpływ prolaktyny i progesteronu na aktywność enzymu 5-alfa-reduktazy*

W hiperprolaktynemii, **androgeny nadnerczowe** (DHEA, androstendion, 17-OH progesteron) są wydzielane w zwiększonym stopniu i mogą indukować, zaostrzać rozwój zmian trądzikowych.

Prolaktyna wzmacnia produkcję **VEGF** (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), przyczyniając się do stymulacji angiogenezy (powstawanie nowych naczyń krwionośnych). Pamiętaj, że **nasilona angiogeneza** odgrywa istotną rolę w patogenezie łuszczycy.

W wielu chorobach autoimmunologicznych wiąże się poziom prolaktyny z ciężkością choroby – **im wyższy poziom tego hormonu, tym przebieg może być agresywniejszy**. Badania wykazały, że bierze ona udział w inicjacji reakcji autoimmunologicznych. Według badaczy, pełni **funkcje immunochronne** podczas stresu, ponieważ może antagonizować funkcję glikokortykoidów i utrzymywać funkcję **limfocytów T i makrofagów**.

Niedawno odkryto, że w keratynocytach prolaktyna **wzmaga produkcję IFN- $\gamma$**  przez limfocyty T. Może więc ona promować **naciek limfocytów T** w obrębie skóry w przebiegu łuszczycy. Stymuluje również proliferację keratynocytów, potencjalnie **promując rozwój blaszek łuszczycowych**.

POZIOMY PRL W SUROWICY BYŁY ISTOTNIE PODWYŻSZONE U OSÓB Z ŁUSZCZYCĄ W PORÓWNANIU Z GRUPĄ KONTROLNĄ.

Stężenia prolaktyny w atopowym zapaleniu skóry nie różniły się od grup kontrolnych i nie stwierdzono zależności między ciężkością AZS a stężeniem prolaktyny w surowicy.

Teraz przejdźmy do **łysienia plackowatego (AA)**. Porównując poziom prolaktyny w surowicy między podopiecznymi z tym rodzajem łysienia a grupą kontrolną, nie stwierdzono istotnej różnicy. Podczas, gdy średni **poziom receptora prolaktyny był istotnie wyższy** u osób z AA niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono u nich dodatnią korelację między receptorem prolaktyny a wynikiem SALT (skala określająca nasilenie łysienia plackowatego).

Także, jak widzisz, w wielu zaburzeniach dermatologicznych, prolaktyna może odgrywać rolę jako czynnik patogenetyczny.

## Hiperprolaktynemia

Kiedy ilość prolaktyny w surowicy przekracza górną granicę, nazywamy to **hiperprolaktynią**. Nieznane przyczyny tego zaburzenia określa się jako **idiopatyczną hiperprolaktynię**, która występuje w około 29% przypadków. Kobiety z tym zaburzeniem na ogół zgłaszają się z **rzadkimi, nieregularnymi miesiączkami** lub brakiem miesiączki i cyklami bezowulacyjnymi (z powodu hamowania wydzielania LH i FSH) czy też zmianami skórnymi, takimi jak: łojotok skóry (również skóry głowy), zmiany zapalne, zaburzenie keratynizacji. Mogą cierpieć również na **zespół napięcia przedmiesiączkowego, hirsutyzm**. U mężczyzn hiperprolaktynemia zwykle objawia się **ginekomastią**.

Podwyższony poziom prolaktyny może również wystąpić przy:

- diecie wysokobiałkowej,
- stresie (w tym stresie związanym z pobraniem krwi),
- wysiłku fizycznym,
- insulinooporności,
- niedoczynnej tarczycy.

Pamiętaj, że poziom tego hormonu jest **bardzo wrażliwy na różne czynniki**. Przed oceną tego hormonu trzeba uważać na wzmożoną aktywność fizyczną, stres czy na kontakty fizyczne. Niektórzy wskazują, że nawet dobę przed badaniem należy się powstrzymać od pocałunków i innych czynności, które naturalnie podwyższają poziom tego hormonu.

O **idiopatycznej hiperprolaktynemii** mówi się w przypadku, gdy wykluczono przyczyny i nie widać zmian w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) przysadki. Idiopatyczna hiperprolaktynemia może być skutkiem **mikrogruczolaka przysadki** <2 mm, który jest zbyt mały do wykrycia za pomocą narzędzi diagnostycznych. Najczęstsze przyczyny hiperprolaktynemii są fizjologiczne, patologiczne lub polekowe. Podopieczni z tym zaburzeniem hormonalnym **mogą pozostać bezobjawowi** lub mogą wykazywać bardzo rozmaite objawy, również skórne.

Przyczyny fizjologiczne:

- ciąża,



- stymulacja sutków i laktacja,
- aktywność fizyczna,
- stres,
- zaburzenia rytmu okołodobowego,
- stosunek płciowy.

Bardzo ważną fizjologiczną przyczyną hiperprolaktynemii jest **stres**, o czym niestety zbyt rzadko pamiętamy. Ekspresja receptora prolaktyny w korze nadnerczy, potwierdza **rolę prolaktyny w odpowiedzi na stres**. Jest na to wiele dowodów, w tym to, że zwiększa ona wydzielanie ACTH.

Przyczyny patologiczne wysokiej prolaktyny:

- akromegalia,
- niedoczynność tarczycy,
- choroba Cushinga,
- gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę, prolaktynoma.

Przejdźmy na chwilę do powiązania między niedoczynnością tarczycy a hiperprolaktynemią. Wzrost wydzielania hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH) z podwzgórza powoduje **stymulację wydzielania prolaktyny**. Ponadto zmniejsza się eliminacja omawianego hormonu z krążenia ogólnoustrojowego, co przyczynia się do wzrostu jego stężenia w organizmie.

Jedno z badań wykazało, że częstość występowania nieprawidłowo wysokiego poziomu PRL w **subklinicznej niedoczynności tarczycy** jest znacząca, a zaburzenie to występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn.

## **Prolaktynoma**

Najczęstszą przyczyną wysokiego poziomu prolaktyny jest **gruczolak przysadki** wydzielający ten hormon. Może objawiać się dowolnym poziomem podwyższenia prolaktyny, od łagodnego **do 50 000 ng/ml**. Natomiast podwyższenie poziomu prolaktyny z innych przyczyn rzadko przekracza **200 ng/ml**.

Guzy mogące być przyczyną hiperprolaktynemii, dzielą się na dwie grupy: **mikrogruczolaki** (mniejsze niż 10 mm), które występują częściej u kobiet przed menopauzą oraz **makrogruczolaki** (10 mm lub większe), które częściej występują u mężczyzn i kobiet po menopauzie.

Przyczyny farmakologiczne nadmiaru PRL:

- terapia estrogenowa, (przy wysokim estradiolu możemy mieć problem z wysoką prolaktyną);
- leki przeciwpsychotyczne/blokujące receptory dopaminy: m.in. risperidon, haloperidol, flufenazyna;
- leki przeciwwymiotne/blokujące receptory dopaminy: metoklopramid, domperidon, prochlorperazyna;
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywny inhibitor receptora serotoniny;

- przeciwdrgawkowe: fenytoina;
- leki przeciwnadciśnieniowe: werapamil, metyldopa, labetalol;
- leki przeciwhistaminowe: cymetydyna, ranitydyna.
- Hiperprolaktynemia może występować również w:
- przewlekłej niewydolności nerek,
- PCOS,
- marskości wątroby.

Nieznaczny wzrost poziomu prolaktyny w surowicy można wykryć zarówno w fazie folikularnej, jak i lutealnej w **30% kobiet z PCOS**. Według badań, wzrost poziomu PRL w surowicy może skutkować **zmniejszeniem liczby pęcherzyków jajnikowych** oraz obniżeniem poziomu bardzo ważnego hormonu, spójrz na grafikę, a zrozumiesz cały mechanizm.



*Związek między prolaktyną a poziomem progesteronu*

Poziom tego hormonu ulega zmianie także w przebiegu ciąży. Stężenie prolaktyny w surowicy **wzrasta przez cały okres ciąży** i osiąga wartość szczytową podczas porodu. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem estradiolu w surowicy.

Ciekawostka!

Stężenie prolaktyny w surowicy w zakresie od 20 do 50 ng/dl może skrócić fazę lutealną z powodu niewystarczającego wydzielania progesteronu.

Jeśli prolaktyna w surowicy jest podwyższona, ważne jest ustalenie przyczyny. Aby to zrobić, należy w następującej kolejności:

- Wykluczyć przyczyny fizjologiczne.
- Wykluczyć przyczyny farmakologiczne.
- Ocenić funkcjonowanie, m.in. podwzgórza czy przysadki.

PLAN DIAGNOSTYKI JEST USTALANY PRZEZ LEKARZA PROWADZĄCEGO.

Obszerny wywiad jest bardzo ważny, aby wykluczyć **przyczyny fizjologiczne i farmakologiczne** podwyższonej prolaktyny. Znalezienie genezy jest podstawą w doborze terapii.

Jak już wiesz, nawet z pozoru nieistotne czynniki, takie jak **wzmoczona aktywność fizyczna, stresory czy niedoczynność tarczycy** mogą generować wysoki poziom tego hormonu. Po stwierdzeniu hiperprolaktynemii konieczne jest wykonanie badania obrazowego MRI lub tomografii komputerowej (z zalecenia lekarza) w celu określenia konkretnej przyczyny, np. gruczolaka przysadki.

STRES (WYSOKI KORTYZOL)  
NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY  
AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

↑  
PROLAKTYNA

Kortyzol (M31)	25,33 µg/dl	4,3 - 22,4 µg/dl
	godz. 7.00 - 9.00	3,09 - 16,66 µg/dl
	godz. 15.00 - 17.00	

! TAKI POZIOM KORTYZOLU MOŻE BYĆ ZWIĄZANY Z PODWYŻSZONĄ PROLAKTYNĄ!

*Powiązanie między kortyzolem a prolaktyną*

## Diagnostyka laboratoryjna prolaktyny

Jeśli planujesz ocenę poziomu prolaktyny, musisz pamiętać o kilku najważniejszych faktach. Szczytowy poziom prolaktyny występuje, zwykle między **4 a 7 rano**. Idealny czas na pomiar prolaktyny to godziny przedpołudniowe, oczywiście na czczo. Wzrost wydzielania prolaktyny jest związany ze snem, dlatego warto zrobić to badanie **minimum dwie godziny po obudzeniu się**.

Jeśli zauważysz podwyższony poziom prolaktyny lub jej wartość zbliża się do górnej granicy, skieruj podopiecznego do lekarza. Pomocne mogą okazać się takie badania, jak:

- panel tarczycowy,
- insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1). Wysoki IGF-1 często idzie w parze z podwyższoną prolaktyną,

- kortyzol z dobowej zbiórki moczu, z krwi jest to mało wiarygodny i miarodajny parametr,
- lutropina (LH),
- hormon folikulotropowy (FSH),
- testosteron wolny, DHT,
- estradiol.

Kolejnym ważnym parametrem, który według wielu lekarzy warto ocenić w przypadku wysokiego poziomu prolaktyny, jest **makroprolaktyna**. Jest to głównie kompleks prolaktyny z immunoglobuliną G - IgG. Makroprolaktynemia, czyli podwyższony poziom makroprolaktyny, jest stosunkowo częstą przyczyną zakłóceń w oznaczeniu PRL, co może prowadzić do **błędnej diagnozy i niepotrzebnych badań**.

Ma ona minimalną aktywność biologiczną. Makroprolaktynemia może występować u **10-25% kobiet** z hiperprolaktynemią. Podopieczni z wysoką makroprolaktyną często **nie mają typowych objawów klinicznych**, ponieważ ta postać jest biologicznie nieaktywna.

**PODWYŻSZONA MAKROPROLAKTYNA W DIAGNOSTYCE MOŻE ZABURZAĆ POZIOM PROLAKTYNY.**

Przy wysokim poziomie prolaktyny, przy braku efektów leczenia bądź przy braku objawów mimo podwyższonego poziomu PRL warto uwzględnić w diagnostyce poziom makroprolaktyny.

Kolejnym narzędziem diagnostycznym, wykorzystywanym przez lekarzy w diagnostyce hiperprolaktynemii jest test **czynnościowy z metoklopramidem**. Test wykonywany jest w celu oceny przyczyn hiperprolaktynemii, jest wykonywany tylko z zalecenia lekarza. Metoklopramid pobudza wydzielanie prolaktyny, naturalną reakcją organizmu na podanie tej substancji powinien być wzrost stężenia hormonu o około 6-10 razy. Jeśli stężenie prolaktyny zwiększy się ponad sześciokrotnie, lekarz rozpoznaje **hiperprolaktynemię czynnościową**. Jeśli przyrost jest o  $<2$  razy w stosunku bazowej, może to wskazywać, m.in. na gruczolaka przysadki.

Test polega na oznaczeniu stężenia prolaktyny w krwi przed podaniem metoklopramidu oraz 60 po podaniu leku.



*Kroki diagnostyczne w ocenie prolaktyny*

## LH i FSH

Omówmy sobie teraz dwa hormony, o których w diagnostyce często zapominamy. Z moich obserwacji wynika, że zazwyczaj poziom LH oraz FSH mieści się w normach laboratoryjnych, ale już **ratio LH/FSH** jest w wielu przypadkach zaburzone. Szereg problemów w zakresie hormonów płciowych często zaczyna się od rozchwianego stosunku tych dwóch hormonów, dlatego nie pomijaj ich w diagnostyce, ponieważ przekazują masę cennych informacji. Pamiętaj o wzajemnych powiązaniach hormonalnych. Przykładowo:

POZIOM LH JEST SKORELOWANY Z POZIOMEM INSULINY, A TO PRZEKŁADA SIĘ NA FUNKCJONOWANIE WIELU INNYCH HORMONÓW.

**Hormon luteinizujący (LH)** jest hormonem glikoproteinowym, wydzielanym wraz z **hormonem folikulotropowym (FSH)** przez komórki gonadotropinowe przedniej części przysadki mózgowej. Hormon luteinizujący jest częścią szlaku obejmującego **podwzgórze, przysadkę oraz gonady**. Na tym szlaku uwalnianie LH jest stymulowane przez hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) i **hamowane przez estrogen u kobiet i testosteron u mężczyzn**.

LH ma różne funkcje, które są odmienne u kobiet i mężczyzn. U obu płci LH przyczynia się do **dojrzewania komórek rozrodczych**. U mężczyzn hormon luteinizujący powoduje, że komórki Leydiga jąder **produkują testosteron**. U kobiet wyzwała on tworzenie **hormonów płciowych w jajnikach**. Dodatkowo LH pomaga **regulować długość cyklu miesięczkowego** u kobiet, odgrywając niezwykle istotną rolę zarówno w owulacji, jak i zagnieżdżeniu komórki jajowej w macicy.



LH zawsze oceniaj wraz z FSH. Zazwyczaj badamy te dwa hormony w **fazie folikularnej**, między **drugim a piątym dniem cyklu**, czasami jednak ginekolog lub endokrynolog wymaga wykonania tych badań w innej fazie cyklu, więc zwróć uwagę, kiedy zostały wykonane, ponieważ normy laboratoryjne dla każdej z faz cyklu są zupełnie inne.

FSH (hormon folikulotropowy) stymuluje komórki ziarniste w pęcherzykach jajnikowych do **syntezy aromatazy** (enzym), która przekształca androgeny w estradiol. W fazie folikularnej cyklu miesięczkowego, FSH **stymuluje dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych**. Szczyty FSH występują w tym samym czasie, co LH, który powoduje owulację, co zobaczysz zaraz na wykresie.

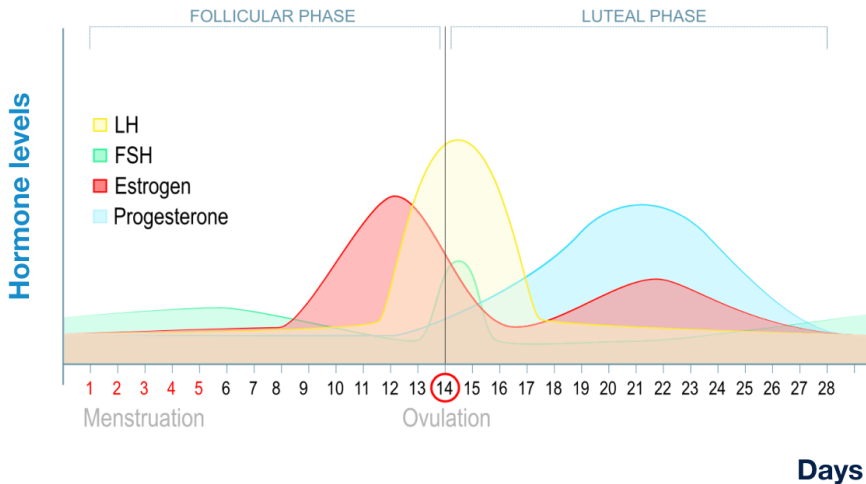
Hormon folikulotropowy odgrywa niezwykle ważną rolę także u mężczyzn. FSH wraz z testosteronem są niezbędne do utrzymania prawidłowej liczby i funkcjonowania plemników. Badania wskazują, że niedobór FSH nie tylko **obniża liczbę plemników**, ale także wpływa na ich jakość.

Podwyższony poziom FSH może być związany, np. z **nieprawidłowo działającymi gonadami i gruczołakami przysadki**. Niski poziom FSH może być związany z dysfunkcją podwzgórza lub przysadki.

Każdy niepokojący wynik należy skonsultować z endokrynologiem, ponieważ nawet z pozoru niewielkie odstępstwa mogą być bardzo ważną informacją dla lekarza, który pokieruje podopiecznego na kolejne badania.

W przypadku **zaburzeń miesięczkowania** oraz nieprawidłowych poziomach FSH i LH należy podjąć natychmiastowe działanie, czyli pokierować do lekarza

endokrynologa. Takie objawy mogą świadczyć o rozmaitych chorobach i zaburzeniach, m.in. podwzgórza lub przysadki mózgowej.



*Zmiany hormonów w przebiegu cyklu miesięcznego u kobiety. Grafika z Center for Reproductive Health, Uniwersytet Kalifornijski*

### Ciekawostka!

Pamiętaj, że te dwa hormony również ocenia się u mężczyzn. Spadek FSH i LH przyczynia się zarówno do obniżenia poziomu androgenów, jak i do zmniejszenia spermatogenezy.

## Ratio LH/FSH

Zaraz przybliżę Ci pokrótce potencjalne przyczyny niewłaściwych wartości hormonów LH oraz FSH. Ale musisz pamiętać, że są to nieliczne z wielu przykładów takich przyczyn, dlatego nie diagnozuj podopiecznego na własną rękę.

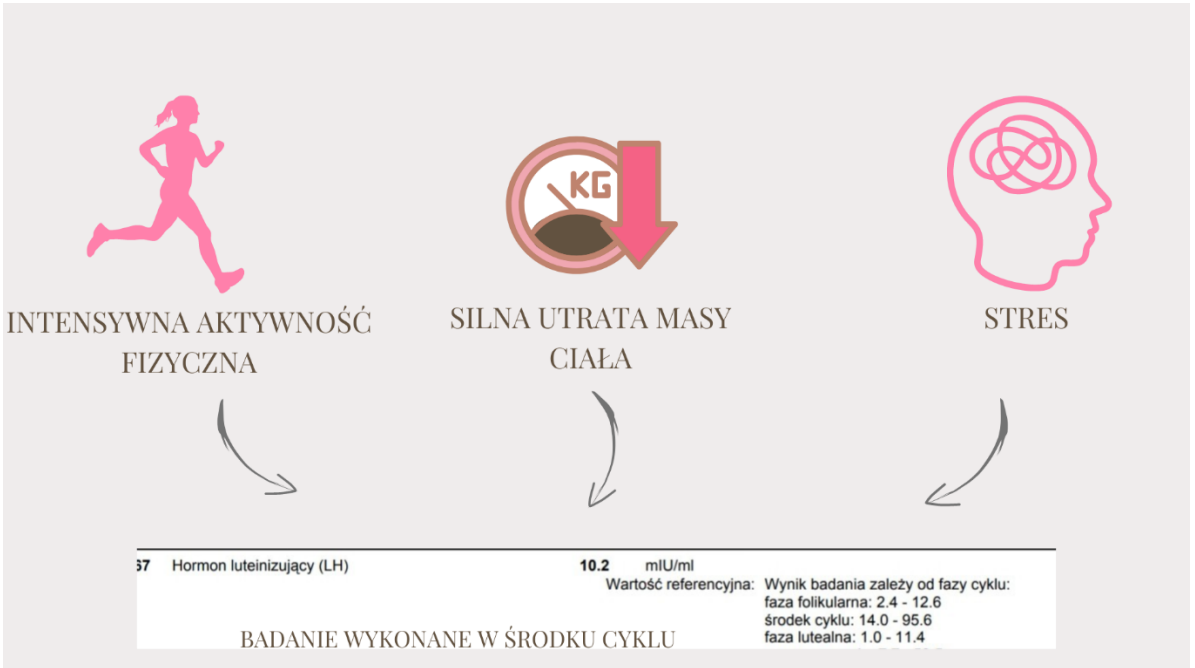
Źródłem mogą być: **hiperprolaktynemia**, choroby genetyczne, zaburzenia osi podwzgórze-przysadka i masa innych. Poszukiwanie czynnika wywołującego zostaw lekarzowi, który zna bardzo dokładnie te choroby i zaburzenia. W przypadku jakichkolwiek odstępstw od normy kontakt z endokrynologiem jest obowiązkowy.

Niedobór LH może być **wrodzony lub nabyty**, ale w oparciu o oś podwzgórze-przysadka-gonady przyczyny niedoboru tego hormonu można podzielić na przyczyny podwzgórzowe i przysadkowe. Przyczyny przysadkowe są liczne i obejmują **guzy przysadki, hiperprolaktynemię i urazy**.

**WYSOKI POZIOM PROLAKTYNY HAMUJE WYDZIELANIE FSH I LH Z PRZEDNIEGO PŁATA PRZYSADKI, CO MOŻE SKUTKOWAĆ, NP. ZABURZENIEM CYKLU MIESIĘCZNEGO ORAZ ZABURZONĄ FIZJOLOGIĄ JAJNIKÓW.**

Przyczyny podwzgórzowe to np. **idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (IHH)**, który wynika z całkowitego lub częściowego braku uwalniania LH i FSH. Ten stan jest stosunkowo rzadki i może wystąpić zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

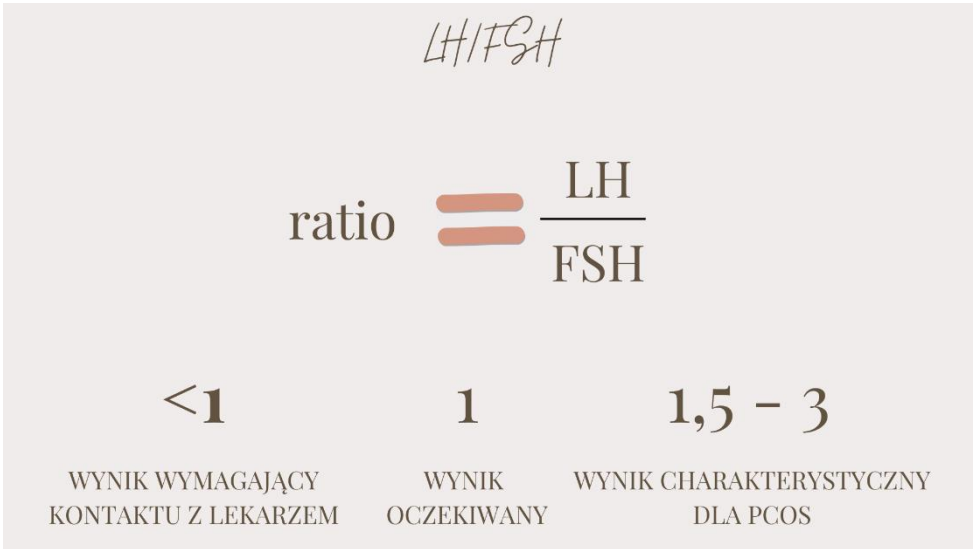
Do przyczyn niskiego LH możemy zaliczyć: silny stres, intensywną aktywność fizyczną oraz skrajną utratę wagi. Te stany powodują podwyższenie poziomu hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), który hamuje pulsacyjne uwalnianie GnRH (gonadoliberyny) z podwzgórza, co skutkuje niskimi poziomami FSH i LH. Hipogonadyzm hipogonadotropowy związany ze stresem często występuje u kobiet w wieku rozrodczym, które przeżyły silny stres i/lub nadmierną utratę wagi.



*Potencjalne przyczyny niskiego LH*

W przypadku braku miesiączki, z podwyższonym poziomem FSH problem przypuszczalnie leży w jajnikach, może to być przykładowo **niewydolność jajników**, co oczywiście wymaga konsultacji z ginekologiem.

W diagnostyce oceniamy poziom LH oraz FSH, ale nie zapomnij o prostym wyliczeniu **ratio LH/FSH**.



*Wzór na ratio LH/FSH*

Podwyższony stosunek LH/FSH można zaobserwować u około **60% kobiet z PCOS**, dlatego diagnostyka tych dwóch hormonów jest bardzo ważna. Zmiany w zakresie ratio LH/FSH mogą wyzwać kolejne **zaburzenia hormonalne**.

Wysoki LH powoduje **wzrost poziomu testosteronu**, m.in. poprzez zmniejszenie poziomu SHBG – glikoproteiny wiążącej hormony płciowe.

**IM NIŻSZY SHBG, TYM PULA WOLNEGO, CZYLI AKTYWNEGO TESTOSTERONU WZRASTA!**

LH/FSH

Folikulotropina (FSH) (L66) Badanie wykonane na aparacie Cobas e411 firmy Roche	4,76 mIU/ml	1,5 — 12,4
Luteotropina (LH) (L67) Badanie wykonane na aparacie Cobas e411 firmy Roche	5,8 mIU/mL	1,7 — 8,6

$$\frac{\text{LH}}{\text{FSH}} = 1,2 \quad \checkmark$$

Wynik jest prawidłowy, oprócz obliczenie LH/FSH, zwracaj uwagi na **normy laboratoryjne**.  
Wartości **powyżej 1,5** są zastanawiające i warto pokierować takiego podopiecznego do specjalisty.

*Przykładowe ratio LH/FSH*

Badanie LH oraz FSH zazwyczaj wykonujemy **2-3 dnia cyklu** przy 28- dniowym cyklu.

## PCOS

W pracy kosmetologa pewnie nieraz spotkałaś się z PCOS, ale zaraz Ci wyjaśnię, czym ono właściwie jest. **Zespół policystycznych jajników (PCOS)** jest zespołem zaburzeń charakteryzujących się **dysfunkcją procesu owulacji i hiperandrogenizmem** oraz szeregiem innych zaburzeń hormonalnych. Uważany jest za najczęstszy problem endokrynologiczny dotykający kobiety i główną **przyczynę zaburzeń miesiączkowania**.

Niejednorodny obraz kliniczny PCOS doprowadził do przekonania, że żadne pojedyncze kryterium nie powinno być obowiązkowe dla rozpoznania PCOS. Zaowocowało to **kryteriami diagnostycznymi z Rotterdamu** z 2003 roku, zgodnie z którymi, PCOS należy rozpoznać, gdy spełnione są co najmniej dwa z następujących kryteriów:

- Zaburzenia owulacji (skąpe miesiączki lub ich brak).
- Hiperandrogenizm (biochemiczny lub kliniczny).
- Morfologia policystycznych jajników (liczba pęcherzyków w jajniku  $\geq 20$  i /lub objętość jajnika  $\geq 10$  ml na jednym z jajników), z wyłączeniem innych pokrewnych lub naśladujących zaburzeń.

PCOS wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, **insulinoopornością** i zaburzeniami hormonalnymi, np. z podwyższonym poziomem hormonu luteinizującego (LH) w surowicy.

Jak już wiesz, u większości podopiecznych z PCOS obserwuje się niewłaściwe ratio LH/FSH (powyżej 1, zazwyczaj 1,5-3). Prowadzi to do tego, że jajniki wytwarzają **nadmiar androgenów**, podczas gdy komórki warstwy ziarnistej nie wytwarzają wystarczającej ilości **aromatazy**, aby przekształcić androgeny w estradiol. Nieprawidłowości na poziomie **osi podwzgórze – przysadka - jajniki** lub nadnerczy zostały wpisane w patofizjologię zespołu policystycznych jajników.

Zaburzenie schematu wydzielania hormonu GnRH (gonadoliberyny) powoduje względny wzrost uwalniania LH w stosunku do FSH. Zwykle u zdrowych kobiet stosunek LH do FSH wynosi zwykle **od 1 do 1,5**. U kobiet z zespołem policystycznych jajników, stosunek ten ulega odwróceniu i może sięgać nawet **2 lub**

3. W wyniku podwyższonego stosunku LH/FSH mogą wystąpić **cykle bezowulacyjne**. Grafika poniżej tłumaczy zależność między FSH a **obniżoną konwersją do estradiolu**, często obserwowaną u kobiet z PCOS.



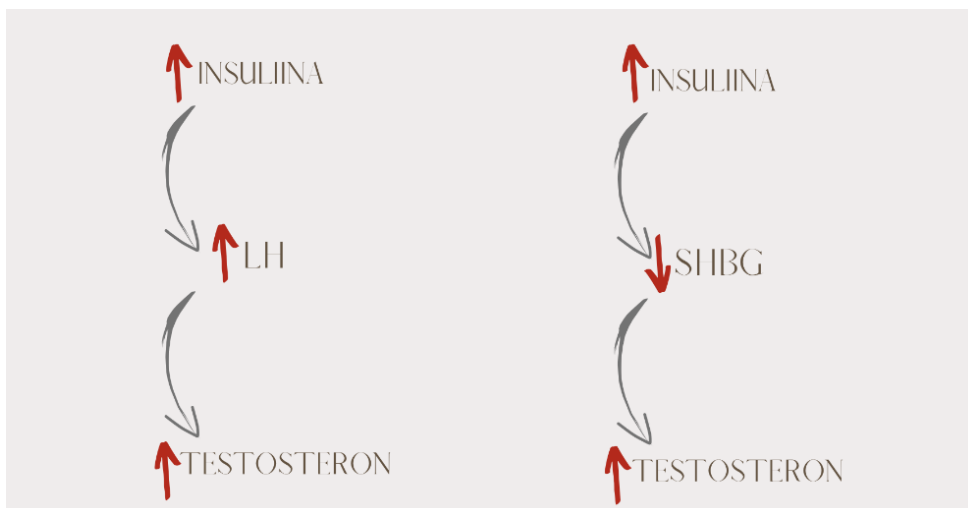
#### *FSH a androgeny*

Hiperinsulinemia (podwyższony poziom insuliny) może powodować **hiperandrogenizm** oraz wyzwać **podwyższony poziom LH**, co dodatkowo stymuluje produkcję androgenów w jajnikach.

W wyniku działania wysokiej insuliny, która bardzo często jest obserwowana u kobiet z PCOS, może występować **spadek SHBG**. To z kolei, w wyniku połączonego działania androgenów i insuliny, **zwiększa poziom wolnego testosteronu**. Uważa się, że podwyższony poziom insuliny wywiera wpływ na inne hormony, powodując zaburzenia równowagi hormonalnej w przebiegu PCOS.

Podsumowując, **insulina wpływa na poziom LH i testosteronu**, zazwyczaj zwiększając ich wartości. Podwyższona synteza i wydzielanie GnRH powoduje późniejszy wzrost poziomu LH, a także **zwiększoną produkcję testosteronu**.





*Insulina a androgeny, przykładowy schemat rozwoju PCOS*

Podstawą leczenia PCOS jest modyfikacja stylu życia, przede wszystkim potencjalnie utrata masy ciała i **regulacja gospodarki węglowodanowej**. Oprócz tego, ewentualne leczenie farmakologiczne.

Obowiązkową diagnostyką w PCOS jest **insulina oraz glukoza na czczo**, ale coraz więcej specjalistów sugeruje dodatkowo - **krzywą cukrową oraz insulinową**. Podwyższona insulina (powyżej 10) może stanowić genezę problemów hormonalnych, charakterystycznych dla PCOS. Regulacja poziomu insuliny za pomocą diety, zmiany stylu życia, suplementacji i potencjalnie leczenia farmakologicznego może przynieść doskonałe rezultaty w regulacji parametrów hormonalnych, m.in. **zmniejszenia poziomu LH oraz androgenów**.

Leki stosowane w leczeniu PCOS obejmują: doustne środki antykoncepcyjne, terapię antyandrogenową i leki regulujące gospodarkę węglowodanową, takie jak metformina, a także leki indukujące owulację z wykorzystaniem **cytrynianu kłomifenu**.

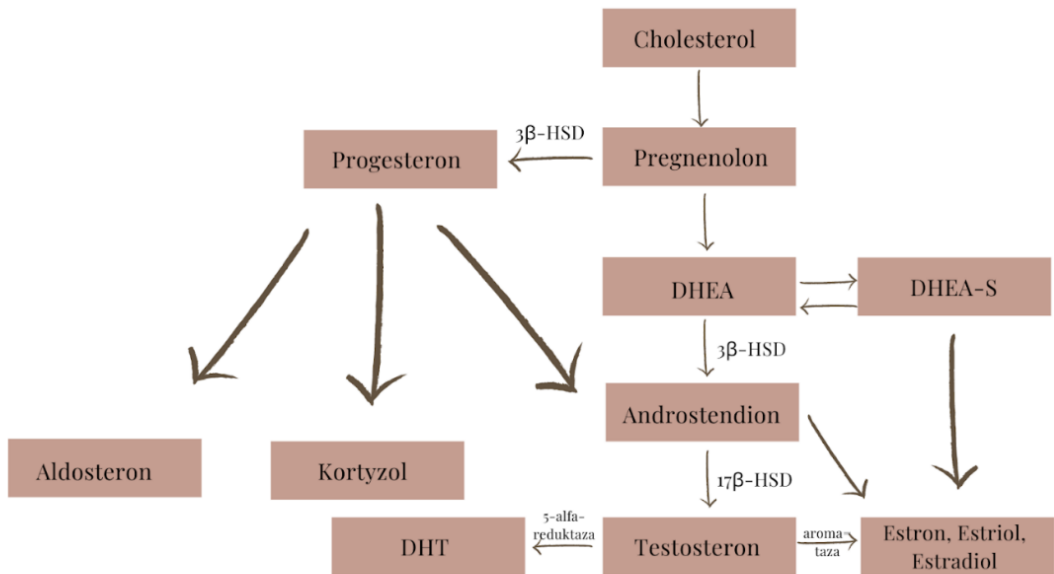
Częstotliwość występowania objawów skórnych wśród kobiet z PCOS wynosi według badań **około 68%**. Najczęstszymi objawami jest **hirsutyzm** (47,3%), **trądzik pospolity** (40,6%) i **łysienie androgenowe** (20,3%).

## Estrogeny

W zakresie oceny poziomu estrogenów popełniamy dwa główne błędy. Po pierwsze, niestety rzadko o nim pamiętamy, nie ważne jakie parametry gospodarki hormonalnej, czy androgeny, LH, FSH sprawdzacie, zawsze warto pomyśleć o badaniu estradiolu. Po drugie, rzadko kiedy wraz z estradiolem oceniamy poziom **progesteronu**, nawet niski poziom estrogenu może świadczyć o **dominacji estrogenowej**, np. przy skrajnie niskim poziomie progesteronu. A teraz przejdźmy do opisu tego hormonu.

Estrogen jest hormonem steroidowym, który odgrywa bardzo różnorodne funkcje w organizmie. Działa poprzez **receptory estrogenowe (ER)**, które obecne są również w wielu strukturach w skórze. Bierze udział zarówno w reprodukcji kobiet, jak i mężczyzn, a także w wielu innych układach biologicznych, w tym w układach **neuroendokrynnych, naczyniowych, szkieletowych i odpornościowych**.

Do estrogenów zaliczamy: **estron, estradiol i estriol**. Estradiol-17 $\beta$  (E2) jest dominującym i najbardziej aktywnym biologicznie estrogenem. Jest syntetyzowany głównie przez **jajniki**, jednak uważa się, że ten hormon wytwarzają także inne narządy i tkanki, w tym **tkanka tłuszczowa**, mózg, komórki układu odpornościowego i kości.



### *Produkcja estrogenów*

Estrogen wchodzi do krążenia ogólnoustrojowego jako wolny hormon lub związany z białkami, m.in. z **globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG)**. Estrogen niezwiązany z białkami ma zdolność swobodnej dyfuzji do komórek. Fizjologiczna odpowiedź komórkowa na estrogen rozpoczyna się w cytoplazmie komórki, gdzie estrogen wiąże się z receptorem **alfa-estrogenowym (ERalfa)** lub receptorem **beta-estrogenowym (ERbeta)**. Aktywowany **kompleks estrogenowo - receptorowy** przechodzi następnie do jądra komórkowego, indukując transkrypcję DNA.

Poziomy estrogenów w naszym organizmie są regulowane przez **ujemne sprzężenie zwrotne**. W regulacji poziomu tego hormonu bierze udział **podwzgórze oraz przysadka mózgowa**. Przykład negatywnego sprzężenia zwrotnego można zaobserwować podczas cyklu miesięcznego u kobiet.

Ratio progesteron/estradiol

W miarodajnej ocenie poziomu estradiolu konieczny jest poziom kolejnego hormonu – **progesteronu**. Na podstawie tych dwóch wyników możemy obliczyć **ratio progesteron/estradiol**. Wskazuje on, czy któryś z tych hormonów nie dominuje nad drugim.

**NAWET Z POZORU NISKI POZIOM ESTROGENU NIE WYKLUCZA JEGO DOMINACJI NAD PROGESTERONEM.**

Coraz częściej w swojej pracy spotykam się z dominacją estrogenową, co daje **objawy ogólnoustrojowe, a także skórne**. Taka dominacja może powodować następujące skutki:

- tkliwość piersi,
- nudności,
- wzdęcia,
- bóle głowy,
- zwiększenie masy ciała oraz problem z jej utratą,
- przebarwienia skóry, może to być melasma,
- wzmożone wypadanie włosów.

Stosunek progesteronu do estradiolu powinien wynosić od **100 do 500**. Jeśli jest wyższy, może wskazywać na dominację progesteronu, a jeśli jest niższy, to bardziej prawdopodobna jest **dominacja estrogenu**. Według większości badaczy, do obliczenia ratio warto ocenić poziom estradiolu oraz progesteronu **w fazie lutealnej**,

czyli około **21 - 23 dzień cyklu** przy 28 - dniowym cyklu, przy dłuższych taką diagnostykę wykonujemy 7 dni przed miesiączką.

Główna trudność w obliczeniu ratio wynika z faktu, że stężenia hormonów podawane są w różnych jednostkach. Progesteron jest najczęściej przedstawiany w **ng/ml lub nmol/L**, zaś **estradiol w pg/ml lub pmol/L**. Aby móc porównać te dwie wartości, konieczne jest wyrażenie ich w tych samych jednostkach!

Ratio możesz obliczyć na licznych stronach internetowych, wpisując tę frazę w wyszukiwarce.

progesteron	870 pg/ml ▾
estradiol	17.8 pg/ml ▾
Współczynnik (Pg/E2 lub P/E2)	48.9

WYNIK MOŻE WSKAZYWAĆ NA DOMINACJĘ ESTROGENOWĄ, JEDNAK CAŁY PANEL HORMONALNY, TOWARZYSZĄCE OBJAWY SĄ NIEZWYKLE WAŻNE.

PROGESTERON:  
 $1 \text{ ng/mL} = 3.180547 \text{ nmol/L}$   
 ESTRADIOL:  
 $1 \text{ pg/mL} = 3.6713 \text{ pmol/L}$

$\text{ng/mL} \times 1000 - \text{pg/mL}$   
 $\text{pg/mL} / 1000 - \text{ng/mL}$

Aby obliczyć ratio, wyniki muszą być w takich samych jednostkach, oba parametry oceniamy w **fazie lutealnej**.

*Przykładowe ratio progesteron/estradiol*

## Estrogeny a skóra

Estrogeny mają znaczący wpływ na fizjologię skóry oraz naskórka. Modułują **keratynocyty, fibroblasty i melanocyty**, a także przydatki skóry, w tym mieszki

włosowe i gruczoły łojowe. Estradiol poprzez stymulację **TGF - beta**, jest elementem stymulującym produkcję **białek podporowych** przez fibroblasty.

Ponadto, estrogen utrzymuje poziom nawilżenia naskórka poprzez zwiększanie poziomu **mukopolisacharydów**, kwasu hialuronowego w skórze i prawdopodobnie odpowiada za utrzymanie **funkcji barierowej** warstwy rogowej naskórka. Sugeruje się, że poza wpływaniem na starzenie się skóry, estrogen **przyspiesza gojenie** się jej poprzez regulację poziomu cytokin.

Zwróć uwagę, że znaczna liczba kobiet zauważa w okresie ciąży poprawę takich dermatoz, jak łuszczyca, co może być zasługą podwyższonego poziomu estradiolu.

### Ciekawostka!

Wykazano, że występują różnice w grubości skóry podczas cyklu menstruacyjnego. Skóra ma najniższą grubość na początku cyklu miesięczkowego, kiedy poziom estrogenu i progesteronu jest niski, a następnie zwiększa się wraz ze wzrostem poziomu estrogenu.

U kobiet następuje **wzrost aktywności mitotycznej** keratynocytów w odpowiedzi na estrogeny. Dodatkowo wykazano in vitro stymulację **prolifracji i syntezy DNA** komórek naskórka, jako efekt działania estrogenów. Ochronna rola estrogenów wobec keratynocytów to kolejny ważny dla nas kierunek działania estrogenów.

Estradiol **zapobiega apoptozie** indukowanej przez nadtlenuk wodoru (reaktywna forma tlenu) w hodowanych keratynocytach naskórka. Hamuje także wytwarzanie **chemokin**, zaangażowanych w przyciąganie makrofagów, które są ważne w stanach zapalnych skóry.

Według badań, fibroblasty wykazują ekspresję **Erβ** w brodawkowej skórze właściwej skóry głowy u obu płci. To kolejny dowód na to, że estrogeny **modulują fizjologię mieszkła włosowego**. Jednak wpływ estrogenów na cykl ludzkiego włosa jest nadal niejasny. Badania sugerują, że estrogeny mogą mieć **stymulujący wpływ na wzrost włosów**. W czasie ciąży następuje wzrost poziomu mieszków włosowych w aktywnej fazie wzrostu. Po porodzie mieszki włosowe wchodzą w fazę spoczynku, co powoduje zwiększone **wypadanie włosów** i przejściowe przerzedzenie włosów.

Zdarzenia te przypisywano zmianom poziomu estrogenu krążącego w ciąży i bezpośrednio po niej. Jednak trudno jest przypisać to zjawisko wyłącznie wzrostowi poziomu estrogenu w osoczu, ponieważ w tym czasie zmienia się również kilka innych **hormonów i czynników wzrostu**, które modulują wzrost włosów.

U kobiet przed menopauzą, najważniejszym estrogenem jest **estradiol syntetyzowany w jajnikach**, natomiast u kobiet po menopauzie dominuje estron syntetyzowany w tkankach obwodowych. Estriol (E3) jest wydzielany w dużych ilościach przez łożysko podczas ciąży.

Cząsteczki estrogenu działają poprzez ułatwianie wydzielania insuliny i kontrolowanie dostępności glukozy, co także odgrywa istotną rolę w **funkcjonowaniu gospodarki węglowodanowej**.

## **Metabolizm estrogenów**

Wszystkie hormony steroidowe pochodzą z **cholesterolu**. Cholesterol jest metabolizowany w wielu szlakach enzymatycznych i przekształcany w konkretne hormony, takie jak estrogeny.

Pierwszym etapem steroidogenezy jajnikowej jest przemieszczanie się cholesterolu do mitochondrium. Kolejnym etapem jest **konwersja cholesterolu do pregnenolonu**. Działa on jako prekursor wszystkich hormonów steroidowych. Jest metabolizowany przez różne enzymy i przekształcany dalej do **progesteronu lub androstendionu**.

Androstendion z kolei jest metabolizowany do **innych androgenów lub estrogenów**. Testosteron przekształcany jest w estradiol przez działanie enzymu **aromatazy** w tkankach obwodowych, w tym w naszej skórze. Dlatego nasza skóra jest nie tylko celem działania hormonów płciowych, ale również **miejszem ich metabolizmu**, a nawet syntezy.

Wątroba jest głównym miejscem metabolizmu estrogenu. Uważa się, że jej uszkodzenie upośledza zdolność do **metabolizowania i dezaktywacji estrogenów**, co powoduje wzrost poziomu estrogenów w krążeniu i może stanowić czynnik rozwoju **dominacji estrogenowej**.

Innym miejscem metabolizmu estrogenu jest układ pokarmowy. Około **50%** koniugatów estrogenów, które powstają w wątrobie, jest **wydalane z żółcią**. Przechodzą one dalej do jelita i są hydrolizowane przez **bakterie jelitowe**. Po tej reakcji hydrolizy w jelitach, estrogeny są albo wydalone z kałem, albo ponownie wchłaniane do krążenia wrotnego. Po resorpcji, zhydrolizowane estrogeny są ponownie metabolizowane w wątrobie i uwalniane do żółci lub **pozostają w krwiobiegu** i wykazują swoje wszechstronne działanie.

Estrogen **odgrywa ważną rolę w jelitach**, co wpływa na wszystkie narządy w organizmie, w tym na naszą skórę. Enzymy drobnoustrojów jelitowych regulują nie tylko sygnalizację hormonalną związaną ze zdrowiem kobiet. Estrogeny modulują

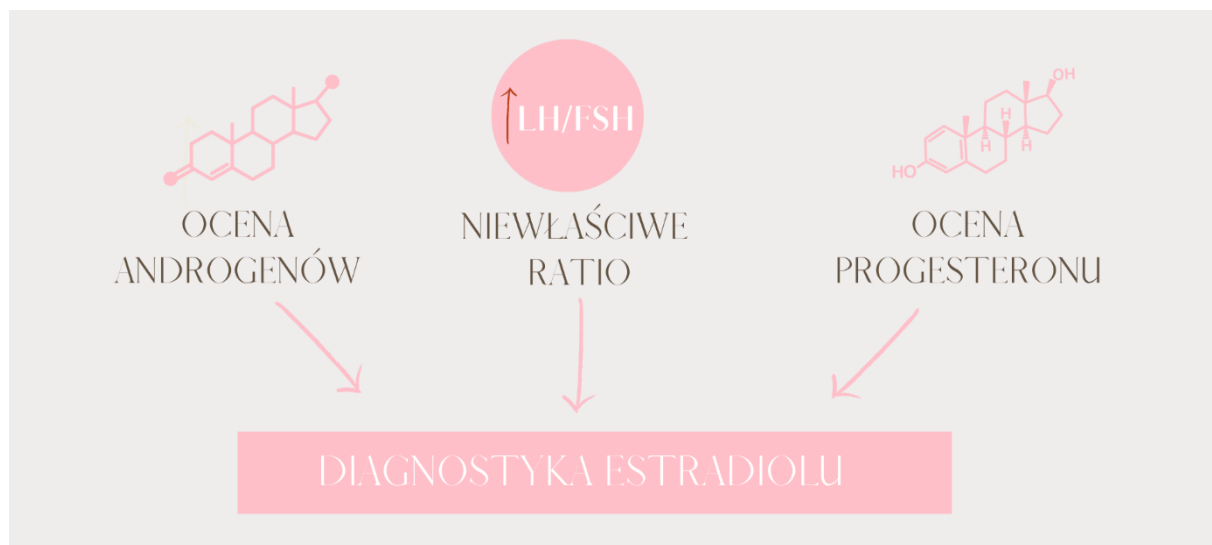


również **sygnały osi jelitowo - skórnej**. Mikrobiom jelitowy reguluje metabolizm hormonów żeńskich, przyczyniając się w ten sposób do **zmiany poziomu estrogenów** i ich metabolitów.

Niedawno wykazano, że estrogeny modułują świat mikroorganizmów jelitowych, w pozytywny sposób, **zwiększając różnorodność mikroflory jelitowej** i wzmacniając enzymy metabolizujące estrogeny.

Odpowiadając na najważniejsze pytanie: czy zaburzony poziom estrogenów może być związany z takimi zaburzeniami jak: SIBO, IMO, SIFO, itp.?

Oczywiście, że tak! Dlatego przy niewłaściwym poziomie tego hormonu należy wypytać podopieczną o wszelkie objawy, takie jak **wzdęcia, bóle brzucha, biegunki, zaparcia**. Warto zasugerować diagnostykę w kierunku zaburzeń układu pokarmowego, konsultację u gastroenterologa i/lub dietetyka.



*Sytuacje wymagające oceny estradiolu*

WARTO UWZGLĘDNIĆ DIAGNOSTYKĘ ESTRADIOLU, KIEDY OCENIAMY POZIOM ANDROGENÓW, PROGESTERONU, LH/FSH LUB W SYTUACJI JAKICHKOLWIEK ZABURZEŃ TYCH PARAMETRÓW.

## **Dominacja estrogenowa**

Dominacja estrogenu ma miejsce, gdy estradiol **dominuje nad progesteronem**, jednak niekoniecznie oznacza to, że jego poziom jest zbyt wysoki. W diagnostyce możesz zauważyć niski poziom estradiolu, a i tak może to świadczyć o omawianym zaburzeniu.

Dominacja estrogenowa może oznaczać, że **poziom progesteronu jest zbyt niski** i dlatego równowaga tych hormonów zostaje zachwiana. Progesteron i estrogen regulują się nawzajem, dlatego jeśli poziom progesteronu jest zbyt niski, **będzie dominować estrogen**, nawet jeśli poziom estrogenu nie wykracza poza normę (może on być bardzo niski!).

Tarczycza reguluje wrażliwość na hormony, w tym **estrogen, testosteron i progesteron**. Zależność między estrogenem a tarczycą jest bardzo ważnym elementem układu hormonalnego.

ZBYT DUŻO ESTROGENU MOŻE ZAKŁÓCAĆ ZDROWIE TARCZYCY.

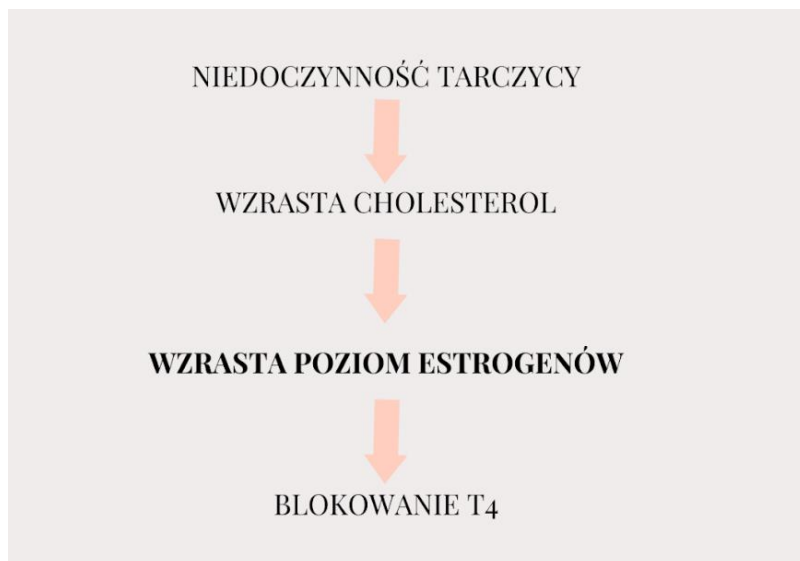
Wysoki poziom estradiolu we krwi sygnalizuje wątrobie **zwiększenie produkcji globuliny wiążącej tarczycę (TBG)**. Jest to białko, które wiąże się z hormonem tarczycy, **zmniejszając ilość T3 i T4**, dostępnych do wykorzystania przez komórki. W odpowiedzi tarczycza zwiększa produkcję, aby zrekompensować deficyt.

Jednym ze sposobów, w jaki dominacja estrogenowa wpływa na zdrowie tarczycy, jest **zatrzymanie konwersji T4 do T3**, co prowadzi do niskiego poziomu formy aktywnej hormonu (T3). Zbyt wysoki poziom estradiolu może również **blokować wychwyty hormonów tarczycy**, prowadząc do objawów niedoczynności tarczycy.

Estrogen może również wpływać na tarczycę, poprzez następujące mechanizmy:

- stymulując wzrost tarczycy, w konsekwencji nadmiar estrogenu może prowadzić do powiększenia tarczycy (wola);
- regulując białko, które wiąże się z hormonem tarczycy (TBG) we krwi;
- stymulując produkcję **tyreoglobuliny**, prekursora hormonu tarczycy. Nadmiar estrogenu powoduje wole z powodu wysokiego poziomu tyreoglobuliny. Zbyt mało estrogenu powoduje **niski poziom tyreoglobuliny**, co zmniejsza czynność tarczycy.

Niewłaściwy poziom estrogenu może również oddziaływać na czynność tarczycy. W szczególności estrogen wpływa na zdolność tarczycy do wytwarzania wystarczającej ilości **trójdotyroniny (T3)** i **tyroksyny (T4)**, aby zaspokoić potrzeby organizmu. W odpowiedzi przysadka mózgowa uwalnia **więcej TSH** do krwioobiegu, próbując stymulować tarczycę.



*Powiązanie między niedoczynnością tarczycy a wzrostem poziomu estrogenów*

Do przyczyn dominacji estrogenowej, możemy zaliczyć:

- niedobór witamin z grupy B, żelaza, cynku,
- insulinooporność,
- wysoki poziom stresu,
- problemy z wątrobą.

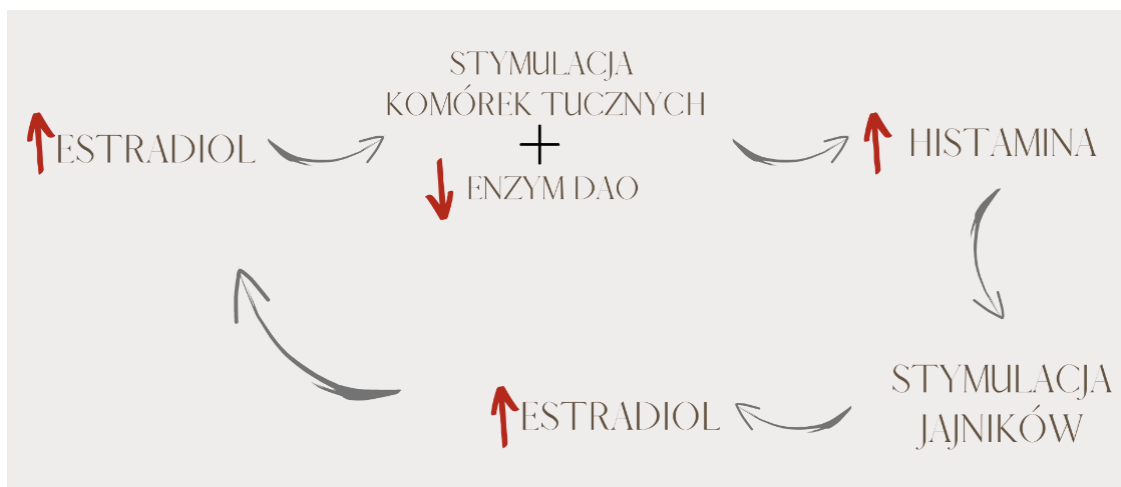
## **Estradiol a histamina**

Estradiol może odgrywać rolę w rozwoju **nietolerancji histaminy (NH)**. Objawy NH są częstsze u kobiet i podążają za cyklem miesięcznym. Występują szczególnie, gdy poziom estradiolu jest wysoki podczas owulacji, a następnie ponownie tuż przed miesiączką.

Estrogen stymuluje **komórki tuczne** (mastocyty) do uwalniania histaminy i **obniża poziom enzymu DAO**, który ją metabolizuje. W tym samym czasie, histamina **stymuluje jajniki** do produkcji większej ilości estrogenu. Rezultatem może być błędne koło:

ESTROGEN → HISTAMINA → ESTROGEN → HISTAMINA.

Progesteron stabilizuje komórki tuczne, **reguluje w górę DAO**, a zatem może zmniejszać poziom histaminy! Dlatego tak ważna jest równowaga między tymi hormonami.



*Estradiol na histamina (błędne koło)*

## Progesteron

Progesteron jest hormonem steroidowym, który jest powszechnie wytwarzany przez **korę nadnerczy oraz gonady: jajniki oraz jądra**. Jak wszystkie hormony steroidowe pochodzi z **cholesterolu**.

**ZA NISKI POZIOM CHOLESTEROLU W ORGANIZMIE, MOŻE SKUTKOWAĆ NISKIM POZIOMEM HORMONÓW PŁCIOWYCH!**

Najnowsze badania nad progesteronem dostarczają niezwykle ciekawe informacje na temat fizjologicznej roli i znaczenia klinicznego tego hormonu. Chociaż sama nazwa „progesteron” oznacza „promowanie ciąży”, ten hormon ma niezwykle wszechstronne działanie.

Progesteron jest uznawany za kluczowy fizjologiczny składnik nie tylko cyklu miesięczkowego i ciąży, ale także jako **niezbędny prekursor innych hormonów**, takich jak aldosteron, kortyzol, estradiol i testosteron.

Pęcherzyki przedowulacyjne syntetyzują progesteron, a także przekształcają **progesteron w estrogeny**. Niewielki wzrost poziomu progesteronu wydaje się być **wyzwalaczem wyrzutu LH** (hormon lutropowy) i wynikającej z tego owulacji.

Progesteron jest produkowany przez ciało żółte i jest **dominującym hormonem po owulacji w fazie lutealnej**. We wczesnej fazie lutealnej, jego wydzielanie jest stabilne i nie koreluje z pulsacją hormonu lutropowego, podczas gdy w środkowej i późnej fazie lutealnej wydzielanie progesteronu jest epizodyczne i **koreluje z pulsacyjnym uwalnianiem LH**.

W porównaniu z niskimi poziomami (1-2 nmol/l) podczas fazy folikularnej, poziom progesteronu wzrasta do **15-20 nmol/l** we wczesnej fazie lutealnej, a następnie osiąga szczyt w środku tej fazy (35-50 nmol/l).

**OBNIŻONY POZIOM PROGESTERONU WIĄŻE SIĘ ZE ZMNIEJSZONĄ PŁODNOŚCIĄ ORAZ ZWIĘKSZONYM ROZROSTEM ENDOMETRIUM.**

Hormon ten odgrywa kluczową rolę w osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Podczas fazy lutealnej podwzgórze uwalnia hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH), który działa na przedni płat **przysadki mózgowej**. W

odpowiedzi na GnRH przedni płat przysadki uwalnia **FSH i LH**, które następnie działają na gonady, powodując w jajnikach **uwolnienie progesteronu**.

## **Progesteron a skóra**

Badania nad działaniem progesteronu sugerują, że rozwój różnych dermatoz koreluje z jego szczytowymi poziomami. Do dermatoz nasilających się w okresie okołomiesiączkowym należą **trądzik, łuszczyca, wyprysk atopowy**. Zaostrzenia występują przy szczytowym poziomie progesteronu w cyklu miesiączkowym. Mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska obejmują - zmniejszone funkcje odpornościowe i barierowe, w wyniku cyklicznych **wahań estradiolu i/lub progesteronu**.

Chcę Ci wspomnieć o rzadkiej, ale ciekawej chorobie związanej z progesteronem. **Autoimmunologiczne progesteronowe zapalenie skóry (APD)** to przykład okołomiesiączkowych reakcji skórnych na hormony wytwarzane podczas cyklu. APD jest zaburzeniem immunologicznym, obserwowanym u kobiet, głównie z powodu **wzrostu progesteronu** podczas cyklu. Jest rzadką postacią reakcji nadwrażliwości na cykliczne zmiany stężenia tego hormonu. Objawy kliniczne APD mogą obejmować zarówno **objawy skórne, jak i pozaskórne**. Do najczęstszych objawów klinicznych należą pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy i egzema.

Przejdźmy do powiązania progesteronu z produkcją sebum w naszej skórze. Teoretycznie **progesteron hamuje 5 $\alpha$ -reduktazę**, enzym niezbędny do przekształcenia testosteronu w silniejszy DHT. Dehydrotestosteron (DHT) jest silnym **stymulatorem aktywności gruczołów łojowych**. Wiele badań łączy nieprawidłowy poziom progesteronu z patogenezą trądziku pospolitego. W jednym z badań

wykazano, że poziomy testosteronu całkowitego, wolnego testosteronu (FT) i progesteronu były znacznie wyższe, podczas gdy **poziomy estradiolu i SHBG były znacznie niższe** w grupie osób z trądzikiem niż w grupie kontrolnej. Wpływ progesteronu na gruczoły łojowe jest ciągle przedmiotem sporu. Za wahania produkcji sebum, podczas cyklu miesięczkowego obwinia się właśnie **progesteron**. Jest on inhibitorem 5 $\alpha$ -reduktazy i można by oczekiwać, że zmniejszy aktywność gruczołów łojowych, jednak u ludzi jego **działanie sebosupresyjne jest minimalne**.

Pamiętaj, aby ocenić poziom progesteronu w odpowiednim momencie cyklu. Zazwyczaj to badanie wykonujemy w **fazie lutealnej**, przypadającej na 21-23 dzień przy 28 dniowym cyklu. Dodatkowo warto porównać wynik progesteronu z estradiolem, obliczając **ratio progesteron/estradiol**, aby ocenić, czy któryś z tych hormonów nie dominuje. Zarówno dominacja estrogenowa, jak i progesteronowa mogą prowadzić do ogólnoustrojowych objawów, w tym także skórnych.

Kiedy możemy cierpieć na zbyt **niski poziom progesteronu**? Szczególnie w tych dwóch sytuacjach:

- w przypadku silnego, długotrwałego **stresu**. Wtedy z pregnenolonu i progesteronu będzie produkowany głównie **kortyzol**, zmniejszając tym samym poziom dostępnego progesteronu. Może to prowadzić do **zaburzeń cyklu miesięczkowego**;
- przy **hiperprolaktynemii** – wysoka prolaktyna prowadzi do zmniejszenia wydzielania hormonów produkowanych przez jajniki, w tym również progesteronu.



## NISKI POZIOM PROGESTERONU MOŻE TOWARZYSZYĆ CYKLOM BEZOWULACYJNYM.

Wysoki progesteron może występować w następujących sytuacjach:

- ciąża,
- nieprawidłowa praca nadnerczy,
- potencjalne zaburzenia pracy jajników,
- torbiele jajników.

## Androgeny

Omówmy teraz grupę hormonów, która szczególnie jest tematem zainteresowania kosmologów. Jestem pewna, że na tym etapie ebooka doskonale zdajesz sobie sprawę, że dla kosmologa jest istotny **całościowy obraz gospodarki hormonalnej** i każdy z hormonów płciowych niesie dla nas niezwykle cenne informacje.

Długo uważało się, że androgeny są głównym winowajcą rozwoju trądziku pospolitego. Nic bardziej mylnego!

**POTENCJALNIE, WSZELKIE WAHANIA HORMONALNE MOGĄ POWODOWAĆ ZMIANY TRĄDZIKOWE.**

Jeśli szukasz genezy trądziku i skupiasz się na hormonach płciowych, to nie wystarczy ocenić tylko hormonów androgenowych. Androgeny należy analizować przynajmniej wraz z estrogenem, a wiesz, że **estradiol automatycznie wymaga również diagnostyki progesteronu.**

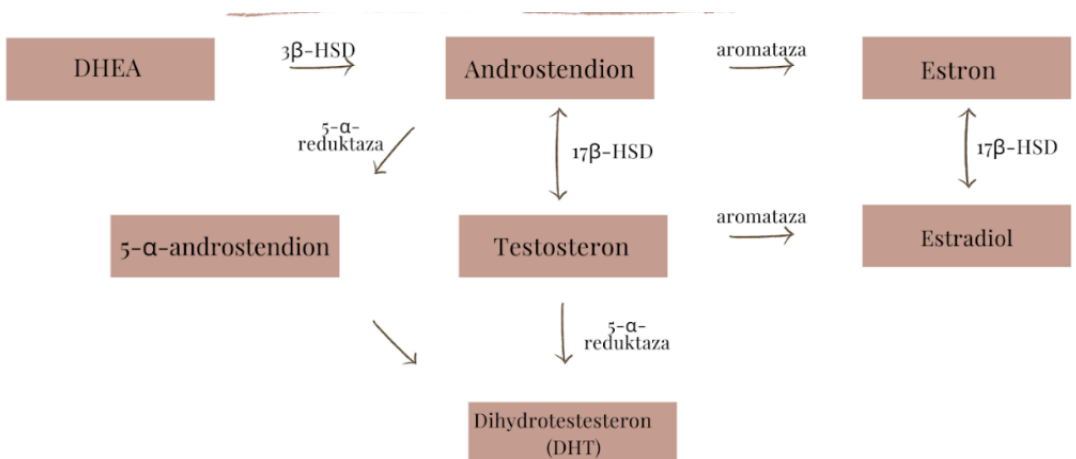
Moim zdaniem niezwykle ważnymi hormonami, od których bardzo często wszelkie problemy hormonalne się rozpoczynają, są **LH i FSH**. Jak widzisz, diagnostyka nie ma prawa skończyć się jedynie na androgenach.

Najczęstszymi błędami, jakie widzę w zakresie oceny poziomu androgenów, są:

- ocena poziomu testosteronu całkowitego bez diagnostyki innych parametrów hormonalnych,
- ocena na podstawie podwyższonego testosteronu (niestety zazwyczaj całkowitego), że mamy do czynienia z **hiperandrogenizmem**.

Zastanawiasz się, dlaczego uważam to za błędy? Już Ci tłumaczę. Z testosteronu powstaje **DHT oraz estradiol**. Bez oceny końcowych produktów nie wiesz, w jakim kierunku konwertuje testosteron. Może być tak, że wysoki poziom testosteronu będzie wiązał się z wysokim estradiolem, a nie DHT!

Ale zacznijmy od podstaw, czyli od konwersji androgenów.



*Przemiana androgenów*

Pamiętaj, że ludzka skóra jest zarówno narządem wrażliwym na hormony, jak i narządem zdolnym do **samodzielnej syntezy hormonów**. Hormony androgenowe obejmują:

- silne androgeny, jakimi są **testosteron oraz DHT**,
- słabsze androgeny, takie jak **androstendion i dehydroepiandrosteron (DHEA)**.

Androstendion i DHEA przekształcają się w testosteron w tkankach obwodowych, np. **tkance tłuszczowej, mięśniach i skórze**. Z obserwacji wielu specjalistów wynika, że to właśnie ich poziom jest częściej zwiększony niż testosteronu, przy **łojotoku, hirsutyzmie i trądziku pospolitym**.

Głównym krążącym androgenem jest **testosteron**, który jest wytwarzany przede wszystkim przez **komórki Leydiga** w jądrach. Kobiace nadnercza są również zdolne do wydzielania testosteronu, ale w znacznie mniejszym stopniu. Testosteron jest najważniejszym androgenem u mężczyzn, ale jest również **syntetyzowany w znacznych ilościach u kobiet** w każdym wieku.

DHEA jest wytwarzany głównie przez **nadnercza**, natomiast androstendion jest wytwarzany w równych proporcjach przez **jajniki i nadnercza**.

**TESTOSTERON MOŻE PRZEKSZTAŁCIĆ SIĘ W ESTRADIOL ORAZ W DHT (DEHYDROTESTOSTERON), CZYLI NAJSILNIEJSZY ANDROGEN W NASZYM ORGANIZMIE.**

Testosteron jest syntetyzowany głównie przez gonady, w mniejszym stopniu przez nadnercza. Jego prekursorem jest **dehydroepiandrosteron (DHEA)**. Wraz ze

starzeniem się organizmu i w wyniku zmniejszonej produktywności metabolicznej gonad i nadnerczy, poziom DHEA i testosteronu we krwi spada.

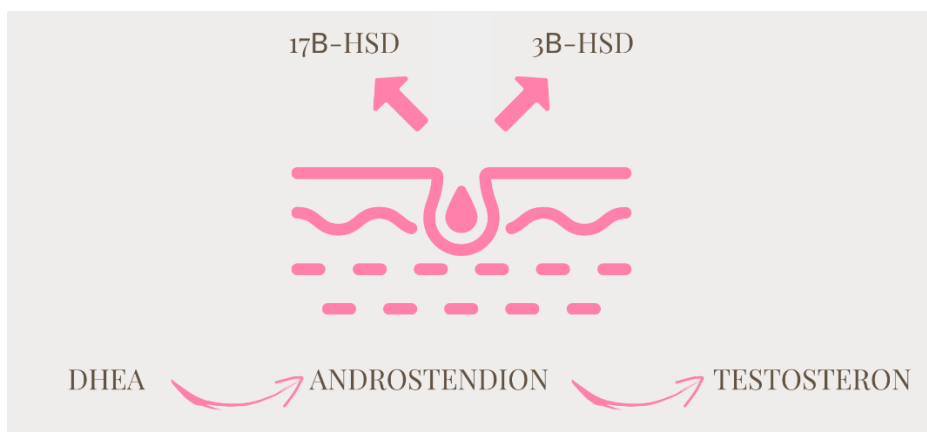
Do syntezy testosteronu przy użyciu DHEA jako prekursora potrzebne są dwa kluczowe enzymy, które **występują również w skórze**. Pierwszym enzymem jest dehydrogenaza **3 $\beta$ -hydroksysteroidową (3 $\beta$ -HSD)**, prowadząca do powstania androstendionu.

Kolejnym jest dehydrogenaza **17 $\beta$ -hydroksysteroidową (17 $\beta$ -HSD)**. W wyniku tej syntezy powstaje **aktywny testosteron**. Testosteron może obrać dwie ścieżki:

- Może zostać przekształcony w silny androgen DHT przez aktywność **5 $\alpha$ -reduktazy**.
- Może zostać przekształcony w estrogeny poprzez aktywność **aromatazy**.

**ZNACZNE ILOŚCI TESTOSTERONU MOŻNA UZYSKAĆ Z DHEA POPRZEZ LOKALNĄ SYNTEZĘ W SKÓRZE.**

**Sebocyty** wydają się być ważnymi mediatorami w tym procesie, ponieważ potwierdzono istnienie wszystkich enzymów potrzebnych do metabolizmu testosteronu w ich obrębie.



*Udział sebocytów w konwersji androgenów*

Istnieje kilka hipotez dotyczących tego, dlaczego kobiety z trądzikiem mogą mieć normalny poziom androgenów. Jedną z możliwości dotyczy związku **androgenów syntezowanych w obrębie skóry**, a mianowicie zwiększonej miejscowej produkcji tych hormonów u kobiet z trądzikiem, co nie przełoży się na ich poziom we krwi.

Inna teoria głosi, że gruczoły łojowe podopiecznych z trądzikiem są **bardziej wrażliwe na działanie androgenów**. Może być to związane chociażby z nadekspresją receptora androgenowego (AR).

**NAJWAŻNIEJSZE PYTANIE – CZY LOKALNA GOSPODARKA HORMONAMI MĘSKIMI MOŻE STANOWIĆ GENEZĘ TRĄDZIKU POSPOLITEGO?**

Tak! Wiele badań dowodzi, że poziom androgenów we krwi może być prawidłowy, ale lokalnie w skórze, w wyniku syntezy w jej strukturach, ich miano może być podwyższone, co może dawać **obraz zmian trądzikowych**.

Kolejnym potencjalnym problemem jest **aktywność receptora androgenowego**. W wyniku jego nadreaktywności, nawet właściwy poziom testosteronu, DHT może prowadzić do rozwoju zmian charakterystycznych w przebiegu trądziku.

Do klasycznych objawów podwyższonego poziomu androgenów zaliczamy:

- hirsutyzm,
- nieregularne miesiączki, cykle bezowulacyjne,
- acanthosis nigricans (rogowacenie ciemne),
- łysienie androgenowe,
- łojotok.

Pamiętaj, że przyczyną wysokich androgenów może być **insulina!** Jest to najczęstsza przyczyna hiperandrogenizmu.

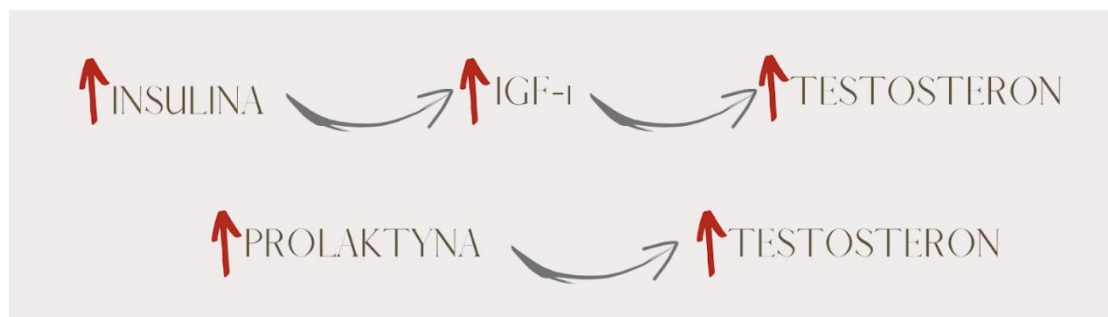
**PRZY ICH PODWYŻSZONYCH POZIOMACH ZAWSZE POMYŚL O BADANIU INSULINY ORAZ GLUKOZY!**

Wysoka insulina może dawać obraz **podwyższonego LH oraz androgenów**. Pierwszym krokiem, przy wysokich hormonach androgenowych **jest ocena gospodarki węglowodanowej**. Regulacja poziomu insuliny z pomocą dietetyka i/lub endokrynologa (farmakologia, dieta, suplementacja, styl życia) może skutecznie zmniejszyć poziom hormonów męskich.

**SHBG**, czyli globulina wiążąca hormony płciowe, jest tłumiona przez podwyższony poziom insuliny. To sprawia, że pula wolnego, czyli **aktywnego biologicznie testosteronu wzrasta!**

Wysokie androgeny mogą być też wynikiem zaburzeń pracy nadnerczy, a więc hiperandrogenizm może mieć różne źródła. Podwyższony poziom **DHEA**,

**androstendionu oraz 17-OH-progesteronu** może świadczyć o tym, że genezą problemu są nadnercza.



*Insulina, prolaktyna a androgeny*

## Androgeny a skóra

A co publikacje naukowe mówią o udziale androgenów w patogenezie trądziku pospolitego? W jednym z nich zbadano **26 kobiet z trądzikiem** w wieku od 27 do 42 lat. Pobrano próbki krwi i oznaczono poziom testosteronu, androstendionu i DHEA-S. Siedmiu z 26 pacjentów (**27%**) miało prawidłowy poziom androgenów w surowicy. U 19 pacjentów poziom **jednego lub więcej androgenów w surowicy był podwyższony**. Wysoki DHEA-S (23%) i testosteron, androstendion plus DHEA-S (15%) wykazały największą częstość występowania.

W kolejnym badaniu, na podstawie oceny profilu hormonalnego stwierdzono, że hiperandrogenizm występował u **54,56%** osób a trądzikiem, a najczęściej podwyższone było stężenie **DHEA**.

Inne badania wskazują, że androgeny **nie są bezpośrednio skorelowane z ciężkością trądziku**, ale wpływają na nasilenie trądziku. Widać to w różnicy między ich poziomami w różnych stopniach trądziku.

Kolejne badania wskazują, że u osób z trądzikiem stwierdzono **podwyższony poziom DHEA-S**. Podsumowując, większość publikacji podkreśla występowanie, przy tej dermatozie **podwyższonego poziomu testosteronu i DHEA-S**. Warto pamiętać o tych badaniach w diagnostyce podopiecznych ze zmianami trądzikowymi. Zwróć jednak uwagę, że w przypadku choroby Cushinga, PCOS, które wiążą się z podwyższonym poziomem hormonów męskich, **ryzyko zmian trądzikowych wzrasta**.

Ustalmy teraz, jak hormony androgenowe oddziałują na pracę gruczołu łojowego. Androgeny **stymulują produkcję łoju** – zostało to potwierdzone w licznych publikacjach. Uważa się, że mogą one wzmacniać reakcje zapalne **makrofagów i neutrofilii**, w rezultacie czego mogą zwiększać nie tylko aktywność gruczołów łojowych, ale także stany zapalne, które sprzyjają **powstawaniu i rozwojowi trądziku**.

Ponadto, androgeny mogą również nasilać **nadmierne rogowacenie** aparatu włosowo-łojowego. Na naszą skórę działa również **insulina**, a może to stanowić początek rozwoju zaskórników i zmian zapalnych. **Zaburzenia keratynizacji** mogą być czynnikiem rozwoju trądziku pospolitego.

#### Ciekawostka!

Pamiętaj, że androgeny są syntezowane w narządach obwodowych, takich jak skóra i działają w tych samych komórkach, w których odbywa się ich produkcja, bez uwalniania tych hormonów do krążenia ogólnego!

**DLATEGO PODWYŻSZONY POZIOM ANDROGENÓW NA POZIOMIE SKÓRY, NIE DAJE OBRAZU PODWYŻSZONYCH ANDROGENÓW WE KRWI.**



Poza gruczołami łojowymi, na działanie androgenów wrażliwe są też inne elementy: **mieszki włosowe, gruczoły potowe, naskórek i skóra właściwa**. Zawierają one enzymy ważne w przekształcaniu DHEA, DHEA-S i androstendionu w silne androgeny, czyli **dehydrotestosteron (DHT)** oraz **testosteron**.

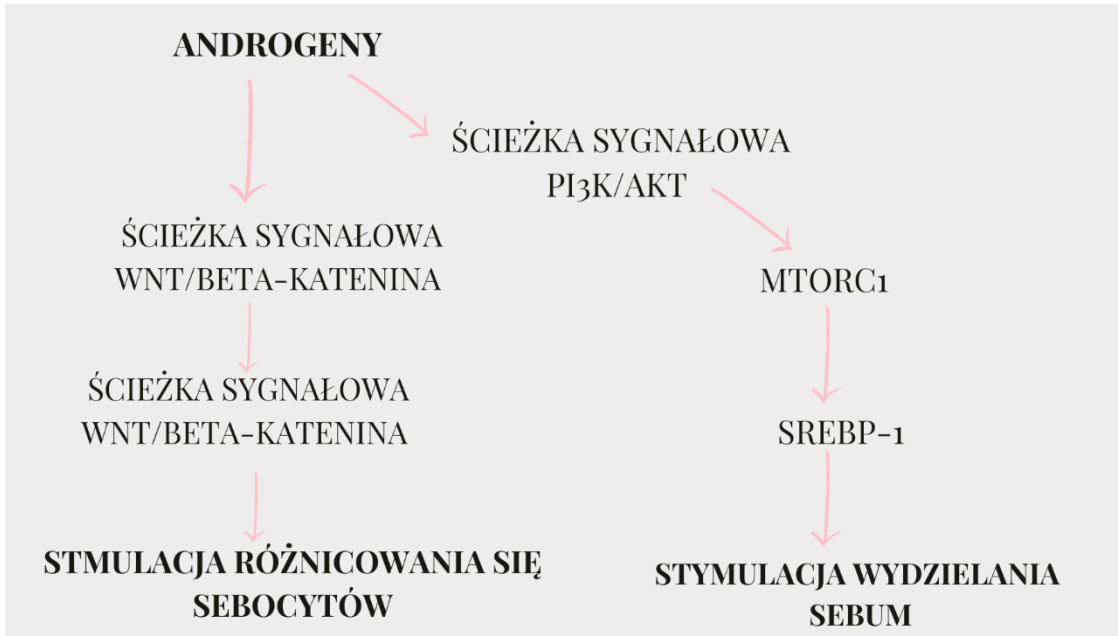
**DHT** i testosteron to główne androgeny, które oddziałują z receptorami androgenowymi na gruczołach łojowych, przy czym dehydrotestosteron jest **od 5 do 10 razy** silniejszy niż testosteron. Konwersja nieaktywnych prekursorów do silnych androgenów zachodzi w gruczołach łojowych w obecności kilku kluczowych enzymów: dehydrogenazy 3-beta-hydroksysteroidowej (3B-HSD), dehydrogenazy 17-beta-hydroksysteroidowej (17B-HSD) i 5- $\alpha$ -reduktazy. Jako kosmetolog znasz pewnie szczególnie ten ostatni, który uważany jest za **stymulator wydzielania sebum**, ponieważ umożliwia konwersję testosteronu do DHT.

Nadprodukcja hormonów męskich i/lub **zwiększona wrażliwość mieszków włosowych na androgeny** są częstą przyczyną hirsutyzmu u kobiet.

Hirsutyzm w PCOS jest związany zarówno z **nadmiarem androgenów**, jak i indywidualną odpowiedzią jednostki włosowo-łojowej na te hormony. Sugeruje się duży udział **receptora androgenowego (AR)** w patogenezie hirsutyzmu. Okazuje się, że nie tylko hiperandrogenizm, ale także **insulinooporność** mogą przyczyniać się do rozwoju hirsutyzmu. Pewnie pamiętasz, że insulina **zmniejsza SHBG i zwiększa poziom testosteronu**, dlatego przy niskim poziomie SHBG warto zastanowić się nad badaniem **insuliny oraz glukozy na czczo**.

Wykazano, że poziom androgenów we krwi **słabo koreluje z nasileniem hirsutyzmu**, jednak nadal zaleca się przy nadmiernym owłosieniu zbadać ich poziom, aby ocenić, czy **hiperandrogenizm** nie jest czynnikiem wywołującym.

Badania te mogą pomóc również w ocenie pochodzenia hiperandrogenizmu.



*Wpływ androgenów na fizjologię komórek gruczołu łojowego*

## Diagnostyka laboratoryjna androgenów

Interpretując wyniki należy pamiętać, że u kobiet występują trzy źródła produkcji androgenów: **jajniki, nadnercza i skóra**.

Pierwszym ważnym parametrem do oceny jest **DHEAS**. Podwyższenie tego parametru wskazuje na **nadnerczowe źródło androgenów**. Stężenie DHEAS >8000ng/ml (norma: <3500ng/ml) może wskazywać na guza nadnerczy. Jeśli poziom wynosi od 4000 do 8000 ng/ml, może to wskazywać na **wrodzony przerost nadnerczy**. Każdy niepokojący wynik należy skonsultować z lekarzem!

Podwyższony poziom testosteronu, choć nie wyklucza nieprawidłowości nadnerczy, często wskazuje na **jajnikowe źródło androgenów**. Testosteron całkowity >150 do

200 ng/dL (normalny zakres: 20 do 80 ng/dL) może wskazywać chociażby na guza jajnika.

<b>Testosteron (041) (7,2)</b> Oznaczenie wykonano metodą immunochemiczną z odczytem chemiluminescencyjnym.	<b>5,16</b>	ng/mL	1,75 - 7,81
<b>TESTOSTERON CAŁKOWITY</b>			
<b>Testosteron wolny (041) (9,2)</b> Badanie wykonano met. ELISA zestawem firmy NovaTec.	<b>25,29</b>	pg/mL	1 - 28,28
<b>TESTOSTERON WOLNY</b>			

*Testosteron wolny (niezwiązany z SHBG, albuminami) i całkowity*

W diagnostyce możemy ocenić testosteron wolny i całkowity, całkowity to pula testosteronu **związana z albuminami, SHBG plus frakcja wolna**. Testosteron wolny to ten biologicznie aktywny.

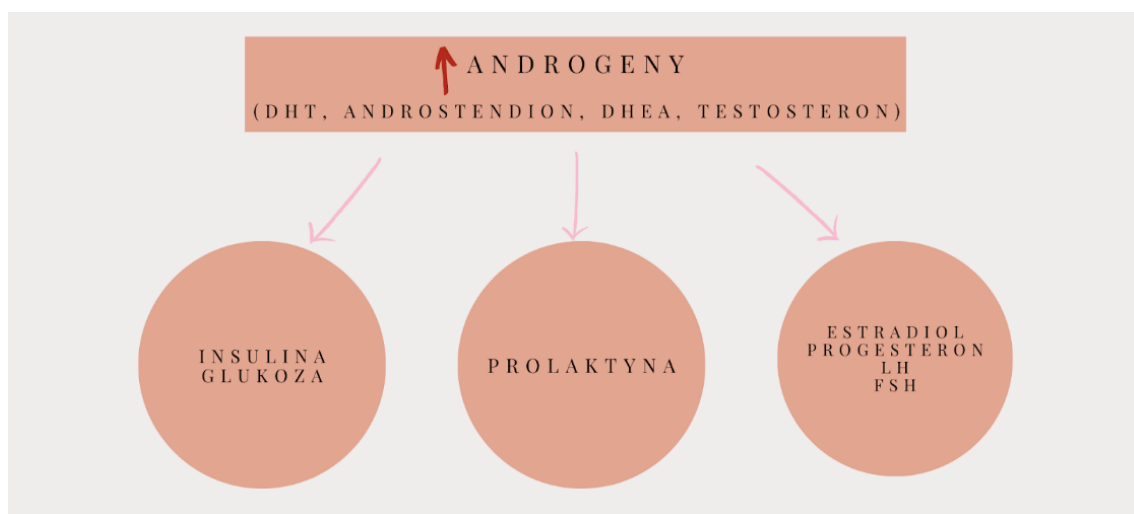
W DIAGNOSTYCE MOŻESZ OCENIĆ, ALBO WOLNĄ FRAKCJĘ, ALBO CAŁKOWITĄ, ALE DODATKOWO NALEŻY OCENIĆ SHBG!

Jeśli chcesz wiarygodnie ocenić gospodarkę hormonalną pod kątem androgenów, pomyśl o zbadaniu dodatkowo **DHT oraz androstendionie i/lub DHEA**. Każdy z nich dostarcza szereg ważnych informacji. Nawet słabe androgeny, czyli DHEA, androstendion mogą generować zmiany skórne i występować w przebiegu **PCOS** i dawać objawy, np. zaburzonego cyklu.

Wysoki DHEA może występować w zespole policystycznych jajników, **przeroście nadnerczy**, czy w guzach nadnerczy. Obniżony poziom tego hormonu może być obserwowany w **niedoczynności przysadki, czy chorobie Addisona** (niedoczynność nadnerczy). Norma laboratoryjna dla DHEA jest uzależniona od **wieku podopiecznego**.

Guzy nadnerczy, guzy produkujące ACTH i przerost nadnerczy mogą prowadzić do **nadprodukcji androstendionu**. Kobiety z zespołem policystycznych jajników mogą również mieć wyższy poziom tego hormonu. Podwyższony poziom androstendionu wskazuje na zwiększoną produkcję ze strony **nadnerczy, jajników lub jąder**. Niski poziom może być spowodowany **dysfunkcją nadnerczy lub niewydolnością jajników lub jąder**.

Badania hormonów męskich, zazwyczaj oceniamy w **fazie folikularnej**, 2 - 3 dzień cyklu.



*Przykładowe kierunki diagnostyczne przy wysokich androgenach*

A teraz przejdźmy do **SHBG**, czyli glikoproteiny wiążącej hormony płciowe. SHBG moduluje bioaktywność steroidów płciowych, transportuje androgeny i estrogeny we krwi oraz **reguluje ich dostęp** do tkanek docelowych. Produkcja SHBG w wątrobie zmienia się w ciągu całego cyklu życia i zależy przede wszystkim od czynników metabolicznych i hormonalnych. Niski poziom tego parametru może oznaczać **podwyższony poziom testosteronu wolnego** w organizmie.

WYSOKI POZIOM INSULINY HAMUJE WYTWARZANIE SHBG W WĄTROBIE I STYMULUJE PRODUKCJĘ NADNERCZY I JAJNIKÓW.

**Niskie SHBG** można zaobserwować w następujących przypadkach:

- otyłość,
- insulinooporność,
- niedoczynność tarczycy,
- choroba Cushinga,
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby,
- stosowanie sterydów androgenowych.

Kobiety z zespołem policystycznych jajników (PCOS) mogą mieć **niski poziom SHBG!**

**Wysokie SHBG** może być obserwowane w następujących sytuacjach:

- stosowanie antykoncepcji hormonalnej, hormonalnej terapii zastępczej,
- nadczynność tarczycy,
- zaburzenia, choroby wątroby.



*Potencjalne przyczyny wysokiego poziomu SHBG*

## FAI

Na podstawie wyniku SHBG oraz testosteronu całkowitego możemy obliczyć **FAI (free androgen index)**, pokaże on mniej więcej, pośrednio pulę **wolnego testosteronu** w organizmie. Wykorzystujemy ten wskaźnik szczególnie **u kobiet**. Zazwyczaj nie wskazujemy precyzyjnie, jakie badanie testosteronu ma wykonać podopieczny. W tym przypadku zazwyczaj dostajemy wynik **całkowitego testosteronu**, wtedy mając wynik SHBG możemy obliczyć FAI.

**ZNACZNIE BARDZIEJ MIARODAJNY JEST WYNIK TESTOSTERONU WOLNEGO!**

$$\frac{\text{TESTOSTERON nmol/l} \times 100}{\text{SHBG nmol/l}} = \text{FAI}$$

*Wzór na FAI, pamiętaj o gotowych kalkulatorach, dostępnych na wielu stronach internetowych*

Normy dla FAI:

- Kobieta 20 - 50 lat - **0,18 - 7,07%**,
- Kobieta >50 lat - **0,10 - 4,95%**.

Stężenie TESTOSTERONU\*

Wybierz jednostkę dla stężenia TESTOSTERONU\*

 nmol/L

 ng/mL

 ng/dL

Stężenie SHBG\*

Wybierz jednostkę dla stężenia SHBG\*

 nmol/L

 µg/mL (mg/L)

FAI [%]

*Przykładowy wynik FAI – kobieta lat 23, FAI jest za wysoki (norma do 7,07%)*

## Trądzik hormonalny

Przy podejrzeniu trądziku hormonalnego warto wziąć pod uwagę następujące parametry (NIE WSZYSTKIE, diagnostykę dobieramy na podstawie wywiadu, ma być spersonalizowana):

- Testosteron (wolny i całkowity) – minimalny lub umiarkowany wzrost  $<200$  ng/dl sugeruje zazwyczaj przyczynę jajnikową lub ze strony nadnerczy.
- Androstendion – pamiętaj, że podlega rytmowi okołodobowemu, dlatego ten parametr **badamy rano**.
- DHEA – wysoki poziom DHEA i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) może, m.in. wskazywać na **łagodny przerost nadnerczy** i na wiele innych chorób i zaburzeń, dlatego każdy niepokojący wynik konsultujemy z lekarzem.
- SHBG – obniżony poziom SHBG prowadzi do nadmiaru wolnego testosteronu.
- Prolaktyna – jej podwyższony poziom może wskazywać na wiele różnych zaburzeń i chorób, co już doskonale wiesz, po przeczytaniu rozdziału o tym hormonie.
- 17-hydroksyprogesteron – jego podwyższony poziom może być obserwowany przykładowo w **przeroście nadnerczy**.
- Stosunek hormonu luteinizującego (LH) do hormonu folikulotropowego (FSH) – stosunek  $>2$  zwiększa podejrzenie PCOS. W tym przypadku kontakt z ginekologiem jest obowiązkowy.



- Insulina na czczo oraz glukoza – z zalecenia specjalisty lekarza/dietetyka może zostać wykonana **krzywa glukozy oraz insulinowa**.
- Kortyzol w dobowej zbiórce moczu.

KLUCZEM W DOBORZE BADAŃ JEST DOKŁADNY WYWIAD Z PODOPIECZNYM, OBEJMUJĄCY TOWARZYSZĄCE OBJAWY, CHOROBY I POTENCJALNIE KONSULTACJA Z LEKARZEM DERMATOLOGIEM, ENDOKRYNOLOGIEM CZY GINEKOLOGIEM.

Hormon	Dzień cyklu
Progesteron	między 21. a 23 dniem cyklu
LH, FSH	między 2. a 5 dniem cyklu
Testosteron	między 2. a 5 dniem cyklu
Prolaktyna	między 2. a 5 dniem cyklu
Estradiol	między 2. a 5 dniem cyklu
Androstendion	między 2. a 5 dniem cyklu
DHEA	między 2. a 5 dniem cyklu

*Zalecany dzień cyklu w diagnostyce panelu hormonalnego*

Lekarz może wymagać diagnostyki danego parametru w zupełnie innym dniu cyklu!

## IGF-1

Jednym z czynników wzrostu, na który w kosmetologii zwracamy szczególną uwagę, jest **insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)**. Jest on wytwarzany głównie w **wątrobie, mięśniach szkieletowych** i innych tkankach, w odpowiedzi na stymulację GH, czyli **hormonem wzrostu**.

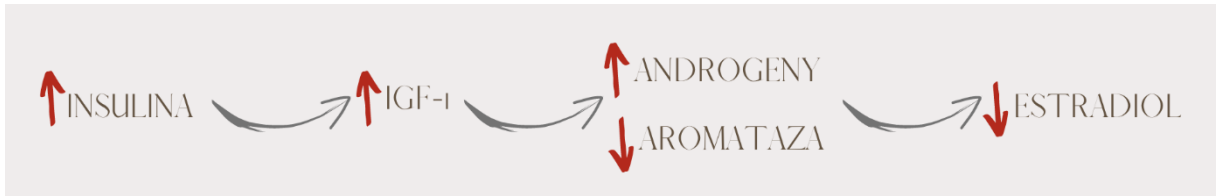
Z PEWNOŚCIĄ KOJARZYSZ TAKĄ CHOROBE, JAKĄ JEST AKROMEGALIA, ZWIĄZANA Z NADMIERNYM WYDZIELANIEM HORMONU WZROSTU, A CO ZA TYM IDZIE, RÓWNIEŻ IGF-1.

IGF-1 pośredniczy w wielu działaniach hormonu wzrostu, stymuluje wzrost kości i innych tkanek oraz wspomaga **rozwój masy mięśniowej**. Odgrywa również rolę w metabolizmie **glukozy i lipidów**. W okresie dojrzewania następuje gwałtowny wzrost poziomu GH oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1.

Ten ważny, z punktu widzenia kosmetologa czynnik wzrostu **stymuluje wydzielanie androgenów**, a także oddziałuje na gruczoły łojowe poprzez szlak sygnałowy GF-1/AKT/mTORC1/SREBP1. Szlak ten prowadzi do **wzrostu konwersji testosteronu do DHT** (najsilniejszego androgeny, który stymuluje sebocyty) oraz do **zwiększonej wrażliwości receptorów na androgeny**.

IGF-1 jest jednym z głównych **regulatorów proliferacji i różnicowania** komórek, również naskórka. Badania wykazały, że spożywanie produktów o wysokim indeksie glikemicznym i nabiału **zwiększa poziom insuliny**, a następnie IGF-1. W gonadach i gruczołach łojowych znajdują się receptory dla obu tych hormonów, a one **stymulują produkcję androgenów**, takich jak testosteron, oraz **hamują działanie aromatazy**,

enzymu przekształcającego testosteron w estradiol, zmniejszając poziom żeńskiego hormonu płciowego.



### *IGF-1 a estradiol*

Wysoki poziom insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 **zwiększa produkcję sebum**, dlatego w diagnostyce łojotoku i trądziku pospolitego, tak duży nacisk kładziemy na badanie **insuliny oraz glukozy na czczo**. Pamiętaj, że podwyższona insulina indukuje podwyższony poziom IGF-1! Insulina i czynnik wzrostu wspomagają **syntezę androgenów w jajnikach**.

Publikacje są w tym zakresie zgodne – IGF-1 oraz zachwiana gospodarka węglowodanowa są zaangażowane w powstawanie trądziku pospolitego.

Wykazano, że IGF-1 może indukować **lipogenezę w komórkach gruczołu łojowego**. Ponadto IGF-1 może **zwiększać aktywność AR** (receptora androgenowego) poprzez wiele mechanizmów.

Hiperinsulinemia wpływa na stężenie IGF-1 w osoczu i białka wiążącego czynnik wzrostu insuliny typu 3 (IGFBP-3), które działają bezpośrednio na **prolifrację i apoptozę keratynocytów**. W stanie hiperinsulinemii poziom IGF-1 jest podwyższony, a IGFBP-3 obniżony, co prowadzi do braku równowagi, którego kulminacją jest **hiperprolifracja keratynocytów**, co jest obserwowane w patogenezie trądziku pospolitego. Warto dodać, że omawiany czynnik wzrostu

zwiększa aktywność **kinazy mTOR**, która stymuluje pracę gruczołów łojowych oraz **różnicowanie keratynocytów**.

#### Ciekawostka!

U pacjentów z zespołem Larona, u których występuje niedobór IGF-1, nie rozwija się trądzik ani hirsutyzm.

W jednym z badań, zaobserwowano u dorosłych kobiet z trądzikiem korelację podwyższonego stężenia IGF-I w surowicy z liczbą zmian trądzikowych, zmian zapalnych, **stężeniem DHT i DHEAS**. Sugeruje się, że ten czynnik wzrostu może być zaangażowany w patogenezę trądziku, poprzez zwiększenie również ekspresji biomarkerów stanu zapalnego, takich jak: **IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$** .

Według jednego z badań, stężenie IGF-1 w surowicy istotnie **korelowało z wielkością ujścia gruczołów łojowych**, z nasileniem upośledzenia architektury naskórka wokół tych ujść oraz z poziomem wydzielania sebum. A poziom wydzielania łoju skórniego był powiązany z całkowitą wielkością ujścia aparatu włosowo - łojowego!

Wyższe lub niższe od normy poziomy IGF-1 mogą być również wywoływane przez:

- niedoczynność tarczycy lub niski poziom hormonów tarczycy,
- choroby wątroby,
- zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

*IGF-1*

IGF1 (insulinopodobny czynnik wzrostowy)	96,4 — 227,8
Wynik	↑ 317,7 ng/ml

PRZY TAKIM WYNIKU WARTO WRAZ Z LEKARZEM ROZWAŻYĆ  
NASTĘPUJĄCE KROKI DIAGNOSTYCZNE.

INSULINA, GLUKOZA  
NA CZCZO

ANDROGENY

HORMON WZROSTU\*

\*Tylko z zalecenia lekarza, m.in. w podejrzeniu akromegalii.

*Przykładowe kierunki diagnostyczne w przypadku podwyższonego IGF-1*

Insulinopodobny czynnik wzrostu fizjologicznie będzie podwyższony w okresie dojrzewania oraz przy hiperinsulinemii. Z moich obserwacji wynika, że często IGF-1 jest wysoki u **intensywnie trenujących mężczyzn**. Jeśli u Twojego podopiecznego, to IGF-1 stanowi duży problem należy znaleźć genezę, zazwyczaj jest to dieta o wysokim ładunku glikemicznym, bogata w produkty przetworzone, wysoki poziom aktywności fizycznej.

## Enzym DAO

Zanim przejdziemy do enzymu DAO, kilka słów o histaminie. Czy wiedziałaś, że może być ona zaangażowana w rozwój zmian trądzikowych?

Histamina jest **aminą biogenną**, biorącą udział w licznych procesach fizjologicznych i patologicznych, takich jak **świąd, pokrzywka, stan zapalny**. Stwierdzono ekspresję receptora dla histaminy (H-1) na różnych typach komórek w skórze, w tym na:

- komórkach tucznych,
- eozynofilach,
- neutrofilach,
- komórkach dendrytycznych,
- makrofagach,
- limfocytach T i B,
- keratynocytach,
- komórkach śródbłonna naczyniowego.

Wracając do **oksydazy diaminowej (DAO)** – jest to enzym, który odpowiada za degradację histaminy w przewodzie pokarmowym. Jeśli ilość przyjmowanych produktów bogatych w histaminę (np. długo dojrzewające sery i wędliny) lub stymulujących jej produkcję (np. truskawki, ananas) jest wysoka i/lub degradacja tej aminy jest zahamowana lub zaburzona, może dojść do rozwoju **objawów żołądkowo-jelitowych oraz skórnych**.

Wielu specjalistów ocenia poziom DAO przy takich zaburzeniach jak **SIBO, SIFO, IMO, IBS**, itp. Zazwyczaj poziom tego enzymu będzie **obniżony wtórnie**, czyli leczenie zaburzenia pierwotnego, może spowodować jego wzrost.

Jedno z badań wykazało, że aktywność DAO we krwi była znacznie niższa u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje jego potencjalne znaczenie jako **markera przepuszczalności jelit**.

Czyli, z różnych powodów rozwija się przykładowo SIBO, a z czasem na podłożu tego przerostu bakteryjnego jelita cienkiego rozwija się obniżony poziom DAO oraz **objawy nietolerancji histaminy**, takie jak:

- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, mdłości);
- bóle głowy, migreny, wymioty, zaburzenia rytmu dobowego;
- objawy dermatologiczne - zaczerwienienie twarzy, rumień, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wypryski, trądzik pospolity, trądzik różowaty;
- wyciek z nosa, kichanie, wodnisty katar;
- bolesne miesiączki.



*Przykładowe objawy niskiego DAO*

Poziom enzymu DAO może być obniżony w następujących przypadkach:

- stosowanie leków, substancji obniżających aktywność DAO, np. flukonazol, cefalosporyny, propafenon, witamina C, alkohol;
- w przebiegu chorób układu pokarmowego, np. przewlekłych stanów zapalnych jelit, chorób infekcyjnych, zespołu jelita drażliwego;

pod wpływem długotrwałego stresu lub nadmiernego wysiłku fizycznego.

**Ciekawostka!**

Aktywność DAO wzrasta w czasie ciąży.

## **Nietolerancja histaminy**

Nietolerancja histaminy (NH) to wieloaspektowe zaburzenie zwane także **nadwrażliwością na histaminę**, związane z upośledzoną zdolnością



metabolizowania tej aminy. Kliniczne objawy nietolerancji histaminy obejmują szeroki zakres niespecyficznych objawów żołądkowo-jelitowych i pozajelitowych, co jest spowodowane wszechobecnym rozmieszczeniem **czterech receptorów histaminowych** w różnych narządach i tkankach. Do najczęstszych należą **migreny, bolesne miesiączki, pokrzywka, rumień, świąd skórny**.

Obecnie stosowane kryteria diagnostyczne w rozpoznaniu nietolerancji histaminy obejmują:

- zaobserwowanie typowych objawów klinicznych;
- wykluczenie innych powiązanych zaburzeń.

W celu diagnostyki różnicowej NH, wielu specjalistów zaleca również wykonanie **śródkórnego testu alergicznego** (tj. punktowego testu skórniego), który jest standardem diagnostycznym alergii IgE-zależnej.

Ważne jest również, aby wiedzieć, czy podopieczny przyjmuje jakiegokolwiek leki, które mogą **hamować aktywność DAO**.

Odpowiednimi testami do oceny niedoboru DAO o podłożu genetycznym lub farmakologicznym mogą być:

- oznaczenie aktywności DAO w osoczu:
- skórny test punktowy z histaminą +50 (TPH50), w którym wielkość bąbla jest oceniana po około 50 minutach.

Punktowe testy z 1% roztworem histaminy i pomiar wielkości bąbla z odczytem po 20-50 minutach są potencjalnym krokiem diagnostycznym w diagnostyce NH, ponieważ mogą wykazać **spowolnioną degradację histaminy**. Zaobserwowano

również korelację między opóźnieniem zanikania bąbli oraz późniejszym pojawieniem się bąbla (po około 50 minutach) a niższą aktywnością DAO u podopiecznych.

## Histamina a skóra

A teraz czas na powiązanie histaminy z tym, co najbardziej nas interesuje, czyli ze skórą. Okazuje się, że komórki gruczołów łojowych wykazują obecność **receptora histaminy-1** (receptor H-1), a tym samym histamina i leki przeciwhistaminowe mogą bezpośrednio modulować funkcję sebocytów! W wyniku przyjmowania leków przeciwhistaminowych obserwuje się znaczny **spadek poziomu skwalenu** oraz produkcji sebum. Antagonista H-1 może być potencjalną opcją leczenia zaburzeń dermatologicznych, związanych z nadmierną produkcją łoju skórniego, takich jak **trądzik pospolity oraz łojotok**.

Jedno z badań, z udziałem 100 osób z trądzikiem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wykazało, że połączenie **izotretynoiny i lewocetyryzyny** (lek przeciwhistaminowy) zmniejszyło punktację Global Acne Grading System (GAGS) i liczbę zmian trądzikowych w porównaniu z grupą otrzymującą samą izotretynoinę.

Ostatnie dowody sugerują, że histamina hamuje również **końcowe różnicowanie keratynocytów** i upośledza barierę skórą, a uszkodzona bariera stanowi czynnik rozwoju licznych dermatoz. Uważa się, że **aktywacja komórek tłuszczowych** i uwalnianie histaminy przyczyniają się do defektów bariery skórnej w takich chorobach, jak: **AZS, trądzik pospolity, trądzik różowaty, łuszczyca** itp.

Dermatologiczne zastosowania leków przeciwhistaminowych obejmują oprócz świądu i pokrzywki, także łysienie bliznowaciejące, trądzik pospolity, chorobę

Dariera, łuszczycę. Jednak większość zastosowań została udokumentowana w opisach przypadków lub badaniach kohortowych, w związku z tym **uzasadnione są dalsze badania.**

## Diagnostyka laboratoryjna

Rola pomiaru DAO w diagnostyce NH nadal pozostaje niejasna, a w literaturze pojawiają się sprzeczne wyniki.

Rozpoznanie kliniczne nietolerancji histaminy nie należy do łatwych, chociaż u podopiecznych z niskimi wartościami DAO, **dwoma lub więcej objawami** standardowymi dla NH oraz zmniejszeniem dolegliwości z powodu wdrożonej diety o obniżonej zawartości histaminy, taka diagnoza jest uzasadniona.

Ostatnie odkrycia sugerują, że niskie wartości DAO w surowicy mogą być odpowiedzialne za objawy NH, mimo że **wartości DAO w surowicy nie zostały ustalone, aby odzwierciedlały aktywność DAO w przewodzie pokarmowym**, o czym należy szczególnie pamiętać!

Problemów z badaniem DAO niestety jest kilka. Badanie to jest wykonywane z krwi, a w przypadku nietolerancji histaminy najczęstszym problemem jest **niedobór tego enzymu w jelitach**. DAO w niewielkim stopniu przenika z jelit do krwi, dlatego diagnostyka z krwi może być mało miarodajna.

Inne badania wskazują, że nasilenie objawów nietolerancji histaminy jest związane ze stopniem niedoboru DAO. Pacjenci z wartościami DAO między **3 a 10 U/ml** wykazują najlepszą odpowiedź na leczenie (dieta niskohistaminowa i/lub suplementacja DAO). Wartość DAO można prawdopodobnie uznać za **predyktor odpowiedzi klinicznej na leczenie.**

Jak widzisz, doniesienia odnośnie rzetelności badania enzymu DAO są bardzo różne, dlatego jeśli podejrzewasz NH, kluczem jest szczegółowy wywiad oraz konsultacja dietetyczna, dodatkowo warto przeprowadzić **test skórny z histaminą i/lub enzymem DAO**. Decyzję o badaniach możesz też pozostawić dietetykowi.

Jeśli podejrzewasz u swojego podopiecznego nietolerancję histaminy, to zawsze warto zasugerować **wizytę u dietetyka**, który prawdopodobnie wprowadzi modyfikacje dietetyczne. Samo to często przynosi świetne rezultaty. Zwykle na minimum cztery tygodnie **wyklucza się lub redukuje produkty bogate w histaminę** oraz produkty zwiększające pośrednio poziom histaminy w organizmie. Jeśli objawy ulegną złagodzeniu lub całkowitej redukcji, przyczyny można szukać w nietolerancji histaminy.

Wykazano, że dieta o obniżonej zawartości histaminy skutecznie łagodzi objawy NH i potencjalnie **podnosi DAO** w surowicy po około dwóch miesiącach. Inni badacze stwierdzili znaczny wzrost aktywności DAO po tym, jak podopieczni stosowali dietę o niskiej zawartości histaminy przez cztery tygodnie, wraz z remisją lub zmniejszeniem częstości bólów głowy u prawie **90% badanych**.

Do najczęstszych **przyczyn** nietolerancji histaminy:

- niedobory enzymu DAO,
- choroby, zaburzenia pracy jelit,
- dominacja estrogenowa,
- choroby żołądka,
- zaburzony proces metylacji, np. mutacja genu MTHFR,

- infekcja *Helicobacter pylori*,
- wysoki poziom stresu,
- niedobór cynku, żelaza, witamin z grupy B.

Coraz częściej w naszych gabinetach, spotykamy się z dominacją estrogenową, czyli estradiol dominuje nad progesteronem (przy obliczaniu ratio należy zbadać te dwa hormony w fazie lutealnej), z moich obserwacji wynika, że w tym przypadku niezwykle często zaburzeniami współtowarzyszącymi jest **SIBO, IMO oraz nietolerancja histaminy**. Pamiętaj, dobry wywiad to podstawa!



*DAO – kiedy szczególnie ocenić poziom tego enzymu?*

## Test wodorowo-metanowy

Na pewno w swojej praktyce spotykasz się u podopiecznych z objawami takimi jak: **wzdęcia, bóle brzucha, biegunki, zaparcia**. Te objawy mogą świadczyć o różnego rodzaju zaburzeniach, m.in. **SIBO, IMO, IBS czy SIFO**. Wszelkie choroby jelitowe mogą przełożyć się pośrednio oraz bezpośrednio na funkcjonowanie całego organizmu oraz skóry. To, że Twój podopieczny boryka się z tymi zaburzeniami, jest ważne, ale najważniejsze są dwa aspekty:

1. Czy zostało wdrożone prawidłowe leczenie (np. Xifaxan, metronidazol), dieta (np. Low Fodmap) oraz suplementacja (maślan sodu, laktoferyna, probiotyki)?
2. Czy została zdiagnozowana ich przyczyna?

Najczęstszym problemem jest brak ustalenia genezy, do najczęstszych czynników rozwoju, m.in. SIBO, IMO zaliczamy:

- *Helicobacter pylori*,
- pasożyty,
- niedoczynność tarczycy,
- celiakia,
- silny stres,
- nieswoiste choroby zapalne jelit (np. choroba Leśniowskiego – Crohna).

Jelita to miejsce **metabolizmu estradiolu i konwersji hormonów tarczycy**, dlatego często łączy się zaburzony mikrobiom i problemy jelitowe z:

- nietolerancją histaminy,
- niedoczynnością tarczycy,
- dominacją estrogenową,
- zaburzeniem gospodarki węglowodanowej,
- hiperprolaktynemią.

Tak, zaburzenia pracy jelit mogą być źródłem **błędnego koła stanu zapalnego**, który może powodować **trądzik pospolity, różowaty i inne dermatozy**.

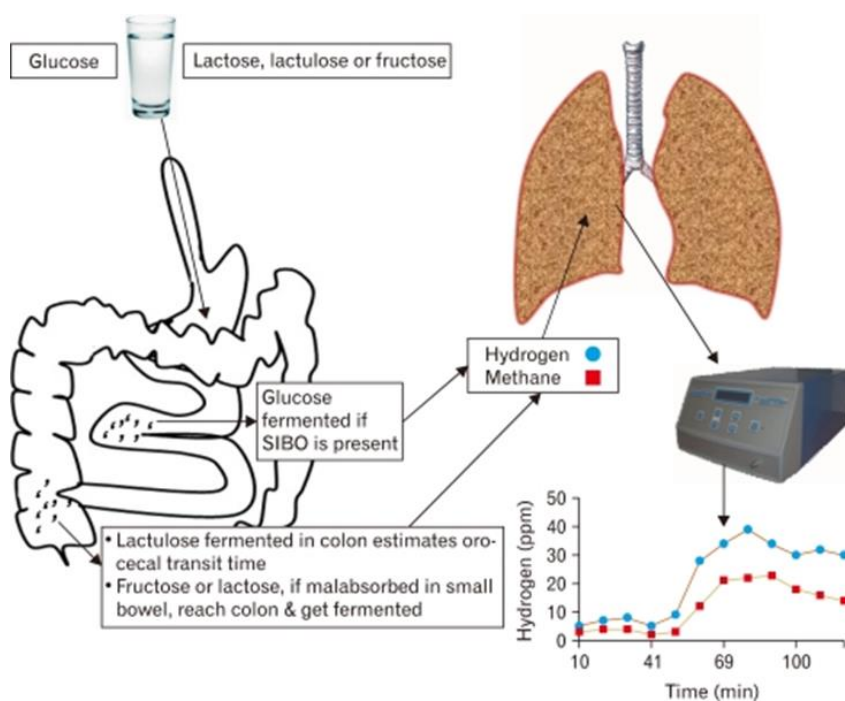
Częstym błędem, jaki widzę u kosmetologów, jest stawianie diagnozy SIBO na podstawie objawów. Jest to absolutny błąd! Podobne objawy może dawać szereg innych chorób, m.in. SIFO, IMO, IBS, a nawet celiakia. Co ciekawe, **objawy IBS na ogół przypominają SIBO**, a odgrywa ono rolę w patogenezie IBS.

Pamiętaj, że choroby o podłożu gastroenterologicznym nie kończą się na wyżej wymienionych zaburzeniach. Coraz częściej w Polsce diagnozuje się chociażby **celiakę**. Wykazano, że część podopiecznych z celiakią słabo reaguje na dietę bezglutenową, co może być spowodowane właśnie SIBO, które pojawia się jako skutek celiakii.

Przy wszelkich niepokojących objawach z układu pokarmowego, z włączeniem objawów ze strony **żołądka i przelyku**, podopiecznego kierujemy do dietetyka oraz gastroenterologa, żeby ustalił plan diagnostyczny. Sam test wodorowo-metanowy jest ważny, ale warto sięgać także po inne narzędzia, chociażby **gastroskopię, kolonoskopię, badanie poziomu zonuliny i kalprotektyny**, ale to już należy do zadań gastroenterologa.

Test wodorowo-metanowy opiera się na **miarze wytwarzanych w jelicie gazów**, które przenikają do krążenia ogólnoustrojowego i są wydalone przez płuca. Pomiar testu wodorowo-metanowego jest szeroko stosowany w gastroenterologii do oceny zespołów złego wchłaniania i **przerostu bakteryjnego**.

Glukoza, laktoza i fruktoza są normalnie wchłaniane w jelicie cienkim, zwiększona produkcja gazów po ich spożyciu wiąże się ze **złym wchłanianiem** lub przedwczesną fermentacją z powodu **nadmiernej ilości bakterii w jelicie cienkim (SIBO)**.



*Schemat testu wodorowo – metanowego Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. J Neurogastroenterol Motil. 2011 Jul;17(3):312-7. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21860825; PMCID: PMC3155069.*

Oceniane w tym badaniu **wodór (H<sub>2</sub>)** i **metan (CH<sub>4</sub>)** są wchłaniane z przewodu pokarmowego i wydalone przez płuca, dlatego można je zmierzyć w **wydechanym powietrzu**.



H<sub>2</sub> i CH<sub>4</sub> są wytwarzane wyłącznie w drodze **fermentacji mikrobiologicznej w jelicie**, która jest zasadą leżącą u podstaw klinicznych testów oddechowych. Zwiększona produkcja wodoru oraz metanu po spożyciu fruktozy lub laktozy służy wykrywaniu złego wchłaniania węglowodanów. Wzrost stężenia metanu oraz wodoru w wydychanym powietrzu, w odpowiedzi na spożycie **laktulozy** lub glukozy wykorzystuje się do diagnostyki **przerostu bakteryjnego jelita cienkiego**, czyli SIBO. W tym badaniu najczęściej wykorzystuje się **roztwór z laktulozą**.

Aby poprawić dokładność testu wodorowo-metanowego, wymagana jest minimum **jednodniowa dieta przygotowawcza** i nocny post wyłącznie na wodzie. Zalecane jest również unikanie pewnych leków, chociażby przeczyszczających czy antybiotyków przez okres **czterech tygodni przed badaniem**. Odstawienie jakichkolwiek leków należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

Po pierwszym pomiarze wydychanego powietrza podaje się do połknięcia zwykle **laktulozę, glukozę, fruktozę**, a kolejne pomiary wydychanego powietrza są pobierane w określonych odstępach czasowych, podczas trwania testu. Pomiaru dokonuje się zazwyczaj **co 20 minut**, a badanie trwa około trzy godziny. Na podstawie pierwszego pomiaru diagnosta decyduje, czy badanie zostanie przeprowadzone.

Jeśli poziom wodoru i metanu przed podażą laktulozy czy innych substratów jest za wysoki, to zazwyczaj nie można wykonać tego testu. Potencjalne przyczyny tego już bazowego poziomu metanu i/lub wodoru obejmują **nieodpowiednie przygotowanie do testu** (brak wdrożenia zalecanej diety na minimum 24 godziny przed testem) lub opóźniony czas przejścia przez okrężnicę, co skutkuje pozostałościami fermentacyjnymi w jelitach.

## Zasady interpretacji:

1. Wzrost stężenia wodoru o  $\geq 20$  ppm w stosunku do wartości wyjściowej podczas testu należy **uznać za dodatni** w teście oddechowym z fruktozą i laktozą.
2. Wzrost o  $\geq 20$  ppm w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku wodoru po około **90 minutach** badania należy uznać za pozytywny test na SIBO.
3. Do rozpoznania SIBO nie są wymagane dwa szczyty wyniku wodoru i metanu w teście oddechowym.
4. Poziom  $\geq 10$  ppm jest uważany za pozytywny dla metanu w teście oddechowym.

To są ogólnie kryteria – każdy wynik testu wodorowo-metanowego należy skonsultować z gastroenterologiem i/lub dietetykiem. Wbrew pozorom analiza wyników tego testu nie należy do łatwych. Topowy specjalista w zakresie problemów jelitowych – **Roksana Środa**, specjalnie dla Was przygotowała krótką analizę dwóch testów wodorowo – metanowych, znajdziecie je w ostatnim rozdziale. ☺

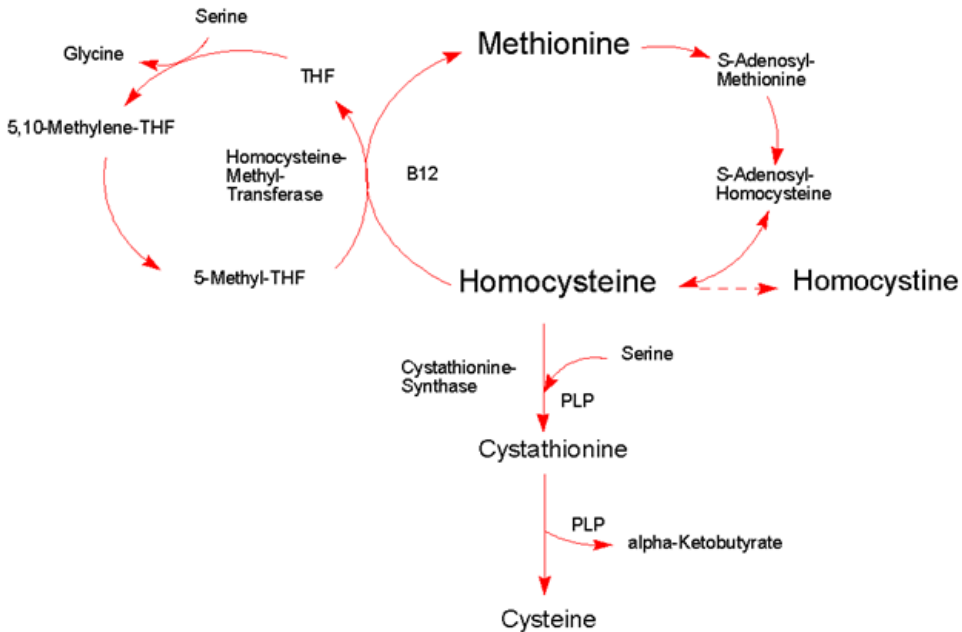
# Homocysteina

Homocysteina (Hcy) jest dla nas, kosmetologów bardzo pomocnym badaniem, z kilku ważnych powodów. Po pierwsze jest to pośredni miernik poziomu **witaminy B12, B6 oraz kwasu foliowego** w organizmie, po drugie jej podwyższony poziom stanowi czynnik ryzyka rozwoju oraz większej agresywności przebiegu, takich dermatoz jak **łuszczyca, trądzik różowaty czy bielactwo nabyte**.

Homocysteina jest **aminokwasem**, który może zostać przekształcony w **cysteinę lub ponownie w metioninę**, które są wykorzystywane w szeregu ważnych reakcji. Jest ona przekształcana do tych aminokwasów, z wykorzystaniem witamin z grupy B (B12, B6 i kwasu foliowego) oraz enzymów (reduktaza metylenotetrahydrofolianowa – MTHFR).

Podwyższony poziom homocysteiny może świadczyć o niedoborze witamin z grupy B. Ogólnie rzecz biorąc, udział samej homocysteiny w diecie jest nieznaczny i pochodzi głównie z metabolizmu metioniny, która jest niezbędnym aminokwasem zawierającym siarkę, obecnym w różnych pokarmach białkowych, takich jak **mięso, jaja, produkty mleczne i rośliny strączkowe**.

## Metabolizm homocysteiny



### Metabolizm homocysteiny w organizmie

*Klaus Pietrzik MD and A Brönstrup MSc, Homocysteine and cardiovascular diseases. Institute of Nutritional Science, Department of Pathophysiology of Nutrition, University of Bonn, Germany.*

Ponieważ witaminy z grupy B odgrywają kluczową rolę w biochemii homocysteiny, warto przypomnieć sobie **najczęstsze przyczyny niedoboru** witaminy B12, B6 i kwasu foliowego, a są to:

- spożywanie alkoholu (ciekawostka - przy nadużywaniu alkoholu często obserwujemy również podwyższony poziom GGTP);
- stosowanie inhibitorów pompy protonowej;
- przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a i komórkom okładzinowym żołądka;

- niewłaściwa, monotonna dieta;
- zaburzenia wchłanianości;
- choroby jelit, żołądka, np. celiakia, SIBO, IBS.

Powyższe czynniki mogą powodować, pośrednio podwyższony poziom homocysteiny. Chociaż istnieje wiele przyczyn tego stanu, jedną z najczęstszych przyczyn hiperhomocysteinemii jest niewystarczająca aktywność **enzymu MTHFR** z powodu defektów genetycznych. Mutacja genu MTHFR jest coraz częściej diagnozowana u kobiet. Gen ten koduje enzym - **reduktazę metylenotetrahydrofolianową**, który ma wpływ na **metabolizm kwasu foliowego**, mutacja tego genu może powodować wysoki poziom homocysteiny w organizmie.

Także podwyższony poziom tego aminokwasu, **nie zawsze oznacza niedobory witamin z grupy B**, problemy z wchłanianością, czy chorób żołądka oraz jelit.. Problem może być bardziej zawiły, dlatego niepokojący wynik warto skonsultować z lekarzem.

## Hiperhomocysteinemia

Hiperhomocysteinemia odnosi się do stanu, w którym stężenie homocysteiny we krwi przekracza **15 mikromoli/L**. Jest to stan charakterystyczny dla wielu zaburzeń, w wielu przypadkach jest też ważnym czynnikiem ryzyka poważniejszych schorzeń, także **chorób skóry**.

Podwyższony poziom homocysteiny wskazuje na **zakłócenie metabolizmu** tego aminokwasu i jest związany ze zwiększonym ryzykiem **chorób sercowo** –

**naczyniowych** i zakrzepowo-zatorowych. Powoduje uwalnianie cytokin i innych **mediatorów stanu zapalnego**, uszkodza komórki i tkanki naczyń.

Wywołuje także **stres oksydacyjny**, wpływa na oddychanie komórkowe, prowadzi do utleniania **lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)**. Negatywnie oddziałuje na śródbłonek naczyniowy, co jest szczególnie problematyczne w rozwoju i patogenezie **łuszczycy oraz trądziku różowatego**.

✓	Witamina B12 (ICD-9: O83)	440,90	pg/ml	191,00	663,00
✓	Kwas foliowy (ICD-9: M41)	15,1	ng/ml	4,6	18,7

*Od osób leczonych wysokimi dawkami biotyny (tj. >5mg/dzień) materiał do oznaczenia należy pobierać dopiero co najmniej po 8 godz. od ostatniego podania biotyny.*

Przy takich wynikach, **mało prawdopodobny** jest podwyższony wynik homocysteiny.

*B12, kwas foliowy a homocysteina*

## Homocysteina a skóra

Wysoki poziom homocysteiny może indukować rozwój i bardziej agresywny przebieg wielu dermatoz, m.in. **łuszczycy, bielactwa nabytego oraz trądziku różowatego**. Wiele badań wskazuje na powiązanie między niskim lub podwyższonym poziomem witaminy B12 (idealnie by było, gdyby jej poziom nie był niższy niż około 300-400 pg/ml) a rozwojem zmian trądzikowych, ale do tego zaraz przejdziemy.

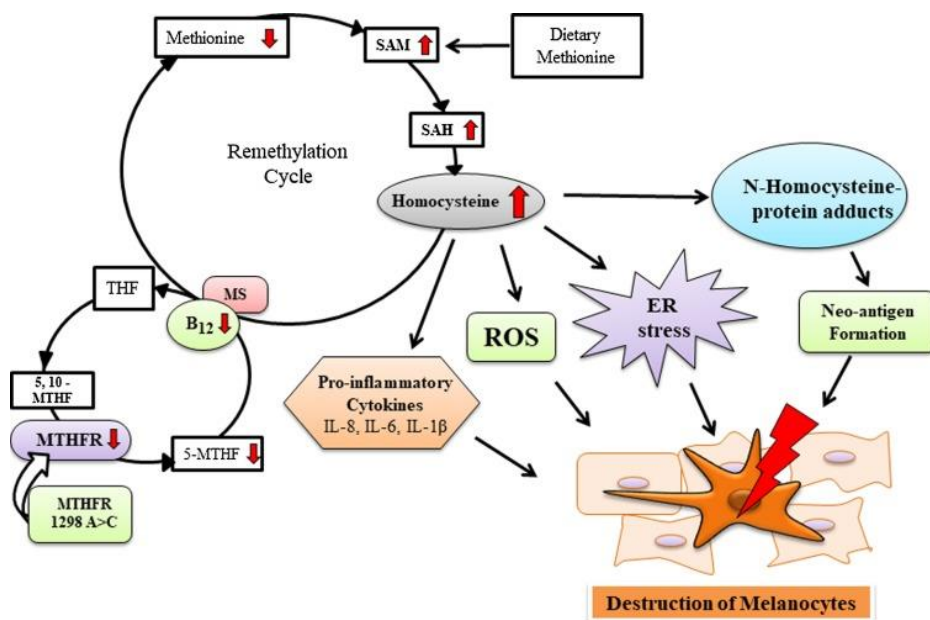
Możliwe jest, że wzrost poziomu homocysteiny zakłóca prawidłowy **przebieg melanogenezy** i odgrywa rolę w patogenezie bielactwa nabytego. Witamina **B12** i

**kwas foliowy**, których poziom, według badań jest obniżony w bielactwie, są ważnymi kofaktorami w jej metabolizmie.

Publikacje naukowe na ten temat nie są jednak spójne – niektóre wskazują na widoczne powiązanie homocysteiny z bielactwem, a niektóre całkowicie je negują. Według części badaczy, **destrukcja melanocytów**, za pośrednictwem omawianego aminokwasu ma miejsce poprzez produkcję **interleukiny-6 (IL-6)**, **aktywację jądrowego czynnika-kappa B (NF-kB)** i zwiększony stres oksydacyjny.

Warto przytoczyć wyniki dużej metaanalizy. Do badania włączono 22 badania, z udziałem łącznie **1448 pacjentów z bielactwem**. Wyniki wskazują na to, że osoby z bielactwem miały znacząco wyższy poziom homocysteiny w surowicy. Zaobserwowano również niższy poziom witaminy B12 u osób z tą chorobą skórą.

Podsumowując, podwyższony poziom tego aminokwasu może być więc czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu bielactwa u **osób predysponowanych**.



#### Powiązanie między homocysteiną a bielactwem nabytym

Shahnawaz D. Jadeja. Association of elevated homocysteine levels and Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 1298 A > C polymorphism with Vitiligo susceptibility in Gujarat, *Journal of Dermatological Science*, Volume 90, Issue 2, 2018. Pages 112-122, ISSN 0923-1811.

Teraz parę słów na temat łuszczycy. Musisz pamiętać, że u chorych na tę dermatozę istnieje większe ryzyko chorób **układu sercowo-naczyniowego**, a wysokie wartości homocysteiny również je zwiększają.

Hcy w wysokich wartościach może uszkadzać **komórki śródbłonna naczyniowego**, wyzwać mediatory stanu zapalnego oraz indukować stres oksydacyjny. Może ona promować **proces immunozapalny** w patogenezie łuszczycy poprzez aktywację komórek Th1 i Th17 oraz neutrofilów, jednocześnie **hamując regulatorowe limfocyty T**.

Co więcej, homocysteina może napędzać stan zapalny poprzez zwiększenie produkcji **cytokin prozapalnych**, związanych z łuszczycą. W jednym z badań wykazano, że poziomy tego aminokwasu w surowicy, nie różniły się między chorymi a grupą



kontrolną, ale korelowały bezpośrednio z **ciężkością łuszczycy** mierzoną za pomocą wskaźnika PASI.

Trądzik różowaty to dermatoza o złożonej i wieloczynnikowej patogenezie. Jednym z czynników wpływających na rozwój oraz ciężkość przebiegu może być homocysteina. Z badań wynika, że stężenia witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w surowicy osób z rosacea były **istotnie niższe niż u osób zdrowych**.

**NASILENIE TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO BYŁO DODATNIO SKORELOWANE Z POZIOMAMI HCY W SUROWICY.**

Kilka badań wykazało również, że cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-  $\alpha$ ) i interleukina-1 $\beta$  ( IL-1 $\beta$  ) są podwyższone w obrębie zmian w rosacea. Wysokie miano tych **interleukin i cytokin** może generować właśnie podwyższona homocysteina.

Podsumowując, homocysteina jest dobrym, wiarygodnym, ale **pośrednim miernikiem poziomu witaminy B12, B6 oraz kwasu foliowego** w organizmie. Parametr ten, szczególnie oceniamy u osób na diecie wegańskiej, wegetariańskiej, gdzie ryzyko tych niedoborów jest wysokie.

Oceniamy jej poziom również w przypadku **łuszczycy, bielactwa oraz trądziku różowatego**. Kiedy poziom homocysteiny jest podwyższony (najczęściej w wyniku niedoborów), warto sprawdzić dokładnie poziom witaminy B12, B6, kwasu foliowego oraz **morfologię z rozmazem**.

## Witamina B12

Witamina B12, znana również jako **kobalamina**, jest rozpuszczalną w wodzie witaminą, występującą w produktach pochodzenia zwierzęcego. Czynnikiem wewnętrznym, inaczej **czynnik Castle’a**, jest glikoproteiną wytwarzaną przez komórki okładzinowe żołądka i jest niezbędny do **wchłaniania witaminy B12**.

Jeśli u podopiecznego występują przeciwciała skierowane przeciwko tych komórkom (przeciwciała APCA), to wchłanianie witaminy B12 jest wręcz **niemożliwe**, stąd jej skrajnie niski poziom. Po wchłonięciu, kobalamina jest wykorzystywana jako **kofaktor** enzymów, biorących udział w syntezie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA).

Witamina B12 jest **magazynowana w wątrobie**, co zmniejsza prawdopodobieństwo jej niedoboru. Jednak w przypadkach, w których nie może ona zostać wchłonięta, na przykład z powodu:

- niewłaściwie zbilansowanej diety,
- zaburzeń wchłaniania,
- zaburzeń związanych z czynnikiem wewnętrznym,
- zapasy w wątrobie są wyczerpane i następuje niedobór. Objawia się to **niedokrwistością makrocytarną** (w morfologii obserwuje się erytrocyty o zwiększonej objętości – wysokie MCV), co może powodować, m.in. **zmęczenie i błądź skóry**.

## Witamina B12 a skóra

Okazuje się, że zarówno za niski, jak i za wysoki poziom tej witaminy może być **generatorem stanu zapalnego** i może wyzwolić rozwój zmian skórnych (krostki, zmiany ropne) z towarzyszącym **rumieniem**.

Prowadziłam konsultację z podopieczną, która była w siódmym miesiącu ciąży i nagle, bardzo dynamicznie rozwinął się u niej rumień na całym obszarze twarzy oraz wiele zmian zapalnych, typu **krosty, grudki i zmiany ropne**. Okazało się, że genezą tych problemów było przeładowanie organizmu witaminą B12. Pani od ponad roku przyjmowała iniekcyjnie kobalaminę i nikt nie zalecił **kontrolnej diagnostyki**. Dodatkowo popełniono kolejny błąd, mimo dobrze zbilansowanej, zróżnicowanej diety miała skrajnie niski poziom witaminy B12. Nikt nie sprawdził, dlaczego. Może na to wpływać wiele różnych czynników, chociażby **Helicobater pylori, przeciwciała APCA** itp.

Nie jest sztuką zapisać lek czy suplement z witaminą B. Sztuką jest znalezienie przyczyny niedoborów i chciałabym, abyś szczególnie na to zwróciła uwagę. Do najczęstszych czynników, które mogą prowadzić do **niedoboru tej witaminy**, należą:

Czynniki autoimmunologiczne – np. niedokrwistość złośliwa jest stanem autoimmunologicznym, w którym wytwarzane są przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu, co powoduje niezdolność do wchłaniania witaminy B12;

Nieprawidłowe wchłanianie – u podopiecznych z prawidłową produkcją czynnika wewnętrznego każde uszkodzenie końcowego odcinka jelita krętego, np. chirurgiczna resekcja z powodu **choroby Leśniowskiego-Crohna**, zaburzy wchłanianie witaminy

B12 i doprowadzi do jej niedoboru. Niedobór tej witaminy mogą powodować także inne uszkodzenia jelita cienkiego, np. zapalenie spowodowane **celiaką**;

Niewłaściwa dieta – kluczem jest dostarczanie organizmowi witaminy B12 w pożywieniu. U osób na **diecie wegańskiej oraz wegetariańskiej**, należy na bieżąco kontrolować jej poziom i zaleca się suplementację tą witaminą, pod okiem dietetyka, aby nie doszło do przeładowania organizmu B12.

Witamina B12 moduluje aktywność **mikrobiomu skóry** i odgrywa ważną rolę w patogenezie trądziku. W jednym z badań wykazano, że u jednego na dziesięciu badanych, trądzik rozwinął się **tydzień po suplementacji kobalaminą**.

Okazuje się, że suplementacja sprzyjała produkcji **porfiryń przez Cutibacterium acnes**, o których wiadomo, że wywołują stan zapalny w trądziku.

DLATEGO EWENTUALNĄ SUPLEMENTACJĘ WDRAŻAMY NA PODSTAWIE WYNIKÓW.

Zarówno za niski, jak i za wysoki poziom B12 może generować zmiany skórne. Osoby z niedoborem kobalaminy zgłaszają następujące zmiany skórne: **przebarwienia, bielactwo, nadmierne wypadanie włosów, nawracające kątowe zapalenie ust**.

Zalecam przeprowadzić diagnostykę tego parametru także w rozmaitych **zaburzeniach trychologicznych**, m.in. wzmożonym wypadaniu włosów, łojotoku skóry głowy i innych.

## **Diagnostyka laboratoryjna**

Do diagnozowania niedoboru witaminy B12 powszechnie stosuje się cztery markery:

witamina B12,

holotranskobalamina (HoloTC),

kwasy metylomalonowy (MMA),

homocysteina (Hcy).

**Kwas metylomalonowy (MMA)** jest najbardziej znany ze swojego zastosowania jako **funkcjonalny marker niedoboru witaminy B12**. Stężenia MMA zależą jednak, nie tylko od odpowiedniego poziomu tej witaminy, ale także od **funkcji nerek**. Generalnie MMA zostało uznane przez wielu badaczy za **najdokładniejszy marker**, podczas gdy **holotranskobalamina** została opisana jako najwcześniejszy i najbardziej czuły marker niedoboru kobalaminy, zaraz omówimy je szerzej.

Najczęściej stosowany i najtańszy parametr, tj. B12 w surowicy, jest często uważany za **najmniej wiarygodny wskaźnik niedoboru** tej witaminy, ale nadal ujawnia ważne informacje dotyczące jej statusu w organizmie.

Witamina B12 jest kofaktorem dla enzymu **syntazy metioninowej**, który jest wykorzystywany w konwersji **homocysteiny do metioniny**, dlatego jej podwyższony poziom może świadczyć o niedoborze tej witaminy.

Kolejnym wskaźnikiem niedoboru kobalaminy mogą być zmiany na poziomie **morfologii** – klasyczne odchylenia w zakresie parametrów czerwonych krwinek znajdziesz na grafice poniżej.

Teoria teorią, ale przejdźmy do praktyki. Żelazo oraz kobalamina występują w podobnych produktach – przy niedoborze tej witaminy dość często mamy do czynienia z **niedoborem żelaza** i odwrotnie.

Dlatego niedoboru B12 nie wykluczają także niskie poziomy, bądź zbliżające się do dolnej granicy normy - **MCV, MCH oraz MCHC**. Ważnym wskaźnikiem wczesnych niedoborów jest **RDW**, czyli współczynnik zmienności rozkładu krwinek czerwonych. Jego podwyższony poziom wskazuje na niedobory i przypuszczalnie po kilku miesiącach można spodziewać się bardziej zauważalnych zmian w obrazie morfologii, np. **spadku poziomu hemoglobiny, erytrocytów, czy MCV, MCH, MCHC**.



### *Morfologia a niedobór witaminy B12*

Kwas metylomalanowy jest czułym markerem niedoboru B12, a podwyższone stężenie MMA jest używane jako złoty standard w rozpoznaniu niedoborów. Możemy go ocenić **we krwi lub z moczu**. Problemem jest jego ograniczona dostępność.

Najczęściej wykorzystywanym badaniem jest, po prostu ocena poziomu tej witaminy we krwi. Określenie **całkowitego poziomu witaminy B12** opiera się na całkowitym pomiarze dwóch frakcji kobalaminy:

- biologicznie aktywnej frakcji holotranskobalaminy (tj. B12 związanej z transkobalamina),
- biologicznie nieaktywnej frakcji holohaptokoryny.

Dedykowane wartości dla B12 to minimum **300-400 pg/ml**.

PAMIĘTAJ, ŻE PODWYŻSZONY POZIOM B12 MOŻE BYĆ NIE TYLKO WYNIKIEM NIEWŁAŚCIWEJ SUPLEMENTACJI, ALE TEŻ EFEKTEM SZEREGU CHORÓB I ZABURZEŃ.

Wzrost poziomu krążącej kobalaminy jest głównie spowodowany nieprawidłową suplementacją lub zwiększoną **produkcją haptokoryny**. Może to towarzyszyć różnym chorobom wątroby, m.in. **ostremu zapaleniu lub marskości**. W razie jakichkolwiek obiekcji, co do wyniku konieczne zaleć konsultację z lekarzem!

Kolejnym, potencjalnie pomocnym badaniem jest ocena **holotranskobalaminy**. Około jedna czwarta krążącej kobalaminy wiąże się z **transkobalamina**, tworząc holotranskobalaminę, która jest nazywana **aktywną witaminą b12**.

Sugeruje się, że holotranskobalamina jest **lepszym markerem niż badanie B12 w krwi**. W przypadku niedoboru tej witaminy, poziom holotranskobalaminy jest **obniżony**. Przepuszczalnie, ten wskaźnik **zareaguje najszybciej** na obniżony poziom kobalaminy w organizmie oraz na wdrożone leczenie/suplementację tą witaminą. Dopiero z czasem mogą ulec zmianie parametry **homocysteiny, kwasu metylomalowego i całkowita B12** we krwi. Problemem są niska dostępność oraz wysoka cena badania (około 150-300 zł).

Diagnostykę tej witaminy warto rozpocząć od **morfologii z rozmazem, B12 w krwi**, później ewentualnie myślimy o pozostałych parametrach, szczególnie interesujące są:

**kwasy metylomalonowy oraz holotranskobalamina**, będą one niezwykle pomocne w wiarygodnej ocenie poziomu omawianej witaminy.



## Kortyzol

Kortyzol, z punktu widzenia kosmetologa jest ważnym elementem fizjologii skóry. Po pierwsze moduluje **gospodarkę hormonów płciowych**. Po drugie, poprzez obecność jego receptorów w skórze, oddziałuje na skórę w sposób bezpośredni.

Hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) i kortyzol to **hormony związane ze stresem**, które pośredniczą także w aktywności gruczołów łojowych. CRH i kortyzol są uważane za jedne z potencjalnych **czynników rozwoju trądziku**.

W kilku badaniach, wykazano istotny związek między poziomem stresu a nasileniem objawów tej dermatozy. Zaobserwowano **wzmoczoną ekspresję CRH** w gruczołach łojowych skóry, objętej trądzikiem w porównaniu do skóry zdrowej. Możliwe, że wzrost CRH i kortyzolu, w okresach stresu przyczynia się do rozwoju **zmian zapalnych oraz łojotoku**.

Kortyzol jest głównym glikokortykoidem uwalnianym z **kory nadnerczy**. Oś podwzgórze – przysadka - nadnercza reguluje zarówno jego produkcję, jak i wydzielanie. Utrata tej regulacji może prowadzić do zaburzeń związanych z nadmiarem kortyzolu, takich jak, np. **zespół Cushinga** lub niedoczynności nadnerczy, takiej jak **choroba Addisona**.

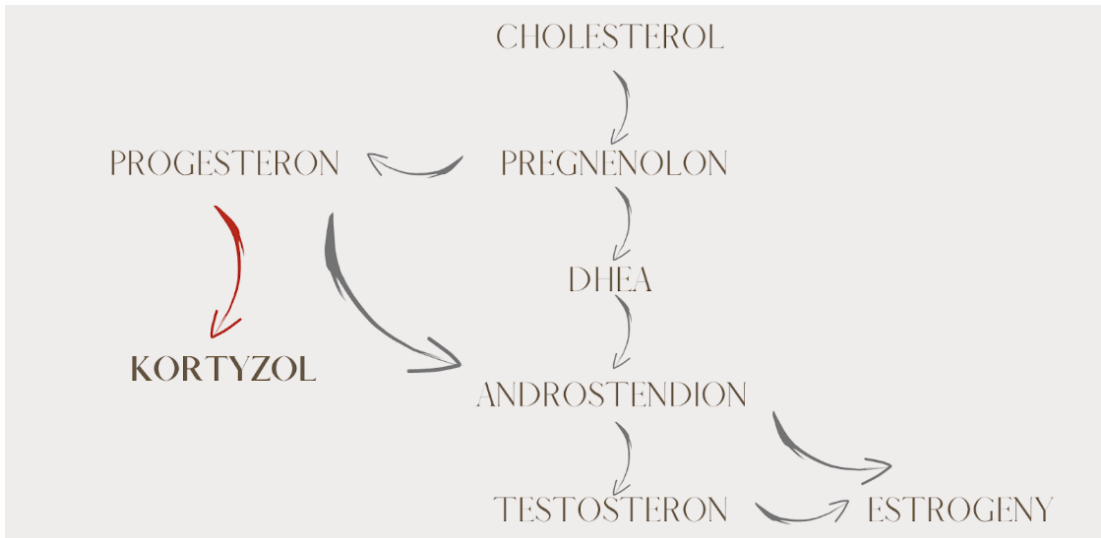


*Synteza kortyzolu*

## Kortyzol a inne hormony

**Kradzież pregnenolonu** to zjawisko, które coraz częściej obserwuję u podopiecznych. W stanach silnego i/lub permanentnego stresu może dojść do **zaburzeń hormonalnych**, m.in. do zmniejszenia poziomu kluczowych hormonów płciowych. W sytuacji ciągłego stresu, dochodzi do **wykorzystywania pregnenolonu i progesteronu do syntezy kortyzolu**, tym samym zmniejsza się ilość dostępnego progesteronu do produkcji innych hormonów, co przekłada się na fizjologię cyklu miesięcznego u kobiet.

**JAK NAJBARDZIEJ, STRES MOŻE PROWADZIĆ DO NIEREGULARNYCH CYKLI!**



*Kradzież pregnenolonu*

Kolejnym, bardzo ważnym mechanizmem powiązanim, jest relacja między **kortyzolem a prolaktyną**.

WYSOKI POZIOM KORTYZOLU MOŻE ZNACZĄCO ZWIĘKSZAĆ POZIOM PROLAKTYNY, CO NASTĘPNIE MOŻE GENEROWAĆ PODWYŻSZONY POZIOM ANDROGENÓW.

Dlatego, przy wysokich wartościach prolaktyny należy uwzględnić diagnostykę kortyzolu, np. z **dobowej zbiórki moczu**, bo możliwe, że to właśnie on jest przyczyną hiperprolaktynemii.

STRES (WYSOKI KORTYZOL)  
NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY  
AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA



PROLAKTYNA

Kortyzol (M31)	13-07-2016 08:00	25,33 µg/dl	4,3 - 22,4 µg/dl
	godz. 7.00 - 9.00		3,09 - 16,66 µg/dl
	godz. 15.00 - 17.00		

! TAKI POZIOM KORTYZOLU MOŻE BYĆ ZWIĄZANY  
Z PODWYŻSZONĄ PROLAKTYNĄ!

### *Kortyzol a prolaktyna*

## Kortyzol a skóra

Zapewne doskonale wiesz, że stres może być elementem wyzwalającym i zaostrzającym przebieg wielu dermatoz. Najczęściej, podwyższony poziom hormonów stresu łączy się z takimi chorobami jak: **trądzik pospolity, różowaty, łuszczyca oraz AZS**.

Pamiętaj, aby podczas konsultacji zapytać o ilość stresu, a także o umiejętność radzenia sobie z nim. To może być niezwykle cenna wskazówka w szukaniu genezy problemu skórniego.

Jak sama zaraz zobaczysz, podwyższony kortyzol może być winowajcą nieprawidłowo działającej **bariery ochronnej** naskórka i już na tej podstawie może wyzwać rozwój wielu zaburzeń dermatologicznych.

### Ciekawostka!

Stres emocjonalny zwiększa poziom aktywnego kortyzolu w skórze!

Stwierdzono, że **dehydrogenaza 11beta-hydroksysteroidowa typu 1** ( $11\beta$ -HSD1), która przekształca **nieaktywny kortyzon w aktywny kortyzol**, jest obecna w świetle retikulum endoplazmatycznego keratynocytów. Enzym ten jest związany z **opóźnionym gojeniem się skóry** i zahamowaniem proliferacji komórek naskórka oraz fibroblastów.

Podwyższony poziom  $11\beta$ -HSD1 koreluje ze **wzrostem przesnaskórkowej utraty wody** (TEWL). Kortyzol zmniejsza poziom **markerów różnicowania**, które są zaangażowane w funkcję bariery skórnej.

EKSPRESJA MARKERÓW RÓŻNICOWANIA **KRT10 I KRT1** ZMNIEJSZA SIĘ WRAZ ZE WZROSTEM POZIOMU KORTYZOLU.

Markery te ulegają ekspresji podczas wczesnych procesów **różnicowania się keratynocytów**, odgrywają ważną rolę w utrzymaniu integralności skóry. Ich spadek jest bezpośrednio związany z **pogorszeniem funkcji bariery ochronnej** naskórka.

Kortyzol prowadzi do **aktywacji Nf-kB**, prowokując uwalnianie cytokin prozapalnych, a tym samym produkcję reaktywnych form tlenu (ROS), co może wpływać na **rozwój stanu zapalnego** w obrębie skóry.

## Diagnostyka laboratoryjna

Zacznijmy od tego, że kortyzol jest **lipofilowy** i jest w większości związany z globuliną wiążącą kortyzol (CBG) i albuminą. Jedynie niewielka frakcja (około 10%) całkowitego kortyzolu w surowicy jest niezwiązana i **biologicznie aktywna**.

Poziomy kortyzolu, zarówno w surowicy, jak i w ślinie ujawniają dynamiczne zmiany w określonym momencie, ale ogólna, długoterminowa ekspozycja na kortyzol jest trudna do oceny ze względu na **zmienność okołodobową**.

Poziom tego hormonu stresu we krwi **wzrasta wczesnym rankiem** (najwyższy poziom około 8 rano) i nieznacznie spada wieczorem oraz we wczesnej fazie snu. Dlatego, bardzo ważny jest czas pobrania krwi.

Obecnie, podkreśla się, że **kortyzol w ślinie** może mieć pewne zalety w stosunku do jego oznaczania we krwi.

UWAŻA SIĘ, ŻE POZIOM TEGO HORMONU W ŚLINIE SILNIE KORELUJE Z POZIOMEM WOLNEGO KORTYZOLU.

Nocny pomiar stężenia kortyzolu w ślinie służy jako **wstępna diagnostyka zespołu Cushinga**, zespołu nadmiaru glikokortykoidów. Badanie ze śliny odzwierciedla zmiany poziomu niezwiązanego kortyzolu w surowicy i stanowi wiarygodną **alternatywę dla jego pomiaru z krwi**. Jego poziom powinien być wysoki rano, a wieczorem powinien spadać, dlatego warto sprawdzać poziom kortyzolu w surowicy **wczesnym rankiem**.

Ocena omawianego hormonu z **dobowej zbiórki moczu (DZM)** stanowi stabilny wskaźnik **dobowego wydalania wolnego kortyzolu** i pozwala na ocenę frakcji niezwiązanej, biologicznie aktywnej.

Omówmy krótko **zespół Cushinga i Addisona**. Zespół Cushinga występuje, gdy organizm jest narażony na wysoki poziom, m.in. kortyzolu przez dłuższy czas. W tym zespole obserwujemy **nadprodukcję ACTH**. Stymuluje on nadnercza do produkcji

nadmiaru kortyzolu. Klasyfikacja zespołu Cushinga opiera się na etiologii i wyróżnia dwie postaci: **endogenną** (ACTH zależną i ACTH niezależną) oraz **egzogenną**.

Potencjalna diagnostyka zespołu Cushinga (diagnostyka ustalana przez lekarza!):

- test hamowania deksametazonem,
- późnowieczorne oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie,
- oznaczanie stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu, stężenie wolnego kortyzolu należy oznaczyć w **trzech zbiórkach moczu**.

**Test hamowania deksametazonem** wykorzystuje się potencjalnie w diagnostyce zespołu Cushinga. Polega on na podaniu o północy **deksametazonu**, a o godzinie 9 rano oznacza się stężenie kortyzolu w surowicy.

Jeśli jego stężenie wynosi mniej niż **50 nmol/l** (1,8 µg/dl), jest mało prawdopodobne, że występuje zespół Cushinga. Analizę tego wyniku zawsze pozostawiamy lekarzowi.

#### Ciekawostka!

Występuje również test hamowania deksametazonem w niskich dawkach, podczas którego deksametazon w dawce 0,5 mg podaje się w sześciogodzinnych odstępach przez 48 godzin, zaczynając o 9 rano. Po tych 48 godzinach oznacza się stężenie kortyzolu.

Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy, znana również jako **choroba Addisona**, jest najczęściej spowodowana autoimmunologicznym zapaleniem nadnerczy. Prowadzi do obniżenia poziomu hormonów kory nadnerczy, do których należy **kortyzol, aldosteron i androgeny**. Podstępny przebieg choroby Addisona zwykle objawia się niedoborem glikokortykoidów, a następnie mineralokortykoidów.

Jak widzisz, temat diagnostyki kortyzolu jest dość skomplikowany. Dysponujemy różnymi narzędziami diagnostycznymi, które pozwalają na ocenę stanu kortyzolu, ale doniesienia odnośnie ich rzetelności są sprzeczne.

Moim zdaniem, w diagnostyce warto uwzględnić **kortyzol w surowicy lub z dobowej zbiórki moczu**. W sytuacji jakichkolwiek odstępstw od normy laboratoryjnej należy wynik skonsultować z lekarzem. Jeśli podejrzewasz zespół Cushinga na podstawie charakterystycznego obrazu zmian, np. **hirsutyzmu, trądziku pospolitego, rozstępów, przebarwień lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej**, jak najszybciej skieruj podopiecznego do lekarza.

ABSOLUTNIE NIE KIERUJ NA ŻADNE BADANIA – KONKRETNY PLAN DIAGNOSTYKI USTALA SPECJALISTA! DIAGNOSTYKA ZESPOŁU CUSHINGA NALEŻY DO TRUDNYCH I ZŁOŻONYCH, DLATEGO NATYCHMIASTOWA KONSULTACJA ZE SPECJALISTĄ JEST OBOWIĄZKOWA.



## Glutation

Glutation jest **przeciwutleniaczem**, obecnym niemal w każdej komórce organizmu. Jest tripeptydem zawierającym reszty **cysteiny, kwasu glutaminowego i glicyny**. Jest częścią układu antyoksydacyjnego i bierze udział w licznych procesach fizjologicznych, takich jak **detoksykacja związków endogennych i ksenobiotyków**, transport i przechowywanie cysteiny oraz **syntezę i naprawę DNA**.

Ten antyoksydant występuje również w obrębie skóry. Wraz z przebiegiem procesu starzenia się, **poziom glutationu spada**. W licznych chorobach skórnych, zauważa się jego obniżoną wartość.

### Ciekawostka!

Wykazano, że doustny glutation w dawce **250 mg/dobę**, zarówno w postaci zredukowanej, jak i utlenionej skutecznie wpływa na jędrność skóry oraz **redukcję zaburzeń pigmentacyjnych**.

### Glutation a skóra

Glutation wykazuje właściwości **antymelanogenne**, stymuluje syntezę feomelaniny zamiast ciemniejszego barwnika, eumelaniny.

Wykazano, że ilość glutationu w warstwie rogowej naskórka, z każdego obszaru była **istotnie mniejsza u osób z trądzikiem** pospolitym, niż u osób zdrowych. Nie było istotnej różnicy w ilości tego przeciwutleniacza między obszarem skóry zajęтым przez trądzik a obszarem niezajętym, u tych samych badanych. Stwierdzono, że **spadek aktywności antyoksydacyjnej**, któremu towarzyszy spadek ilości glutationu, może odgrywać istotną rolę w patogenezie trądziku pospolitego.

W przebiegu procesu starzenia się, obserwuje się obniżony poziom tego przeciwutleniacza, dlatego warto w tym przypadku uwzględnić suplementację glutationem, ale tylko na podstawie **badania glutationu całkowitego, glutationu zredukowanego** oraz **współczynnika glutation zredukowany/całkowity**.

WYNIK WSPÓŁCZYNNIKA **PONIŻEJ 0,63** JEST WSKAŹNIKIEM STRESU OKSYDACYJNEGO.

W takiej sytuacji, warto uwzględnić kontakt z dietetykiem, aby za pomocą diety zwiększył poziom glutationu, m.in. poprzez suplementację **NAC, kurkuminy czy sylimaryny**. Potencjalnie, warto te substancje rozważyć wraz z dietetykiem w suplementacji u podopiecznych z trądzikiem pospolitym.

Jeśli, jednak wynik badania Cię zaniepokoił, warto skonsultować je z lekarzem. Niewłaściwe wartości glutationu mogą być związane z różnymi chorobami oraz zaburzeniami organizmu. Badanie glutationu wykonuje się, m.in. w **diagnostyce chorób wątroby**.

Pamiętaj, że badanie glutationu oraz współczynnika **glutation zredukowany/całkowity** nie należy do najczęściej wykonywanych. Potencjalnie rozważyłabym je u osób w starszym wieku, przed wdrożeniem suplementu z tym składnikiem. Dla nas, kosmetologów nie jest to badanie szczególnie ważne i przydatne, dlatego bazowałabym jednak na innych, bardziej miarodajnych i wiarygodnych, a ocenę jego poziomu traktowałabym bardziej jako **ciekawą alternatywę** w diagnostyce laboratoryjnej u starszych podopiecznych.

## Wątroba

Teraz omówimy sobie funkcje wątroby i jej wpływ na układ hormonalny oraz na skórę, ale zacznijmy od podstaw.

Wątroba odgrywa centralną rolę biochemiczną w **metabolizmie, trawieniu i detoksykacji**. Cała krew z przewodu pokarmowego przechodzi najpierw przez wątrobę, gdzie są **przetwarzane, przekształcane**, a nawet **przechowywane** substancje, pochodzące z trawienia pokarmu. Obejmują one odpowiednio aminokwasy, węglowodany, kwasy tłuszczowe, cholesterol, witaminy i minerały.

Większość głównych **białek osocza** jest syntezowana, głównie lub wyłącznie w wątrobie. Reaguje ona na wiele **bodźców hormonalnych i nerwowych**, aby regulować stężenie glukozy we krwi. W wątrobie jest produkowany, m.in. **SHBG**, który szerzej omawialiśmy w rozdziale, poświęconym androgenom.

Wątroba ma kluczowe znaczenie w **metabolizmie lipidów** – przetwarza lipidy pochodzące z pożywienia i jest głównym miejscem **syntezy cholesterolu, trójglicerydów oraz lipoprotein**. Dodatkowo, syntezuje kwasy żółciowe z cholesterolu, z wydzielaniem tych związków do żółci, co ułatwia **wchłanianie tłuszczu z pożywienia** i witamin w nich rozpuszczalnych.

Wątroba jest **głównym miejscem metabolizmu** zarówno substancji endogennych, jak i związków egzogennych (np. leków). Obecnie w dermatologii są stosowane również leki ogólne, np. tetracykliny oraz izotretinoina. W wyniku stosowania tych leków może dojść do **“obciążenia wątroby”** oraz podwyższonych prób wątrobowych.

Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych może powodować, m.in. **izotretinoina**.

DERMATOLOG POWINIEN ZALECAĆ REGULARNĄ DIAGNOSTYKĘ PARAMETRÓW WĄTROBOWYCH PRZY TERAPII IZOTEKIEM.

Według badań, izotretynoina może powodować podwyższenie poziomu **ALT, AST, cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów**, dlatego zaleca się również regularne badanie lipidogramu u takich podopiecznych.

Kiedy podopieczni stosują dużą ilość leków i/lub suplementów (niestety coraz częściej ich ilość jest ogromna) warto profilaktycznie ocenić **funkcjonowanie wątroby**. Podczas jednej z konsultacji, moja podopieczna przyznała, że przyjmuje około 8-10 różnych suplementów dziennie. Wykonałyśmy diagnostykę, poziom Aspat oraz Alat był wyraźnie podwyższony. Przy redukcji suplementów do minimum (1-2 kapsułka/tabletka dziennie) wyniki bardzo się poprawiły.

ZAWSZE PYTAJ O STOSOWANE LECZENIE ORAZ SUPLEMENTACJĘ, BO OBCIĄŻENIE WĄTROBY MOŻE NIEŚĆ OGÓLNOUSTROJOWE SKUTKI, NP. ZABURZENIA KONWERSJI HORMONÓW TARCZYCY CZY NIEPRAWIDŁOWY METABOLIZM ESTROGENÓW.

Wątroba produkuje również **insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)**, któremu jest poświęcony cały rozdział.

Dochodzi w niej do metabolizmu witaminy D, a jej w pełni aktywna forma – **kalcytriol**, powstaje w nerkach. Dlatego przy zaburzonej, “przeciążonej” wątrobie metabolizm witaminy D może być nieprawidłowy!

## Wątroba a hormony

Wątroba jest głównym miejscem **katabolizmu hormonów**, a zatem uczestniczy w regulacji ich stężenia w osoczu, m.in. **estrogenów oraz hormonów tarczycowych**. W tym narządzie następuje **biosynteza estrogenów**, ale także ich dalsza biotransformacja.

Do problemów z nadmiarem estrogenów przyczyniają się m.in. niedoczynność tarczycy, PCOS, ale również obciążenia i choroby wątroby.

ESTROGENY ODGRYWAJĄ KLUCZOWĄ ROLE W UTRZYMANIU HOMEOSTAZY OMAWIANEGO NARZĄDU I SPRAWIAJĄ, ŻE WĄTROBA JEST MNIEJ PODATNA NA RÓŻNEGO RODZAJU ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA.

W badaniach wykazano **podwyższony poziom estrogenu** w przypadku przewlekłych chorób wątroby.

Istnieje złożony związek między tarczycą a naszą wątrobą. Odgrywa ona istotną fizjologiczną rolę w **aktywacji i dezaktywacji** hormonów tarczycy, transporcie oraz metabolizmie.

Hormony tarczycowe wpływają na **aktywność hepatocytów** i metabolizm wątrobowy. Wątroba wymaga odpowiedniej ilości hormonów tarczycy, aby optymalnie wykonywać swoje funkcje metaboliczne. Hormony tarczycy, poprzez regulację poziomu **ligandyny**, wpływają na aktywność enzymu glukuronylotransferazy, który pomaga w utrzymaniu **metabolizmu bilirubiny**.

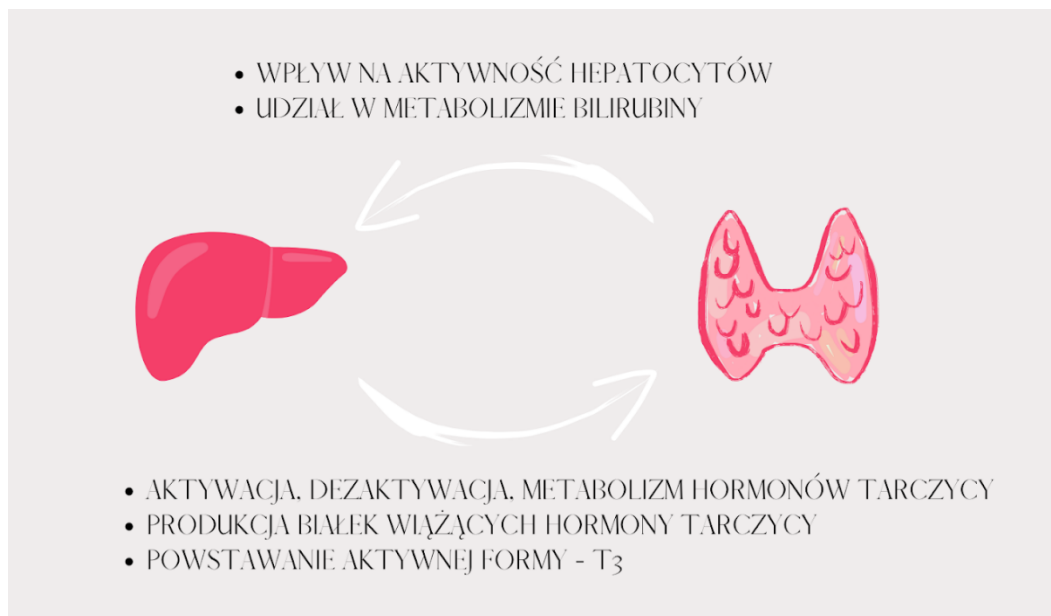
Pamiętaj, że około **80%** T3 (trójiodotyroniny – aktywnego hormonu tarczycy) powstaje w **wątrobie oraz nerkach**. Ponad 99% T4 i T3 w surowicy wiąże się z białkami, np. z globuliną wiążącą tyroksynę (TBG), transtyretyną, albuminą i lipoproteinami, które są wytwarzane przede wszystkim w tym narządzie.

Nieprawidłowości enzymów wątrobowych w surowicy, obserwowane w **niedoczynności tarczycy**, mogą być związane, m.in. z zaburzeniami metabolizmu lipidów lub stłuszczeniem wątroby. U **15% do 79%** nieleczonych podopiecznych z nadczynnością tarczycy, stwierdza się zaburzenia biochemiczne omawianego narządu.

**JAK WIDZISZ, PRZYCZYNĄ NIEDOCZYNNOCI TARCZYCY MOGĄ BYĆ TAKŻE ROZMAITE ZABURZENIA FIZJOLOGII WĄTROBY.**

W diagnostyce wątroby można wykorzystać następujące badania:

- bilirubina w surowicy,
- Aspat, Alat,
- fosfataza alkaliczna,
- GGTP,
- albumina surowicy.



*Wątroba a tarczyca*

## Wątroba a ferrytyna

**Ferrytyna** jest przechowywana w wielu typach komórek, w tym w komórkach wątroby. W przypadku uszkodzenia wątroby z jakiegokolwiek przyczyny ferrytyna przedostaje się do krwi i może dawać obraz podwyższonego poziomu tego białka.

DLATEGO FERRYTYNA W SUROWICY MOŻE BYĆ POŚREDNIM POMIAREM CHORÓB WĄTROBY.

Wysoka ferrytyna jest głównym objawem **zaburzonej homeostazy żelaza** oraz w przewlekłych chorobach wątroby.

Czas na małe przypomnienie z rozdziału poświęconego ferrytynie – stan zapalny może podwyższać jej poziom, dlatego kluczowe dla wiarygodnej oceny gospodarki żelazowej jest zbadanie **żelaza i ferrytyny**.

Warto pamiętać, że zaburzenia pracy wątroby mogą dawać efekt rozmaitych zmian skórnych. Najczęstszym objawem u osób z zaburzoną pracą wątroby są: **świąd, rozstępy, zmiany naczyniowe, teleangiektazje, rumień, zmiany pigmentacyjne.**

Przebadano, pod kątem objawów skórnych **49 pacjentów** z zaburzeniami wątrobowymi. Ponad połowa z nich (57,1%) ujawniła zmiany skórne, takie jak: rozszerzone żyły na brzuchu (28,6%), żółtaczka (20,1%), palce pałeczkowate(16,3%), rybia łuska (12,2%), przebarwienia (12,2%), świąd (8,2%).

W pracy kosmetologa, na podstawie wskazań i wywiadu można rozważyć badanie **bilirubiny oraz Aspat, Alat.** Dalsza, bardziej precyzyjna diagnostyka jest ustalana przez lekarza. Te trzy badania mogą stanowić dobry początek diagnostyki fizjologii wątroby.



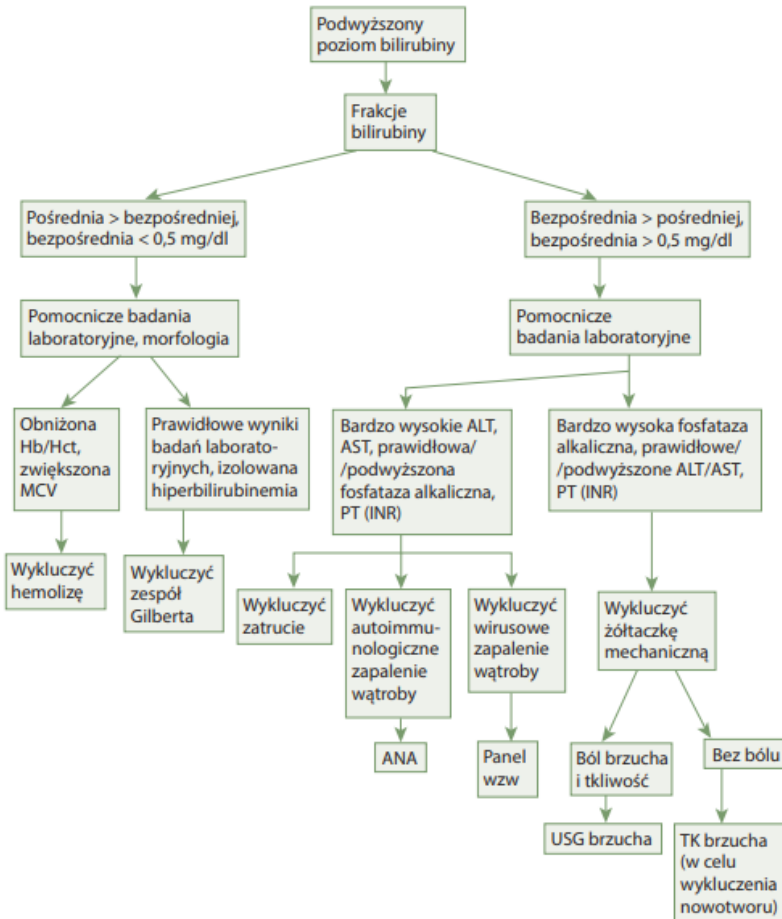
## Bilirubina

Bilirubina jest ważnym **metabolitem hemu**. Pochodzi ona z dwóch głównych źródeł. Około **80%** bilirubiny powstaje w wyniku rozpadu hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Pozostała część pochodzi z obrotu różnych białek zawierających hem, występujących m.in. w **wątrobie i mięśniach**.

Bilirubina oraz jej metabolity zapewniają również charakterystyczny żółty kolor żółci i stolca oraz w mniejszym stopniu moczu.

Zanim przejdziemy do znaczenia bilirubiny w diagnostyce, kilka słów o jej metabolizmie, abyś zrozumiała, o czym może świadczyć zarówno podwyższony, jak i obniżony poziom.

- Po uwolnieniu bilirubiny do osocza, jest ona wychwytywana przez **albuminę**, która służy jako jej transporter w całym organizmie;
- Kiedy kompleks albumina - bilirubina dociera do wątroby, dochodzi do oddzielenia się bilirubiny od albuminy;
- Bilirubina jest wychwytywana do hepatocytów (komórek wątrobowych).;
- W wątrobie bilirubina łączy się z pewnymi cukrami, tworząc tzw. **bilirubinę związaną**. Związana bilirubina przechodzi z wątroby do okrężnicy, gdzie przekształcana jest z powrotem w formę niezwiązaną, która to następnie wydalana jest z naszego organizmu.



Algorytm diagnostyczny przy wysokiej bilirubinie. Hiperbilirubinemia (ryc.3-47) - Edra Urban&Partner.

## Diagnostyka laboratoryjna

W diagnostyce możemy ocenić dwie frakcje bilirubiny – wolna (pośrednia) i związana (bezpośrednia). Obie te formy składają się na pulę bilirubiny całkowitej.

W większości laboratoriów, poziom tego barwnika oznaczany jest za pomocą tzw. testu bezpośredniego. W wyniku odjęcia wartości bilirubiny bezpośredniej od bilirubiny całkowitej, otrzymuje się wartość bilirubiny wolnej (bilirubina pośrednia).

Fizjologicznie stosunek bilirubiny wolnej do związanej wynosi 2:1.

Bilirubina wolna jest nierozpuszczalną w wodzie frakcją, która występuje we krwi w połączeniu z albuminą.

Podwyższone miano bilirubiny wolnej, zwykle wynika ze zwiększonej produkcji, upośledzonego wychwytu przez wątrobę i zmniejszonego sprzęgania bilirubiny. Stężenie bilirubiny wolnej (niesprzężonej, pośredniej) wzrasta w następujących przypadkach:

- cholestaza,
- zespół Gilberta,
- wysoki estrogen,
- dominacja estrogenowa,
- nadczynność tarczycy,
- zaburzenia procesu estryfikacji.

Bilirubina związana (sprzężona) w odróżnieniu od bilirubiny wolnej jest rozpuszczalna w wodzie oraz wydalana do żółci. Dalszym przemianom podlega w jelicie, pod wpływem enzymów bakteryjnych. Stężenie bilirubiny związanej zwiększa się w przypadku takich schorzeń, jak:

- wirusowe lub toksyczne uszkodzenie wątroby,
- zapalenie trzustki,
- kamica żółciowa,

- marskość wątroby,
- alkoholowe zapalenie wątroby i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby,
- niedrożności przewodów żółciowych,
- cholestaza.

Zwiększonym stężeniom bilirubiny związanej zwykle towarzyszy również jej **obecność w moczu**. Może to wskazywać na zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, nawet jeśli zmierzone stężenie bilirubiny sprężonej w surowicy jest tylko nieznacznie podwyższone.

**OBECNOŚĆ BILIRUBINY W MOCZU JEST NIEPRAWIDŁOWOŚCIĄ I MOŻE BYĆ PIERWSZYM KLINICZNYM WSKAŹNIKIEM ZABURZENIA CZYNNOŚCI WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH.**

Obecność bilirubiny w moczu może występować w następujących przypadkach:

- wirusowe zapalenie wątroby,
- alkoholowe zapalenie wątroby, marskość wątroby,
- niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby,
- kamienie żółciowe,
- zwężenie dróg żółciowych.

Ciekawostka!

Wiele badań podkreśla, że korzystne wydaje się być łagodnie lub umiarkowanie podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy, ponieważ jest ona silnym przeciwutleniaczem. Ochronne działanie bilirubiny wykazano zarówno w badaniach in vitro, jak i in vivo.

Wymieniłam jedynie małą część, potencjalnych przyczyn podwyższonego poziomu bilirubiny we krwi oraz moczu. Każdy niepokojący wynik należy skonsultować z lekarzem. Nawet niewielkie odchylenia tych parametrów, mogą świadczyć o poważnych chorobach i zaburzeniach, dlatego dalsze kroki diagnostyczne czy terapeutyczne powinien ustalić specjalista.

## Aspat i Alat

Transaminazy wątrobowe, głównie aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST), gromadzą się w cytozolu hepatocytów (komórki wątrobowe).

Poziomy AST lub ALT są cennymi badaniami przede wszystkim w diagnostyce chorób wątroby. ALT występuje wszechobecnie w całym organizmie człowieka – w nerkach, mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych, mózgu, trzustce, śledzionie, płucach i wątrobie. Enzymy te są normalnie wykrywalne w surowicy, w niskich stężeniach.

Podwyższenie stężenia ALT w surowicy jest czułą, ale niespecyficzną miarą uszkodzenia komórek wątrobowych, ponieważ nie pomaga określić dokładnej przyczyny takiego stanu.

Aktywność aminotransferazy alaninowej w hepatocytach jest około 3000 razy większa niż jej aktywność w surowicy, dlatego u osób z uszkodzeniem komórek wątrobowych uwalnianie ALT z hepatocytów powoduje zwiększenie poziomu ALT w surowicy.

Przy poważnym uszkodzeniu, poziom AST wzrasta od 10 do 20 razy i jest większy niż normalnie, podczas gdy ALT może osiągnąć wyższy poziom (do 50 razy wyższy niż normalnie)!

### Ciekawostka!

W przewlekłym zapaleniu i marskości wątroby poziomy AST w surowicy są wyższe niż ALT.

Najczęstszymi przyczynami podwyższonego ALT są:

- alkoholowe uszkodzenie wątroby,
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD),
- niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH),
- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby,
- uszkodzenie wątroby spowodowane lekami lub suplementami.

Podwyższony AST może wskazywać na:

- stłuszczeniowe zapalenie wątroby,
- marskość wątroby,
- wysiłek fizyczny.

Ważne!

Na poziom tych enzymów w surowicy może wpływać kilka czynników fizjologicznych, w tym **wiek, płeć, masa ciała, podwyższony poziom trójglicerydów, insulinooporność**. Ekstremalny wysiłek fizyczny może spowodować odwracalne zwiększenie aktywności ALT w surowicy, około **2-2,2** razy powyżej normy.

## Lipidogram

Lipidogram to badanie, które ocenia frakcje **cholesterolu całkowitego, poszczególnych lipoprotein oraz trójglicerydów**. Zanim omówimy to badanie, musisz zrozumieć, czym jest cholesterol i jakie funkcje odgrywa w naszym organizmie.

Cholesterol jest **cząsteczką lipofilową**, niezbędną w wielu procesach fizjologicznych. Pełni wiele funkcji, które przyczyniają się do właściwego funkcjonowania komórek. Na przykład, cholesterol jest ważnym składnikiem  **błony komórkowej**. Przyczynia się do budowy strukturalnej błony, ale także moduluje jej płynność.

Cholesterol działa jako prekursor w syntezie **witaminy D, hormonów steroidowych** (np. kortyzolu i aldosteronu oraz androgenów nadnerczowych) oraz **hormonów płciowych** (np. testosteronu, estrogenów i progesteronu). Cholesterol jest również elementem  **soli kwasów żółciowych**, wykorzystywanych w trawieniu w celu ułatwienia wchłaniania rozpuszczalnych w tłuszczach witamin: A, D, E i K.

Ponieważ cholesterol jest lipofilowy, jest transportowany przez krew wraz z trójglicerydami, z wykorzystaniem specjalistycznych transporterów, czyli **lipoprotein** (HDL, IDL, LDL, VLDL i chylomikrony).

LIPOPROTEINĘ HDL ORAZ LDL MOŻNA OCENIĆ WŁAŚNIE W BADANIU ZWANYM LIPIDOGRAMEM.



Z technicznego punktu widzenia, nazwa cholesterol LDL i HDL jest niewłaściwa. LDL oraz HDL to nie są rodzaje cholesterolu, a raczej jego **transportery**. W języku potocznym często określa się je mianem „dobrego” i „złego” cholesterolu, co jest dużym i nieprawidłowym uproszczeniem. Dlaczego?

Ponieważ każdy z nich odgrywa niezwykle ważną rolę – oba są niezbędne do funkcjonowania organizmu, co zaraz sama zobaczysz:

- **HDL (lipoproteina o wysokiej gęstości)** – normalny bądź wysoki poziom tej lipoproteiny wiąże się z niższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, umożliwia transport cholesterolu do wątroby;
- **LDL (lipoproteina o małej gęstości)** – wysoki poziom tej lipoproteiny wiąże się z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, umożliwia transport cholesterolu do miejsc zapotrzebowania, do syntezy hormonów, do naprawy uszkodzeń komórkowych.

Kolejnym parametrem, ocenianym w lipidogramie są **trójglicerydy**. To niepolarne substancje lipidowe (nierozpuszczalne w wodzie), które muszą być transportowane w połączeniu z lipoproteinami.

Katabolizowane są do **wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu**, z wykorzystaniem enzymu, zwanego **lipazą lipoproteinową (LPL)**. Trójglicerydy we krwi występują związane z **chylomikronami, VLDL, LDL oraz HDL**.

Poziom **cholesterolu całkowitego**, podwyższony poza normę laboratoryjną jest zwykle niekorzystny.

Najlepiej wykonać lipidogram na czczo. Zaleca się zaprzestanie jedzenia oraz spożywania płynów innych niż woda na **dwanaście godzin przed badaniem**, aby wynik był jak najbardziej wiarygodny.

Poziom cholesterolu jest zależny w dużym stopniu od **genetyki i stylu życia**. Niektórzy już, jako dzieci mają bardzo wysoki poziom cholesterolu ze względu na podłoże genetyczne. Nazywa się to **hipercholesterolemią rodzinną lub pierwotną**. Coraz częściej okazuje się, że za wysokim poziomem cholesterolu całkowitego stoi właśnie genetyka, a zaburzenie to można zdiagnozować u innych członków najbliższej rodziny.

Podwyższony poziom **cholesterolu całkowitego oraz LDL** występuje najczęściej w tych przypadkach:



- niedoczynność tarczycy,
- wysoki poziom stresu,
- palenie papierosów,
- dieta bogata w tłuszcze nasycone, cukry proste, alkohol,
- otyłość,
- cukrzyca typu II,
- infekcje, kontuzje, wypadki, urazy,
- choroby autoimmunologiczne, np. toczeń,
- stosowanie pewnych grup leków, np. izotretynoina,

Podwyższony poziom **trójglicerydów** możemy obserwować, m.in. w przypadku:

- otyłości,
- zespołu metabolicznego,
- cukrzycy typu II,
- niedoczynności tarczycy,
- zespołu Cushinga,
- przewlekłej choroby nerek,
- przyjmowania niektórych leków, np. izotretynoiny, estrogeny, kortykosteroidów, leczenia immunosupresyjnego,
- niektórych chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy,
- nadmiernego spożywania alkoholu, pokarmów bogatych w tłuszcze nasycone, o wysokim indeksie glikemicznym.

#### Ciekawostka!

Ogólnie rzecz biorąc, im wyższy poziom cholesterolu całkowitego, tym większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Ale cholesterol nie jest jedynym czynnikiem ryzyka! Należy uwzględnić również inne elementy, m.in. palenie tytoniu, historię rodzinną takich chorób, wiek, płeć, itp. A teraz zobacz, jak znaczący może być wpływ tych czynników na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Czynnik ryzyka	PRZYPADK I	PRZYPADK II
Cholesterol całkowity	Wysoka (260 mg/dL)	Wysoka (260 mg/dL)
Cholesterol HDL	Nieco niski (44 mg/dL)	Nieco niski (44 mg/dL)
Wiek	50 lat	50 lat
Genetyczne predyspozycje	Nic	Ojciec: Zawał serca przed 55 rokiem życia
Pali	NIE	Tak
Ciepłota krwi	Nieco wysoka (145/90 mmHg)	Nieco wysoki (145/90 mmHg)
Cukrzyca typu 2	NIE	NIE
Ryzyko zawału serca lub udaru mózgu w ciągu najbliższych dziesięciu lat	4% 	18% 

*Styl życia a ryzyko chorób układu sercowo - naczyniowego*

## Diagnostyka laboratoryjna

Lekarz może zdiagnozować hipercholesterolemię, gdy cholesterol całkowity lub LDL są **powyżej normy laboratoryjnej**. Za niekorzystne uważa się również stężenie HDL poniżej pewnych wartości, zalecane normy znajdziesz poniżej. Poziomy te można mierzyć w dwóch różnych jednostkach: jako miligramy na decylitr (mg/dl) lub jako milimole na litr (mmol/l).

LDL	CHOLESTEROL CAŁKOWITY	TRÓJGLICERYDY	HDL
<40 MG/DL U MĘŻCZYŹN <50 MG/DL U Kobiet	> 200 MG/DL	> 150 MG/DL	> 130 MG/DL

*Normy dla lipidogramu*

Na podstawie lipidogramu możemy również dokonać kilku obliczeń i uzyskać dodatkowe informacje. Pamiętaj jednak, że te wskaźniki są rzadko wykorzystywane w praktyce, a niektórzy specjaliści negują ich znaczenie kliniczne. Moim zdaniem, warto je znać i potencjalnie wykorzystywać:

- Stosunek cholesterolu całkowitego do HDL (TCH/ HDL) – ryzyko chorób serca jest niskie, gdy proporcja wynosi **u kobiet 3,8, u mężczyzn 4**;
- Stosunek HDL do LDL (HDL/ LDL) – prawidłowy wynik powinien wynosić **1:3-1:2** (wielu specjalistów dietetyków uważa, że ta proporcja nie ma większego znaczenia klinicznego!);
- Stosunek ilości trójglicerydów do HDL (TG/HDL) – optymalny wynik to **< 2**. Oznacza on, że przeważa typ A LDL, czyli forma mniej podatna na procesy utleniania.

### Lipidogram

Lipidogram (CHOL, HDL, LDL, TG) (ICD-9: M71)			KOBIETA	
Cholesterol całkowity	197	mg/dl	115 - 190	H
Cholesterol HDL	41	mg/dl	-	
<i>Stężenie zalecane: powyżej 40 mg/dl</i>				
Cholesterol nie-HDL	156	mg/dl	-	
Cholesterol LDL	124	mg/dl	-	
<i>Parametr wyliczany ze wzoru Friedewalda.</i>				
Triglicerydy	160	mg/dl	-	

Zgodnie z normami dla tego laboratorium, poziom cholesterolu całkowitego jest nieprawidłowo **wysoki**. Ta sama sytuacja dotyczy trójglicerydów, gdzie poziom **150 mg/dl** został przekroczony. Obliczmy teraz, omawiane wyżej wskaźniki:

TCH/HDL -  $197/41=4,8$  **ZA WYSOKI**

HDL/LDL -  $41/124=0,33$  **PRAWIDŁOWY**

TG/HDL -  $160/41=3,9$  **ZA WYSOKI**

Ten lipidogram wymaga kontroli u lekarza/dietetyka, wyniki z pewnością nie są prawidłowe.

*Przykładowy lipidogram*

Zbyt niski poziom cholesterolu jest również niepożądanym zjawiskiem.

NISKI POZIOM TEJ CZĄSTECZKI MOŻE POWODOWAĆ M.IN. NIEWYSTARCZAJĄCĄ PRODUKCJĘ HORMONÓW PŁCIOWYCH, NP. ESTRADIOLU, ANDROGENÓW, PROGESTERONU.

Dlatego, jeśli ich poziom jest niski, warto zasugerować badanie lipidogramu.

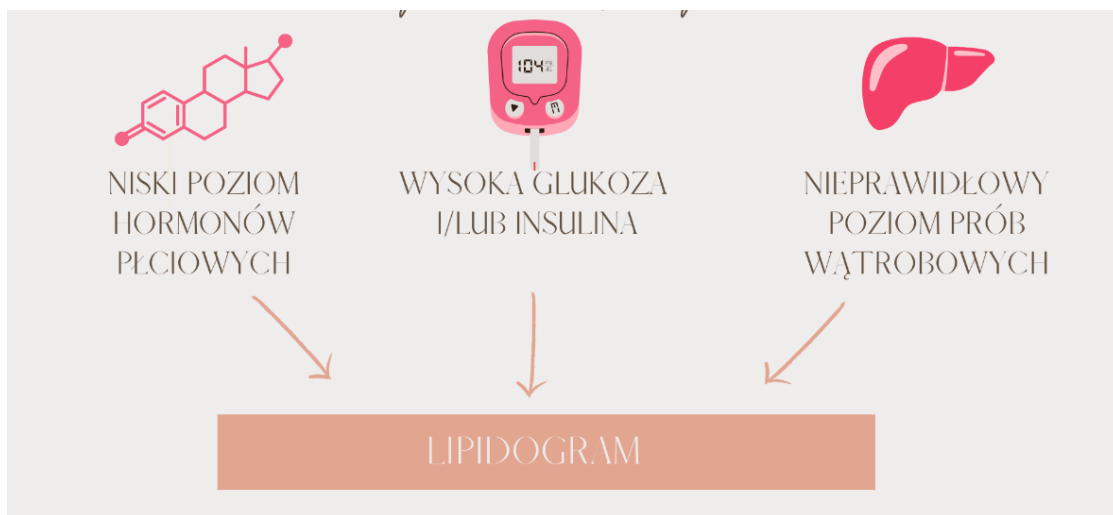
Cholesterol może być pozyskiwany z diety. Jednakże, ponieważ odgrywa on tak ważną rolę w wielu procesach i reakcjach, może być również bezpośrednio **syntetyzowany przez każdą komórkę** w ciele. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe, takie jak spożywanie dużej ilości produktów przetworzonych i cukrów prostych przy niskiej podaży nienasyconych kwasów tłuszczowych, zaś wysokiej nasyconych, mogą wiązać się z **podwyższonym cholesterolem całkowitym LDL oraz niskim HDL**.

Pamiętaj, że poziom cholesterolu w ogromnym stopniu zależy od funkcjonowania wątroby. Przy jakichkolwiek obciążeniach, chorobach, zaburzeniach tego narządu, również **lipidogram może być rozchwiany**.

Przy nieprawidłowych próbach wątrobowych, bilirubinie, **fosfatazie alkalicznej, GGTP** warto zasugerować również badanie lipidogramu.

Kiedy warto wykonać to badanie?

Osobiście uważam, że każdy z nas powinien wykonać to badanie minimum raz w roku. Poniżej w grafice znajdziesz wskazówki, kiedy szczególnie warto je zasugerować.



*Sytuacje, szczególnie wymagające badania lipidogramu*

## Gospodarka węglowodanowa

Coraz częściej za rozwojem zaskórników, zmian zapalnych, łojotoku skóry twarzy i głowy stoi niewłaściwie funkcjonująca **gospodarka węglowodanowa**. Do jej oceny przydatne będzie zbadanie **insuliny oraz glukozy na czczo**.

Na podstawie tych dwóch parametrów możemy obliczyć **HOMA-IR**, który jest jednym z narzędzi **rozpoznania insulinooporności**.

Insulina wpływa na wiele innych hormonów, w tym na **androgeny**, dlatego wysoki poziom tych hormonów może wskazywać na **podwyższony poziom insuliny**. Jest to ważne, np. przy hiperandrogenizmie, bo przy jego diagnozowaniu należy położyć szczególny nacisk na stan gospodarki węglowodanowej.

Warto wspomnieć, że badanie glukozy i insuliny na czczo to zaledwie początek diagnostyki. W przypadku jakichkolwiek odchyleń od norm,y należy skonsultować wynik z dietetykiem i/lub lekarzem, który może zasugerować np. **krzywą cukrową**, bardziej dokładne i precyzyjne badanie. A teraz czas na podstawy!

Insulina jest hormonem peptydowym, wydzielanym przez **komórki  $\beta$  trzustki**. Utrzymuje prawidłowy poziom glukozy we krwi, poprzez ułatwianie komórkowego wychwytu glukozy, regulacje **metabolizmu węglowodanów i lipidów**. Glukoza jest głównym bodźcem do wydzielania insuliny.

Jest kluczowym hormonem, regulującym zaopatrzenie komórek w energię i **równowagę makroskładników**. Jest niezbędna do wewnątrzkomórkowego transportu glukozy do tkanek zależnych od insuliny, takich jak **tkanka mięśniowa i tłuszczowa**.



Jej działanie zależy od wzajemnego oddziaływania innych hormonów. Działa wspólnie z **hormonem wzrostu (GH)** i **insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu 1**, który jest wydzielany między innymi w odpowiedzi na insulinę.

OMAWIANY HORMON STYMULUJE PRODUKCJĘ GH PRZEZ PRZYSADKĘ MÓZGOWĄ, CO Z KOLEI SPRZYJA PRODUKCJI IGF-1 PRZEZ WĄTROBE.

Na grafice poniżej, zobaczysz zależność pomiędzy tymi trzema elementami. Wielu specjalistów podkreśla, że norma funkcjonalna dla insuliny to wynik do **10  $\mu$ IU/mL**. Pamiętaj, że cały obraz ma znaczenie, np. prawidłowe **przygotowanie się do badań, objawy towarzyszące, choroby współistniejące, stosowane leki**, itp.

Będę to powtarzać jak mantrę, bo to bardzo ważne – w przypadku jakichkolwiek odchyień w parametrach gospodarki węglowodanowej wysyłaj podopiecznego do dietetyka lub lekarza.



*Insulina a IGF-1 i GH*

Średnie stężenie glukozy we krwi na czczo wynosi od **80 do 90 mg/dl**. Średnio poposiłkowy poziom glukozy we krwi może wzrosnąć od **120 do 140 mg/dl**, ale mechanizm sprzężenia zwrotnego organizmu przywraca normalny poziom glukozy w ciągu około **dwóch godzin**.

PROBLEMEM MOŻE BYĆ ZA NISKI, JAK I ZA WYSOKI POZIOM GLUKOZY.

Wątroba służy jako bufor dla stężenia glukozy. Po posiłku następuje wzrost jej poziomu we krwi, co zwiększa **wydzielanie insuliny z trzustki**. Hormon ten powoduje, że glukoza odkłada się w wątrobie w postaci **glikogenu**. Następnie, w ciągu kilku godzin, gdy stężenie glukozy spada, wątroba uwalnia glukozę z powrotem do krwi, zmniejszając wahania jej poziomu.

## Insulina a hormony płciowe

Na początku tego rozdziału wspomniałam, że insulina może wpływać na hormony płciowe. Teraz wytłumaczę Ci, jak właściwie do tego dochodzi.

Receptory dla insuliny znajdują się w jajniku i wydają się odgrywać rolę w **zwiększaniu steroidogenezy**. Insulina i IGF-1 działają synergistycznie z **FSH** (hormon folikulotropowy) w celu zwiększenia produkcji **estrogenu** oraz z **LH** (hormon lutropowy), w celu zwiększenia produkcji androgenów.

Podwyższony poziom insuliny daje często obraz **wysokiego LH**, co może prowadzić do nadmiernej produkcji **hormonów androgenowych**.

Jedną z klasycznych zmian, w wynikach u kobiet z PCOS jest podwyższony poziom hormonu lutropowego oraz **zwiększony stosunek LH/FSH** – za tym wszystkim może stać właśnie insulina! Wykazano podobieństwo strukturalne hormonu wzrostu i prolaktyny. Udowodniono, że **prolaktyna może powodować rozwój insulinooporności (IO)** w przebiegu hiperprolaktynemii.



### *Insulina a hormony*

Wydaje się, że insulina zaburza wszystkie komponenty **osi podwzgórze – przysadka - jajniki**, a oporność jajników na insulinę skutkuje upośledzoną sygnalizacją metaboliczną, sprzyjając tym samym **hiperandrogenizmowi**, który może odgrywać zasadniczą rolę w PCOS.

Udowodniono, że przez zmniejszenie poziomu insuliny oraz zwiększenie insulinooporności możemy **obniżyć poziom androgenów** oraz poprawić czynność jajników! Specjaliści podkreślają ogromną rolę diagnostyki gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS. Możliwe, że genezą zmian klasycznych dla PCOS (np. hiperandrogenizm) jest nieprawidłowy poziom insuliny (hiperinsulinemia) lub insulinooporność.

Modulowanie poziomu insuliny może, m.in. znacząco **zredukować poziom androgenów oraz LH** (hormon lutropowy).

Wykazano, że estrogen bierze udział zarówno w centralnej, jak i obwodowej **regulacji homeostazy glukozy**.

**NIEDOBÓR ESTROGENU LUB UPOŚLEDZONA SYGNALIZACJA ESTROGENOWA MOGĄ BYĆ ZWIĄZANE Z INSULINOOPORNOŚCIĄ!**



*Insulina a androgeny*

## Insulina a skóra

Jak już wspominałam, coraz częściej w gabinecie spotykam się ze skórnymi objawami głównie insulinooporności. Jak insulina oddziałuje na skórę? Zaraz odpowiem Ci na to pytanie.

Hiperinsulinemia (podwyższony poziom insuliny) **aktywuje receptory insulinowego czynnika wzrostu-1 (IGF-1)**, zlokalizowane w fibroblastach i keratynocytach, stymulując ich proliferację. Nadmierna proliferacja keratynocytów jest chociażby obserwowana w **patogenezie trądziku pospolitego**.

Hiperinsulinemia (nie myl z insulinoopornością, w której HOMA – IR jest podwyższony) może również wpływać na wzmożoną produkcję **steroidów płciowych**, w tym androgenów. Ponadto wysoka insulina oraz IGF-1 zwiększają produkcję **androgenów jajnikowych**.

PODWYŻSZONY POZIOM INSULINY SKUTKUJE ZWIĘKSZONYM IGF-1.

IGF-1 ma wpływ, nie tylko na proliferację i apoptozę keratynocytów, ale również **zwiększa aktywność enzymu 5 $\alpha$ -reduktazy**. Enzym ten pozwala na konwersję testosteronu do DHT, który silnie stymuluje aktywność gruczołów łojowych.

Wysoki testosteron i DHT, które mogą być wynikiem **hiperinsulinemii**, prowadzą do **powiększenia gruczołów łojowych** i nadmiernego wydzielania sebum, co może

skutkować łojotokiem skóry twarzy i głowy oraz rozwojem stanów zapalnych i zaskórników.

Insulina oraz IGF-1 indukują produkcję androgenów, ale jednocześnie hamują wątrobową syntezę **globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG)**, dzięki czemu zwiększa się biodostępność hormonów męskich (zwiększa się ilość wolnego testosteronu). Uważa się, że „**komedogenne działanie**” IGF-1 i podwyższonego poziomu androgenów jest odpowiedzialne za trądzik obserwowany w PCOS.

Wysoka insulina dodatkowo zmniejsza poziom białka, wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP3).

Insulinopodobny czynnik wzrostu może również stymulować czynniki wyzwalające zmiany zapalne i zaskórniki, np. **androgeny, hormon wzrostu i glikokortykoidy**.

U podopiecznych z trądzikiem obserwuje się zwiększoną **aktywność mTORC1**, która jest silnie związana z insulinoopornością. Kinaza mTORC1 stymuluje proliferację keratynocytów oraz stymuluje produkcję hormonów androgenowych. Niektóre badania wskazują, że **przyczyną trądziku może być jedynie hiperinsulinemia**, bez towarzyszącego hiperangrogenizmu.

W jednym z badań, dotyczących trądziku pospolitego stwierdzono, że **wskaźnik HOMA-IR** i poziom wolnego testosteronu są znacznie wyższe u podopiecznych z tą dermatozą, w porównaniu z grupą kontrolną. Pamiętaj, że choroby skóry, takie jak łuszczyca, ropne zapalenie gruczołów potowych i bielactwo, są silnie związane z insulinoopornością i **zespołem metabolicznym**.



*Insulinooporność a zmiany skórne*

## Insulinooporność

Insulinooporność (IO) jest identyfikowana jako **upośledzona odpowiedź biologiczna na insulinę**. IO upośledza usuwanie glukozy, powodując wzrost produkcji insuliny przez komórki beta trzustki i rozwój hiperinsulinemii.

Rozwój insulinooporności zwykle powoduje **wzrost produkcji insuliny**. Może to prowadzić do oporności na insulinę i potencjalnie do przyrostu masy ciała, co jeszcze **nasila oporność na insulinę**. To błędne koło trwa do momentu, kiedy aktywność komórek beta trzustki nie jest już w stanie zaspokoić zapotrzebowania na insulinę, co prowadzi do **hiperglikemii**.

Insulina odgrywa istotną rolę w różnych aspektach funkcji śródbłonka, np. produkcji tlenu azotu, podczas gdy IO jest silnie związana z **dysfunkcją śródbłonka**. Ten aspekt jest szczególnie interesujący z punktu widzenia kosmetologii. Liczba podopiecznych z objawami **skóry naczyńniowej i trądzikiem różowatym** w ostatnich latach znacząco wzrasta.

W publikacjach naukowych podkreśla się, że IO może stanowić czynnik ryzyka rozwoju zmian naczyniowych na skórze. Wyróżniamy szereg sytuacji, które w długofalowej perspektywie mogą prowadzić do insulinooporności, np. **stres czy zaburzony rytm okołodobowy**. Stres powoduje aktywację osi podwzgórze – przysadka - nadnercza (HPA), co powoduje znaczny wzrost cytokin zapalnych, mogących **upośledzać sygnalizację receptora insuliny**.

Potencjalne przyczyny insulinooporności:

- nadmiar tkanki tłuszczowej,
- niski poziom aktywności fizycznej,
- dieta przetworzona, bogata w cukry proste, tłuszcze nasycone,
- leki (np. glikokortykoidy).

Jednym z podstawowych wskaźników oceny IO jest **HOMA-IR**, który oblicza się na podstawie wyniku glukozy oraz insuliny na czczo. Według wielu specjalistów oczekiwany wynik wynosi **do 2**. Każdy wynik należy oceniać, biorąc pod uwagę towarzyszące objawy i choroby współtowarzyszące. Analizę HOMA-IR oraz krzywej najlepiej zostawić dietetykowi i/lub lekarzowi.

Poniżej znajdziesz przykładowe wartości glukozy, insuliny oraz wynik HOMA-IR z automatyczną, wstępną oceną przez stronę internetową (w tym przypadku [www.enel.pl](http://www.enel.pl)).

Insulina (mU/ml):  
16

Glukoza (mg/dl):  
92

Twoje HOMA wynosi: 3,63, wynik nieprawidłowy, podejrzenie insulinooporności

Insulina (mU/ml):  
8,5

Glukoza (mg/dl):  
86

Twoje HOMA wynosi: 1,80, w normie

Kalkulator HOMA-IR ze strony enel.pl

#### Przykładowe HOMA - IR

Kolejnym badaniem, które może zostać zlecone przez lekarza lub dietetyka jest **OGTT**, czyli **test obciążenia glukozą oraz krzywa insulinowa**. W pierwszym etapie OGTT pobiera się krew w celu oznaczenia poziomu glukozy na czczo. Następnie podaje się do wypicia **roztwór glukozy** (75 g w 250-300 ml wody), który należy wypić w ciągu kilku minut. Po upływie godziny ponownie pobiera się krew, a następnie po dwóch godzinach. Badanie to jest szczególnie zalecane, m.in. przy podejrzeniu cukrzycy oraz w okresie ciąży.

Zalecane normy dla krzywej cukrowej:

- na czczo: **70-99 mg/dl** (wynik prawidłowy), 100-125 mg/dl (nieprawidłowa glikemia), 126 i więcej mg/dl (cukrzyca);



- po 1h: **do 140 mg/dl** (wynik prawidłowy), 140-200 mg/dl (nieprawidłowa tolerancja glukozy), 200 i więcej mg/dl (cukrzyca);
- po 2 h: **do 140 mg/dl** (wynik prawidłowy), 140-200 mg/dl (nieprawidłowa tolerancja glukozy), 200 i więcej mg/dl (cukrzyca).

Zalecane normy dla krzywej insulinowej:

- na czczo: **do 10 mU/ml**,
- po 1h: **do 50 mU/ml**,
- po 2h: **do 30 mU/ml**.

Każdy wynik wymaga konsultacji ze specjalistą – na postawienie diagnozy przez lekarza lub dietetyka wpływa wiele rozmaitych czynników!

Przykładowe zaburzenia gospodarki węglowodanowej:

- hiperglikemia – stężenie glukozy na czczo we krwi wynosi 100-125 mg/dl (norma do 99 mg/dl) lub dwie godziny po posiłku 140–199 mg/dl,
- hiperinsulinemia,
- IO (zazwyczaj HOMA – IR powyżej 2)
- hipoglikemia – patologiczne obniżenie stężenia glukozy (dotyczy cukrzyków),
- hipoglikemia reaktywna (nie dotyczy cukrzyków),
- cukrzyca typu II.

Ciekawostka!

Parametrem pomocnym dla lekarzy oraz dietetyków jest wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1C), która powstaje w wyniku glikacji globiny. Jest wykorzystywana do diagnozowania oraz kontroli cukrzycy.

## Cynk

Jak myślisz, czy za niski poziom cynku jest związany z rozwojem wielu dermatoz? Oczywiście, że tak! Poza tym, podwyższony poziom tego pierwiastka może powodować zmiany skórne, m.in. **łojotok, stany zapalne**.

**NAJWAŻNIEJSZA WSKAZÓWKA – NIE ZALECAJ SUPLEMENTACJI BEZ WCZEŚNIEJSZEJ DIAGNOSTYKI.**

Cynk to kluczowy pierwiastek w naszym organizmie. Ma znaczący wpływ na **metabolizm białek, lipidów i węglowodanów**, poprzez aktywność enzymatyczną, odgrywa rolę w utrzymaniu integralności błony komórkowej.

Całkowita ilość cynku w organizmie człowieka szacowana jest na **2-3 g**, z czego mniej niż **0,2%** znajduje się w osoczu. Wchodzi w skład około **3000 białek i enzymów**. Zarówno niedobór, jak i nadmiar cynku mogą skutkować wieloma dysfunkcjami.

### Cynk a hormony

Pierwiastek ten ma wszechstronne działanie na **metabolizm hormonów płciowych** – estrogeny i progesteronu. Wszystkie receptory jądrowe dla steroidów to białka palca cynkowego (cynk stanowi komponentę tych białek).

Cynk **zwiększa syntezę hormonu wzrostu** i liczbę jego receptorów. Występuje w dużych ilościach w obrębie trzustki, bierze udział w **regulacji działania insuliny** – zwiększa wrażliwość komórek na ten hormon.

Uczestniczy też w metabolizmie hormonów tarczycy, ich syntezie, aktywności receptorów oraz **konwersji T4 do T3** (aktywna forma hormonu tarczycy).

Reguluje aktywność enzymów – **dejodynaz**, syntezę hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH) i hormonu tyreotropowego (TSH), a także moduluje struktury istotnych czynników transkrypcyjnych, biorących udział w syntezie hormonów tarczycy.

Stężenie cynku w surowicy również **wpływa na poziomy T3, T4 i TSH** w surowicy. Dlatego przy szukaniu potencjalnej przyczyny niewłaściwych parametrów tarczycowych, warto zastanowić się nad badaniem cynku w surowicy.



*Cynk a tarczyca*

Cynk jest związany z aktywnością enzymatyczną syntezy **melatoniny**, która ma działanie regulujące wchłanianie cynku z przewodu pokarmowego, a więc mówimy tutaj o **dwukierunkowej zależności**. Oprócz tego, że melatonina jest regulatorem rytmu okołodobowego, działa również jako **silny antyoksydant**. Jej zaburzony poziom wiąże się m.in. z **patogenezą bielactwa nabytego**.

Cynk wpływa również na konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT), ponieważ biorąca udział w tej konwersji **5- $\alpha$ -reduktaza** jest enzymem, dla którego cynk jest **inhibitorem**.

W publikacjach, zwrócono uwagę na potencjalną rolę cynku w zespole policystycznych jajników (PCOS), **bolesnych miesiączkach** czy **endometriozie**. U

kobiet z PCOS, suplementacja cynkiem pozytywnie wpływa na wiele parametrów, zwłaszcza związanych z **insulinoopornością i gospodarką lipidową**.

Niedobór cynku u kobiet może skutkować szeregiem stanów patologicznych, np. zaburzeniami syntezy i/lub wydzielania **hormonu folikulotropowego (FSH)** i **hormonu luteinizującego (LH)**, dlatego jeśli obserwujesz w wynikach ich nieprawidłowy poziom, warto zapytać o źródła cynku w diecie i ewentualnie zasugerować diagnostykę poziomu tego pierwiastka.

Efektem nadmiaru cynku jest obniżenie absorpcji miedzi, co może prowadzić nie tylko do **niedoboru miedzi, ale również żelaza**. Jeśli podopieczny poza kontrolą specjalisty, stosuje wysokie dawki cynku, mógł tym samym doprowadzić do niedoboru miedzi i żelaza (żelazo zawsze oceniamy z ferrytyną), dlatego warto je ocenić.

## Cynk a skóra

Pierwiastek ten bezpośrednio moduluje wiele aspektów fizjologii skóry. Występuje w wyższych stężeniach w naskórku, niż w skórze właściwej, przy czym większość znajduje się w **warstwie kolczystej**. Jest niezbędny do prawidłowej proliferacji keratynocytów i tłumienia stanu zapalnego.

Wykazuje **działanie antyoksydacyjne** i ochronne przed reaktywnymi formami tlenu (ROS), działa synergistycznie z innymi przeciwutleniaczami (np. witaminą E). Poziom cynku wpływa na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, w tym **dysmutazy ponadtlenkowej**. W naszej skórze występują antyoksydanty enzymatyczne oraz nieenzymatyczne – jednym z głównych jest dysmutaza. W wielu

dermatozach, przy stanie zapalnym poziom tego enzymu radykalnie spada, co tworzy **błędne koło stanu zapalnego**.

Cynk jest niezbędnym elementem do wzrostu skóry, włosów i paznokci, ponieważ bierze udział w prawidłowym **tworzeniu tkanki łącznej** i syntezie kolagenu.

Związek między łysieniem plackowatym (AA) a niższymi poziomami cynku w surowicy jest przedmiotem aktywnych badań. Wyniki wielu badań są ze sobą sprzeczne, jednak większość publikacji wskazuje, że poziomy tego pierwiastka są obniżone u pacjentów z **ciężkim przebiegiem AA**, u których łysienie jest rozległe i długotrwałe oraz odporne na terapię.

MOŻE TO OZNACZAĆ, ŻE POZIOMY CYNKU W SUROWICY SĄ UŻYTECZNYM PARAMETREM DO PRZEWIDYWANIA CIĘŻKOŚCI PRZEBIEGU ŁYSIENIA PLACKOWATEGO.

W jednym z badań oceniono, że osoby z trądzikiem miały znacznie niższy poziom cynku w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną. U osób leczonych cynkiem nastąpiła poprawa średniej liczby zmian zapalnych w porównaniu z tymi, u których nie wdrożono suplementacji. Niedobór cynku **upośledza proliferację, różnicowanie keratynocytów** i gojenie się ran, a także zwiększa produkcję cytokin zapalnych. Krótko mówiąc, obniżony poziom tego pierwiastka może być jednym z czynników rozwoju trądziku pospolitego.

Cynk działa **antyapoptotycznie** i potrzebny jest, jako kofaktor systemu obrony antyoksydacyjnej. Odgrywa ważną rolę w procesie **melanogenezy**. Może być skuteczny w zapobieganiu i leczeniu bielactwa nabytego, ale zgodności badaczy w tym temacie niestety nie ma.

W innym badaniu wskazano, że **poziomy cynku i miedzi** w surowicy były znacznie wyższe u pacjentów z aktywnym bielactwem, w porównaniu z grupą kontrolną. Większość badań podkreśla, że cynk, poprzez **zapobieganie apoptozie melanocytów**, może być istotnym elementem terapeutycznym bielactwa.

## Diagnostyka laboratoryjna

Jakiś czas temu podkreślano, że parametrem pomocnym w ocenie poziomu cynku jest **fosfataza alkaliczna**. Niestety, publikacje naukowe nie wskazują tej metody jako wiarygodnego wskaźnika poziomu tego pierwiastka. Mimo że poziom cynku w osoczu jest niewielki, **badanie cynku zaleca się wykonywać z krwi**.

Wielu specjalistów podkreśla, że to badanie nie jest w pełni miarodajne, ale na chwilę obecną bardzo często je wykorzystujemy. Drugim, według wielu lekarzy rzetelnym badaniem jest ocena **dobowego wydalania cynku W DZM** (dobowa zbiórka moczu), dlatego w diagnostyce poziomu tego pierwiastka warto zastanowić się nad wykorzystaniem tego narzędzia diagnostycznego.

Prawidłowe stężenie cynku w krwi wynosi u dorosłych **11–18  $\mu\text{mol/l}$**  (70–120  $\mu\text{g/dl}$ ).

Przyczyny niedoboru:

- niewłaściwe nawyki żywieniowe, mała podaż cynku w diecie,
- nadmiar fitynianów (obecnych w roślinach strączkowych, nasionach, produktach sojowych i pełnych ziarnach) i/lub szczawianów,
- wysoka podaż alkoholu,
- choroby przewlekłe, w tym choroby wątroby,

- zaburzenia wchłaniania,
- choroby jelit, celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna, itp.

Przyczyny nadmiaru:

- nieprawidłowe stosowanie suplementacji,
- zaburzenia, choroby nerek,
- hemochromatoza (choroba związana z nadmiernym wchłanianiem żelaza z przewodu pokarmowego, może to prowadzić do nadmiaru cynku).

Przy niedoborze cynku warto skontrolować również poziom **miedzi**, a dokładnie **ceruplazminy**. Pierwszym krokiem powinna być konsultacja z dietetykiem, w celu zmodyfikowania nawyków żywieniowych w taki sposób, aby zwiększyć podaż tego pierwiastka. Potencjalnie pomocniczym elementem będzie suplementacja cynkiem. Forma oraz dawkowanie powinna być zalecona przez dietetyka.



## Miedź

Miedź jest jednym z dziewięciu minerałów, które są uznawane za niezbędne składniki odżywcze, ponieważ odgrywa kluczową rolę w licznych procesach fizjologicznych, w zasadzie we wszystkich tkankach ludzkich, a także w skórze. Organizm o masie ciała 70 kg zawiera około **110 mg miedzi**, z czego 50% znajduje się w kościach i mięśniach, **15% w skórze**, 15% w szpiku kostnym, 10% w wątrobie i 8% w mózgu.

Niedobór miedzi może skutkować upośledzoną produkcją energii, **nieprawidłowym metabolizmem glukozy i cholesterolu**, zwiększonym uszkodzeniem oksydacyjnym oraz gromadzeniem się żelaza w tkankach.

### Miedź a skóra

W skórze miedź bierze udział w syntezie i stabilizacji białek macierzy pozakomórkowej skóry oraz **angiogenezie**. Stymuluje **proliferację fibroblastów**, zwiększa produkcję kolagenu (typu I, II i V), elastyny i fibryliny, poprzez indukcję **TGF- $\beta$** . Ten czynnik wzrostu jest ważnym regulatorem różnicowania się keratynocytów.

Jest kofaktorem **dysmutazy ponadtlenkowej**, enzymu antyoksydacyjnego obecnego w skórze, ważnego dla ochrony przed wolnymi rodnikami. Służy również jako kofaktor dla **tyrozynazy** – enzymu niezbędnego do syntezy melaniny.

Ciekawy jest wynik badania, podczas którego oznaczono stężenie miedzi, żelaza i cynku w surowicy u **30 osób z trądzikiem pospolitym**, o umiarkowanym nasileniu. Uzyskane wyniki porównano z grupą kontrolną. Wykazano zmiany zawartości

**miedzi i żelaza** w surowicy (obniżony poziom) u osób z trądzikiem, chociaż nie były one istotne statystycznie.

Kolejne badanie oceniło, że zaburzenia poziomów miedzi i cynku w surowicy są związane z bielactwem. Te dwa pierwiastki są kofaktorami **tyrozynazy i dysmutazy ponadtlenkowej**, są one szeroko rozpowszechnione w ludzkiej skórze. Są zaangażowane w pigmentację skóry oraz ochronę melanocytów przed wolnymi rodnikami, co może stanowić dowód na ich potencjalny wpływ w patogenezie bielactwa nabytego.

## Diagnostyka laboratoryjna

W diagnostyce poziomu tego pierwiastka wykorzystujemy: **miedź w surowicy, ceruloplazminę oraz miedź z DZM**. Zdaniem specjalistów szczególnie ważny i miarodajny jest pomiar ceruloplazminy i miedź z dobowej zbiórki moczu.

Pomiar poziomu ceruloplazminy nie jest ujęty w standardowych badaniach laboratoryjnych, dlatego warto, aby taką diagnostykę zaproponował dietetyk/lekarz, np. na podstawie niewłaściwych poziomów miedzi w surowicy i z DZM.

Warto pomyśleć o diagnostyce miedzi przy **obniżonym poziomie neutrofilii**, przy niedokrwistości, w sytuacji długiej, niewłaściwej suplementacji cynkiem oraz żelazem (możliwy niedobór miedzi).

Ceruloplazmina jest białkiem wytwarzanym przez wątrobę, wiąże się z miedzią i odpowiada za transport **95% miedzi** we krwi. Oprócz swojej potencjalnej roli w dostarczaniu miedzi do komórek i jej wydalaniu, ta glikoproteina **katalizuje przemianę żelaza**, stanowiąc główny związek między metabolizmem miedzi i żelaza.

Ceruloplazmina działa jako **białko ostrej fazy** – reaguje na stres, jej stężenie jest podwyższone w odpowiedzi na **stan zapalny, infekcję i różne choroby przewlekłe**, takie jak zapalenie stawów.

Niski poziom ceruloplazminy może wskazywać, np. na chorobę genetyczną zwaną chorobą Wilsona, niedobór miedzi czy zaburzenia pracy nerek oraz wątroby.

Zaś wysoki poziom może świadczyć o:

- wysokim poziomie miedzi,
- chorobach przewlekłych,
- infekcjach,
- stosowaniu tabletki antykoncepcyjnej,
- urazie.
- Podwyższony poziom miedzi obserwuje się, m.in. w następujących sytuacjach:
  - hemochromatoza,
  - infekcje,
  - choroby przewlekłe,
  - choroba Wilsona (choroba genetyczna, w której dochodzi do akumulacji miedzi),
  - niedoczynność i nadczynność tarczycy,
  - suplementacja miedzią.

Obniżony poziom miedzi obserwuje się, m.in. w następujących sytuacjach:

- wysoki poziom cynku w organizmie,
- zaburzenia wchłaniania,
- monotonna dieta, niedostarczająca źródeł miedzi.

Norma dla wolnej miedzi w surowicy to **1,6-2,4  $\mu\text{mol/L}$  lub 10-15  $\mu\text{g/dL}$ .**

# Morfologia

Teraz przejdziemy do niezwykle ciekawego tematu, jakim jest morfologia, jest tu sporo zawilosci, ale też sporo logicznych powiazan. Czas na najważniejszą informację, jeśli sugerujesz podopiecznemu badanie morfologii, to niech to będzie **morfologia z rozmazem**, dostarczająca informacji o rodzajach i ilości białych, czerwonych krwinek i płytek krwi.

**JEST TO BADANIE BARDZIEJ SZCZEGÓŁOWE, NIŻ KLASYCZNA MORFOLOGIA.**

badanie	Wynik	Jednostka	Wart. referencyjne	
<b>Morfologia 5 DIFF z retikulocytami</b>				
LEUKOCYTY	17.29	10 <sup>3</sup> /uL	4.00 - 10.00	H
ERYTROCYTY	3.29	10 <sup>6</sup> /uL	4.00 - 5.00	L
HEMOGLOBINA	9.5	g/dL	12.0 - 16.0	L
HEMATOKRYT	29.6	%	37.0 - 47.0	L
MCV	90.0	fL	80.0 - 97.0	
MCH	28.9	pg	28.0 - 34.0	
MCHC	32.1	g/dl	31.0 - 36.0	
RDW-SD	70.0	fL	39.0 - 52.0	H
RDW-CV	21.7	%	11.5 - 14.5	H
PLT	251	10 <sup>3</sup> /uL	140 - 440	
PDW	9.9	fL	9.0 - 16.0	
MPV	9.6	fL	7.0 - 12.0	
P-LCR	23.3	%	19.0 - 47.0	
PCT	0.17	%	0.12 - 0.36	
NEUTROFILE#	6.51	10 <sup>3</sup> /uL	2.50 - 6.00	H
LIMFOCYTY#	2.54	10 <sup>3</sup> /uL	1.50 - 3.50	
MONOCYTY#	2.59	10 <sup>3</sup> /uL	0.20 - 0.90	H
EOZYNOFILE#	0.01	10 <sup>3</sup> /uL	0.00 - 0.60	
BAZOFILE#	0.51	10 <sup>3</sup> /uL	0.00 - 0.20	H
NEUTROFILE	37.3	%	40.0 - 70.0	L
LIMFOCYTY	14.6	%	20.0 - 45.0	L
MONOCYTY	14.8	%	0.0 - 10.0	H
EOZYNOFILIE	0.1	%	1.0 - 7.0	L
BAZOFILE	2.9	%	0.0 - 2.0	H
NIEDOJRZĄŁE GRANULOCYTY #	5.29	10 <sup>3</sup> /uL	0.00 - 0.03	H
(meta-,mielo-,promielocyt)				

## Morfologia (C55)

Leukocyty	↓	3,6	x10 <sup>3</sup> /uL	4,0 — 10,0
Erytrocyty		4,95	x10 <sup>6</sup> /uL	4,10 — 6,20
Hemoglobina	↓	13,2	g/dl	14,0 — 18,0
Hematokryt	↓	39,8	%	40,0 — 54,0
MCV		80,4	fL	77,0 — 95,0
MCH	↓	26,7	pg	27,0 — 34,0
MCHC		33,2	g/dl	32,0 — 36,0
RDW	↑	15,3	%	11,5 — 14,5 %
PLYTKI		249,0	x10 <sup>3</sup> /uL	150,0 — 450,0
MPV		8,6	fL	7,2 — 12,0

## Rozmaz automatyczny

Neutrofile %	↓	41,8	%	45,0 — 70,0
Neutrofile	↓	1,49	x10 <sup>3</sup> /uL	2,50 — 5,00
Limfocyty %		39,5	%	20,0 — 45,0
Limfocyty	↓	1,41	x10 <sup>3</sup> /uL	1,50 — 3,50
Monocyty %	↑	9,0	%	3,0 — 8,0
Monocyty		0,32	x10 <sup>3</sup> /uL	0,20 — 0,80
Eozynofile %	↑	6,0	%	1,0 — 5,0
Eozynofile		0,21	x10 <sup>3</sup> /uL	0,04 — 0,40
Bazofile %		0,6	%	0,0 — 1,0
Bazofile		0,02	x10 <sup>3</sup> /uL	0,02 — 0,10
LUC %		3,1	%	0,0 — 4,0
LUC		0,11	x10 <sup>3</sup> /uL	0,00 — 0,40

metoda cytometrii przepływowej, aparat Advia 2120, firma Siemens

## Odczyn Biernackiego (C59)

2 mm/h < 15

## Mikroskopowa ocena rozmazu krwi (C32)

Gran. obojętn. o jądrze podzielonym	↓	37	%	45 — 70
Granulocyty kwasochłonne	↑	9	%	1 — 5
Limfocyty		41	%	20 — 45
Monocyty	↑	13	%	3 — 8

## Przykładowe morfologie z rozmazem

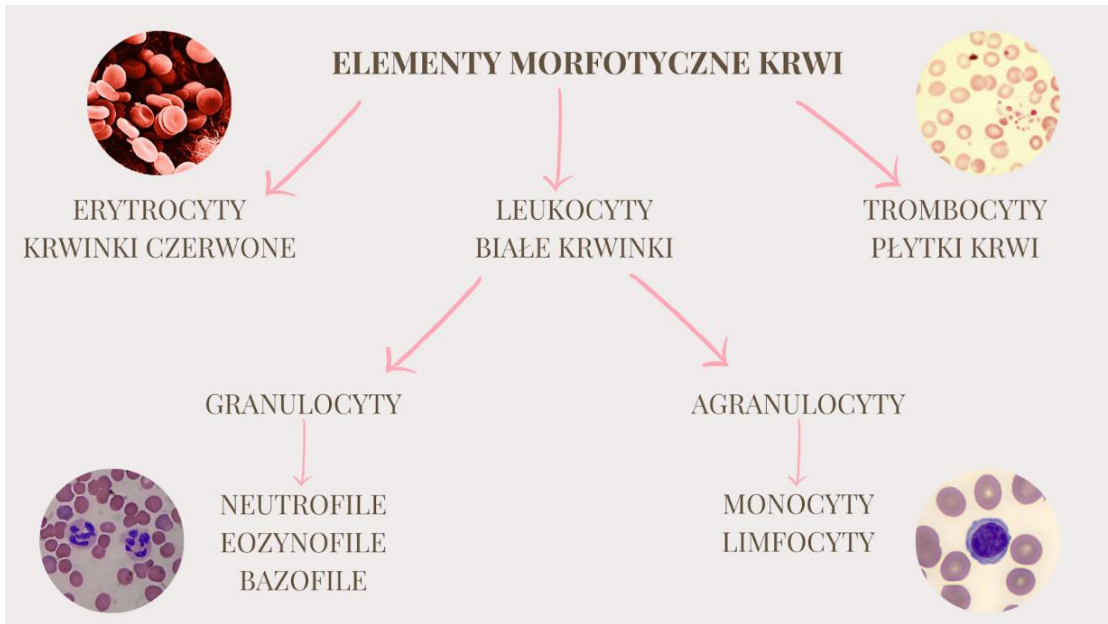
Zacznijmy jednak od funkcji krwi oraz **elementów morfotycznych**, w niej występujących.

Przeciętny dorosły człowiek ma w swoim ciele ponad **5 litrów krwi**. Krew przenosi tlen i składniki odżywcze do komórek oraz ich produkty przemiany materii. Dostarcza **komórki układu odpornościowego** do zwalczania infekcji, stanu zapalnego, zawiera płytki krwi (trombocyty), które przy ranach, urazach, zapobiegają utracie krwi.

Z punktu widzenia kosmetologa, trombocyty są dla nas niezwykle ważne. Ze swoich ziarnistości wydzielają **czynniki wzrostu**, takie jak:

- TGF - beta transformujący czynnik wzrostu typu I,
- IGF - insulinopodobny czynnik wzrostu,
- PDGF - płytkopochodny czynnik wzrostu,
- VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego,
- EGF - naskórkowy czynnik wzrostu,
- FGF - czynnik wzrostu fibroblastów.

Osocze stanowi około **60%** krwi. Białe krwinki (leukocyty), czerwone krwinki (erytrocyty) oraz płytki krwi (trombocyty) tworzą około **40%** krwi. Osocze to przede wszystkim woda, ale zawiera również **białka** (albuminy, czynniki krzepnięcia, przeciwciała, enzymy i hormony), **cukry** (glukoza) i **cząsteczki tłuszczu**.



*Elementy morfotyczne krwi*

Wszystkie elementy morfotyczne krwi pochodzą ze **szpiku kostnego**. Rozpoczynają swoje życie jako **komórki macierzyste** i dojrzewają do trzech głównych typów komórek — **krwinek czerwonych, białych krwinek oraz płytek krwi**.

Morfologia krwi to proste badanie, które jest często zlecane w ramach rutynowej oceny funkcjonowania organizmu. Ocenia poziom poszczególnych elementów morfotycznych oraz ich cech, np. **wielkość, objętość**.

Morfologia może diagnozować i monitorować wiele różnych stanów, takich jak niedokrwistość, infekcje, choroby przewlekłe, niedobory, zaburzenia hormonalne.

**CZY WIEDZIAŁAŚ, ŻE HIPERANDROGENIZM MOŻE DAĆ OBRAZ ZWIĘKSZONEGO POZIOMU ERYTROCYTÓW, HEMOGLOBINY ORAZ HEMATOKRYTU?**

Normy dla morfologii różnią się, w zależności od wieku, płci, towarzyszących chorób, przyjmowanych leków, itp.

## **Erytrocyty (krwinki czerwone)**

W każdej sekundzie w naszym szpiku kostnym wytwarzane są 2-3 miliony erytrocytów. Krwinki czerwone są najliczniejszym elementem morfotycznym krwi, każdy milimetr sześcienny krwi zawiera około 4-6 milionów erytrocytów.

Przy średnicy zaledwie 6  $\mu\text{m}$  są one wystarczająco małe, aby przecisnąć się przez nawet najmniejsze naczynia krwionośne, transportując tlen, składniki niezbędne do funkcjonowania oraz produkty przemiany materii. Krążą w organizmie do 120 dni, po czym stare, uszkodzone krwinki są usuwane z krążenia przez makrofagi w śledzionie oraz wątrobie.

**WSZELKIE ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA WĄTROBY MOGĄ WPŁYNAĆ NA NIEPRAWIDŁOWE PARAMETRY CZERWONOKRWINKOWE!**

Dojrzały erytrocyt nie posiada jądra. Dzięki temu ma więcej miejsca do przechowywania hemoglobiny, kluczowego białka wiążącego tlen, tym samym umożliwia krwince czerwonej transport tlenu. Mają kształt dwuwklęsły, to zwiększa ich powierzchnię do wiązania tlenu.

Po dotarciu do odtlenionych tkanek, obniżone ciśnienie cząstkowe tlenu i niskie pH powodują, że hem traci powinowactwo do tlenu, dostarczając go do tkanki.

Liczba erytrocytów i poziom hemoglobiny we krwi są niższe u kobiet niż u mężczyzn, jest to spowodowane utratą krwi podczas menstruacji.



W morfologii określamy poziom następujących parametrów, związanych z erytrocytami:

- RBC (erytrocyty, krwinki czerwone),
- hemoglobina.,
- hematokryt.

Kolejno wyróżniamy parametry, związane z cechami krwinek czerwonych:

- MCV,
- MCH,
- MCHC,
- RDW.

MCV, czyli średnia objętość krwinki czerwonej, jest wraz z MCH, MCHC, RDW ważnym wskaźnikiem potencjalnych niedoborów. Podwyższenie MCV i/lub MCH sugeruje makrocytozę, czyli objętość krwinek jest zbyt wysoka.

Wysokie MCV, MCH, MCHC może oznaczać niedobór witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, zaś obniżony niedobór żelaza i/lub witaminy B6. To jest schemat książkowy, pamiętaj jednak, że dość często współwystępuje niedobór kobalaminy oraz żelaza.

**CZYLI WYSOKIE MCV, MCH, MCHC NIE WYKLUCZA NIEDOBORU ŻELAZA, A ICH NISKIE POZIOMY NIE WYKLUCZAJĄ NIEDOBORU B12.**

Przy podejrzeniu niedoboru witaminy B12, przy nieprawidłowych wynikach morfologii, lekarz powinien rozważyć dokładniejszą diagnostykę, np. homocysteinę,

holotranskobalaminę. kwas metylomalanowy czy poziom B12 w surowicy. Pamiętaj, że upośledzone wchłanianie kobalaminy może wystąpić z powodu:

- zapalenia błony śluzowej żołądka,
- celiakii,
- nieswoistego zapalenia jelit (IBD).

Hematokryt (HCT) mierzy objętość krwinek czerwonych (RBC) w stosunku do pełnej krwi. Niski hematokryt może odzwierciedlać spadek produkcji erytrocytów przez szpik kostny. Normalny hematokryt dla mężczyzn wynosi od 40 do 54%, dla kobiet wynosi od 36 do 48%.

W niedokrwistości, gdy we krwi jest mniej RBC, w stosunku do całkowitej objętości krwi, hematokryt spada. Zmniejszona liczba erytrocytów może być wynikiem ich skróconej żywotności, np. w wyniku krwawień.

Wysoka wartość hematokrytu może odzwierciedlać wzrost poziomu erytrocytów, np.

w wyniku wzmożonej aktywności fizycznej,

w wyniku uzupełnienia elementu niedoborowego (np. żelaza, B12, B6),

u palaczy,

u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP),

z powodu przewlekłego niedotlenienia.

Hemoglobina (Hb) jest białkiem przenoszącym tlen, które znajduje się we wszystkich erytrocytach. Pobiera tlen tam, gdzie jest go dużo (płuca), jednocześnie pozwalając na transport tlenu po całym organizmie. Hemoglobina jest również pigmentem, który

nadaje krwinkom czerwonym kolor. Normalny poziom Hb dla mężczyzn wynosi od 14 do 18 g/dl, dla kobiet wynosi od 12 do 16 g/dl.

Hemoglobina jest rozkładana na hem i globinę. Podczas metabolizmu hem jest przekształcany w bilirubinę, żółty pigment, o którym znajdziesz podrozdział w tym ebooku.



*Poziom hemoglobiny*

**Ciekawostka!**

Zarówno hemoglobina, jak i hematokryt zależą od objętości osocza. Jeśli podopieczny jest poważnie odwodniony, hemoglobina i hematokryt będą wyższe.

RDW to współczynnik zmienności rozkładu objętości czerwonych krwinek, wysoki RDW wskazuje na obecność niejednorodnych erytrocytów pod względem wielkości i objętości.

Zmniejszone RDW nie ma większego znaczenia klinicznego, ale zwiększone wartości wskazują na dużą zmienność wielkości erytrocytów, co może oznaczać niedobory.

Parametrem w morfologii, który często zareaguje jako pierwszy przy niedoborze żelaza, witaminy B12, B6 i kwasu foliowego jest właśnie RDW.

Przy niedokrwistości mikrocytarnej z niedoboru żelaza (zazwyczaj obniżona hemoglobina, niskie MCV) poziom RDW jest podwyższony, zaś w przebiegu niedokrwistości z powodu chorób przewlekłych, poziom RDW jest zazwyczaj prawidłowy (hemoglobina jest obniżona).



*Przykładowe zmiany w morfologii w wyniku niedoborów*

**Retikulocyty** to niedojrzałe krwinki czerwone wytwarzane w szpiku kostnym, które są uwalniane do krwi, gdzie dojrzewają w ciągu **1 do 2 dni**. Wzrost lub spadek liczby retikulocytów może być wskaźnikiem **aktywności lub niewydolności erytropoezy** (proces powstawania erytrocytów).

Ich zwiększona liczba bezpośrednio **zwiększa MCV**, ponieważ te niedojrzałe formy są znacznie większe od erytrocytów.

Ich podwyższony poziom może wystąpić, np. jako **odpowiedź na utratę krwi**. Jednak przejściowy wzrost może wystąpić, gdy czynniki powodujące niedokrwistość zostaną skorygowane (np. uzupełnienie zapasów żelaza, witamin z grupy B, zmiana nawyków żywieniowych).

OBNIŻONY POZIOM RETIKULOCYTÓW OCZEKUJE SIĘ W ANEMII, PRZY UPOŚLEDZONEJ PRODUKCJI CZERWONYCH KRwineK.

Ciekawostka!

Niedobory żelaza, jak i witaminy B12 i/lub kwasu foliowego są możliwymi przyczynami **niedokrwistości normocytarnej** (prawidłowy poziom MCV), pomimo ich zwykłego związku odpowiednio z niedokrwistością mikrocytarną (niskie MCV) i makrocytarną (wysokie MCV).

KRWINKI CZERWONE	RBC	3,32	10 <sup>6</sup> /uL	4,00
HEMOGLOBINA	HGB	11,0	g/dL	12,0
	HCT	33,80	%	35,00
HEMATOKRYT	MCV	101,80	fL	81,00
	MCH	33,10	pg	26,00
ŚREDNIA OBJĘTOŚĆ KRWINKI CZERWONEJ	MCHC	32,50	g/dL	31,00
ŚREDNIA MASA HEMOGLOBINY W KRWINCE CZERWONEJ	RDW-SD	56,60	fL	37,00
	RDW-CV %	15,80	%	11,00
				ŚREDNIE STĘŻENIE HEMOGLOBINY W KRWINCE CZERWONEJ
				WSPÓLCZYNNIK ZMIENNOŚCI ROZKŁADU OBJĘTOŚCI ERYTROCYTÓW

Parametry czerwonekrwinkowe

### Ciekawostka!

Poziom hematokrytu (Hct), hemoglobiny (Hb) oraz krwinek czerwonych (RBC) wzrasta wraz z wiekiem aż do późnego dzieciństwa (12-14 lat) u obu płci, ale różnice związane z płcią odnotowano od okresu dojrzewania (15-17 lat).

U mężczyzn poziom Hct, Hb i RBC wzrasta do wieku dorosłego (45 lat), a następnie spada. U kobiet parametry te zmniejszały się od okresu dojrzewania (15–17 lat).

## Leukocyty (białe krwinki)

Leukocyty mają wiele różnych kształtów i rozmiarów. Niektóre z nich mają jądra z wieloma płatkami, podczas gdy inne zawierają jedno duże jądro. Niektóre zawierają pakiety granulek w cytoplazmie i dlatego są znane jako **granulocyty** (eozynofile, bazofile, neutrofile). Wszystkie rodzaje białych krwinek odgrywają kluczową rolę w **odpowiedzi immunologicznej**.

Krażą we krwi, dopóki nie otrzymają sygnału, którym, np. jest **interleukina 1 (IL-1)** oraz **histamina**, która jest uwalniana przez **bazofile i mastocyty**. Przyczynia się ona do wyzwolenia **reakcji alergicznych**.

W odpowiedzi na te sygnały, leukocyty migrują do źródła sygnału i biorą udział w procesie gojenia, regeneracji.

**MORFOLOGIA DZIELI BIAŁE KRWINKI NA PIĘĆ RÓŻNYCH TYPÓW: NEUTROFILE, LIMFOCYTY, MONOCYTY, EOZYNOFILE I BAZOFILE.**

Przykładowo, we wczesnych stadiach infekcji (np. bakteryjnej) wzrasta szczególnie liczba **neutrofilii**. W miarę trwania infekcji wzrasta następnie liczba **limfocytów**.

Leukocyty mogą być wyrażone w **procentach lub jako wartość bezwzględna**. Bezwzględna wartość białych krwinek ma znaczenie kliniczne i jest bardziej wiarygodna, miarodajna niż względna (procentowa).

**Neutrofile** stanowią około **40% do 70%** całkowitej liczby leukocytów. Kształt jądra neutrofilii jest nieregularny i zawiera wiele płatów. Należą do grupy granulocytów, ponieważ ich cytoplazma jest wypełniona **granulkami zawierającymi enzymy**, które pomagają im, m.in. trawić patogeny i wytwarzać liczne substancje.

Eliminują inwazyjny patogen za pomocą kilku mechanizmów, w tym **fagocytozy i wybuchu oksydacyjnego**. Wzrost liczby neutrofilów, znany również jako **neutrofilia**, może wystąpić w odpowiedzi na:

- stresory, w tym stres fizyczny i emocjonalny,
- palenie tytoniu,
- infekcje, m.in. bakteryjne,
- choroby przewlekłe, takie jak nieswoiste zapalenie jelit, RZS,
- otyłość,
- insulinooporność,
- choroby wątroby.

## Neutrofile



- NIEDOBORY ŻELAZA, WITAMIN Z GRUPY B, MIEDZI,
- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, NP. TOCZEŃ,
- CHOROBY JELIT, NP. LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA,
- NIEKTÓRE ANTYBIOTYKI, LEKI PRZECIWPALNE,
- PRZEWLEKŁE INFEKCJE BAKTERYJNE.



- INFEKCJE,
- STAN ZAPALNY,
- WYSOKI POZIOM AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ,
- URAZY, KOTUZJE,
- STRES,
- RZS,
- PALENIE TYTONIU.

*Poziom granulocytów obojętnochłonnych*

**Eozynofile** stanowią one **1–4%** krążących leukocytów, odgrywają kluczową rolę w reakcjach na  **Pasożyty**, rozprzestrzenianiu się stanów alergicznych. Wytwarzają i uwalniają wiele biologicznie aktywnych cząsteczek, w tym **białka cytotoksyczne, chemokiny i cytokiny**.

Pod wpływem bodźców fizjologicznych lub patologicznych (np. infekcja), eozynofile migrują do docelowych narządów i tkanek, gdzie uwalniają szereg cytokin, chemokin i **promują stan zapalny** oraz przebudowę tkanek.



## Eozynofile



- ZESPÓŁ CUSHINGA,
- SILNY STRES,
- NADMIAR HORMONÓW STEROIDOWYCH, W TYM KORTYZOLU,



- ZAKAŻENIA PASOŻYTNICZE,
- CHOROBY O PODŁOŻU ALERGICZNYM,
- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE,

*Poziom granulocytów kwasochłonnych*

**Bazofile** reprezentują najrzadsze granulocyty, stanowią około **0,5–1%** całkowitej liczby białych krwinek. Charakteryzują się one obecnością zasadochłonnych ziarnistości w cytoplazmie, zawierających, m.in. **histaminę**. Wskazuje się na ważną rolę bazofilów w **reakcjach alergicznych**, przeciwko infekcjom pasożytniczym i regulacji układu odpornościowego.

POZIOM BAZOFILI MOŻE BYĆ ZMIENIONY W PRZEBIEGU NIEDOCZYNNOCI ORAZ NADCZYNNOCI TARCZYCY.

## Bazofile



- STRES,
- ANTYBIOTYKI I INNE LEKI (ANTYDEPRESANTY, LEKI PRZECIWPADACZKOWE),
- NADCZYNNOŚĆ KORY NADNERCZY,
- NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY.



- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, NP. RZS,
- NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY,
- NIESWOISTE ZAPALENIE JELIT,
- STANY ALERGICZNE,
- NIEDOBÓR ŻELAZA,
- CUKRZYCA.

*Poziom granulocytów zasadochłonnych*

**Limfocyty** są kluczowymi składnikami adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Stanowią około **20-40%** całkowitej liczby białych krwinek. Neutrofile jako pierwsze reagują na różnego rodzaju zagrożenia, m.in infekcje bakteryjne i biorą udział w procesie znanym jako odporność wrodzona. Limfocyty reagują wolniej. W “świeżych” infekcjach - **poziom neutrofilii może być podwyższony, a limfocytów prawidłowy lub obniżony**, zaś w przewlekłym stanie zapalnym - neutrofile mogą być obniżone, a limfocyty podwyższone.



*Poziom limfocytów*

**Monocyty** stanowią pierwszą linię obrony przed inwazją patogenów. Monocyty kontrolują zarówno **wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź immunologiczną** poprzez różne mechanizmy, w tym:

- fagocytozę,
- uwalnianie reaktywnych form tlenu,
- uwalnianie cytokin i chemokin,
- rekrutację neutrofilii,
- aktywację limfocytów.

## Monocyty



- LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE,
- ANTYBIOTYKOTERAPIA,
- STOSOWANIE KORTYKOSTEROIDÓW,
- NADUŻYWANIE ALKOHOLU,
- SILNY, DŁUGOTRWAŁY STRES.



- CHOROBY PRZEWLEKŁE,
- INFEKCJE,
- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, NP. TOCZEŃ.

### Poziom monocytów

## Trombocyty (płytki krwi)

Trombocyty to najmniejsze elementy w krwioobiegu. Płytki krwi to fragmenty komórek o nieregularnym kształcie, które krążą we krwi, dopóki nie zostaną aktywowane lub usunięte przez śledzionę. Niski poziom płytek krwi niesie ze sobą **zwiększone ryzyko nadmiernej utraty krwi**. Zaś wysoki poziom niesie ze sobą zwiększone ryzyko tworzenia **skrzepów krwi**.

Trombocyty pochodzą z komórek macierzystych w szpiku kostnym. Komórki macierzyste rozwijają się w prekursorzy płytek krwi, zwane **megakariocytami**.

Oprócz ich dobrze znanej roli w hemostazie organizmu, biorą udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na **infekcje i stany zapalne**. Trombocyty szybko wykrywają inwazję drobnoustrojów i koordynują złożoną odpowiedź immunologiczną, która chroni przed rozprzestrzenianiem się infekcji.

Zwykle jeden milimetr sześcienny krwi zawiera od **150 000 do 400 000** płytek krwi.

## Trombocyty



- INFEKCJE BAKTERYJNE, WIRUSOWE,
- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, NP. LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA
- NIEKTÓRE LEKI, NP. KWAS ACETYLOSALICYLOWY (ASPIRYNA),
- PRZEWLEKŁE KRWAWIENIA, NP. WRZODY ŻOŁĄDKA.



- INTENSYWNA AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA,
- STAN PO WYPADKACH, URAZACH, UTRACIE KRWI,
- STOSOWANIE ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ,
- NIEDOBÓR ŻELAZA,
- UZUPEŁNIENIE NIEDOBORU WITAMINY B12.

### Poziom trombocytów

W morfologii oprócz poziomu trombocytów oceniamy **średnią objętość płytek krwi (MPV)** i **szerokość dystrybucji trombocytów (PDW)**.

Wysoki wynik MPV oznacza, że płytki krwi mają **zwiększoną objętość**. Nowo powstałe trombocyty są większe niż starsze, więc wysokie MPV może oznaczać, że szpik kostny wytwarza dużo, nowych płytek krwi.

U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, zazwyczaj obserwuje się **wyższe MPV** niż w grupie kontrolnej. Podczas, gdy PDW było znacznie niższe u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne, niż u kobiet nie stosujących.

MPV



- STOSOWANIE NIEKTÓRYCH GRUP LEKÓW,
- NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY,
- CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE, NP. TOCZEŃ,
- NIEDORKWISTOŚĆ Z POWODU NIEDOBORU ŻELAZA.



- CUKRZYCA,
- NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY,
- NIEDOBÓR, M.IN. WITAMINY B12 I/LUB KWASU FOLIOWEGO,
- STRES,
- INTENSYWNA AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA,
- STAN PO URAZACH, WYPADKACH, KONTUZJACH.

#### Poziom MPV

Szerokość dystrybucji płytek krwi (PDW) odzwierciedla **zmienność wielkości płytek krwi**. Wysoki PDW oznacza, że rozmiar płytek krwi znacznie się różni, co wskazuje na **aktywację trombocytów**, może to być wynikiem, np. infekcji bakteryjnej.

Niski PDW nie ma większego znaczenia klinicznego. Obniżona wartość anizocytozy trombocytów nie powinna być niepokojąca, chociaż ważny jest całościowy obraz płytek krwi.

Traktuj morfologię, jako wstęp do bardziej zaawansowanej diagnostyki. Morfologia jest badaniem wrażliwym na rozmaite czynniki, **stres, dietę, suplementację** i warto o tym pamiętać. Mimo wszystko, przekazuje ona masę kluczowych informacji, które zazwyczaj wymagają rozszerzenia w kolejnych badaniach. Pamiętaj, że staramy się patrzeć na morfologię, **jak na całość**. Jeden, delikatnie zaburzony parametr w zderzeniu z dobrą morfologią, zazwyczaj o niczym nie świadczy.

Analizuj, jako całość **parametry czerwonekrwinkowe** (hemoglobina, hematokryt, erytrocyty oraz MCV, MCH, MCHC), **białokrweinkowe** (leukocyty, limfocyty, monocyty, eozynofile, bazofile, neutrofile) oraz **platekwe** (trombocyty, MPV, PDW).

Morfologia często pokazuje kierunek diagnostyczny, nawet niewielkie odchylenia, mogą nas nakierować.

Krótko mówiąc, kiedy nie wiesz, od czego zacząć diagnostykę u swojego podopiecznego, zacznij od morfologii!

Może wskazywać na zaburzenia hormonalne, stan zapalny, niedobory, stany alergiczne, silne stresory oraz niewłaściwe nawyki żywieniowe, także docień ogromną rolę tego badania!

## Badania

Przejdźmy teraz do aspektu praktycznego, w tym rozdziale przedstawię Ci ciekawe wyniki, z krótkimi spostrzeżeniami.

Aby sprawdzić swoją wiedzę, spójrz najpierw na konkretne parametry, pomyśl o nich, a dopiero później przeczytaj komentarz.

Pamiętaj, jeśli pojawią się jakiegokolwiek pytania, to napisz do mnie! :)

ESTRADIOL (S) [K99] E2	125.3		pmol/l	Kobiety fazy: folikularna 98-571, owulacyjna 176-1153, lutealna 122-1094 ciąża trym: I-563-11249, II-5729-69547 III-36810->110100 , menopauza: <183 Mężczyźni: 99-192 1-10 lat M: <18,4-73,4 K:22-99 metoda ECLIA System Cobas e Zmiana generacji testu i wart. refer.	PB 05-108 wyd.4/2015
PROLAKTYNA (S) [N59] PRL	392.8	↑	uIU/ml	86-324	AM PB 05-109 wyd.5/2011
TESTOSTERON (S) [O41] TST	22.67		nmol/l	8.64-29.0	AM PB 05-111 wyc.3/2011

Kobieta w wieku **28 lat**, niepowodzenia w zajściu w ciążę. Wysoka prolaktyna, która świadczy o zaburzeniach czynnościowych (**wykluczono gruczolaka przysadki**).

U Pani warto sprawdzić **funkcje tarczycy** (często wysoka prolaktyna jest wynikiem niedoczynności tarczycy) oraz estradiol i progesteron w jednej fazie cyklu.

W przypadku **przewagi estrogenowej**, zadbać należy szczególnie o właściwy "detoks estrogenowy", ponieważ wysokie estrogeny będą zwiększać prolaktynę. Dodatkowo zalecane są **żelazo oraz ferrytyna** w diagnostyce.




AGNIESZKA  
KUBASIŃSKA - SAJNÓG



Wolna trijodotyronina (FT3)			
Badanie	Wynik badania	Zakres wartości ref.	Flaga
Wolna trijodotyronina (FT3) (O55) 2024-02-15 09:37:00	2.56 pg/ml	1,58 - 3,91	
Wolna tyroksyna (FT4)			
Badanie	Wynik badania	Zakres wartości ref.	Flaga
Wolna tyroksyna (FT4) (O69) 2021-02-15 09:37:00	0.83 ng/dl	0,70 - 1,48	

Tyreotropina (TSH) trzeciej generacji			
Badanie	Wynik badania	Zakres wartości ref.	Flaga
Tyreotropina (TSH) trzeciej generacji (L69)	2.113 uIU/ml	0.350 - 4.940	

wynik - dolna granica normy  100  
 górna granica normy - dolna granica normy

Dla FT3 wartość procentowa wynosi **42%** ( $0,98/2,33 \times 100 = 42\%$ )  
 Dla FT4 wartość procentowa wynosi **17%** ( $0,13/ 0,78 \times 100 = 17\%$ )

Mimo, że TSH wydaje jest prawidłowe, to poziomy FT3, FT4 wydają się być za niskie. Po pierwsze, żaden z nich **nie przekracza 50%**, po drugie wartość jednego oraz drugiego nie jest do siebie zbliżona. Jeśli tylko występują charakterystyczne, uciążliwe objawy, to warto zasugerować endokrynologa, w innym przypadku nie ma to większego sensu.

Pamiętaj wyniki zderzamy z objawami, takie z pewnością **nie się są alarmujące i niepokojące.**

TSH	<b>0,775</b> uU/ml	poza ciążą: 0,51 - 4,3
Tyroksyna wolna FT4	<b>13,33</b> pmol/l	poza ciążą: 12,6 - 21 ciąża:
Trijodotyronina wolna FT3	<b>4,15</b> pmol/l	poza ciążą: 3,93 - 7,7 ciąża:

### KOBIETA, LAT 25

Przy ocenie panelu tarczycowego, warto **obliczyć procentową wartość** FT3 oraz FT4, ich wartości powinny przekraczać **50%**, jeden i drugi wynik powinny być dość podobne, chciałabym abyś obliczyła je sama. Wzór masz podany na poprzednich grafikach.

W tym przypadku, TSH jest dość niskie (**najważniejsze są objawy, lekarz nie leczy wyników, a właśnie objawy**). Dedykowane normy dla kobiety, w tym wieku to około **1,0 - 2 uU/ml**. Jednocześnie, już na pierwszy rzut oka widać, że FT4 jest bliskie dolnej granicy. Wynik ten jest ciekawy, przy takiej wartości TSH, zazwyczaj obserwujemy podwyższone FT4.

W tym przypadku, zasugerowałabym kontakt z endokrynologiem, ale już bym teraz zaproponowała, ewentualnie **przeciwciała tarczycowe**, będzie to pomocne dla lekarza.

<b>FT4 (S) [O69]</b> FT4	<b>8.57</b>	↓	pmol/l	9.01 - 19.04 Cięża: IT 11 IIIT 8.57-13 metoda CM
<b>TSH (S) [L69]</b> TSH	<b>2.206</b>		mIU/l	0.42-3.8 Cięża: IT0.1

### KOBIETA, LAT 25, INSULINOOPORNOŚĆ

Bez jakichkolwiek obliczeń, widać że **fT4 jest poniżej normy laboratoryjnej**, a TSH jest delikatnie wysokie, ale już wiesz, że **najważniejsze są towarzyszące objawy**. Warto w tym przypadku ocenić poziom przeciwciał i odesłać podopiecznego do endokrynologa.

Pamiętaj, że **insulinooporność** często współwystępuje z niedoczynnością tarczycy i z **hiperprolaktynemią**.

Skoro, u podopiecznej mamy podejrzenie niedoczynnej tarczycy, dodatkowo mamy stwierdzoną insulinooporność, to ciekawym pomysłem będzie ocena poziomu **prolaktyny**.

Cała reszta ustalana na podstawie objawów, wywiadu, itp.

<b>Prolaktyna (ICD-9: N59)</b>	<b>312</b>	mIU/l	86	324
<i>Badanie wykonano testem firmy Roche, metodą elektrochemiluminescencji, na aparacie Cobas.</i>				
na czczo				

### KOBIETA, LAT 25, PODWYŻSZONY POZIOM DHEA ORAZ NISKI PROGESTERON

Wynik prolaktyny bardzo zbliża się do **górnego granicy** normy laboratoryjnej, w tym momencie należy się zastanowić, jakie mogą być przyczyny takiego stanu.

Podopieczna w wynikach ma również **podwyższony poziom DHEA oraz niski poziom progesteronu**.

Co zapala nam czerwoną lampkę i skłania ku dalszej diagnostyce.

Po pierwsze, przyczyną takiego poziomu prolaktyny może być niewłaściwe przygotowanie do badania, także należy o to dopytać. Po drugie, najczęściej jest to **niedoczynność tarczycy**. Z pewnością, właśnie panel tarczycowy bym zaproponowała.

Po drugie, wysoki poziom DHEA skłania nas ku ocenie innych androgenów, m.in. **DHT czy testosteronu wolnego**.

W nawiązaniu do niskiego progesteronu, należy to badanie powtórzyć w fazie lutealnej, wraz z estradiolem i obliczyć ratio. Na podstawie ewentualnych objawów, rozważyłabym badanie insuliny oraz glukozy na czczo, insulinooporność, hiperinsulinemia mogą generować wysoką prolaktynę.

Ferrytyna (ICD-9: L05)	47,05	ng/ml	Data wykonania: 2011-11-04 08:06:05 21,81 274,66	
Witamina B12 (ICD-9: O83)	693,00	pg/ml	Data wykonania: 2011-11-03 21:08:31 <sup>†</sup> 189,00 883,00	
Homocysteina (ICD-9: L62)	6,25	μmol/l	Data wykonania: 2011-11-03 21:08:31 <sup>†</sup> 5,10 15,40	

### KOBIETA, LAT 20, HASHIMOTO

Zacznijmy od tego, że u podopiecznej **zdiagnozowano Hashimoto** i wprowadzono odpowiednie leczenie. Mimo wszystko, podopieczna cały czas obserwuje problem wzmożonego wypadania włosów oraz **suchą, atroficzną skórę**.

Jak wiesz, przy Hashimoto, dość często obserwujemy **zaburzoną gospodarkę żelazową**. Rzeczywiście **ferrytyna jest niska**, ale niestety brakuje poziomu żelaza, moim zdaniem warto byłoby dodatkowo ocenić **transferynę lub TIBC**, aby obliczyć **wysycenie transferyny**.

Homocysteina jest prawidłowo niska, wysokie wartości mogą stanowić problem. Witamina B12 jest wysoka, także jeśli jest przyjmowana suplementacja tą witaminą, to warto byłoby ją odstawić. Zaproponowałabym badanie **morfologii z rozmazem**.

Leukocyty	6,5	tys/μl*	3,8 - 10,0
Erytrocyty	5,0	mln/μl*	3,7 - 5,1
Hemoglobina	14,6	g/dl*	12,0 - 16,0
Hematokryt	41	%*	37 - 47
MCV	82	fl*	80 - 99
MCH	29	pg*	27 - 35
MCHC	35,5	g/dl*	32,0 - 37,0
Płytki krwi	214	tys/μl*	140 - 440
RDW-CV	12,4	%	11,6 - 14,8
PDW	14,7	fl	9,0 - 17,0
MPV	11,4	fl	9,0 - 13,0
P-LCR	37,9	%	13,0 - 43,0
Neutrofile	3,47	tys/μl*	2,50 - 7,00
Limfocyty	2,48	tys/μl*	1,00 - 3,50
Monocyty	0,45	tys/μl*	0,29 - 0,71
Eozynofile	0,08	tys/μl*	0,10 - 0,50
Bazofile	0,0	tys/μl*	0,0 - 0,1
Neutrofile	53,2	%*	40,0 - 70,0
Limfocyty	38,0	%*	20,0 - 45,0
Monocyty	6,9	%*	4,3 - 11,0
Eozynofile	1,2	%*	1,0 - 5,0
Bazofile	0,5	%	0,0 - 2,0

### KOBIETA, LAT 30

Jest to morfologia, jak najbardziej **prawidłowa**. Zwróć uwagę na poziom **RBC, hemoglobiny oraz hematokrytu**, są to wartości książkowe, inne parametry również.

Jedynym delikatnie zaburzonym elementem są **eozynofile**, ale zwróć uwagę, że już ich udział procentowy jest prawidłowy. Patrzymy na morfologię, **jak na całość**.

Jeden, bardzo subtelnie zmieniony parametr często o niczym nie świadczy.

Glukoza	↑ 105 mg/dl	74 – 99
Kreatynina	0,58 mg/dl	0,50 – 0,90
eGFR	165,7 ml/min	> 60,0
Insulina	14,28 µU/ml	2,6 – 24,9

Młoda kobieta (24 lat), trądzik grudkowo - krostkowy.

### HOMA IR=3,7

Ten wynik świadczy o tym, że pojawiają się pierwsze zaburzenia glukozowo - insulinowe. Niepokojące jest w tym przypadku - **wysokie stężenie glukozy na czczo**.

Warto dopytać o kwestię diety, ilości cukrów prostych w ciągu dnia, pory kolacji i regularnej aktywności fizycznej.

Potencjalnie wskazana diagnostyka **LH, FSH oraz androgenów** na początek.



AGNIESZKA  
KUBASIŃSKA - SAJNÓG

<b>Estradiol (ICD-9: K99)<sup>2</sup></b>	<b>36,30</b>	pg/ml	-
<i>faza folikularna 21 - 251 pg/ml</i>			
<i>srodek cyklu 38 - 649 pg/ml</i>			
<i>faza lutealna 21 - 312 pg/ml</i>			
<i>po menopauzie 10 - 28 pg/ml</i>			
<i>po menopauzie(hormonalna terapia zastępcza) &lt; 10 - 144 pg/ml</i>			
<i>Metoda chemiluminescencyjna (CMIA). Instrukcja producenta zestawu odczynników firmy Abbott 02-2018 i aparatu Alinity.</i>			
<b>Testosteron (ICD-9: O41)<sup>3</sup></b>	<b>21,23</b>	ng/dl*	8,65 - 36,92
<i>Metoda chemiluminescencyjna (CMIA). Instrukcja producenta zestawu odczynników firmy Abbott 02-2018 i aparatu Alinity.</i>			

### KOBIETA, LAT 33, NIETOLERANCJA HISTAMINY, IMO

Estradiol był oceniany w fazie folikularnej (3 dzień cyklu), poziom jest **dość niski**. Z moich obserwacji wynika, że u moich podopiecznych średni poziom tego hormonu to **25 - 50 pg/ml**.

Zważając na to, że u podopiecznej stwierdzono **IMO i w tym wtórną nietolerancję histaminy**, ważnym kierunkiem będzie ocena **progesteronu**. Bardzo często, zaburzenia jelitowe idą w parze z **dominacją estrogenową**, mimo bardzo niskiego poziomu, nie jest wykluczona ta dominacja. Należy w **fazie lutealnej** ocenić poziom estradiolu oraz progesteronu.

Idąc tym tropem dalej, potencjalna dominacja estrogenowa, NH oraz IMO często występują wraz z **zaburzeniami pracy tarczycy**, także taki panel będzie, moim zdaniem zalecany.

Tutaj oceniono **testosteron całkowity**, który jest kiepskim wskaźnikiem poziomu androgenów, warto zrobić DHT, albo SHBG i **obliczyć FAI**.

Prolaktyna (PRL) (N59)	8,49 ng/mL	5,18 — 26,53
<i>Badanie wykonane metod CLIA na analizatorze ALINITY I firmy Abbott</i>		
Siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) (K27)	111,0 µg/dL	95,8 — 511,7
<i>Badanie wykonane metod CLIA na analizatorze ALINITY I firmy Abbott</i>		
Testosteron (O41)	0,18 ng/mL	0,14 — 0,53

### KOBIETA, LAT 21, TRĄDZIK GRUDKOWO -KROSTKOWY

Na pierwszy rzut oka, możemy stwierdzić, że **wyniki są prawidłowe**, absolutnie się z tym zgodzę, ale...

Te wyniki niewiele nam mówią, został oceniony **testosteron całkowity** oraz słaby androgen, czyli DHEA. Aby mieć większy wgląd w gospodarkę hormonalną, należy ocenić poziom **estradiolu**, a on zobowiązuje do oceny poziomu **progesteronu**. Zaproponowałabym dodatkowo **LH oraz FSH** (od nich często zaczynają się zaburzenia hormonów płciowych), dodatkowo **DHT lub SHBG**.

Z moich obserwacji, wynika że częstym czynnikiem rozwoju trądziku pospolitego jest zaburzona gospodarka węglowodanowa, także ja bym zasugerowała badanie **insuliny oraz glukozy**, jeśli miałabym ku temu podstawy.

Pamiętaj, że diagnostykę ustalamy na podstawie wywiadu, to może źle zbilansowana dieta wegańska i **niedobór B12 i żelaza** daje obraz trądziku. Albo SIBO z nietolerancją histaminy, stąd ogromna rola **konsultacji i współpracy z lekarzem**.

DHEA-SO4 (ICD-9: K27)	
DHEA-SO4	406,00
wiek:	
10-14 lat	33,9- 280,0
15-19 lat	65,1- 368,0
20-24 lat	148,0- 407,0
25-34 lat	98,8- 340,0
35-44 lat	60,9- 337,0
45-54 lat	35,4- 256,0

Przypadek: młoda, aktywna kobieta (25 lat), 3 miesiące po odstawieniu antykoncepcji pojawił się trądzik. Osoba bardzo emocjonalna i zestresowana.

Warto wspierać regenerację wątroby, sprawdzić **parametry glukozowo-insulinowe**, morfologię i witaminy z grupy B. Zalecana diagnostyka LH, FSH, DHT oraz estradiolu na początek



AGNIESZKA  
KUBASIŃSKA - SAJNÓG

Glukoza (L43)	↑	102	mg/dL	70 — 99
Badania wykonane metodą spektrofotometryczną na analizatorze Alinity c firmy Abbott.				
<b>Immunochemia</b>				
Nazwa badania	Wynik badania		Zakres referencyjny	
Insulina (L97)	↑	15,4	μU/mL	< 10,0

**KOBIETA, LAT 28, HIPERPROLAKTYNEMIA**

Zwróć uwagę, że zarówno poziom glukozy, jak i insuliny przekracza normy. Glukoza normę laboratoryjną, insulina normę funkcjonalną Zalecana maksymalna norma dla insuliny to **10 μU/ml**.

Obliczmy teraz **HOMA -IR**, ze strony enelmed.pl



U podopiecznej została stwierdzona hiperprolaktynemia, pamiętając o mechanizmach powiązanych, zapewne wiesz, że taki zestaw zaburzeń może zwiększać ryzyko **hiperandrogenizmu** oraz może towarzyszyć **zaburzeniom pracy tarczycy**. Dlatego zasugerowałabym **DHT, estradiol, progesteron, LH, FSH oraz panel tarczycowy**. Taki podopieczny wymaga kontaktu zarówno z **dietetykiem, jak i endokrynologiem**.

Insulina (mU/ml):

15,4

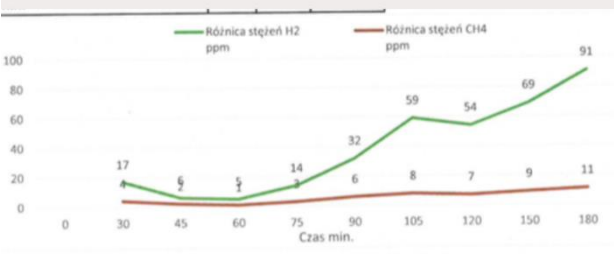
Glukoza (mg/dl):

102

Twoje HOMA wynosi: 3,88, wynik nieprawidłowy, podejrzenie insulinooporności

Próbka nr	Czas (minuty)	H <sub>2</sub> ppm	CH <sub>4</sub> ppm	Różnica stężeń H <sub>2</sub> ppm	Różnica stężeń CH <sub>4</sub> ppm	Suma zmian stężeń H <sub>2</sub> +CH <sub>4</sub>	Objawy podczas testu
1	0	4	4				
2	30	21	8	17	4	21	
3	45	10	6	6	2	8	
4	60	9	5	5	1	6	
5	75	18	7	14	3	17	
6	90	36	10	32	6	38	
7	105	63	12	59	8	67	
8	120	58	11	54	7	61	
9	150	73	13	69	9	78	
10	180	95	15	91	11	102	

Tutaj widzimy znacznie mniejszy przerost metanu. On nadal występuje, ale mówimy już tutaj o **sibo wodorowo-metanowym**. Jak można zauważyć, poziom wodoru jest znacznie wyższy, niż na zdjęciu pierwszym, co jest bardzo typowe dla leczenia **IMO**. Redukcja metanogenów potęguje rozrost bakterii wodorowych. W konsekwencji po kilku tygodniach leczenia wychodzimy z IMO, ale pojawia się **SIBO wodorowe**, które wymaga dalszego leczenia.



ROKSANA ŚRODA

## KOBIEȚA, LAT 28, IO NIELECZONE

Morfologia krwi (C55)			
Leukocyty (WBC)	6,22	10 <sup>9</sup> /L	4,0 — 10,0
Eryocyty (RBC)	4,94	10 <sup>12</sup> /L	4,00 — 5,00
Hemoglobina (HGB)	13,2	g/dL	12,0 — 16,0
Hematokryt (HCT)	39,9	%	37,0 — 47,0
Wska_niki_czerwonokrwinkowe:			
rednia obj to eryocyty (MCV)	80,8	fL	80,0 — 100,0
rednia masa HGB w eryocycie (MCH)	↓ 26,7	pg	27,0 — 34,0
rednie st enie HGB w eryocytach (MCHC)	33,0	g/dL	31,0 — 37,0
Wska_nik_arizocytozy_eryocytow (RDW)	13,9	%	11,0 — 16,0
Plytki krwi (PLT)	348	10 <sup>9</sup> /L	150 — 450
Wska_niki_plytkowe:			
rednia obj to plytek krwi (MPV)	9,2	fL	6,0 — 11,0
Rozdzial_automatyczny_leukocytow:			
Neutrocyty (NEU%)	↓ 39,7	%	57,0 — 65,0
Limfocyty (LYMPH%)	↑ 48,5	%	20,0 — 45,0
Monocyty (MON%)	↑ 10,0	%	3,0 — 8,0
Eozynocyty (EOS%)	1,4	%	1,0 — 5,0
Bazocyty (BASO%)	0,4	%	0,0 — 0,5
Neutrocyty (NEU)	2,47	10 <sup>9</sup> /L	1,80 — 7,00
Limfocyty (LYMPH)	3,00	10 <sup>9</sup> /L	0,80 — 4,00
Monocyty (MON)	0,62	10 <sup>9</sup> /L	0,20 — 0,80
Eozynocyty (EOS)	0,09	10 <sup>9</sup> /L	0,04 — 0,40
Bazocyty (BASO)	↓ 0,03	10 <sup>9</sup> /L	0,05 — 0,16
Badanie wykonano na analizatorze Yumizen H2500 firmy Horiba ABX			
Odczyn Biernackiego (C59)	10,0	mm	< 12,0

W pierwszej kolejności, zwróć uwagę na **niskie MCH** oraz zbliżające się do dolnej granicy **MCV**, warto iść w kierunku potencjalnych niedoborów, m.in. **żelaza, ferrytyny czy B12**. Naszą uwagę głównie zwracają **niskie neutrofile, a wysokie limfocyty**, jak to połączymy z wysokimi monocytami, możemy mieć podejrzenia jakiegoś stanu zapalnego, infekcji, itp. Zwróć uwagę, że u podopiecznej stwierdzono IO, nieleczone, to może potencjalnie dawać takie rezultaty. Zalecana konsultacja z **dietetykiem i lekarzem**.

[O95] Żelazo

137,1 µg/dl

37,0 — 145,0

## KOBIEȚA, LAT 33, WZMOŻONE WYPADANIE WŁOSÓW, DŁUGIE GOJENIE SIĘ SKÓRY

Wynik wydaje się być prawidłowy, problemem jest to, że nie świadczy on o właściwym **funkcjonowaniu gospodarki żelazowej**. Żeby jakkolwiek ją ocenić, musimy mieć poziom **ferrytyny**.

## SAMO ŻELAZO LUB SAMA FERRYTYNA TO ZA MAŁO

Badanie żelaza jest ciężkie, jego poziom zmienia się z dnia na dzień, jednego dnia możemy wykonać diagnostykę i jego poziom może być prawidłowy, a kolejnego dnia może być za niski!

Pamiętaj, że najbardziej wiarygodnym parametrem jest **wysycenie transferyny**, dlatego warto wykonać **transferynę oraz TIBC**, aby go obliczyć.

Zacząłabym jednak od **morfologii z rozmazem oraz ferrytyny**, a następnie rozważyłabym, np. witaminę B12.

Ferrytyna (L05) <i>metoda CMIA, analizator ALINITY i, firma Abbott</i>	<b>49,1</b> ng/mL	4,6 – 204,0
Hormon tyreotropowy (TSH) (L69) <i>metoda CMIA, analizator ALINITY i, firma Abbott</i>	<b>1,801</b> µIU/mL	0,350 – 4,940
Estradiol (E2) (K99)	<b>169</b> pg/mL	- faza folikularna 21 - 251 pg/mL - faza owulacyjna 38 - 649 pg/mL - faza lutealna 21 - 312 pg/mL

### KOBIETA, LAT 21, BOLESNE MIESIĄCZKI, MIGRENY

Poziom ferrytyny jest prawidłowy, warto by było wykonać badanie **żelaza**, aby mieć pełen obraz gospodarki żelazowej.

TSH wydaje się być prawidłowe, ale sam TSH nie jest wiarygodnym wskaźnikiem pracy tarczycy, minimum wymagany jest **fT4**.

Estradiol był oceniany w fazie folikarnej i jest on prawidłowy, ale wymaga zderzenia z **progesteronem**, dlatego musimy je ocenić razem w fazie lutealnej.

Te objawy mogą wskazywać na masę potencjalnych przyczyn, jedną z nich jest **dominacja estrogenowa**.

Warto zapytać o regularność cyklu, przy jakichkolwiek odchyleniach, **pokierować do lekarza**.

### Witamina B12

Wynik	Zakres referencyjny
352,00 pg/ml	187 – 883



### KOBIETA, LAT 19, WYSOKA HOMOCYSTEINA

Badanie witaminy B12 zostało zalecone na podstawie **wysokiej homocysteiny**. Jak widzisz, poziom tej witaminy jest prawidłowy (pamiętaj, że to badanie ma swoje minusy, nie jest w pełni miarodajne).

Zapewne już wiesz, że wysoka homocysteina może być wynikiem niedoboru **B6, kwasu foliowego i B12**, także w tym przypadku warto jeszcze ocenić poziom **B6 i kwas foliowego**, to one mogą być genezą wysokiej homocysteiny.



Tyreotropina (TSH) trzeciej generacji (L69)	1,503 $\mu$ U/mL	0,350 — 4,940
Badanie wykonano na analizatorze Architect ci 8200, firmy Abbott, metodą CMIA		
Witamina 25(OH)D Total (O91)	51 ng/ml	0-20 niedobór

### KOBIETA, LAT 25, ZASKÓRNIKI, ŁOJOTOK SKÓRY

Wynik TSH dla kobiety, w tym wieku jest prawidłowy, ale już wiesz, że TSH może być prawidłowe, a mogą wystąpić **objawy zaburzonej tarczycy**, także warto byłoby zrobić minimum fT<sub>4</sub>.

Witamina D jest na **bardzo dobrym poziomie**.

Zwracając uwagę na zmiany skórne, obserwowane u podopiecznej, zasugerowałabym **morfologię z rozmazem, glukozę oraz insulinę** na czczo, jako punkt wyjścia.

Progesteron (PGN)	1,14 ng/ml	faza folikularna 0,15 - 1,40 ng/ml faza owulacyjna 4,44 - 28,03 ng/ml faza lutealna 3,34 - 25,56 ng/ml wiek po menopauzie 0 - 0,73 ng/ml ciążarne: I trymestr 11,22 - 90,00 ng/ml ciążarne: II trymestr 25,55 - 89,40 ng/ml ciążarne III trymestr 48,40 - 422,50 ng/ml
<b>ANDROSTENDION (SUROWICA) (2022-01-03 13:23:22)</b>		
Androstendion	3,95 ng/ml	2-6 lat/0,00-0,34 ng/ml 6-11 lat/0,12 - 2,41 ng/ml 11-16 lat/0,42 - 3,41 ng/ml 16-21 lat/0,70 - 4,31 ng/ml > 21 lat/Kobiety przed menopauzą /0,4- 3,4 ng/ml> 21 lat/Kobiety po menopauzie /0,1 - 2,1 ng/ml

### KOBIETA, LAT 34, WYSOKI ESTRADIOL, NIEREGULARNE CYKLE

Progesteron został wykonany w **fazie lutealnej**, norma zaczyna się od 3, a u naszej podopiecznej jest to **1,14 ng/ml**, także mocno obniżony poziom. Częstą, ale jedną z wielu, przyczyną niskiego progesteronu jest **wysoka prolaktyna**, dlatego warto ją ocenić.

Androstendion, mimo że jest słabym androgenem jest ważnym elementem gospodarki hormonalnej. Norma wynosi do 3,4, u naszej podopiecznej jest to **3,95**, w tym przypadku warto pomyśleć o ocenie innych androgenów.

Podopieczna w wynikach ma **wysoki poziom estradiolu**, warto **progesteron i estradiol** jeszcze raz ocenić w tej samej fazie cyklu, tutaj problemem może być dominacja estradiolu.

**Ta podopieczna wymaga konsultacji z ginekologiem, endokrynologiem.**

Siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) (K27)	291,0	µg/dL	95,8 — 511,7
Badanie wykonane metodą CLIA na analizatorze ALINITY I firmy Abbott			
Testosteron (O41)	↑ 0,78	ng/ml	0,14 — 0,53
Badanie wykonane metodą CLIA na analizatorze ALINITY I firmy Abbott			

**KOBIETA, LAT 19, HIRSUTYZM, TRĄDZIK POSPOLITY**

Nasza podopieczna, boryka się z hirsutyzmem oraz trądzikiem pospolitym. Jak zauważyłaś, poziom DHEAS jest prawidłowy, zaś poziom **testosteronu całkowitego jest podwyższony**.

Jak już doskonale wiesz, testosteron całkowity nie jest w pełni wiarygodny, tutaj należy **bezpośrednio lub pośrednio** (obliczając FAI) ocenić poziom **testosteronu wolnego**.

Wysoki testosteron całkowity jeszcze o niczym nie świadczy, potrzebujemy wyniki jego produktów końcowych, czyli **DHT oraz estradiolu**, dopiero wtedy możemy coś więcej powiedzieć.

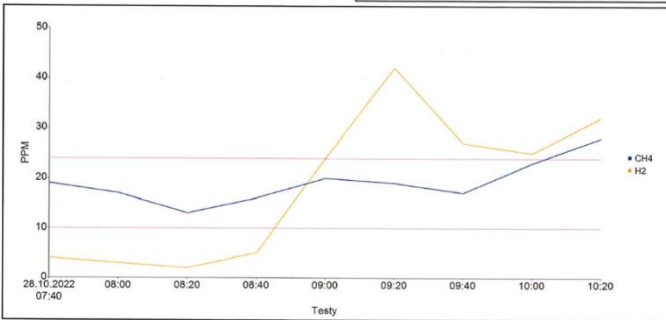
Warto zapytać o **długość oraz regularność cyklu**.

Niezwykle często przy hirsutyzmie mamy do czynienia z **insulinoopornością**, która często daje obraz **hiperandrogenizmu**, także warto ocenić poziom glukozy oraz insuliny na czczo.

**Warto zasugerować wizytę u ginekologa!**

	Data	H2	CH4
1	28.10.2022 07:40	4	19
2	28.10.2022 08:00	3	17
3	28.10.2022 08:20	2	13
4	28.10.2022 08:40	5	16
5	28.10.2022 09:00	24	20
6	28.10.2022 09:20	42	19
7	28.10.2022 09:40	27	17
8	28.10.2022 10:00	25	23
9	28.10.2022 10:20	32	28

Do 10 minut testu zarejestrowano wzrost stężenia wodoru w wydychanym powietrzu powyżej 20 ppm w odniesieniu do jego stężenia w próbce początkowej (4 ppm).  
 Wydalanie metanu podczas całego badania przekracza wartość progową (10 ppm) i maksymalnie wynosi 28 ppm.  
 Wnioski:  
 Wynik badania nieprawidłowy.  
 Odnotowane parametry wskazują na:  
 1. Obecność zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO)  
 2. Obecność jelitowego rozrostu drobnoustrojów produkujących metan (IMO).



Widzimy tutaj typowe **IMO** (znaczny przerost metanogenów od pierwszych minut badania) oraz niewielki przerost wodoru na poziomie jelita cienkiego oraz grubego.

IMO wymaga od Nas prawidłowego leczenia farmakologicznego oraz prawidłowej diety Low Fodmap, a także kontrolnego badania po kilku tygodniach leczenia.



ROKSANA ŚRODA

## Zakończenie

Skoro to czytasz, to znaczy, że dobrnęłaś do końca! Mam nadzieję, że ebook Ci się spodobał, że mogłaś zdobyć nową wiedzę, ale również ją uporządkować. Jeśli cokolwiek było dla Ciebie niezrozumiałe, to napisz do mnie, a postaram Ci się pomóc.

Jak sama doskonale wiesz, diagnostyka należy do tematów niezwykle zawiłych, nawet z pozoru nieistotny czynnik może zmieniać parametry wyników. Zanim spojrzysz na jakiegokolwiek wyniki, musisz znać wiek podopiecznego, zapytać o przygotowanie do badania, stosowane leki i suplementy. Czy kwercetyna i witamina C w suplementacji mogą modyfikować pewne parametry?

Pewnie, że tak! Dlatego zebranie tych informacji jest kluczem.

Diagnostyka wymaga od nas niezwykle wszechstronnej wiedzy, nie wystarczy się jej nauczyć na pamięć, wymaga ona zrozumienia. W licznych fragmentach ebooka powtarzałam wielokrotnie pewne powiązania, mechanizmy działania, a to wszystko po to, abyś to zrozumiała i zapamiętała.

Chciałabym, abyś po przeczytaniu ebooka, potrafiła odpowiedzieć bez zastanowienia, m.in. na te pytania?

- Jak wysoka insulina przekłada się na poziom testosteronu?
- Jak na prolaktynę oddziałuje estradiol?
- Jakie wyróżniamy słabe i mocne androgeny?
- Jak IGF-1 wpływa na poziom hormonu lutropowego (LH)?

- czym mogą świadczyć wysokie bazofile oraz eozynofile w morfologii?
- Jaka jest norma funkcjonalna dla insuliny?
- Jak na pracę tarczycy przekłada się poziom cynku oraz żelaza?
- Jak aktywność fizyczna wpływa na parametry morfologii?
- Jakie są klasyczne przeciwciała w przebiegu choroby Gravesa – Basedova?
- Jak zaburzenia pracy wątroby przekładają się na poziom estradiolu?
- Jak obliczyć ratio progesteron/estradiol?
- czym świadczy wysoka ceruplazmina?
- W jakich sytuacjach możemy mieć do czynienia z hiperprolaktynemią?
- Kiedy poziom SHBG wzrasta?
- Jak LH wpływa na poziom androgenów?

Jeśli na jakiegokolwiek z tych pytań nie potrafisz odpowiedzieć, to znak, że warto jeszcze wrócić do ebooka.

I do tego chciałam Cię zaprosić, powtarzanie sobie tego materiału, pozwoli na utrwalenie wiedzy i jej doskonalenie.

W aspekcie diagnostyki, kosmetolog wymaga wsparcia lekarza i dietetyka, przy jakichkolwiek odchyleniach, kieruj podopiecznego do specjalisty. Podkreślałam to masę razy, ale ilość chorób, których nie znamy jest ogromna, dlatego warto mieć wsparcie endokrynologa, ginekologa, internisty.

Jako kosmetolodzy, nie mamy prawa do stawiania diagnoz, to nie należy do naszych kompetencji. Wiele razy słyszałam o „diagnozach” kosmetologów i wiercie mi, że może to generować jedynie problemy.

Mamy być łącznikiem, edukatorem, osobą, która widzi zaburzenia, które łączy wszystkie fakty, ale wysyła podopiecznego dalej!

Pamiętaj, że każdy podopieczny wymaga w pełni indywidualnego, spersonalizowanego traktowania, dlatego staraj się nie zalecać odgórnej diagnostyki.

Do absolutnych podstaw diagnostycznych, moim zdaniem zaliczamy:

- morfologię z rozmazem,
- witaminę D,
- parametry tarczycowe.

Dopiero na podstawie jakichkolwiek odchyleń, warto pomyśleć o szerszej diagnostyce, np.:

- WYSOKA INSULINA – ANDROGENY, LH, FSH,
- NISKI, WYSOKI PROGESTERON – ESTRADIOL,
- WYSOKIE ANDROGENY – PROLAKTYNA, INSULINA, LH, FSH,
- NISKIE MCV, MCH, MCHC – ŻELAZO, FERRYTYNA, B12,
- WYSOKIE TSH – FT3, FT4, PRZECIWCIAŁA, PROLAKTYNA,
- WYSOKIE RDW – B12, KWAS FOLIOWY, ŻELAZO, FERRYTYNA,
- WYSOKI ANDROSTENDION – DHEA, DHT, ESTRADIOL, LH, FSH,

- WYSOKI CHOLESTEROL CAŁKOWITY – GLUKOZA I INSULINA NA CZCZO,
- WYSOKA FERRYTYNA – ŻELAZO, TIBC (DO WYLICZENIA WYSYCENIA TRANSFERYNY), MORFOLOGIA Z ROZMAZEM,
- WYSOKA HOMOCYSTEINA – B12, B6, KWAS FOLIOWY,
- NISKIE FT3, FT4 – CYNK, ŻELAZO, FERRYTYNA, MORFOLOGIA Z ROZMAZEM, TSH, PRZECIWCIAŁA PRZECIWTARCZYCOWE.

Oczywiście są to jedynie przykłady, diagnostykę uzupełniającą dobieramy po obszernym wywiadzie, uwzględniając masę czynników.

Jeśli masz pytania, to napisz do mnie, znajdziesz mnie na Instagramie (@cosmalogica).

Dziękuję Ci za zaufanie i zakup ebooka, pamiętaj wracaj do niego regularnie!

Ściskam

Kludia

# Bibliografia

## Tarczyca:

Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Dermatoendocrinol.* 2011 Jul;3(3):211-5. doi: 10.4161/derm.3.3.17027. Epub 2011 Jul 1. PMID: 22110782; PMCID: PMC3219173.

Puri N. A study on cutaneous manifestations of thyroid disease. *Indian J Dermatol.* 2012 May;57(3):247-8. doi: 10.4103/0019-5154.96227. PMID: 22707792; PMCID: PMC3371544.

Mancino, G., Miro, C., Di Cicco, E. i in. Działanie hormonów tarczycy na rozwój i homeostazę naskórka oraz jego implikacje w patofizjologii skóry. *J Endocrinol Invest* 44 , 1571–1579 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01492-2>

Mincer DL, Jialal I. Zapalenie tarczycy typu Hashimoto. [Zaktualizowano 21 czerwca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>

Silva TS, Faro GBA, Cortes MGB, Rego VRPA. Primary hypothyroidism with exuberant dermatological manifestations. *An Bras Dermatol.* 2020 Nov-Dec;95(6):721-723. doi: 10.1016/j.abd.2019.07.010. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32482552; PMCID: PMC7672398.

Yumnam D, Kansal NK, Kant R. Association of Psoriasis With Thyroid Disorders: A Hospital-Based, Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022 Mar 9;14(3):e22987. doi: 10.7759/cureus.22987. PMID: 35415048; PMCID: PMC8991584.

Antonini D, Sibilio A, Dentice M, Missero C. An Intimate Relationship between Thyroid Hormone and Skin: Regulation of Gene Expression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013 Aug 22;4:104. doi: 10.3389/fendo.2013.00104. PMID: 23986743; PMCID: PMC3749490.

Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Fizjologia, funkcja tarczycy. [Zaktualizowano 18 marca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>

D'Angelo G, Marseglia L, Manti S, Colavita L, Cuppari C, Impellizzeri P, Arena S, Arrigo T, Salpietro C, Gitto E. Atopy and autoimmune thyroid diseases: melatonin can be useful? *Ital J Pediatr*. 2016 Nov 4;42(1):95. doi: 10.1186/s13052-016-0305-0. PMID: 27814774; PMCID: PMC5096296.

Eapi S, Chowdhury R, Lawal OS, Mathur N, Malik BH. Etiological Association Between Psoriasis and Thyroid Diseases. *Cureus*. 2021 Jan 12;13(1):e12653. doi: 10.7759/cureus.12653. PMID: 33585138; PMCID: PMC7872875.

Akin Belli A, Alatas ET, Kara Polat A, Akbaba G. Assessment of thyroid disorders in patients with rosacea: a large case-control study. *An Bras Dermatol*. 2021 Sep-Oct;96(5):539-543. doi: 10.1016/j.abd.2021.02.004. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34275693; PMCID: PMC8441452.

Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao XH, Wu Y, Chen HD. The Prevalence of Thyroid Disorders in Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 15;9:803. doi: 10.3389/fendo.2018.00803. PMID: 30697190; PMCID: PMC6340922.

Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Jun;2(3):135-44. doi: 10.1177/2042018811408488. PMID: 23148179; PMCID: PMC3474632.

Nussey S, Whitehead S. *Endokrynologia: zintegrowane podejście*. Oksford: wydawcy naukowci BIOS; 2001. Rozdział 3, Tarczycza. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28/>

Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Fizjologia, hormon stymulujący tarczycę. [Zaktualizowano 8 maja 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>

Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):83-92. doi: 10.3121/cmr.2016.1309. Epub 2016 May 26. PMID: 27231117; PMCID: PMC5321289.

## **Żelazo:**



Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines (Basel)*. 2019 Aug 5;6(3):85. doi: 10.3390/medicines6030085. PMID: 31387234; PMCID: PMC6789448.

Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, Tissot JD. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother*. 2014 Jun;41(3):213-21. doi: 10.1159/000362888. Epub 2014 May 12. PMID: 25053935; PMCID: PMC4086762.

Daude S, Remen T, Chateau T, Danese S, Gastin I, Baumann C, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L. Comparative accuracy of ferritin, transferrin saturation and soluble transferrin receptor for the diagnosis of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(11):1087-1095. doi: 10.1111/apt.15739. Epub 2020 Apr 22. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Apr;53(8):962. PMID: 32323356.

Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Apr;11(4):241-50. PMID: 27099596; PMCID: PMC4836595.

Leyden JJ. Low serum iron levels and moderate anemia in severe nodulocystic acne. Reversal with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol*. 1985 Feb;121(2):214-5. PMID: 3156559.

Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Sen BB, Balta S, Cakar M, Demirkol S. Nutritional anemia in reproductive age women with postadolescent acne. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Sep;32(3):200-3. doi: 10.3109/15569527.2012.751393. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23351097.

El-Saaiee L, Abdel-Aal H, El-Mahdy H, Abdel-Aal AM. Serum copper, iron and zinc in cases of acne vulgaris. *J Med*. 1983;14(2):125-36. PMID: 6224877.

Nguyen M, Tadi P. Suplementacja żelaza. [Aktualizacja 4 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557376/>

Ponikowska M, Tupikowska M, Kasztura M, Jankowska EA, Szepietowski JC. Deranged iron status in psoriasis: the impact of low body mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Dec;6(4):358-64. doi: 10.1002/jcsm.12061. Epub 2015 Nov 15. PMID: 26673741; PMCID: PMC4670745.

Rashmi R, Yuti AM, Basavaraj KH. Enhanced ferritin/iron ratio in psoriasis. *Indian J Med Res.* 2012 May;135(5):662-5. PMID: 22771596; PMCID: PMC3401697.

Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikam R. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *Int J Med Sci.* 2015 May 5;12(5):387-96. doi: 10.7150/ijms.10608. PMID: 26005373; PMCID: PMC4441063.

Tisma VS, Poljak-Blazi M. Uloga oksidacijskog stresa i željeza u patofiziologiji rozaceje [The role of oxidative stress and iron in pathophysiology of rosacea]. *Lijec Vjesn.* 2011 Jul-Aug;133(7-8):288-91. Croatian. PMID: 22165198.

Wright JA, Richards T, Srai SK. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Front Pharmacol.* 2014 Jul 10;5:156. doi: 10.3389/fphar.2014.00156. PMID: 25071575; PMCID: PMC4091310.

Milstone LM, Hu RH, Dziura JD, Zhou J. Impact of epidermal desquamation on tissue stores of iron. *J Dermatol Sci.* 2012 Jul;67(1):9-14. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.003. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22575277; PMCID: PMC3374011.

Mangan D. Żelazo: niedoceniany czynnik starzenia. *Starzenie się* (Albany NY). 6 października 2021 r.;13(19):23407-23415. doi: 10.18632/starzenie.203612. Epub 2021 6 października. PMID: 34613935; PMCID: PMC8544343.

Barney J, Moosavi L. Żelazo. [Zaktualizowano 11 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542171/>

Warner MJ, Kamran MT. Niedokrwistość z niedoboru żelaza. [Zaktualizowano 8 sierpnia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>

Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014 Feb;19(2):164-74. PMID: 24778671; PMCID: PMC3999603.

McDowell LA, Kudaravalli P, Sticco KL. Przeciążenie żelazem. [Zaktualizowano 28 kwietnia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526131/>

Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18835072; PMCID: PMC2717717.

Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1634S-1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070560; PMCID: PMC5701723.

VanWagner LB, Green RM. Elevated serum ferritin. *JAMA.* 2014 Aug 20;312(7):743-4. doi: 10.1001/jama.2014.302. PMID: 25138336; PMCID: PMC4424930.

Faruqi A, Mukkamalla SKR. Zdolność wiązania żelaza. [Zaktualizowano 5 stycznia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559119/>

Raof IB, Abdalah ME. Quality assessment of unsaturated iron-binding protein capacity in Iraqi patients undergoing hemodialysis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Jul-Sep;12(3):246-251. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_12\_20. Epub 2020 Jul 18. PMID: 33100783; PMCID: PMC7574739.

Chen Y, Wan J, Xia H, Li Y, Xu Y, Lin H, Iftikhar H. Total iron binding capacity (TIBC) is a potential biomarker of left ventricular remodelling for patients with iron deficiency anaemia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Jan 8;20(1):4. doi: 10.1186/s12872-019-01320-3. PMID: 31914941; PMCID: PMC6947819.

Ogun AS, Adeyinka A. Biochemistry, Transferrin. [Zaktualizowano 16 listopada 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2022 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532928/>

Bartnikas TB. Known and potential roles of transferrin in iron biology. *Biometals.* 2012 Aug;25(4):677-86. doi: 10.1007/s10534-012-9520-3. PMID: 22294463; PMCID: PMC3595092.

Penkova M, Ivanova N. Serum Iron Metabolism Variables in Clinically Healthy Persons. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Feb 7;7(3):318-321. doi: 10.3889/oamjms.2019.083. PMID: 30833994; PMCID: PMC6390146.

### **Witamina D:**

Sizar O, Khare S, Goyal A i in. Niedobór witaminy D. [Zaktualizowano 19 lutego 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>

Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Witamina D. [Aktualizacja 3 marca 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>

Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021 Apr 20;11(4):255. doi: 10.3390/metabo11040255. PMID: 33924215; PMCID: PMC8074587.

### **Prolaktyna:**

Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1071-87. doi: 10.1038/jid.2008.348. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19110541.

Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):177-90. doi: 10.2174/1871528113666140522104422. PMID: 24853682; PMCID: PMC4082169.

Keen MA, Hassan I. Serum prolactin levels in psoriasis and its association with disease activity: a case-control study. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov;59(6):562-6. doi: 10.4103/0019-5154.143512. PMID: 25484384; PMCID: PMC4248491.

Thapa S, Bhusal K. Hiperprolaktynemia. [Zaktualizowano 25 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>

Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Fizjologia, Prolaktyna. [Zaktualizowano 25 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>

Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018 Feb;39(1):3-16. PMID: 30072818; PMCID: PMC6069739.

Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400. PMID: 24347930; PMCID: PMC3853872.

Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018 Dec 3;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083. PMID: 30627169; PMCID: PMC6304861.

Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ.* 2003 Sep 16;169(6):575-81. PMID: 12975226; PMCID: PMC191295.

Davoudi Z, Araghi F, Vahedi M, Mokhtari N, Gheisari M. Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An approach to the diagnosis and management. *Acta Biomed.* 2021 Nov 3;92(5):e2021291. doi: 10.23750/abm.v92i5.9866. PMID: 34738596; PMCID: PMC8689332.

Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016 Sep 2;9:241-8. doi: 10.2147/CCID.S114830. PMID: 27621661; PMCID: PMC5015761.

Mehta-Ambalal S. Clinical, Biochemical, and Hormonal Associations in Female Patients with Acne: A Study and Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 Oct;10(10):18-24. Epub 2017 Oct 1. PMID: 29344316; PMCID: PMC5749694.

Zhang R, Zhou L, Lv M, Yue N, Fei W, Wang L, Liu Z, Zhang J. The Relevant of Sex Hormone Levels and Acne Grades in Patients with Acne Vulgaris: A Cross-Sectional Study in Beijing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Oct 18;15:2211-2219. doi: 10.2147/CCID.S385376. PMID: 36281268; PMCID: PMC9587737.

Khatri G, Mahajan VK, Mehta KS, Sharma KK, Bhushan S, Chauhan PS. Serum prolactin levels in patients with psoriasis: Results of a pilot study. *Indian J Med Res.* 2017 Feb;145(2):250-252. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_814\_15. PMID: 28639603; PMCID: PMC5501059.

Tugrul Ayanoğlu B, Muştu Koryürek Ö, Yıldırım Başkara S. Serum prolactin levels in atopic dermatitis and the relationship with disease severity. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Oct 1;115(5):493-496. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.eng.493. PMID: 28895698.

El Tahlawi SM, El Eishi NH, Kahhal RK, Hegazy RA, El Hanafy GM, Abdel Hay RM, Shaker OG. Do Prolactin and its Receptor Play a Role in Alopecia Areata? *Indian J Dermatol.* 2018 May-Jun;63(3):241-245. doi: 10.4103/ijd.IJD\_590\_17. PMID: 29937561; PMCID: PMC5996625.

Bahar A, Akha O, Kashi Z, Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism. *Caspian J Intern Med.* 2011 Spring;2(2):229-33. PMID: 24024022; PMCID: PMC3766941.

Binita G, Suprava P, Mainak C, Koner BC, Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil.* 2009 Oct;10(3):207-12. PMID: 23926470; PMCID: PMC3719326.

### **LH i FSH:**

Nedresky D, Singh G. Fizjologia, hormon luteinizujący. [Zaktualizowano 26 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>

Kazmi SRH, Can AS. Niedobór hormonu luteinizującego. [Zaktualizowano 11 marca 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562219/>

Raju GA, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, Haripriya G, Govindarajan M, Patel NH, Patki AS. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Oct;6(4):227-34. doi: 10.4103/0974-1208.126285. PMID: 24672160; PMCID: PMC3963304.

Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch.* 2020 Aug;74(4):289-293. doi: 10.5455/medarch.2020.74.289-293. PMID: 33041447; PMCID: PMC7520057.

Malini NA, Roy GK. Influence of Insulin on LH, Testosterone and SHBG in various PCOS Categories based on the Mode of Secretion of LH in relation to FSH Levels. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021 Jul-Sep;17(3):313-318. doi: 10.4183/aeb.2021.313. PMID: 35342460; PMCID: PMC8919493.

Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:762615. doi: 10.1155/2013/762615. Epub 2013 Sep 2. PMID: 24073009; PMCID: PMC3773899.

Xia Q, Xie L, Wu Q, Cong J, Ma H, Li J, Cai W, Wu X. Elevated baseline LH/FSH ratio is associated with poor ovulatory response but better clinical pregnancy and live birth in Chinese women with PCOS after ovulation induction. *Heliyon.* 2023 Jan 18;9(1):e13024. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13024. PMID: 36711322; PMCID: PMC9876966.

Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Białymst.* 2003;48:131-4. PMID: 14737959.

Orłowski M, Sarao MS. Fizjologia, hormon folikulotropowy. [Zaktualizowano 8 maja 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępny z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535442/>

Oduwole OO, Huhtaniemi IT, Misrahi M. The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 25;22(23):12735. doi: 10.3390/ijms222312735. PMID: 34884539; PMCID: PMC8658012.

Haldar S, Agrawal H, Saha S, Straughn AR, Roy P, Kakar SS. Overview of follicle stimulating hormone and its receptors in reproduction and in stem cells and cancer stem cells. *Int J Biol Sci.* 2022 Jan 1;18(2):675-692. doi: 10.7150/ijbs.63721. PMID: 35002517; PMCID: PMC8741861.

Casarini L, Crépieux P. Molecular Mechanisms of Action of FSH. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 14;10:305. doi: 10.3389/fendo.2019.00305. PMID: 31139153; PMCID: PMC6527893.

Aljefri YE, Alahmadi RA, Alajmi RS, Alkhamisi TA, Maaddawi HA, Alraddadi AA, Alamri AM. Cutaneous Manifestations and Hormonal Changes Among Polycystic Ovary Syndrome Patients at a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2021 Dec 22;13(12):e20593. doi: 10.7759/cureus.20593. PMID: 35103169; PMCID: PMC8777386.

Aydin BK, Stenlid R, Ciba I, Cerenius SY, Dahlbom M, Bergsten P, Nergårdh R, Forslund A. High levels of FSH before puberty are associated with increased risk of metabolic syndrome during pubertal transition. *Pediatr Obes*. 2022 Aug;17(8):e12906. doi: 10.1111/ijpo.12906. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226970; PMCID: PMC9541214.

Kumar P, Sait SF. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci*. 2011 Jan;4(1):2-7. doi: 10.4103/0974-1208.82351. PMID: 21772731; PMCID: PMC3136063.

Holesh JE, Bass AN, Pan M. Fizjologia, Owulacja. [Zaktualizowano 8 maja 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>

Kazmi SRH, Can AS. Luteinizing Hormone Deficiency. 2023 Mar 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32965890.

Wan YT, Liu S, Zhao SK, Luo YY, Lv YS, Qu DN, Liu MH, Li Y. Effect of luteinizing hormone concentration on transcriptome and subcellular organelle phenotype of ovarian granulosa cells. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Apr;38(4):809-824. doi: 10.1007/s10815-021-02066-8. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33447950; PMCID: PMC8079511.

Fortin J, Boehm U, Deng CX, Treier M, Bernard DJ. Follicle-stimulating hormone synthesis and fertility depend on SMAD4 and FOXL2. *FASEB J*. 2014 Aug;28(8):3396-410. doi: 10.1096/fj.14-249532. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24739304; PMCID: PMC4101660.



Bhartiya D, Patel H. An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *J Ovarian Res.* 2021 Oct 30;14(1):144. doi: 10.1186/s13048-021-00880-3. PMID: 34717708; PMCID: PMC8557046.

### **Androgeny:**

Haag M, Hamann T, Kulle AE, Riepe FG, Blatt T, Wenck H, Holterhus PM, Peirano RI. Age and skin site related differences in steroid metabolism in male skin point to a key role of sebocytes in cutaneous hormone metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jan 1;4(1):58-64. doi: 10.4161/derm.19201. PMID: 22870354; PMCID: PMC3408994.

El-Alfy M, Deloche C, Azzi L, Bernard BA, Bernerd F, Coutet J, Chaussade V, Martel C, Leclaire J, Labrie F. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? *Br J Dermatol.* 2010 Nov;163(5):968-76. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09972.x. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2011 Jul;165(1):228. PMID: 20698844.

Palatsi R, Reinilä M, Kivinen S. Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(3):225-30. PMID: 2426899.

Schmidt JB, Spona J. The levels of androgen in serum in female acne patients. *Endocrinol Exp.* 1985 Mar;19(1):17-23. PMID: 3157562.

da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology.* 2013;226(2):167-71. doi: 10.1159/000347196. Epub 2013 May 16. PMID: 23689531.

Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Dec;2(12):16-22. PMID: 20725580; PMCID: PMC2923944.

Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. *Cells.* 2021 Jun 9;10(6):1439. doi: 10.3390/cells10061439. PMID: 34207527; PMCID: PMC8228950.

Hoover E, Aslam S, Krishnamurthy K. Fizjologia, gruczoły łojowe. [Zaktualizowano 10 października 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499819/>

Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011 Jan;3(1):41-9. doi: 10.4161/derm.3.1.13900. PMID: 21519409; PMCID: PMC3051853.

Szöllősi AG, Oláh A, Bíró T, Tóth BI. Recent advances in the endocrinology of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol.* 2018 Jan 23;9(1):e1361576. doi: 10.1080/19381980.2017.1361576. PMID: 29484098; PMCID: PMC5821152.

Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012 Sep;304(7):499-510. doi: 10.1007/s00403-012-1265-x. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22829074; PMCID: PMC3763909.

Iftikhar U, Choudhry N. Serum levels of androgens in acne & their role in acne severity. *Pak J Med Sci.* 2019 Jan-Feb;35(1):146-150. doi: 10.12669/pjms.35.1.131. PMID: 30881413; PMCID: PMC6408631.

Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol.* 2014 Mar;59(2):107-15. doi: 10.4103/0019-5154.127667. PMID: 24700926; PMCID: PMC3969667.

Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016 Sep 2;9:241-8. doi: 10.2147/CCID.S114830. PMID: 27621661; PMCID: PMC5015761.

Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 6;6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003. Erratum in: *J Endocr Soc.* 2023 Jan 24;7(3):bvad006. PMID: 35155970; PMCID: PMC8826298.

Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MADD. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019 Jan-Feb;94(1):62-75. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198203. Erratum in: *An Bras Dermatol*. 2019 Mar-Apr;94(2):255. Machado MCR [corrected to Rivitti-Machado MC]. PMID: 30726466; PMCID: PMC6360964.

Bernard P, Scior T, Do QT. Modulating testosterone pathway: a new strategy to tackle male skin aging? *Clin Interv Aging*. 2012;7:351-61. doi: 10.2147/CIA.S34034. Epub 2012 Sep 13. PMID: 23049247; PMCID: PMC3459575.

Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermatoendocrinol*. 2009 Sep;1(5):250-2. doi: 10.4161/derm.1.5.9499. PMID: 20808511; PMCID: PMC2836429.

Shi H, Lo TH, Ma D, Condor B, Lesmana B, Parungao RJ, Tsai KH, Kim S, Chen HT, Silveira PA, Li Z, Cooper MS, Simanainen U, Handelsman DJ, Maitz PK, Wang Y. Dihydrotestosterone (DHT) Enhances Wound Healing of Major Burn Injury by Accelerating Resolution of Inflammation in Mice. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 28;21(17):6231. doi: 10.3390/ijms21176231. PMID: 32872240; PMCID: PMC7504698.

Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocr Rev*. 2017 Jun 1;38(3):220-254. doi: 10.1210/er.2016-1067. PMID: 28472278; PMCID: PMC6459338.

Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Sep;137:107-23. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.006. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23435015; PMCID: PMC3674137.

Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin -- from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004;13 Suppl 4:5-10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2004.00255.x. PMID: 15507105.

Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1497-1506. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.062. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30312644.

Del Rosso JQ, Kircik LH, Stein Gold L, Thiboutot D. Androgens, Androgen Receptors, and the Skin: From the Laboratory to the Clinic With Emphasis on Clinical and Therapeutic Implications. *J Drugs Dermatol*. 2020 Mar 1;19(3):30-35. PMID: 32550699.

Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012 Sep;304(7):499-510. doi: 10.1007/s00403-012-1265-x. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22829074; PMCID: PMC3763909.

Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 9;12(8):1922. doi: 10.3390/diagnostics12081922. PMID: 36010272; PMCID: PMC9406611.

**IGF-1:**

Sadagurski M, Yakar S, Weingarten G, Holzenberger M, Rhodes CJ, Breitkreutz D, Leroith D, Wertheimer E. Insulin-like growth factor 1 receptor signaling regulates skin development and inhibits skin keratinocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. 2006 Apr;26(7):2675-87. doi: 10.1128/MCB.26.7.2675-2687.2006. PMID: 16537911; PMCID: PMC1430337.

**Enzym DAO:**

Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019 May 24;28(6):1779-1784. doi: 10.1007/s10068-019-00627-3. PMID: 31807350; PMCID: PMC6859183.

De Benedetto A, Yoshida T, Fridy S, Park JE, Kuo IH, Beck LA. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? *J Clin Med*. 2015 Apr 21;4(4):741-55. doi: 10.3390/jcm4040741. PMID: 26239353; PMCID: PMC4470164.

Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, Asperti C, Russo M, Della-Torre E, Breda D, Burastero SE, Dagna L, Yacoub MR. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Apr 5;14(7):1513. doi: 10.3390/nu14071513. PMID: 35406126; PMCID: PMC9003468.

Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020 Aug 14;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181. PMID: 32824107; PMCID: PMC7463562.

Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Soler-Singla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem*. 2018 Feb;74(1):93-99. doi: 10.1007/s13105-017-0571-3. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28624934.

Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, Gruber F, Eckhart L, Werfel T, Gutzmer R, Elias PM, Tschachler E. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*. 2013 Jan;68(1):37-47. doi: 10.1111/all.12051. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23157658; PMCID: PMC3555427.

Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021 Apr 12;13(4):1262. doi: 10.3390/nu13041262. PMID: 33921522; PMCID: PMC8069563.

Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Intestinal Dysbiosis in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients*. 2022 Apr 23;14(9):1774. doi: 10.3390/nu14091774. PMID: 35565742; PMCID: PMC9102523.

Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021 Apr 12;13(4):1262. doi: 10.3390/nu13041262. PMID: 33921522; PMCID: PMC8069563.

Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2228. doi: 10.3390/nu13072228. PMID: 34209583; PMCID: PMC8308327.

Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy*. 2011 Feb 22;2011:353045. doi: 10.5402/2011/353045. PMID: 23724226; PMCID: PMC3658496.

**Test wodorowo – metanowy:**

Erdrich S, Tan ECK, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. Hydrogen-methane breath testing results influenced by oral hygiene. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):26. doi: 10.1038/s41598-020-79554-x. PMID: 33420116; PMCID: PMC7794545.

Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558.

Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2014 Oct;29(4):398-405. doi: 10.1007/s12291-014-0426-4. Epub 2014 Mar 21. PMID: 25298621; PMCID: PMC4175689.

De Geyter C, Van de Maele K, Hauser B, Vandenplas Y. Hydrogen and Methane Breath Test in the Diagnosis of Lactose Intolerance. *Nutrients*. 2021 Sep 18;13(9):3261. doi: 10.3390/nu13093261. PMID: 34579138; PMCID: PMC8472045.

Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jul;17(3):312-7. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21860825; PMCID: PMC3155069.

Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558.

### **Homocysteina:**

Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/>

Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)*. 2017 Dec 22;14:78. doi: 10.1186/s12986-017-0233-z. PMID: 29299040; PMCID: PMC5741875.

Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 20;21(4):1421. doi: 10.3390/ijms21041421. PMID: 32093165; PMCID: PMC7073042.

Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med*. 2009;60:39-54. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.123308. PMID: 18729731; PMCID: PMC2716415.

Pizzorno J. Homocysteine: Friend or Foe? *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Aug;13(4):8-14. PMID: 26770102; PMCID: PMC4566450.

Kamburoğlu HO, Uzun H, Bitik O, Ersoy US, Öcal E, Çalş M, Sönmez E, Şafak T, Pnar A, Atilla P. The effects of hyperhomocysteinemia on the microcirculation of skin flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Sep;128(3):124e-130e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318221db4d. PMID: 21865985.

Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2014 Nov;41(11):986-91. doi: 10.1111/1346-8138.12642. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25293445.

Shaker OG, El-Tahlawi SM. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):720-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08712.x. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18616781.

Wang WM, Jin HZ. Homocysteine: A Potential Common Route for Cardiovascular Risk and DNA Methylation in Psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Aug 20;130(16):1980-1986. doi: 10.4103/0366-6999.211895. PMID: 28776552; PMCID: PMC5555134.

Namazi MR, Feily A. Homocysteine may accelerate skin aging: a new chapter in the biology of skin senescence? *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1175-8. doi: 10.1016/j.jaad.2010.04.022. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1242. PMID: 21571175.

Hasibuan DRU, Putra IB, Jusuf NK. Correlation between Serum Homocysteine and Vitiligo Area Scoring Index. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Jun 11;5(3):332-334. doi: 10.3889/oamjms.2017.066. PMID: 28698752; PMCID: PMC5503732.

Tsai TY, Kuo CY, Huang YC. Serum homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with vitiligo and their potential roles as disease activity biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):646-654.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.029. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30165163.

Chung BY, Kim HO, Park CW, Yang NG, Kim JY, Eun YS, Chung EH, Lee SY, Park YL, Lee SH, Heo NH, Shin MJ, Kim JE. Relationships of Serum Homocysteine, Vitamin B<sub>12</sub>, and Folic Acid Levels with Papulopustular Rosacea Severity: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2022 Jul 4;2022:5479626. doi: 10.1155/2022/5479626. PMID: 35832851; PMCID: PMC9273444.

Aponte JL, Chiano MN, Yerges-Armstrong LM, Hinds DA, Tian C, Gupta A, Guo C, Fraser DJ, Freudenberg JM, Rajpal DK, Ehm MG, Waterworth DM. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Hum Mol Genet*. 2018 Aug 1;27(15):2762-2772. doi: 10.1093/hmg/ddy184. PMID: 29771307; PMCID: PMC6822543.

Yousefi M, Namazi MR, Rahimi H, Younespour S, Ehsani AH, Shakoei S. Evaluation of Serum Homocysteine, High-Sensitivity CRP, and RBC Folate in Patients with Alopecia Areata. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov;59(6):630. doi: 10.4103/0019-5154.143567. PMID: 25484412; PMCID: PMC4248520.

Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. *Biosci Rep*. 2019 Nov 29;39(11):BSR20190867. doi: 10.1042/BSR20190867. PMID: 31670376; PMCID: PMC6879356.

### **Witamina B12:**

Ankar A, Kumar A. Niedobór witaminy B12. [Zaktualizowano 22 października 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>

Fuchs HE, O'Connell K, Du M, Navarro SL, Brasky TM, Kantor ED. Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation and Vitamin B<sub>12</sub> Blood Serum Levels: Evaluation of Effect Modification by Gender and Smoking Status. *Nutr Cancer*. 2022;74(7):2373-2383. doi: 10.1080/01635581.2021.2007271. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34817305; PMCID: PMC9761981.



Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem.* 2003 Nov;36(8):585-90. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004. PMID: 14636871.

Kang D, Shi B, Erfe MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2015 Jun 24;7(293):293ra103. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2009. PMID: 26109103; PMCID: PMC6049814.

Kannan R, Ng MJ. Cutaneous lesions and vitamin B12 deficiency: an often-forgotten link. *Can Fam Physician.* 2008 Apr;54(4):529-32. PMID: 18413300; PMCID: PMC2294086.

Gökalp H, Bulur I, Gürer M. Decreased vitamin B12 and folic Acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: a controlled study. *Indian J Dermatol.* 2014 Nov;59(6):630. doi: 10.4103/0019-5154.143533. PMID: 25484410; PMCID: PMC4248518.

Jarquín Campos A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, Stanga Z, Risch M. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B12, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B12 Deficiency in a Large, Mixed Patient Population. *Dis Markers.* 2020 Feb 7;2020:7468506. doi: 10.1155/2020/7468506. PMID: 32089757; PMCID: PMC7017578.

Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul;94(1):359S-365S. doi: 10.3945/ajcn.111.013458. Epub 2011 May 18. PMID: 21593496; PMCID: PMC3127504.

Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective . *Clin Med (Lond).* 2015 Apr;15(2):145-50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145. PMID: 25824066; PMCID: PMC4953733.

Berg RL, Shaw GR. Laboratory evaluation for vitamin B12 deficiency: the case for cascade testing. *Clin Med Res.* 2013 Feb;11(1):7-15. doi: 10.3121/cmr.2012.1112. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23262189; PMCID: PMC3573090.

Riphagen IJ, Minović I, Groothof D, Post A, Eggersdorfer ML, Kootstra-Ros JE, de Borst MH, Navis G, Muskiet FAJ, Kema IP, Heiner-Fokkema MR, Bakker SJL. Methylmalonic acid, vitamin B12, renal function, and risk of all-cause mortality in the general population: results from the prospective

Lifelines-MINUTHE study. BMC Med. 2020 Dec 10;18(1):380. doi: 10.1186/s12916-020-01853-x. PMID: 33298054; PMCID: PMC7726887.

Vashi P, Edwin P, Popiel B, Lammersfeld C, Gupta D. Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B-12 Deficiency in Cancer. PLoS One. 2016 Jan 25;11(1):e0147843. doi: 10.1371/journal.pone.0147843. PMID: 26807790; PMCID: PMC4725715.

### **Kortyzol:**

Thau L, Gandhi J, Sharma S. Fizjologia, Kortyzol. [Zaktualizowano 29 sierpnia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>

Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. BMB Rep. 2015 Apr;48(4):209-16. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.275. PMID: 25560699; PMCID: PMC4436856.

Agata Juszcak, Ashley Grossman. Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia. Endokrynologia Polska Tom/Volume 65; Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I/2014 ISSN 0423–104X.

Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Choroba Addisona. [Zaktualizowano 7 sierpnia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>

Paweł Jonczyk. Symptomatologia zespołu Cushinga. Endokrynologia pediatria, Vol. 13/2014 Nr 1(46).

Cay M, Ucar C, Senol D, Cevirgen F, Ozbag D, Altay Z, Yildiz S. Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. North Clin Istanbul. 2018 May 29;5(4):295-301. doi: 10.14744/nci.2017.42103. PMID: 30859159; PMCID: PMC6371989.

Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):177-90. doi: 10.2174/1871528113666140522104422. PMID: 24853682; PMCID: PMC4082169.

Choe SJ, Kim D, Kim EJ, Ahn JS, Choi EJ, Son ED, Lee TR, Choi EH. Psychological Stress Deteriorates Skin Barrier Function by Activating 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 and the HPA Axis. *Sci Rep*. 2018 Apr 20;8(1):6334. doi: 10.1038/s41598-018-24653-z. PMID: 29679067; PMCID: PMC5910426.

Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BW. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4959-64. doi: 10.1210/jc.2010-0192. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739384; PMCID: PMC2968721.

El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem*. 2017 May;54(3):308-322. doi: 10.1177/0004563216687335. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28068807.

Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;27(6):795-801. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.008. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24275191.

Raff H, Auchus RJ, Findling JW, Nieman LK. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):395-7. doi: 10.1210/jc.2014-3766. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25423573; PMCID: PMC4318888.

De Tollenaere M, Meunier M, Scandolera A, Sandre J, Lambert C, Chapuis E, Auriol D, Reynaud R. Well-aging: A new strategy for skin homeostasis under multi-stressed conditions. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Feb;19(2):444-455. doi: 10.1111/jocd.13047. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31232507; PMCID: PMC7003805.

Slominski AT, Brożyna AA, Tuckey RC. Cutaneous Glucocorticoidogenesis and Cortisol Signaling Are Defective in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug;137(8):1609-1611. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.004. PMID: 28735612; PMCID: PMC5560585.

**Glutation:**

Pérez LM, Hooshmand B, Mangialasche F, Mecocci P, Smith AD, Refsum H, Inzitari M, Fratiglioni L, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A. Glutathione Serum Levels and Rate of Multimorbidity Development in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 May 22;75(6):1089-1094. doi: 10.1093/gerona/glz101. PMID: 31086967; PMCID: PMC7243585.

Hakuna L, Doughan B, Escobedo JO, Strongin RM. A simple assay for glutathione in whole blood. *Analyst*. 2015 May 21;140(10):3339-42. doi: 10.1039/c5an00345h. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25913023; PMCID: PMC4449837.

Iskusnykh IY, Zakharova AA, Pathak D. Glutathione in Brain Disorders and Aging. *Molecules*. 2022 Jan 5;27(1):324. doi: 10.3390/molecules27010324. PMID: 35011559; PMCID: PMC8746815.

Lang CA, Naryshkin S, Schneider DL, Mills BJ, Lindeman RD. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J Lab Clin Med*. 1992 Nov;120(5):720-5. PMID: 1431500.

Pérez LM, Hooshmand B, Mangialasche F, Mecocci P, Smith AD, Refsum H, Inzitari M, Fratiglioni L, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A. Glutathione Serum Levels and Rate of Multimorbidity Development in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 May 22;75(6):1089-1094. doi: 10.1093/gerona/glz101. PMID: 31086967; PMCID: PMC7243585.

Ikeno H, Tochio T, Tanaka H, Nakata S. Decrease in glutathione may be involved in pathogenesis of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2011 Sep;10(3):240-4. doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00570.x. PMID: 21896138.

**Wątroba:**

Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Fizjologia, Bilirubina. [Zaktualizowano 12 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>

Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Fizjologia, Bilirubina. [Zaktualizowano 12 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>

Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 14;19(38):6398-407. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398. PMID: 24151358; PMCID: PMC3801310.

Joseph A, Samant H. Żółtaczka. [Zaktualizowano 12 lutego 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/>

Tripathi N, Jialal I. Conjugated Hyperbilirubinemia. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562172/>

Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31747203.

Hoilat GJ, John S. Bilirubinuria. [Zaktualizowano 14 sierpnia 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557439/>

Moriles KE, Azer SA. Alanine Amino Transferase. [Updated 2022 Dec 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/>

Huang XJ, Choi YK, Im HS, Yarimaga O, Yoon E, Kim HS. Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors (Basel)*. 2006 Jul 31;6(7):756–82. PMCID: PMC3894536.

Vroon DH, Israili Z. Aminotransferazy. W: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, redaktorzy. *Metody kliniczne: historia, badania fizykalne i laboratoryjne*. 3. edycja. Boston: Butterworths; 1990. Rozdział 99. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425/>

Lala V, Zubair M, Minter DA. Testy funkcji wątroby. [Zaktualizowano 5 października 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>

Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, Stoico V, Lippi G, Targher G, Bonora E. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(43):e4821. doi: 10.1097/MD.0000000000004821. PMID: 27787357; PMCID: PMC5089086.

Pona A, Cardenas-de la Garza JA, Haidari W, Cline A, Feldman SR, Taylor SL. Abnormal liver function tests in acne patients receiving isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2021 Jun;32(4):469-472. doi: 10.1080/09546634.2019.1662882. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498706.

Alajaji A, Alrawaf FA, Alosayli SI, Alqifari HN, Alhabdan BM, Alnasser MA. Laboratory Abnormalities in Acne Patients Treated With Oral Isotretinoin: A Retrospective Epidemiological Study. *Cureus*. 2021 Oct 25;13(10):e19031. doi: 10.7759/cureus.19031. PMID: 34853752; PMCID: PMC8608037.

Boudou P, Chivot M, Vexiau P, Soliman H, Villette JM, Julien R, Belanger A, Fiet J. Evidence for decreased androgen 5 alpha-reduction in skin and liver of men with severe acne after 13-cis-retinoic acid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May;78(5):1064-9. doi: 10.1210/jcem.78.5.8175961. PMID: 8175961.

Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2011 Dec;1(3):177-84. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60235-1. Epub 2012 Jan 2. PMID: 25755383; PMCID: PMC3940632.

Sayal SK, DAS AL, Chattwal PK. STUDY OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CHRONIC LIVER DISORDERS. *Med J Armed Forces India*. 1997 Oct;53(4):263-266. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30750-5. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28769508; PMCID: PMC5531134.

Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227-256. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_12. PMID: 29224098; PMCID: PMC5763482.

Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogens and female liver health. *Steroids*. 2018 May;133:38-43. doi: 10.1016/j.steroids.2017.10.015. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29100781.

Ezhilarasan D. Critical role of estrogen in the progression of chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020 Oct;19(5):429-434. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.03.011. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32299655.

Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, Rosetti S, Sabatino J, Segato S, Trimarchi F, Bartalena L, Tanda ML. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jul;43(7):885-899. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166702.

Yorke E. Hyperthyroidism and Liver Dysfunction: A Review of a Common Comorbidity. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2022 Feb 7;15:11795514221074672. doi: 10.1177/11795514221074672. PMID: 35153522; PMCID: PMC8829710.

LiverTox: Informacje kliniczne i badawcze dotyczące uszkodzenia wątroby wywołanego lekami [Internet]. Bethesda (MD): Narodowy Instytut Cukrzycy i Chorób Trawiennych i Nerek; 2012-. tetracyklina. [Zaktualizowano 10 czerwca 2017 r.]. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547920/>

LiverTox: Informacje kliniczne i badawcze dotyczące uszkodzenia wątroby wywołanego lekami [Internet]. Bethesda (MD): Narodowy Instytut Cukrzycy i Chorób Trawiennych i Nerek; 2012-. izotretynoina. [Aktualizacja 10 listopada 2020 r.]. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547857/>

Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis.* 2014 Nov;94(5):234-8. PMID: 25474452.

### **Lipidogram:**

InformedHealth.org [Internet]. Kolonia, Niemcy: Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG); 2006-. Wysoki cholesterol: przegląd. 14 sierpnia 2013 r. [Aktualizacja 7 września 2017 r.]. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279318/>

Huff T, Boyd B, Jialal I. Fizjologia, cholesterol. [Zaktualizowano 6 marca 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470561/>

Lee Y, Siddiqui WJ. Poziomy cholesterolu. [Zaktualizowano 25 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>

Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemia, lipoproteiny o dużej gęstości. [Zaktualizowano 26 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>

### **Insulina:**

Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005 May;26(2):19-39. PMID: 16278749; PMCID: PMC1204764.

Thota S, Akbar A. Insulina. [Zaktualizowano 12 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>

Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Fizjologia, Metabolizm glukozy. [Zaktualizowano 25 lipca 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>

Vargas E, Joy NV, Carrillo Sepulveda MA. Biochemia, efekty metaboliczne insuliny. [Zaktualizowano 26 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525983/>

Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Int J Mol Sci. 2021 Jun 15;22(12):6403. doi: 10.3390/ijms22126403. PMID: 34203830; PMCID: PMC8232639.

Freeman AM, Pennings N. Insulinooporność. [Zaktualizowano 20 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

Hantzidiamantis PJ, Lappin SL. Fizjologia, glukoza. [Zaktualizowano 19 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545201/>



Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Aug;32(4):281-5. doi: 10.5114/pdia.2015.53047. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26366152; PMCID: PMC4565837.

Sadowska-Przytocka A, Gruszczyńska M, Ostałowska A, Antosik P, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z, Łącka K. Insulin resistance in the course of acne - literature review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Apr;39(2):231-238. doi: 10.5114/ada.2021.107101. Epub 2021 Jun 18. PMID: 35645675; PMCID: PMC9131965.

Singh M, Shri D. Insulin resistance in moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2022 Mar-Apr;67(2):205. doi: 10.4103/ijd.ijd\_396\_21. PMID: 36092205; PMCID: PMC9455095.

González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Mar;7(1):37-51. doi: 10.1007/s13555-016-0160-3. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27921251; PMCID: PMC5336429.

Labib A, Rosen J, Yosipovitch G. Manifestacje skórne cukrzycy. [Zaktualizowano 21 kwietnia 2022 r.]. W: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR i in., redaktorzy. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481900/>

Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):661-7. doi: 10.2165/00128071-200304100-00001. PMID: 14507228.

### **Cynk:**

Barman N, Salwa M, Ghosh D, Rahman MW, Uddin MN, Haque MA. Reference Value for Serum Zinc Level of Adult Population in Bangladesh. *EJIFCC*. 2020 Jun 2;31(2):117-124. PMID: 32549879; PMCID: PMC7294812.

Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency. [Updated 2022 Nov 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>

Buxaderas SC, Farré-Rovira R. Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age. *Rev Esp Fisiol*. 1985 Dec;41(4):463-70. PMID: 4095368.

Qu X, Yang H, Yu Z, Jia B, Qiao H, Zheng Y, Dai K. Serum zinc levels and multiple health outcomes: Implications for zinc-based biomaterials. *Bioact Mater.* 2020 Mar 31;5(2):410-422. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.03.006. PMID: 32258830; PMCID: PMC7114479.

Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients.* 2018 Feb 11;10(2):199. doi: 10.3390/nu10020199. PMID: 29439479; PMCID: PMC5852775.

Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:709152. doi: 10.1155/2014/709152. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25120566; PMCID: PMC4120804.

Dhaliwal S, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Chambers CJ, Sivamani RK. Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Feb;21(1):21-39. doi: 10.1007/s40257-019-00484-0. PMID: 31745908.

Al-Khafaji Z, Brito S, Bin BH. Zinc and Zinc Transporters in Dermatology. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 18;23(24):16165. doi: 10.3390/ijms232416165. PMID: 36555806; PMCID: PMC9785331.

Baltaci AK, Mogulkoc R, Baltaci SB. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci.* 2019 Jan;32(1):231-239. PMID: 30772815.

Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients.* 2020 Aug 16;12(8):2464. doi: 10.3390/nu12082464. PMID: 32824334; PMCID: PMC7468694.

Morfologia:

Nah EH, Kim S, Cho S, Cho HI. Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea. *Ann Lab Med.* 2018 Nov;38(6):503-511. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.503. PMID: 30027692; PMCID: PMC6056383.4

Dean L. Grupy krwi i antygeny krwinek czerwonych [Internet]. Bethesda (MD): Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej (USA); 2005. Rozdział 1, Krew i zawarte w niej komórki. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/>

Ahmed MM, Ghauri SK, Javaeed A, Rafique N, Hussain W, Khan N. Trends of utilization of Complete Blood Count parameters for patient management among doctors in Azad Kashmir. *Pak J Med Sci.* 2020 Jul-Aug;36(5):999-1004. doi: 10.12669/pjms.36.5.1885. PMID: 32704278; PMCID: PMC7372683.

Allan GM, Young J. Complete blood count for screening? *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):772. PMID: 29025804; PMCID: PMC5638475.

Krajowe Centrum Wytycznych (Wielka Brytania). Testy przedoperacyjne (aktualizacja): Rutynowe testy przedoperacyjne przed planowaną operacją. Londyn: Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (NICE); 2016 kwiecień (Wytyczne NICE, nr 45.) 11, Pełne badanie morfologii krwi. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367882/>

Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, Ciaccio AM, Lo Sasso B, Ciaccio M. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 12;11(10):1881. doi: 10.3390/diagnostics11101881. PMID: 34679578; PMCID: PMC8534992.

Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jul;80(7):923-36. doi: 10.4065/80.7.923. PMID: 16007898; PMCID: PMC7127472.

Omuse G, Maina D, Mwangi J, Wambua C, Radia K, Kanyua A, Kagotho E, Hoffman M, Ojwang P, Premji Z, Ichihara K, Erasmus R. Complete blood count reference intervals from a healthy adult urban population in Kenya. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198444. doi: 10.1371/journal.pone.0198444. PMID: 29879171; PMCID: PMC5991659.

Barbalato L, Pillarisetty LS. Histologia, krwinki czerwone. [Zaktualizowano 14 listopada 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539702/>

Taraconat P, Gineys JP, Isebe D, Nicoud F, Mendez S. Red blood cell rheology during a complete blood count: A proof of concept. *PLoS One*. 2023 Jan 27;18(1):e0280952. doi: 10.1371/journal.pone.0280952. PMID: 36706122; PMCID: PMC9882912.

Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*. 2020;94:345-382. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7\_14. PMID: 32189307; PMCID: PMC7370311.

Farid Y, Bowman NS, Lecat P. Biochemistry, Hemoglobina Synthesis. [Zaktualizowano 8 maja 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536912/>

Billett HH. Hemoglobina i hematokryt. W: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, redaktorzy. Metody kliniczne: historia, badania fizykalne i laboratoryjne. 3. edycja. Boston: Butterworths; 1990. Rozdział 151. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>

Mondal H, Lotfollahzadeh S. Hematokryt. [Zaktualizowano 2 stycznia 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542276/>

Zhang Z, Gao S, Dong M, Luo J, Xu C, Wen W, Huang Y, Wu Y, Zhou J, Yuan Z. Relationship between Red Blood Cell Indices (MCV, MCH, and MCHC) and Major Adverse Cardiovascular Events in Anemic and Nonanemic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2022 Nov 3;2022:2193343. doi: 10.1155/2022/2193343. PMID: 36393972; PMCID: PMC9649320.

Kauffmann T, Evans DS. Makrocytoza. [Zaktualizowano 26 września 2022 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560908/>

Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histologia, retikulocyty. [Zaktualizowano 13 lutego 2023 r.]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls; 2023 styczeń-. Dostępne z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542172/>