

STRESZCZENIA

28.

KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII I CHOROÓB METABOLICZNYCH

20-22 kwietnia 2023 roku | Kraków

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

KRAKÓW

2023



29.

KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII i CHOROÓB METABOLICZNYCH

TORUŃ, 7-9 *grudnia* 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

prof. dr hab. n. med. **Beata Kos-Kudła**

prof. dr hab. n. med. **Alicja Hubalewska-Dydejczyk**

prof. dr hab. n. med. **Marek Ruchała**



Spotkanie
MIKOŁAJ-KOPIERNIKowe

SPIS TREŚCI

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Adamek Rola patomorfologa w Specjalistycznym Zespole Przynadkowym w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w akromegalii i chorobie Cushinga – w kontekście najnowszej klasyfikacji guzów przysadki WHO 2022	4
Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiwicz Na czym polega nowoczesne leczenie cukrzycy typu 1?	7
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Bik Fakty i mity o insulinooporności	9
Dr hab. n. med. Aleksandra Gilis-Januszevska, Prof. UJ Choroba Cushinga - indywidualizacja leczenia w zależności od aktywności choroby i współistniejących powikłań. Krótka prezentacja przypadku	10
Prof. dr hab. n. med. Monika Karczevska-Kupczewska Zaburzenia poznawcze – nieoczywiste powikłanie cukrzycy – aspekty patogenetyczne i nowe możliwości terapeutyczne	11
Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska Co powinno stanowić priorytet w leczeniu cukrzycy typu 2?	13
Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek Wrodzony przerost nadnerczy – konsekwencje w życiu dorosłym c.d.	15
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz O starzeniu się inaczej... czy istnieje hormon młodości?	17
Dr hab. n. med. Paweł Płudowski, prof. IPCZD Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D - Aktualizacja wytycznych dla Polski - update 2023	19
Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski Najnowsze standardy postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn	21
Dr hab. n. med. Lucyna Siemińska, prof. SUM Guzy nadnercza, kiedy kwalifikować do zbiegu operacyjnego	23
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer Rola progesteronu w męskim układzie płciowym	25
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Sowińska-Przepiera Powikłania endokrynologiczne w przebiegu ciąży u chorych na anoreksję	27
Dr hab. n. med. Beata Wojtczak, prof. UMW Czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy	29
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Udar przysadki	31
Dr hab. n. med. Joanna Głogowska-Szeląg Osteomalacja – czy to nadal problem?	33
Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk Tyreotoksykoza zagrażająca życiu	35
Dr hab. n. med. Jarosław Jendrzewski Bethesda IV - kiedy operować, kiedy obserwować?	37
Dr n. med. Jarosław Kozakowski Jak powstrzymać pandemię cukrzycy	39
Dr n. med. Aleksandra Kropińska Współpaca między onkologami i endokrynologami- trudności w interpretacji przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w tarczycy metodą 18F-FDG PET-CT	40

Rola patomorfologa w Specjalistycznym Zespole Przysadkowym w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w akromegalii i chorobie Cushinga – w kontekście najnowszej klasyfikacji guzów przysadki WHO 2022

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Adamek

Rola patomorfologa w Specjalistycznym Zespole Przysadkowym w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w akromegalii i chorobie Cushinga – w kontekście najnowszej klasyfikacji guzów przysadki WHO 2022.

Streszczenie:

Sformułowanie najważniejszego zadania patomorfologa jako członka zespołu interdyscyplinarnego w wyborze leczenia w przypadku akromegalii i chorobie Cushinga (jak i w innych podobnych zespołach interdyscyplinarnych) jest zasadniczo i nieomal trywialnie proste: postawić prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne uwzględniające aktualną wiedzę i kryteria dotyczące określonych w klasyfikacji WHO jednostek nozologicznych... Podstawą takiego sformułowania jest powszechnie akceptowana przesłanka, która zakłada, że warunkiem prawidłowego leczenia (prawidłowych decyzji terapeutycznych) jest prawidłowe rozpoznanie. Zatem, zadanie jest „proste”, ale tylko w sformułowaniu, ale już nie w realizacji.

Dlaczego?

1.) Najnowsza klasyfikacja guzów przysadki w odniesieniu do gruczolaków (uznawanych w niej jako „guzy neuroendokrynne” – PitNETs i grupowanych ze względu na linie hormonalnego różnicowania komórek przedniego płata przysadki wyznaczone przez ekspresję czynników transkrypcyjnych, Pit-1, TPIT, SF-1, które można określić mianem „głównych”) wymaga zastosowania poszerzonego panelu przeciwciał stosowanych w odczynach immunohistochemicznych, co oczywiście zwiększa wymagania laboratoryjne i związane z nimi koszty. Zwiększa też poziom złożoności pracy patomorfologa/neuropatologa, który musi uwzględnić znacznie więcej aspektów w interpretacji obrazu mikroskopowego. Wspomniany „panel” p-ciał obejmuje oprócz w/w czynników transkrypcyjnych także (choć teoretycznie niekoniecznie w każdym przypadku) jak dotąd stosowane p-ciała wykrywające ekspresję hormonów tropowych przysadki (GH, Prol, ACTH, TSH, FSH, LH) jak również ekspresję podjednostki alfa hormonów glikoproteinowych (α -subunit). Ponadto do w/w „głównych” czynników transkrypcyjnych dochodzą jeszcze p-ciała na „dodatkowe” czynniki transkrypcyjne takie jak GATA3 i receptor estrogenowy (ER) oraz p-ciała chromograninę A, synaptofizynę (absolutnie konieczne w przypadku guza tzw. „null cell”) i na cytokeratyny (zwłaszcza LMW zwane Cam 5.2) oraz na Ki-67 i p53. Co więcej, choć kwalifikacja typu guza (PitNET) tego formalnie nie wymaga, jednak oczekuje się też określenia w tkance guza statusu czynników predykcyjnych takich jak receptory somatostatynowe SSTR2A, SSTR5, receptor dopaminergiczny D2, a niekiedy MGMT. A już „na koniec”, ale co niekiedy jest konieczne właściwie „na początek”, zawsze może okazać się nieodzowne barwienie na włókna retikulino-wy (w celu odróżnienia prawidłowej przysadki od gruczolaka w wątpliwych sytuacjach...), a niekiedy jeszcze inne odczyny lub metody. Zatem lista metod znacznie się wydłużyła (same tylko „główne” i „dodatkowe” czynniki transkrypcyjne plus hormony tropowe plus α -subunit plus chromogranina A i cytokeratyny tworzą panel łącznie 14 p-ciał!) i co za tym idzie zadania i wymagania zarówno na poziomie laboratoryjnym jak i interpretacyjnym (czyli pracy samego diagnozującego patologa) gwałtownie się zwiększyły.

2.) Materiał tkankowy uzyskany w trakcie operacji zmiany guzowatej w siodle tureckim i/lub okołosiodłowo jest często skrajnie drobny, zwłaszcza (co raczej oczywiste) w przypadku mikrogruczolaków (w tym w szczególności kortykotropowych). Dodatkowo może być objęty zmianami wtórnymi (martwice, wylewy krwawe, elektrokoagulacja, odczyn zapalny), niekiedy z domieszką innych struktur (część nerwowa przysadki, śluzówka zatoki, opona twarda, elementy kostne itp.). Wymaga to szczególnej ostrożności w ocenie histopatologicznej. Nie należy do wyjątków sytuacja gdzie skrajnie drobny materiał nie pozwala w ogóle na „pozytywne” rozpoznanie (rozpoznanie guza i/lub jego typu). Jeżeli jeszcze wziąć pod uwagę to, że zmiany śródsiodłowe i okołosiodłowe to nie tylko gruczolaki, ale bardzo różnorodne nowotwory w tym także pochodzące z części tylnej przysadki, z opon, nerwów wzrokowych, podwzgórza itp., zadanie patologa/neuropatologa jest szczególnie wymagające i złożone, a z pewnością takie często bywa...

Rola patomorfologa w Specjalistycznym Zespole Przysadkowym w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w akromegalii i chorobie Cushinga – w kontekście najnowszej klasyfikacji guzów przysadki WHO 2022

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Adamek

3.) Mimo, że (teoretycznie) patolog opiera się w rozpoznaniu o obraz mikroskopowy i wszelkie pochodne metodologie, konieczne jest uwzględnienie przede wszystkim znamion funkcjonalnych, które mogą wskazywać na aktywność hormonalną guza jak i czysto „biochemicznego” statusu hormonalnego, ale też obrazu radiologicznego (zwłaszcza MRJ) i innych danych klinicznych.

Dotyczy to zwłaszcza danych: a) dotyczących uprzednich operacji przysadki, b) zastosowanej uprzednio endokrynologicznej farmakoterapii (mogącej zmieniać obraz gruczolaka), c) jakiegokolwiek leczenia onkologicznego (!) jak też d), generalnie wszystkich operacji i zmian dotyczących gruczołów wewnętrznego wydzielania. Pamiętać trzeba bowiem o zespołach „multiendokrynych” oraz o tym, że zmieniony obraz przysadki może być wynikiem ogólnoustrojowych zaburzeń hormonalnych wynikających z patologii innych gruczołów endokrynych (np. zespół Nelsona).

4.) Klasyfikacja WHO nowotworów endokrynych nie jest (istotne podkreślenie) rodzajem „algorytmu” jednoznacznie i nieomylnie prowadzącego do rozpoznania ... Wyznacza ona jedynie pewne kategorie nowotworów i ich podtypów, ale przy zasadniczo „cichym” (tu bardzo pasowałoby ang. słowo „implicit”) założeniu, że patolog dysponuje ilościowo wystarczającym i niezmienionym wtórnie czy artefaktycznie materiałem tkankowym, dysponuje wymaganymi metodami histologicznymi, jak również (to bardzo ważne!) w miarę pełną informacją kliniczną w zakresie istotnym dla rozpoznania (jak przedstawiono wyżej). Wg być może nieco „naciągniętej” analogii autora tego streszczenia, rola klasyfikacji WHO w procesie diagnozy histopatologicznej jest porównywalna do kodeksu karnego w procesie sądowym... (?) Wyznacza pewne „kodeksowe” ramy ale „wyrok” czyli rozpoznanie, opiera się na całościowej ocenie zmian patologicznych i ich klinicznych „okoliczności”. Jedną z konsekwencji takiej sytuacji jest i to, że „sądy histopatologiczne” mogą się niekiedy różnić (w pewnych granicach!) w ocenie przedmiotowej „dowodów”, czyli w tym przypadku wszelkich cech materiału operacyjnego jak i cech klinicznych. Nota bene, inaczej niż w przypadku innych nowotworów neuroendokrynych, klasyfikacja WHO w przypadku guzów przysadki nie przydziela stopni złośliwości (czyli „grade”), ale oczywiście jest godne polecenia wskazanie lub sugestia w rozpoznaniu histopatologicznym potencjalnie agresywnego przebiegu choroby.

Wracając do zasadniczego tematu wykładu (rola patologa w procesie diagnostycznym w przypadkach chorych z objawami akromegalii lub cechami choroby Cushinga) i mając na uwadze co przedstawiono powyżej zadaniem szczegółowym wykładu będzie:

- Przedstawienie ogólnych podstaw klasyfikacji gruczolaków przysadki WHO 2022, czyli guzów neuroendokrynych tego narządu (tzw. PitNETs), zwracając uwagę na cechy mikroskopowe guzów o potencjalnie bardziej agresywnym charakterze, w szczególności na podtypy gruczolaków (PitNETs) wyróżniane przez charakter immunoekspresji hormonalnego neurosekrety czyli tzw. ekspresji „bogatoziarnistej” (ang. densely granulated) lub „skąpoziarnistej” (ang. sparsely granulated), co odnosi się do gruczolaków laktotropowych, somatotropowych i kortykotropowych. (Przykłady: sparsely granulated somatotroph tumor – SGST, densely granulated corticotroph tumor – DGCT itp.).
- Przedstawienie (nieco bardziej) szczegółowe guzów przysadki i innych zmian, którym towarzyszyć mogą cechy akromegalii, przede wszystkim gruczolaków somatotropowych i ich podtypów, ale także innych typów gruczolaków, które mogą wykazywać nadmierną/nieprawidłową aktywność w zakresie hormonu wzrostu, jak też zmian poza przysadką z podobnymi skutkami endokrynologicznymi. Trzeba jednak zaznaczyć, że ramy czasowe wykładu uniemożliwiają szczegółowe omówienie wszelkich patologii mogących - przynajmniej hipotetycznie - manifestować się akromegalią. Przykładowo, takich jak gruczolak kwasochłonny z komórek pnia, gruczolak mammosomatotropowy, czy inne gruczolaki plurihormonalne z komponentą „somatotropową”, nie mówiąc już o szczegółowym omówieniu „poza-

Rola patomorfologa w Specjalistycznym Zespole Przysadkowym w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia w akromegalii i chorobie Cushinga - w kontekście najnowszej klasyfikacji guzów przysadki WHO 2022

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Adamek

przysadkowych” guzów wydzielających ektopowo GH lub wydzielających GH-releasing hormone (GHRH). Przedstawienie patologii gruczolaków kortykotropowych i ich trzech podtypów (densely granulated corticotroph tumor - DGCT, sparsely granulated corticotroph tumor - SGCT, Crooke cell adenoma).

- Zwrócenie uwagi na ważniejsze czynniki predykcyjne istotne dla oceny potencjalnych efektów stosowanego aktualnie leczenia farmakologicznego.

Uwaga końcowa:

Optymalna rola patomorfologa/neuropatologa w zespole interdyscyplinarnym onko-endokrynologicznym polega na postawieniu rozpoznania zgodnie z kryteriami klasyfikacji WHO, ale też wychodzi (powinna wychodzić) poza sformalizowane ramy, w celu uzyskania podstaw do bardziej spersonalizowanej ścieżki leczenia konkretnego chorego. Wymaga to zarówno ciągłego samodoskonalenia, ale też ścisłej bieżącej współpracy z endokrynologami, neurochirurgami i innymi członkami takiego zespołu. Taka współpraca, co przecież także bardzo istotne, wybitnie zmniejsza szanse na (po prostu) popełnienie błędu przez patologa i zarazem każdego z członków Zespołu na etapie zarówno diagnozy jak i leczenia.

Na czym polega nowoczesne leczenie cukrzycy typu 1?

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiwicz



Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023
Stowarzyszenie Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Ogólne zasady postępowania u osób z cukrzycą typu 1

- Zalecanym modelem leczenia jest **intensywna funkcjonalna insulinoterapia** przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej.
- W insulinoterapii cukrzycy typu 1 ważna jest **optymalizacja dawki insuliny**.
- Preferowane jest stosowanie **analogów insuliny** ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.

Na czym polega nowoczesne leczenie cukrzycy typu 1?

Aleksandra Araszkiwicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu

28. Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Kraków, 20-22 kwiecień 2023



CSII = Pompa



Peny

Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1-140

Ogólne zasady postępowania u osób z cukrzycą typu 1

- CGM jest preferowanym sposobem prowadzenia samokontroli** w cukrzycy typu 1. Szczególnie efektywne jest połączenie technologii CSII i CGM w urządzeniach automatycznie wstrzymujących podaż insuliny przy hipoglikemii lub w stanie zagrożenia hipoglikemią (predykcyjne wstrzymanie podaży insuliny) oraz w hybrydowych pompach osobistych zamkniętej pętli insulinowej (**hybrid closed loop – HCL**).
- U osób stosujących systemy CGM lub systemy do skanowania (isCGM/FGM) jednym z podstawowych parametrów oceny wyrównania cukrzycy powinny być **TIR (Time in Range)**, **optymalnie ponad 70%**.
- Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji.
- Od samego początku rozpoznania cukrzycy typu 1 i w czasie dalszego przebiegu choroby osoba z cukrzycą typu 1 powinna znajdować się **pod opieką specjalisty diabetologa**.

Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1-140

ROZDZIAŁ 3: CELE LECZENIA, KRYTERIA WYRÓWNANIA – zalecenia towarzystw europejskich i amerykańskich

Variable	Target value
HbA _{1c}	<5% (normal) (47-50%)
5MM	<5% (normal) (47-50%)
Fasting plasma glucose	4.0-7.0 mmol/L (70-126 mg/dL)
1-2 h postprandial glucose*	<6.0 mmol/L (108 mg/dL)
TIR	>70%
TBR	<4%
Readings and time <3.9 mmol/L (70 mg/dL), level 1 and level 2 hypoglycaemia†	<1%
Readings and time <3.0 mmol/L (54 mg/dL), level 2 hypoglycaemia†	<1%
Time above range	<25%
Readings and time >18.0 mmol/L (324 mg/dL), level 1 and level 2 hyperglycaemia‡	<5%
Readings and time >13.9 mmol/L (250 mg/dL), level 2 hyperglycaemia‡	<5%
Diabetic variability (SD/SD)	<36%

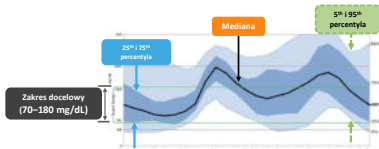
The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Cele leczenia:

- Utrzymanie glikemii w TIR (Time in Range – Czas w zakresie docelowym), minimalizując epizody hipoglikemii i DKA
- Skutecznie zarządzając czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego
- Dbać o zdrowie psychiczne i „well-being”

Cele leczenia cukrzycy – Czas w zakresie docelowym (Time In Range)

	TIR		TBR		TAR	
	Procent odczytów; czas w ciągu doby	Docelowe wartości	Procent odczytów; czas w ciągu doby	Wartości poniżej celu	Procent odczytów; czas w ciągu doby	Wartości powyżej celu
Cukrzyca typu 1/ cukrzyca typu 2	> 70% > 16 godzin 48 minut	70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/l)	< 4% < 1 godzina < 1%; < 15 minut	< 70 mg/dl (< 3.9 mmol/l) < 54 mg/dl (< 3.0 mmol/l)	< 25% < 6 godzin < 5% < 1 godzina 12 minut	> 180 mg/dl (> 10.0 mmol/l) > 250 mg/dl (> 13.9 mmol/l)



Celem TIR 70-180 >70% doby

Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1-140

PODAWANIE INSULINY: peny vs pompa – elastyczność, bezpieczeństwo, koszty

Representative relative attribution of insulin delivery approaches to people with type 1 diabetes†	Healthcare costs	Quality of life	Time in range	Time below range	Time above range
Multiple daily injections	★★★★★	★★★	★★★	★★★	★★★
CSII with UMR - UMR in UMR	★★	★★	★★	★★	★★
CSII with UMR - closed-loop hybrid control	★★	★★	★★	★★	★★
CSII with UMR - closed-loop hybrid control with sensor	★★	★★	★★	★★	★★
Hybrid closed-loop control with sensor	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Hybrid closed-loop control with sensor and CGM	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★

The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

+CGM!

Preferowane są **systemy hybrydowej pętli zamkniętej**. Terapia penowa oparta o długo- i ultra długo działające analogi oraz pompy bez automatyzacji mają podobną skuteczność. Kluczowe jest dodanie systemu CGM.

Na czym polega nowoczesne leczenie cukrzycy typu 1?

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiwicz

Ciągłe monitorowanie glikemii w czasie rzeczywistym (rtCGM) oraz systemy monitorowania metodą skanowania (isCGM) – systemy aktualnie dostępne w Polsce

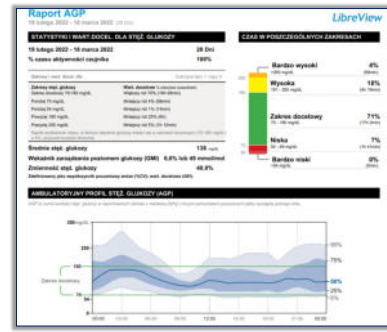
SYSTEMY NIEZALEŻNE



SYSTEMY ZINTEGROWANE Z OPI



Przykładowy raport AGP – ocena wyrównania metabolicznego cukrzycy



CGM bazą dla działania systemów pętli zamkniętej



mylife™ Loop™



Medtronic - System MiniMed™ 780G

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą i docelowe stężenia lipidów

Ryzyka sercowo-naczyniowe	Kryteria	Stężenia docelowe lipidów
Ekstremalne	Stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lipid) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l lub przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m ²)	LDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) (IB) Nie-HDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) Apo B < 55 mg/dl (0,55 g/l)
Bardzo wysokie	T2DM z uszkodzeniem narządowym ¹ lub dwoma lub więcej dużymi czynnikami ryzyka ² , cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat.	LDL-C < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) i redukcję o > 50% w stosunku do wartości wyjściowej (IA) Nie-HDL < 85 mg/dl (2,2 mmol/l) Apo B < 65 mg/dl (0,65 g/l)
Wysokie	Cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania) ³	LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i redukcję o > 50% w stosunku do wartości wyjściowej (IA) Nie-HDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) Apo B < 80 mg/dl (0,8 g/l)

¹Uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia sercowego lewej komory serca
²Duże czynniki ryzyka to wiek > 65 rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość
³Nie dotyczy T1DM u młodych dorosłych (< 35 rż.) z czasem trwania cukrzycy < 10 lat

Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1–140

Podsumowanie

- W ostatniej dekadzie nastąpił znaczący postęp technologiczny w zakresie kontroli glikemii oraz leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1.
- Pozwolił on na poprawę rokowania w cukrzycy typu 1 oraz poprawę komfortu życia.
- Nadal jednak wielu chorych nie osiąga celów terapeutycznych, niezwykle istotne jest zwrócenie szczególnej uwagi na tych właśnie chorych oraz identyfikacja czynników wpływających na niepowodzenie leczenia.
- Od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1 pacjenci powinni pozostawać pod opieką diabetologa. Na różnych etapach choroby może być konieczne wsparcie psychologiczne oraz reedukacja.
- W leczeniu i opiece nad pacjentem z cukrzycą typu 1 powinien brać udział cały zespół terapeutyczny.

Podsumowanie

- Istotna jest edukacja pacjentów w zakresie modyfikacji stylu życia, kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zwalczanie otyłości.
- Systemy pętli zamkniętej pozwalają na przebywanie pacjentów najdłużej w zakresie docelowym, pozostając jednak nadal terapią nieosiągalną dla wielu chorych.
- Insulinoterapia w cukrzycy typu 1, oparta o analogi insuliny, prowadzona zarówno przy użyciu penów jak ich osobistych pomp insulinowych, powinna być wspierana systemem monitorowania glikemii.

Fakty i mity o insulinooporności

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Bik

Insulinooporność jest kluczowym mechanizmem powodującym rozwój chorób cywilizacyjnych takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze czy powikłania metaboliczne prowadzące do rozwoju zespołu metabolicznego, metabolicznej stłuszczeniowej choroby wątroby czy nefropatii otyłościowej

Problemy związane z rozpoznaniem insulinooporności dotyczą jasnych jednoznacznych kryteriów w zakresie interpretacji badań laboratoryjnych. Brak jest wystandaryzowanego testu na podstawie którego można rozpoznać występowanie tego zjawiska.

Kolejnym zagadnieniem jest zdefiniowanie kryteriów zespołu metabolicznego będącego istotnym powikłaniem metabolicznym otyłości. W przebiegu tego zespołu ok 80% pacjentów ma stwierdzoną insulinooporność, która prowadzi do rozwoju powikłań wielonarządowych.

Do leków zmniejszających insulinooporność zalicza się między innymi metforminę, analogi receptora GLP-1, czy flozyny, inhibitory DDP-4. Spośród tych leków w Polsce jedynie liraglutyd posiada rejestrację do leczenia otyłości, której terapii stanowi jeden z najważniejszych elementów prowadzących do redukcji insulinooporności i związanych z nią powikłań.

Na zakończenie prezentacji przedstawiono kontrowersje dotyczące hiperinsulinemii i insulinooporności oraz poruszono temat insulinooporności mózgową będącej jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju zespołów otępiennych.

Choroba Cushinga - indywidualizacja leczenia w zależności od aktywności choroby i współistniejących powikłań. Krótka prezentacja przypadku

Dr hab. n. med. Aleksandra Gillis-Januszewska, Prof. UJ

Choroba Cushinga (CD) to rzadka i poważna choroba związana ze zwiększoną śmiertelnością i pogorszeniem jakości życia. W przeszłości mediana czasu przeżycia pacjentów z CD wynosiła mniej niż 5 lat. Skuteczne leczenie zmniejsza śmiertelność, poprawia przebieg chorób współistniejących i długoterminową jakość życia.

Pomimo postępu wiedzy leczenie CD nadal pozostaje wyzwaniem klinicznym.

Główne cele leczenia CD to normalizacja wydzielania kortyzolu, kontrola wielkości guza przysadki, zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i chorób współistniejących, poprawa jakości życia i zmniejszenie śmiertelności.

W 2019 roku ukazały się nowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia CD przygotowane przez the Pituitary Society, które podkreślają konieczność indywidualizacji leczenia w zależności od ciężkości choroby, towarzyszących chorób współistniejących, możliwych działań niepożądanych, indywidualnych preferencji pacjenta oraz lokalnej dostępności leku.

Leczeniem z wyboru pozostaje przezklinowa resekcja guza przysadki, jednak około jedna trzecia pacjentów poddawanych wstępnemu zabiegowi chirurgicznemu może wymagać zastosowania leczenia drugiej i/lub trzeciej linii, takiego jak reoperacja, radioterapia, leczenie zachowawcze lub obustronna adrenalektomia. Leczenie zachowawcze stosuje się w przypadkach utrzymującej się lub nawracającej hiperkortyzolemii, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do operacji lub odmawiają jej przeprowadzenia, jako terapię pomostową podczas radioterapii, a także jako terapię wstępną przed operacją w ciężkiej hiperkortyzolemii. Obecnie w leczeniu farmakologicznym stosowane są inhibitory sterydogenezy (osilodrostat, metopiron, levoketokonazol, ketokonazol), krótko i długodziałający analog somatostatyny (Pasyreotyd i Pasyreotyd LAR), agonista receptora dopaminergicznego (kabergolina) i inhibitor receptora glukokortykoidowego (Mifepriston /dostępny w USA/). U pacjentów w ciężkim stanie, u których konieczna jest terapia parenteralna, lekiem z wyboru może być etomidat. W niektórych przypadkach należy rozważyć terapię łączoną, która wiąże się z poprawą kontroli leczenia w porównaniu z monoterapią (szczególnie, gdy skojarzone są leki z różnych grup) oraz zmniejszeniem działań niepożądanych poprzez stosowanie mniejszych dawek leków.

Aktualnie badane są nowe eksperymentalne terapie, takie jak chemioterapia i immunoterapia, które mogą poprawić wyniki leczenia pacjentów, szczególnie z agresywnym przebiegiem choroby.

Zaburzenia poznawcze – nieoczywiste powikłanie cukrzycy – aspekty patogenetyczne i nowe możliwości terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Monika Karczevska-Kupczewska



Zaburzenia poznawcze – nieoczywiste powikłanie cukrzycy – aspekty patogenetyczne i nowe możliwości terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Monika Karczevska-Kupczewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Cukrzyca a ryzyko łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment, MCI*)

↑ 1,5 x ryzyko MCI z amnezją

↑ 1,2 x ryzyko MCI bez amnezji

Biessels GJ & Despa F, Nat Rev Endocrinol, 2018; 14: 591-604.

Cukrzyca a ryzyko demencji

Metaanaliza ponad 25 badań - ponad 2 miliony uczestników

↑ 1,72 x ryzyko wszystkich typów demencji

↑ 1,53 x ryzyko choroby Alzheimera

↑ 2,27 x ryzyko demencji naczyniowej

Biessels GJ & Despa F, Nat Rev Endocrinol, 2018; 14: 591-604.

Czynniki zaburzenia poznawcze w cukrzycy

- zła kontrola glikemii
- nadciśnienie tętnicze
- dyslipidemia
- **insulinooporność**
- zapalenie

Biessels GJ & Despa F, Nat Rev Endocrinol, 2018; 14: 591-604.

Czy insulinooporność to wspólny czynnik patogenetyczny cukrzycy typu 2 i choroby choroby Alzheimera ?

Insulina - OUN

- Insulina przenika przez barierę krew-mózg
- Receptory insulinowe zlokalizowane są w:
 - podwzgórze
 - korze mózgowej
 - mózdzku
 - hipokampie
 - węchomózgowiu
- Większą ekspresję receptorów insulinowych stwierdza się w neuronach w porównaniu do komórek glejowych

Kim B & Feldman EL, Trends Endocrinol Metab, 2012; 23: 133-141.

Zaburzenia poznawcze – nieoczywiste powikłanie cukrzycy – aspekty patogenetyczne i nowe możliwości terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Monika Karczewska-Kupczewska

Rola insuliny w OUN

- Ośrodkowa regulacja apetytu, równowagi energetycznej ustroju, metabolizmu tkanek obwodowych

- Wpływ na funkcje poznawcze, w tym procesy uczenia się i pamięci
- Modulowanie cyklu komórkowego, aktywności elektrycznej neuronów oraz produkcji neurotransmiterów
- Regulacja plastyczności synaptycznej i metabolizmu mózgowia
- Działanie neurotropowe

Insulina - OUN

- Podawanie insuliny donosowo poprawia funkcje poznawcze u ludzi

Shemesh E et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 366-376.
Novak V et al., *Diabetes Care*, 2014; 37: 751-759.
Claxton A et al., *J Alzheimers Dis*, 2015; 44: 897-906.



Alzheimer's & Dementia 9 (2013) 400-405



The influence of insulin infusion on the metabolism of amyloid β peptides in plasma

- W stanie hiperinsulinemii dochodzi do przesunięcia aktywności enzymu degradującego insulinę od degradowania peptydów amyloidu β do rozkładania insuliny

Karczewska-Kupczewska M et al., *Alzheimers & Dementia*, 2013; 9: 400-405.

Insulinooporność - Choroba Alzheimerera

- Badania eksperymentalne wskazują, że insulinooporność zwiększa tworzenie amyloidu β oraz hiperfosforylację białka tau
- W badaniach postmortem wykazano upośledzoną sygnalizację insuliny IRS1 \rightarrow PI3K w mózgach osób z chorobą Alzheimerera
- Choroba Alzheimerera - „cukrzyca typu 3” (insulinooporność OUN)

Zhao WQ et al., *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1792: 482-496.
Talbot K et al., *J Clin Invest*, 2012; 122: 1316-1338.
Bliesels GJ & Despa F, *Nat Rev Endocrinol*, 2018; 14: 591-604.

Pathophysiology/Complications

The Effect of Insulin Infusion on the Metabolites in Cerebral Tissues Assessed With Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Young Healthy Subjects With High and Low Insulin Sensitivity

- Insulina wpływa na zawartość metabolitów w OUN i działanie to jest upośledzone u młodych, zdrowych osób z niską wrażliwością tkanek na insulinę
- Insulinooporność może być związana ze zmienionym metabolizmem OUN

Karczewska-Kupczewska M et al., *Diabetes Care*, 2013; 36: 2787-2793.

Liraglutyd – choroba Alzheimerera

- ↓ produkcja i odkładanie amyloidu β
- ↓ hiperfosforylacja białka tau
- ↓ utrata neuronów i synaps
- ↑ funkcje poznawcze
- ↑ sieć połączeń mózgu
- ↑ transport glukozy do mózgu
- zapobieganie zmniejszeniu wykorzystania glukozy przez mózg

Vargas-Soria M et al., *Alzheimers Res Ther*, 2021; 13: 112.

Co powinno stanowić priorytet w leczeniu cukrzycy typu 2?

Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska



Co powinno stanowić priorytet w leczeniu cukrzycy typu 2?

XXVIII Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, 20-22 kwietnia 2023, Kraków

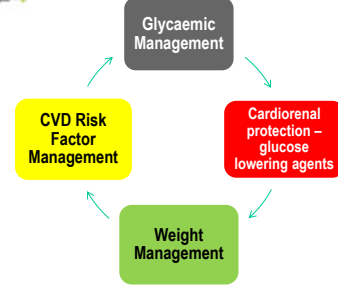
Irina Kowalska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Joint ADA/EASD—Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes

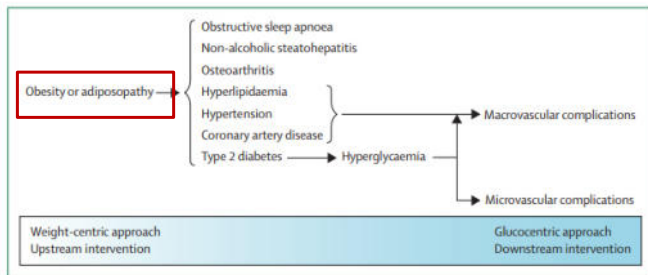


Preventing Complications



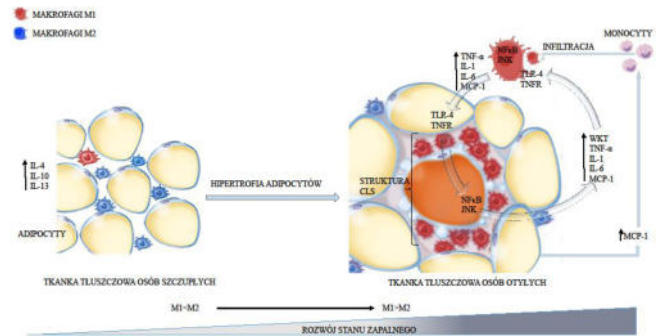
Diwan M, Acosta VR, Collins ES, Gabbay RA, Green L, Madsen MM, Rosen RE, Selman S, Mithun C, Mergoni G, Rosengard T, Toppo A, Buse JB. Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/ab220034. Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/ab220034. Diabetes Care 2022; https://doi.org/10.2337/ab220034.

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?



Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?



Matulewicz N i wsp. Postępy Hig Med Dosw. 2016;70:1245-1258

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

→ Korzyści wynikające z utraty masy tkanki tłuszczowej

- „przerwanie/spowolnienie” naturalnego przebiegu choroby T2DM
- obniżenie czynników ryzyka CV
- zahamowanie rozwoju powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych

Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

→ T2DM i otyłość są ściśle powiązane
→ T2DM i otyłość – heterogenne jednostki chorobowe

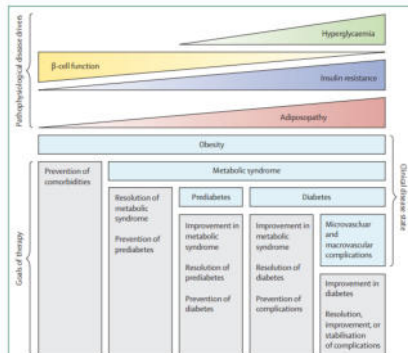
- Większość pacjentów z T2DM - otyłość
- Jednak nie wszyscy pacjenci z T2DM spełniają kryteria otyłości, ale u większości nieprawidłowa dystrybucja tkanki tłuszczowej

Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Co powinno stanowić priorytet w leczeniu cukrzycy typu 2?

Prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?



Ważne, kiedy Zaczynamy interwencję!

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

→ wpływ na kontrolę metaboliczną (↓HbA1c, remisja T2DM?)

→ ↓ powikłań mikro- i makronaczyniowych

→ poprawa jakości życia

mniej leków, mniej wizyt lekarskich

Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

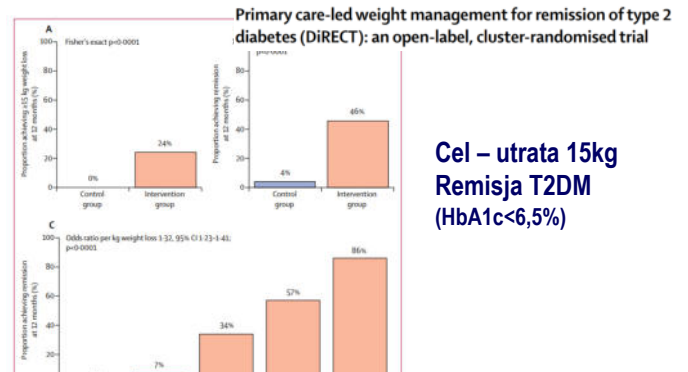
Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

- 10-15%

Cel >15% redukcji masy ciała

Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

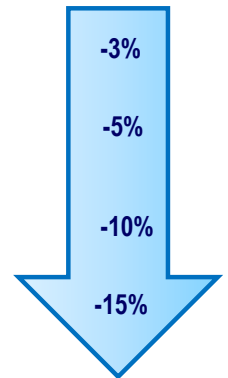


Cel – utrata 15kg Remisja T2DM (HbA1c<6,5%)

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

- ↓ progresja *prediabetes-diabetes*
- poprawa glikemii
- ↓TG i ↑HDL
- ↓ciśnienia tętniczego
- ↓ stłuszczenia wątroby
- poprawa jakości życia
- ↓ *sleep apnea*
- ↓ powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność, remisja T2DM



Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Czy leczenie otyłości powinno być głównym celem w leczeniu cukrzycy typu 2?

- Utrata masy ciała >10% modyfikuje przebieg cukrzycy remisja cukrzycy o krótkim czasie trwania poprawa kontroli metabolicznej u większości pacjentów prewencja rozwoju przewlekłych powikłań
- Korzyści z utraty masy ciała wynikają nie tylko z poprawy kontroli metabolicznej; poprawa w zakresie innych chorób związanych z otyłością
- Nowe leki do terapii otyłości powodują utrzymujący się ↓ masy ciała >10% (nie tylko bariatrya)

Lingway | 82nd ADA Scientific Sessions

Wrodzony przerost nadnerczy – konsekwencje w życiu dorosłym c.d.

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek

Wrodzony przerost nadnerczy – konsekwencje w życiu dorosłym c.d.

Bogdan Marek

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3
w Rybniku

Choroba najczęściej (95% przypadków) jest powodowana przez niedobór **21-hydroksylazy**, na skutek mutacji w obrębie genu CYP21A2.

Defekt enzymatyczny powoduje zahamowanie syntezy kortyzolu i aldosteronu, co – na skutek braku hamowania zwrotnego – stymuluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (↑ CRH, ACTH, POMC), powodując przerost nadnerczy i nadmierną syntezę androgenów nadnerczowych.

CAH – powikłania w wieku dorosłym - płodność

- istnieje związek pomiędzy ciężkością fenotypu a stopniem dysfunkcji gonad i płodnością u kobiet
- wiek pierwszej miesiączki jest prawidłowy u dobrze kontrolowanych, w przypadku niedoboru GKS - opóźniony
- nieregularne miesiączki najczęściej współistnieją z hirsutyzmem, trądzikiem i insulinoopornością
- u 20-50% dorosłych z CAH obraz usg jajników przypomina PCOS. Ektopowa tkanka nadnerczowa w jajnikach „ovarian adrenal rest tumor” występuje niezwykle rzadko, w usg trudna w różnicowaniu z torbielą jajnika
- rozwój piersi może być zaburzony z powodu hiperandrogenizmu
- płodność jest obniżona, kobiety z CAH SW mają mniej cięż i dzieci (ok. 30-50% vs pozostała populacja)
- kobiety z CAH SW rzadziej starają się o macierzyństwo (przewlekła ekspozycja na androgeny wpływa na zachowania seksualne, zmniejszone zainteresowanie niemowlętami, częściej brak partnera, niezadowolone z wyglądu genitaliów, zmniejszona satysfakcja seksualna, dysfunkcja ukł. moczowo-płciowego w następstwie chirurgii korekcyjnej)

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym

Choroby ukł. sercowo-naczyniowego to druga przyczyna przedwczesnych zgonów wśród chorych na CAH

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego:

- nadwaga i otyłość
- ↑ częstości występowania zespołu metabolicznego
- upośledzona wrażliwość na insulinę, oporność insulinowa, cukrzyca?
- hiperlipidemia
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby
- nadciśnienie tętnicze (brak nocnego ↓ SP u 84% chorych z CAH)
- tachykardia, migotanie przedsionków
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Główne przyczyny: okresowy nadmiar GKS (brak idealnego modelu terapii), niewydolność rdzenia nadnerczy, hiperandrogenizm

Art i wsp. - (N=203) prawidłowe stężenie androstendionu – 36%

Finkelstein i wsp. – (N=244) prawidłowe stężenie androstendionu – 50%

- od czasu wprowadzenia terapii zastępczej glikokortykoidami (GC) wrodzony przerost nadnerczy (CAH) nie jest już chorobą śmiertelną

- rozwój programów badań przesiewowych noworodków i poprawa strategii leczenia GC znacznie poprawiły średnią długość życia pacjentów z CAH

- dzięki tym osiągnięciom, pacjenci z CAH są teraz w wieku dorosłym, jednak częstość zaburzeń dotyczących funkcjonowania różnych układów i narządów jest większa w porównaniu z ogólną populacją ludności na tym etapie życia

- **celem leczenia CAH jest zarówno zapobieganie niewydolności nadnerczy jak również tłumienie nadmiaru androgenów**; w tej delikatnej równowadze, zarówno niedostateczne, jak i nadmierne leczenie może być równie szkodliwe

- **zarówno niedostateczne (nadmiar androgenów), jak i nadmierne leczenie (nadmiar GKS i MKS) może powodować szkody w układzie sercowo-naczyniowym oraz zaburzenia metaboliczne**

CAH – powikłania w wieku dorosłym - płodność

funkcje rozrodcze u mężczyzn z CAH są upośledzone (pierwotna niewydolność gonad –TARTs, wtórna niewydolność – zahamowanie osi PPG – wysokie stężenie androgenów nadnerczowych)

Guzy nadnerczowe jąder (TARTs) to nowotwory łagodne, zwykle obecne u mężczyzn z klasycznym CAH, obustronne i niebolesne, TARTs o śr. < 2 cm trudne do wykrycia palpacyjnego, występują również u chorych dobrze kontrolowanych

UWAGA: bardzo ważne jest odróżnienie guzów z komórek Leydiga od TARTs (potencjał złośliwości)!!

brak różnic w badaniu palpacyjnym i obrazowym (USG, MR), TARTs zwykle obustronne guzy z komórek Leydiga jednostronne, często wytwarzają estrogeny struktury histologiczne – kryształoidy Reinck'a obecne w guzach z komórek Leydiga, nigdy w TARTs

TARTs są częste 14 - 86% z CCAH, sporadycznie u osób z NCCAH, guzy Leydiga b. rzadkie

TARTs występują w 21OHD, ale też w niedoborze 11beta hydroksylazy (u dzieci: najmłodsze 2 i 4 lata) oraz niedoborze dehydrogenazy 3-betahydroksysteroidowej t.2

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym - nadciśnienie

- nadmiar GKS ↑ ciśnienie krwi poprzez różne mechanizmy, w tym aktywność mimetyczną, zwiększenie oporu w naczyniach obwodowych i nerkowych, obniżenie produkcji tlenu azotu, przebudowę naczyń itd.
- przegląd systematyczny i metaanalizy wykazują, że osoby z CAH mają umiarkowanie podwyższone skurczowe ciśnienie krwi (WMD 4,44 mmHg; 95% CI 3,26-5,63 mmHg) i rozkurczowe ciśnienie krwi (WMD 2,35 mmHg; 95% CI 0,49-4,20 mmHg)
- nadciśnienie obserwowane u chorych z CAH najczęściej wydaje się być bezpośrednią konsekwencją przewlekłej steroidoterapii (suprafizjologicznych dawek) aczkolwiek nie wszystkie badania to potwierdzają
- istotny wydaje się rodzaj użytego GKS, najczęściej obserwowany jest związek między nadciśnieniem tętniczym a deksametazonem
- częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze u chorych z CAH ze stłumionym stężeniem androstendionu, odzwierciedlającym nadmierną dawkę GKS
- wykazano bezpośrednią korelację między 17-OH progesteronem a rozkurczowym ciśnieniem krwi u dzieci oraz nastolatków z CCAH, co sugeruje, że niewłaściwa kontrola choroby może stanowić również podstawę ryzyka sercowo-naczyniowego
- działanie mineralokortykoidów wiąże się z przerostem serca, przebudową naczyń, stwardnieniem kłębuszków nerkowych niezależnie od wartości ciśnienia krwi. Fludrokortyzon stosowany jest głównie w SW-CAH również podnosząc ciśnienie krwi. Wymagana jest okresowa kontrola elektrolitów i/lub reniny, aby uniknąć przedawkowania MC.

UWAGA: Dzieci są znacznie bardziej odporne na działanie MC (niższa wrażliwość nerek)

Wrodzony przerost nadnerczy – konsekwencje w życiu dorosłym c.d.

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Marek

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym - otyłość

- otyłość jest ważnym niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.
- jest to najczęstsza składowa zespołu metabolicznego zarówno u dzieci jak i dorosłych z CAH
- otyłość występuje u 30 do 40% pacjentów zarówno z klasycznym, jak i nieklasycznym CAH
- w szczególności u osób z klasycznym CAH obserwowana jest tendencja do wystąpienia otyłości w dzieciństwie i utrzymywania jej w wieku dorosłym (ocena zarówno w TK jak i podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej)
- przyczyna: podatność na akumulację tkanki tłuszczowej, brak równowagi adipocytokin (wysokie stężenie leptyny we krwi), obniżenie stężenia katecholamin w CAH, w konsekwencji zmniejszona lipoliza, zwłaszcza w formie klasycznej
- postawiono również hipotezę, że zwiększony BMI może być związany zarówno z rodzajem, jak i dawką terapii GC (deksametazon wykazuje najgorszy profil metaboliczny)
- co ciekawe, w niektórych badaniach (Falhammar i in.) prowadzonych u dorosłych z CAH wykazano izolowaną otyłość przy braku innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego
- w niektórych badaniach wykazano związek pomiędzy stopniem niedoboru enzymatycznego (a więc genotypem) a otyłością, jednak najczęściej to styl życia rodziny stanowi potencjalny czynnik prowadzący do otyłości (otyłość matki przekłada się na otyłość u potomstwa)

CAH – powikłania w wieku dorosłym - dyslipidemia

Dyslipidemia wydaje się nie mieć istotnego znaczenia u chorych z CCAH

- w badaniu na 244 chorych - 2% dzieci i 6% dorosłych ↑ cholesterolu całkowitego przy jednoczesnym ↑ HDL
- w badaniu na 203 chorych – hipercholesterolemia u 46% dorosłych, ↓ HDL u 58%, ↑ triglicerydów u 42%
- wyższe skumulowane dawki GKS ↑ cholesterolu całkowitego i LDL
- nadmierne stłumienie androstendionu i nadmierna terapia MKS korelowały (+) z ↓ HDL i ↑ LDL

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym – zaburzenia węglowodanowe

- do czynników ryzyka rozwoju cukrzycy należą: wywiad rodzinny, zwyczajnie żywieniowe, otyłość, ↑ stężenie androgenów – głównie u kobiet
- hiperandrogenizm sprzyja otyłości, IR, występowaniu zespołu metabolicznego
- jedynie w populacji szwedzkiej potwierdzono częstsze występowanie cukrzycy u chorych z CAH
- wydaje się, że występowanie DM jest niedoszacowane z uwagi na młody wiek badanych i małą ilość badań długoterminowych
- zastosowanie HCT o wydłużonym uwalnianiu prowadzi do lepszego wyrównania glikemii, jednak stężenia androgenów są labilne

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym – zmiany naczyniowe

Wskaźnik IMT (intima media thickness) jest powszechnie używanym wskaźnikiem zaburzeń naczyniowych, predyktorem ch. wieńcowej i udaru

- u dorosłych z CCAH ↑ IMT w t. szyjnej wspólnej, aortic brzusznej, tt. udowych, jednak bez progresji w tworzeniu blaszek miażdżycowych
- ↑ IMT – wczesna subkliniczna miażdżycy w tt. szyjnych i aortic brzusznej
- ↑ IMT skorelowany (+) ze skumulowaną dawką GKS oraz triglicerydów, (-) ze stężeniem androstendionu - pośrednie potwierdzenie nadmiaru GKS
- ↑ IMT skorelowany (+) ze stężeniem 17(OH)P oraz androstendionu u nastolatków
- zaburzenia funkcji śródbłonna mierzone poprzez FMD (flow mediated dilatation), GTN (glyceryl trinitrate-mediated dilatation) oraz marker stanu zapalnego – neopterynę są u nastolatków podobne do dorosłych z otyłością
- w UKG wyższe dawki GKS korelują (+) z przerostem serca, poszerzeniem lewej komory i aorty oraz z subkliniczną miażdżycą, ze zwiększoną ilością tłuszczu nasierdżiowego u dzieci i nastolatków

CAH – inne powikłania w wieku dorosłym – zaburzenia węglowodanowe

Pacjenci z CAH wykazują zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności (IR) a następnie cukrzycy z powodu przewlekłej terapii GKS

- stwierdzono większą częstość występowania IR u chorych leczonych Dexamethazonem w porównaniu do przyjmujących Prednizolon i Hydrocortyzon
- IR w NCCAH jest rzadziej obserwowana niż w CCAH
- w badaniu u 22 młodych z użyciem klamry euglikemicznej wykazano większy % IR zarówno u szczupłych jak i otyłych z NCCAH w porównaniu do grupy kontrolnej
- w klasycznej postaci CAH IR była związana z długoterminową terapią GKS oraz z leczeniem przy użyciu Dexamethazonu

Propozycje zasad nadzoru i monitorowania długoterminowych problemów zdrowotnych

u dorosłych z klasycznym wrodzonym przerostem nadnerczy
Reisch N, Arlt W: Congenital Adrenal Hyperplasia In: Oxford Desk Reference Endocrinology Oxford: Oxford University Press, 2018, 221-224

Badania laboratoryjne: 17(OH)P, androstendion, testosteron, SHBG, progesteron, estradiol, LH, FSH, Na, K, ARG (UWAGA: renina zbliżona do ggn, 17(OH)PN – za dużo GKS, androstendion, testosteron ↑ - za mało GKS)	6-12 miesięcy
Badanie fizykalne: BMI, BP, trądzik, hirsutyzm, rozstęp, hiperpigmentacja, objawy cushingoidalne	6-12 miesięcy
Profilaktyka przełomu nadnerczowego/harajenie na stres: przełom nadnerczowy od ostatniej kontroli? Stresowe zwiększanie dawek GKS od ostatniej kontroli? Karta osłony steroidowej? Wiedza dotycząca zagrożeń zdrowotnych? Dostępność do zestawu do awaryjnej iniekcji GKS? Edukacja chorego i jego otoczenia dotycząca nagłego, parenteralnego podania GKS?	przynajmniej 1 x w roku
Ocena i poradnictwo genetyczne	przynajmniej 1 raz w wieku dorosłym, przy planowanym rodziestwie
Płodność żeńska: ocena ginekologiczna	po uzyskaniu pełnoletności, później wg zaleceń ogólnych
Płodność męska: usg jąder – poszukiwanie i ocena TART, w razie wskazań spermogram	Po uzyskaniu pełnoletności, później w razie wskazań
Układ sercowo-naczyniowy: profil lipidowy, HOMA IR, Holter BP 24 h, styl życia	w razie wskazań
Układ kostny: BMD	u chorych ze złamaniami kości, z wysoką dawką GKS /lub GKS długo działającymi
Zdrowie psychiczne: rozważyć skierowanie do psychologa/psychiatry – konsultacja i ocena stanu psychicznego	
Guzki nadnerczy: brak potrzeby rutynowej kontroli obrazowej, wyjątki: u chorych z niedostateczną kontrolą hormonalną, z brakiem odpowiedzi na intensyfikację terapii, u chorych z przerwaniami w leczeniu	

O starzeniu się inaczej... czy istnieje hormon młodości?

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz

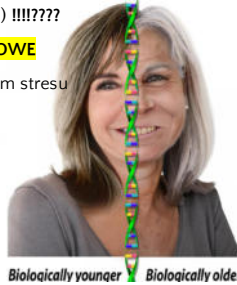


DEFINICJA STARZENIA

- To proces biologiczny polegający na postępujących w czasie zmianach inwolucyjnych komórek i narządów, których ostatecznym skutkiem jest śmierć organizmu
- **za granicę starości przyjęto wiek 65 lat.**
- jej pierwszą fazę – trzeci wiek – „**młodych starych**„
- i późną starość – czwarty wiek – „**starych starych**”.
- proponuje się aby długowieczność była piątym wiekiem

Czy to możliwe, że jedna osoba w wieku 40 lat może mieć wiek biologiczny oceniany na 30, a inna na 50 lat, od czego to zależy?

- 7% – to uwarunkowania genetyczne (żydzi Aszkenazi) !!!!!???
- **TE POZOSTAŁE 93% !!!!! TO CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE**
- Tryb życia: aktywność fizyczna, wysypianie się, poziom stresu
- Sposób odżywiania się
- Unikanie używek
- Utrzymywanie prawidłowej masy ciała
- Bycie pod stałą opieką lekarza
- Stopień zanieczyszczenia środowiska



ANKIETA MAYO CLINIC – OCEŃ SWÓJ WIEK BIOLOGICZNY

Część I

- zawiera informacje dotyczące wieku metrykalnego, ilorazu obwodu talii do bioder plus cztery ćwiczenia sprawnościowe

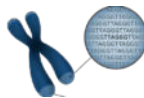
Część II

- zawiera 4 pytania dotyczące nawyków żywieniowych

Twój wiek biologiczny to suma lat I i II części

ROLA TELOMERÓW

- Telomery, odkryte w 1939 roku przez Hansa Mullera, to powtarzalne fragmenty w chromosomach, zlokalizowane na ich końcach („ czapeczki”)
- **Struktura telomerów zabezpiecza końce chromosomów przed ewentualnymi uszkodzeniami, które mogą zachodzić podczas ich replikacji**
- Przy każdym podziale komórki telomery ulegają skróceniu, o kilka jednostek sekwencji a ich długość jest wskaźnikiem „zużycia” organizmu spowodowanego uszkodzeniem komórek i stresem
- W momencie zniszczenia telomeru dochodzi do uszkodzenia końcowych odcinków chromosomów przez endonukleazy, a następnie uruchomienie mechanizmów APOPTOZY i śmierci komórki
- **Ostatnio wykazano, że telomery są w stanie poinformować komórki (RNA) aby wytwarzały białka sygnałowe tj. VR (walina-arginina) i GL (glicyna-leucyna)**



Al-Turki T.M, Griffith J.D. Proceedings the Nat.Acad.of Science 2023; Doi:10.1073/pnas.2221529120)

STARZENIE a STRES OKSYDACYJNY

- Wg. teorii Denhama Harmana (1954r) **z wiekiem kalendarzowym dochodzi w organizmie do zaburzenia homeostazy oksydacyjno-antyoksydacyjnej** w kierunku nasilenia stresu oksydacyjnego i obniżenia sprawności komórkowych procesów naprawczych w procesie starzenia

Dr. Alain Jacquet oraz Orazow M.R. w dwóch publikacjach wykazali korzystny ochronny wpływ przed stresem oksydacyjnym suplementu diety zawierającego :

- **witaminę B2, witaminę C, selen, cynk (jako ochronę przed stresem oksydacyjnym)**
- witaminy B2 ,B5,B6,B8 , miedź oraz cynk (korzystnie wpływające na kondycję włosów, skóry i paznokci)
- **oraz na poprawę wielu oznak starzenia zarówno wizualnych jak również w aspekcie zaburzeń psycho-emojonalnych.**



Annals of New York Academy of Science May 2006 vol. 1067:454-460 Jaguel A et al. Advances in Therapy 2007;24:5:1154. Orazow MR et al. Gynecol. Obstet. & Perinatol. 2019;18:4:104-112

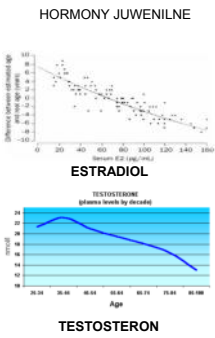
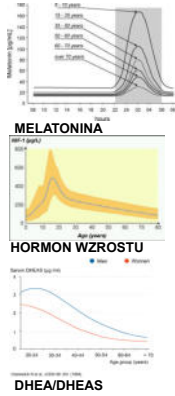
O starzeniu się inaczej... czy istnieje hormon młodości?

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz



„I młodość i starość mają te same apetyty lecz nie te sam zęby”

Magdalena Samozwaniec



Testosteron - dlaczego jest taki ważny?

Mięsie

- Podtrzymuje masę mięśniową
- Popiera regenerację mięśni
- Zwiększa siłę
- Zwiększa energię
- Zwiększa libido

Kości

- Podtrzymuje gęstość kości
- Zapobiega osteoporozie

Skrzeń

- Podtrzymuje produkcję czerwonych krwinek
- Zwiększa hemoglobinę
- Zwiększa energię

Wętrocyty

- Podtrzymuje produkcję czerwonych krwinek
- Zwiększa hemoglobinę
- Zwiększa energię

Wętrocyty

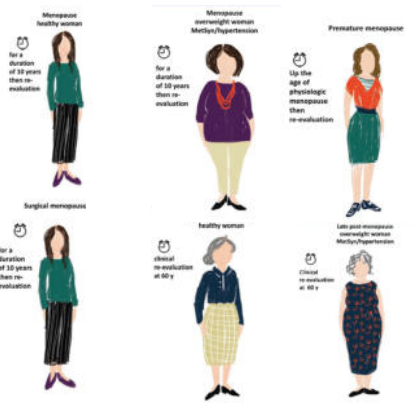
- Podtrzymuje produkcję czerwonych krwinek
- Zwiększa hemoglobinę
- Zwiększa energię

Wętrocyty

- Podtrzymuje produkcję czerwonych krwinek
- Zwiększa hemoglobinę
- Zwiększa energię

Wętrocyty

- Podtrzymuje produkcję czerwonych krwinek
- Zwiększa hemoglobinę
- Zwiększa energię



JAK OPÓŹNIĆ ZEGAR BIOLOGICZNY

- Na modelu zwierzęcym wraz z procesem starzenia funkcja szpiku ulega pogorszeniu i zostaje on objęty permanentnym procesem zapalnym co powoduje dysfunkcję komórek macierzystych – wzrasta poziom interleukiny 1-B
- Czy zablokowanie jej aktywności spowoduje wolniejszy bieg zegara biologicznego?
- Tak – zablokowanie IL-1-B – Anakinrą – przywracało błyskawicznie hematopoetyczne komórki macierzyste do młodszego zdrowego stanu
- Rola leków przeciwzapalnych oraz metforminy u ludzi



Passage E Nature Cell Biol 2021 Jul 5:21

DOTYK



- OKSYTOCYN** – to właściwy hormon wydłużający nasze życie, jest na wyciągnięcie ręki lub przytulenie
- Akt cielesnego kontaktu powoduje, że mózg wydziela ten hormon u obu dotykanych osób.
- Wydzielana jest również w momencie patrzenia na kogoś czy myślenie o kimś... czy wspólnego biesiadowania
- Eliksir miłości stymuluje empatię



Moja recepta na starzenie oparte na EBM bo oparta na moim Życiu

Recepta
Jan Kowalski

Na zahamowanie starzenia

- Pozytywne myślenie
- Właściwe żywienie
- Więcej ruchu
- Zdrowy sen

▼ 4 kg wagi rocznie

Zamiast godziny oglądania telewizji godzina snu pozwoli Ci utracić 7 kg wagi rocznie. Skracając o 90 minut sen powodujemy zmniejszenie aktywności dziennej o 1/3.
Greg Wells, University of Toronto

Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D - Aktualizacja wytycznych dla Polski - update 2023

Dr hab. n. med. Paweł Płudowski, Prof. IPCZD



REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

Zarys zaleceń ogólnych

Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D w Polsce opiera się na stosowaniu **cholekalcyferolu lub, w określonych schorzeniach, kalcyfediolu**;

Cholekalcyferol należy traktować jako **lek pierwszego wyboru** zarówno w ramach opcji profilaktycznych, jak i terapeutycznych;

Kalcyfediol powinien być stosowany jako **lek drugiego wyboru**, gdy stosowanie cholekalcyferolu nie poprawiło stężenia 25(OH)D lub wymagane jest natychmiastowe zwiększenie stężenia 25(OH)D lub pacjent choruje na choroby wątroby związane z obniżeniem hydroksylacji w pozycji 25, lub zespół złego wchłaniania, itd;

PROFILAKTYKA I LECZENIE NIEDOBORU WITAMINY D - AKTUALIZACJA WYTYCZNYCH DLA POLSKI – update 2023

dr hab.n.med. **Paweł Płudowski** prof. IPCZD

Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa



REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023



REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

Suplementacja w grupach zagrożonych niedoborem witaminy D

- W grupach zagrożonych niedoborem witaminy D należy wdrożyć i monitorować suplementację **cholekalcyferolem** (lub kalcyfediolem) **pod kontrolą stężeń 25(OH)D**, aby zapewnić optymalne stężenie >30-50 ng/ml;
- Jeżeli ocena stężeń 25(OH)D **nie jest możliwa** w grupach ryzyka, dawkowanie **cholekalcyferolu** należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dla populacji ogólnej **w dawkach maksymalnych** dla danej grupy wiekowej; alternatywnie w profilaktyce **można rozważyć** kalcyfediol w dziennej dawce 10 µg (roztwór doustny) w specyficznych grupach pacjentów;
- Otyłość wymaga szczególnej uwagi i wymaga zwykle **podwójnej dawki cholekalcyferolu** w stosunku do dawek zalecanych dla rówieśników w tym samym wieku z prawidłową masą ciała; u osób otyłych kalcyfediol **może być rozważany** jako alternatywny schemat profilaktyki drugiego wyboru;

Profilaktyka niedoboru witaminy D w populacji ogólnej z zastosowaniem **cholekalcyferolu powinna być zindywidualizowana** w zależności od wieku, masy ciała, nasłonecznienia (zmienność sezonowa, pora roku), ekspozycji na słońce, nawyków żywieniowych i stylu życia;

Jeżeli nie są dostępne specyficzne wytyczne dla danej choroby, należy wdrożyć **profilaktyczne leczenie** niedoboru witaminy D z zastosowaniem cholekalcyferolu **w grupach ryzyka** niedoboru zgodnie z ustaleniami dla populacji ogólnej; **maksymalne dopuszczalne dawki cholekalcyferolu** dla danej grupy wiekowej w populacji ogólnej **są zalecane** do stosowania **w grupach ryzyka** niedoboru witaminy D;

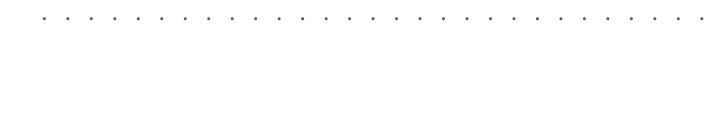


REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

PROFILAKTYKA

Dorośli (19-65 lat):

- U zdrowych osób dorosłych w profilaktyce niedoboru witaminy D należy stosować cholekalcyferol jako lek lub suplement pierwszego wyboru i kalcyfediol jako lek drugiego wyboru.
- U zdrowych osób dorosłych opalających się z odkrytymi przedramionami i nogami przez 30-45 minut w godzinach 10-15, bez filtrów przeciwsłonecznych od maja do końca września, suplementacja cholekalcyferolem nie jest konieczna, choć nadal zalecana i bezpieczna.
- W przypadku niespełnienia powyższych zaleceń rekomendujemy suplementację cholekalcyferolu w dawce 1000-2000 j.m./dobę (25-50 µg/dobę) przez cały rok, w zależności od masy ciała i spożycia witaminy D w diecie.
- W przypadku niemożności uzyskania zadowalającego stężenia 25(OH)D w surowicy lub występowania uzasadnionych wskazań medycznych zalecamy całoroczną profilaktykę alternatywną opartą na kalcyfediolu w dawce dziennej 10 µg (roztwór doustny) oraz wykonanie kontrolnego oznaczenia 25(OH)D w surowicy 6-8 dni po rozpoczęciu suplementacji.

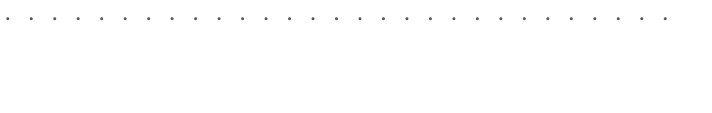


REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

PROFILAKTYKA

Młodszy seniorzy (>65-75 lat)

- U młodszych seniorów cholekalcyferol jako lek lub suplement pierwszego wyboru i kalcyfediol jako lek drugiego wyboru powinny być stosowane w profilaktyce niedoboru witaminy D.
- Ze względu na zmniejszoną efektywność syntezy skórnej zalecamy suplementację cholekalcyferolu w dawce 1000-2000 IU/dobę (25-50 µg/dobę) przez cały rok, uwzględniając masę ciała i podaż witaminy D w diecie.
- W przypadku niemożności uzyskania zadowalającego stężenia 25(OH)D w surowicy lub występowania uzasadnionych wskazań medycznych zalecamy stosowanie kalcyfediolu w dawce dziennej 10 µg (roztwór doustny) jako profilaktykę alternatywną przez cały rok, a oznaczenie kontrolne stężenia 25(OH)D w surowicy należy wykonać 6-8 dni po rozpoczęciu suplementacji.



Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D - Aktualizacja wytycznych dla Polski - update 2023

Dr hab. n. med. Paweł Płudowski, Prof. IPCZD

REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2022

PROFILAKTYKA

Starsi seniorzy (>75-89 lat) i najstarsi seniorzy (90 lat i starsi):

- 1) W profilaktyce niedoboru witaminy D u seniorów starszych i seniorów najstarszych zalecamy cholekalcysterol jako lek lub suplement pierwszego wyboru i kalcyfediol jako lek drugiego wyboru.
- 2) Ze względu na zmniejszoną skuteczność syntezy skórnej, potencjalne zaburzenia wchłaniania i zmieniony metabolizm witaminy D, zalecamy suplementację cholekalcysterolem w dawce 2000-4000 j.m./dobę (50-100 µg/dobę) przez cały rok, w zależności od masy ciała i spożycia witaminy D w diecie.
- 3) Kalcyfediol w dawce 10 µg (roztwór doustny) przez cały rok zalecamy jako profilaktykę alternatywną, jeśli nie uzyskano zadowalającego stężenia 25(OH)D w surowicy lub występują uzasadnione wskazania medyczne, kontrolne badanie stężenia 25(OH)D w surowicy należy wykonać 6-8 dni po rozpoczęciu suplementacji.

REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

Leczenie hipowitaminozy D cholekalcysterolem:

Cholekalcysterol w dawce 4000 j.m./dzień (100 µg/dzień) lub odpowiednio w dawce skumulowanej raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu; badanie kontrolne stężenia 25(OH)D w surowicy należy wykonać po 8-12 tygodniach leczenia

Leczenie hipowitaminozy D kalcyfediolem:

Kalcyfediol w dawce 10 µg dziennie (roztwór doustny) lub 266 µg (kapsułki miękkie) co dwa tygodnie lub co miesiąc; pierwsze oznaczenie kontrolne stężenia 25(OH)D w surowicy nie później niż po 6-8 dniach (roztwór doustny) lub po 4-6 tygodniach (kapsułki)

Podsumowanie

- 90 % Polaków ujawnia niskie zasoby ustrojowe witaminy D, które wiążą się z podwyższonym ryzykiem rozwoju wielu chorób.
- Niezależnie od sposobu postrzegania znaczenia witaminy D dla zdrowia człowieka, stwierdzenie niedoboru tej witaminy wymaga interwencji prowadzącej do jego wyrównania.
- Stosowanie znowelizowanych wytycznych wraz z urozmaiconą dietą oraz rozważną ekspozycją skóry na słońce w okresie letnim przyczyniają się do optymalizacji stężenia 25(OH)D, co stanowi jeden z istotnych aspektów profilaktyki wielu schorzeń.
- Dostosowanie schematu dawkowania do preferencji pacjenta i suplementacja przyjmowana cotygodniowo lub co miesiąc mogą pozytywnie wpłynąć na przestrzeganie zaleceń stosowania cholekalcysterolu

REKOMENDACJE DLA POLSKI – nowelizacja 2023

Zasady LECZENIA cholekalcysterolem i kalcyfediolem na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy ≤ 20 ng/ml

- i. Wartość 25(OH)D ≤ 20 ng/ml odzwierciedla pilną potrzebę rozpoczęcia LECZENIA;
- ii. Dawkowanie **cholekalcysterolu i kalcyfediolu w LECZENIU** niedoboru witaminy D powinno być oparte **na stężeniach 25(OH)D** w surowicy i wcześniejszych schematach profilaktycznych; **leczenie** niedoboru witaminy D należy kontynuować przez **1-3 miesiące** lub do osiągnięcia stężenia 25(OH)D >30-50 ng/ml, następnie dawka podtrzymująca;
- iii. W Polsce **nie zaleca się** stosowania pojedynczej **dawki nasycającej** z użyciem cholekalcysterolu (>100 000 IU);
- iv. Schematy dawkowania **dobowego i skumulowanego** (tygodniowe, miesięczne) terapii **cholekalcysterolem są komplementarne** w zakresie poprawy stężenia 25(OH)D i bezpieczeństwa (1000 IU/d = 7000 IU/tydz. = 30 000 IU/miesiąc); zaleca się ostrożność podczas stosowania cholekalcysterolu poza charakterystyką produktu leczniczego (ChPL);
- v. Schematy dawkowania **dziennego** (roztwór doustny, 10 µg), oraz dawkowania **dwutygodniowego** (kapsułki miękkie, 266 µg) i **miesięcznego** (kapsułki miękkie, 266 µg) z zastosowaniem **kalcyfediolu** są bezpieczne, ale **nie równe** pod względem wzrostu stężenia 25(OH)D, dlatego zaleca się ostrożność przy stosowaniu kalcyfediolu poza charakterystyką produktu (ChPL);

Suplementacja w grupach ryzyka nadwrażliwości na witaminę D

- 1) Przed rozpoczęciem suplementacji należy w miarę możliwości ocenić ryzyko nadwrażliwości na witaminę D (hiperkalcemia, hiperkalcemia, wapnica nerek, kamica nerkowa, mutacja genu CYP24A1, mutacja genu SLC34A1 lub inne rodzaje nadwrażliwości na witaminę D w wywiadach lub u członków rodziny). Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza pacjenci dializowani i biocyprzeszczepów nerki są narażeni na niedostateczną aktywację witaminy D poprzez hydroksylację w pozycji 1α przez CYP27B1 i dezaktywację przez CYP24A1, ponieważ oba enzymy są najbardziej aktywne w kanałach proksymalnych nerek. Zalecenie to dotyczy wszystkich grup wiekowych, jak również grup zagrożonych niedoborem witaminy D.
- 2) U pacjentów zagrożonych nadwrażliwością na witaminę D suplementację należy nadzorować i prowadzić ostrożnie, w dawkach indywidualizowanych, zawsze monitorując stężenie Ca, parathormonu (PTH), 25(OH)D i 1,25(OH)₂D w surowicy oraz 24-godzinne wydalanie wapnia w moczu (preferowane w stosunku do oznaczenia Ca/kreatynina w moczu).
- 3) Pacjenci cierpiący na przewlekłe choroby ziarninowe, w tym sarkoidozę, gruźlicę i przewlekłe infekcje grzybicze oraz niektórzy pacjenci z chłoniakami mają aktywowane makrofagi, które wytwarzają 1,25(OH)₂D w nieuregulowany sposób. Skutkuje to zwiększeniem efektywności jelitowego wchłaniania wapnia i mobilizacji wapnia z kości, co może powodować hiperkalcemię i hiperkalcemię. Pacjenci ci mogą wymagać leczenia witaminą D w celu uzyskania stężenia 25(OH)D w surowicy około 25 ng/ml, co zapobiega konsekwencjom niedoboru witaminy D [17,20]. U tych pacjentów należy systematycznie monitorować stężenie 25(OH)D w surowicy. Hiperkalcemię i hiperkalcemię obserwuje się zwykle, jeżeli stężenie 25(OH)D przekracza 30 ng/ml.
- 4) Pacjenci z pierwotną nadczynnością przytarczyc i hiperkalcemią często mają niedobór witaminy D. Ważne jest, aby uzupełniać ten niedobór i utrzymywać prawidłowe zaopatrzenie w witaminę D. U większości pacjentów stężenie wapnia w surowicy nie wzrośnie, a stężenie PTH w surowicy może się nawet zmniejszyć. U pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie 25(OH)D w surowicy powinno być >30 ng/ml. Suplementacja cholekalcysterolu powinna być ostrożna, aby zapobiec dalszemu wzrostowi stężenia wapnia w surowicy lub w moczu.



EVIDAS
European Vitamin D Association



Najnowsze standardy postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn

Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski

CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODDYPLOMOWEGO

28 LAT Kształcenia Specjalistycznego
Zdrowotwórczości i Diagnostyki
20 21 kwietnia 2015, Kraków

Najnowsze standardy postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn

Michał Rabijewski

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Hipogonadyzm

Hipogonadyzm męski jest zespołem klinicznym spowodowanym obniżonym wydzielaniem i/lub działaniem androgenów, który niekorzystnie wpływa na funkcję narządów oraz jakość życia

- Wtórny – podwzgórzowo-przysadkowy (hipogonadotropowy)
- Pierwotny – jądrowy (hipergonadotropowy)
- Obwodowy – receptorowy (np. AIS)
- Czynnościowy (FH) – hipogonadotropowy – odwracalny
- Późny (LOH) – związany z wiekiem (mieszany) – częściowo odwracalny

- wg. niektórych zaleceń FH=LOH
- The Endocrine Society – zalecenia dla wszystkich typów hipogonadyzmu

Bhasin S. et al. Testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Practice Clinical Guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:1715-1744


Rozpoznawanie hipogonadyzmu – cut-off

	TT nmol/l	TT ng/dl	fT pmol/l	fT pg/ml
EAU	12	350	225	65
ISSAM	12	350	225-243	65-70
EAA	12	350	-	-
Endocrine Society	9,2	264	-	-
ESA	7.4 < 70 6.6 > 70	216 < 70 190 > 70	-	-
AUA	10,4	300	-	-
CMA	Local laboratory ranges			

ESA – Endocrine Society of Australia, AUA – American Urology Association; CMA – Canadian Medical Association, EAA – European Academy of Andrology, ISSAM – International Society for the Study on Aging Male, EAU – European Association of Urology

- 35 lat, wzrost – 181 cm, waga – 94 kg
- prawidłowe umięśnienie
- prawidłowe owłosienie
- V jąder 6 ml, twarde
- otyłość brzuszna
- niepłodność >12 m
- testosteron – 258 ng/ml
- LH – 34 IU/l FSH – 46 IU/L
- estradiol – 76 pg/ml
- spermogram – azospermia

46XXY



Zespół Klinefeltera - płodność

- TESE/mTESE – plemniki u śr. **44%** (16–60%) chorych
- mTESE wykonywać jak najwcześniej!

Prawidłowe jądro (A) oraz ZK (B) – dysgeneza kanalików plemnikotwórczych, włóknienie i hializacja



Przyczyny wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego

- Izolowany niedobór gonadotropin (np. zespół Kallmanna, nIHH)
- Częściowy izolowany niedobór LH i/lub FSH)
- Wielohormonalna niedoczynność I hipoplazja przysadki

Przyczyny nabytego HH

- Uraz mózgu
- Choroby nowotworowe
- Gruzołak przysadki (hormonalnie czynny/nieczynny)
- Czaszkogardlak
- Choroby naciekające okolicę podwzgórzowo-przysadkową
- Limfocytowe zapalenie przysadki
- Niedożywienie
- Terapie lekowe (w tym hormonalne)
- OTYŁOŚĆ**

Najnowsze standardy postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn


Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski

Hormonalna stymulacja spermatogenezy w hipogonadyzmie hipogonadotropowym

V jąder a stymulacja spermatogenezy

<4 ml
– CHH/AHH –
efekty
niepewne/długotrwałe

>4 ml
zwykle dobre efekty



EAU Guidelines on Male Infertility 2019

Czynnościowy HH i/lub późny hipogonadyzm

- Hiperprolaktynemia
- Opioidy
- Glikokortykoidy
- Hiperkortyzolemia
- **Sterydy anaboliczne**
- Estrogeny
- **Otyłość**
- **DM2**
- Bezdech senny
- **Niedowaga**
- **Nadmierny wysięk**
- **Choroby przewlekłe**
- Alkohol
- **Wiek**
- **Stres**
- **Używkki (marihuana)**

Hipogonadyzm czynnościowy - FH

- objawy kliniczne hipogonadyzmu
- obniżone stężenie testosteronu
- brak patologii osi HPT (zespół Klinefeltera, IHH, guzy przysadki)
- brak chorób hamujących oś HPT (prolactinoma, z. Cushinga)
- rzadko uwarunkowany genetycznie[#]
- rozpoznanie „z wykluczenia”
- potencjalnie odwracalny

Corona G. et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020;8:970–987

[#] Dwyer AA. et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: underlying neuroendocrine mechanisms and natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3403–3414

LOH – docelowe T

EAA and EAU	mid-normal range for healthy young men (9.6-30 nmol/L; 280-873 ng/dL)
Endocrine Society	mid-normal range for healthy young men (9.2-31.8 nmol/L; 264-916 ng/dL)
CMA	mid-normal range for healthy young men (14-17.5 nmol/L; 404-505 ng/dL)
AUA	middle tertile of the normal range (15.6-20.8 nmol/L; 450-600 ng/dL)
ISSAM	normal range (not reported)

ESA – Endocrine Society of Australia, AUA – American Urology Association; CMA – Canadian Medical Association, EAA – European Academy of Andrology, EAU – European Association of Urology

Wskazania do TRT

- Opóźnione dojrzewanie (idiopatyczne, z. Kallmanna)
- Zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem i inne przyczyny organiczne
- **Zaburzenia seksualne z niskim T**
- **Niska masa kostna w hipogonadyzmie**
- **Mężczyźni z obniżonym T, objawami hipogonadyzmu po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób towarzyszących**
- Niedoczynność przysadki
- **Cukrzyca typu 2 z hipogonadyzmem**

Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology, 2018

Oznacz T gdy:

- **Otyłość**
- **Zespół metaboliczny**
- **Cukrzyca typu 2**
- **Osteoporoza**
- Niepłodność
- Guz przysadki
- Niewydolność nerek
- POChP
- Stosowanie glikokortykoidów, opiatów

mimo, że EAU nie uznaje tych zaburzeń jako objawy hipogonadyzmu?

Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology, 2018

Guzy nadnercza, kiedy kwalifikować do zbiegu operacyjnego

Dr hab. n. med. Lucyna Siemińska, Prof. SUM

Guzy nadnerczy - kiedy kwalifikować do zabiegu operacyjnego

Lucyna Siemińska
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii SUM

28 Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Kraków

TK – radiologiczny charakter
odróżnienie gruczolaków / nie gruczolaków

TK bez podania kontrastu

≤ 10 j.H. - gruczolaki bogate w lipidy

ALE

10-20 j.H. → 25%

>20 j.H. → 15%

gruczolaki ubogie w lipidy

TK z kontrastem (protokół nadnerczowy)

Ocena gęstości po 1 min oraz po 10-15 min

Gruczolaki - szybkie wypłukiwanie

- po 10 minutach bezwzględny współczynnik wypłukiwania ≥ 50%, względny współczynnik wypłukiwania ≥ 40%
- po 15 minutach bezwzględny współczynnik wypłukiwania ≥ 60%

Myeloidopoma < -20 j.H.

Nowo wykryty guz nadnercza

< 4 cm niskie ryzyko złośliwości (2%),
4 - 6 cm średnie ryzyko złośliwości (6%),
> 6 cm ryzyko 33%

Jednostki Hounsfield (j.H.)

< 10 j.H. 10 – 20 j.H. > 20 j.H.

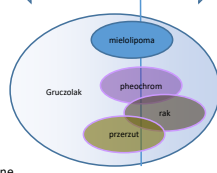
Ryzyko złośliwości lub pheochromocytoma

0% 2% 10-20%

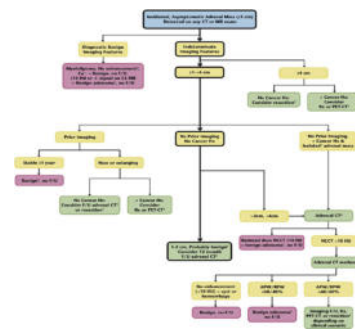
Granice guza regularne / nieregularne
Homogenne / heterogenne

Wielkość guza

< 4 cm > 4 cm



Kutikov AUA
Update 2014



Postępowanie w przypadku guzów nadnerczy

Mayo-Smith, JACR 2017

Ok. 10% łagodnych guzów powiększa się w czasie

Przerzuty do nadnerczy

- 35% rak płuca (nie drobnokomórkowy)
- przewód pokarmowy
- nerki
- piersi
- czerniak



Czy przerzuty do nadnerczy należy usuwać chirurgicznie?
W większości przypadków
Ale decyzje indywidualne

Czy przerzuty do nadnerczy należy poddawać radioterapii / ablacji?
W większości przypadków
Ale decyzje indywidualne

Chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia



Przerzuty do nadnerczy

Ok. 50% zmian ogniskowych w nadnerczach u pacjenta z chorobą nowotworową może mieć charakter łagodny

Różnicowanie zmian łagodnych / przerzutów

18F-FDG PET CT – wysoka czułość, niższa swoistość

Falszywie (+): pheochromocytoma, zmiany zapalne

Falszywie (-): przerzuty z ogniskami krwawienia, martwicy

MR nadnerczy

Biopsja ?

Guzy nadnercza, kiedy kwalifikować do zbiegu operacyjnego

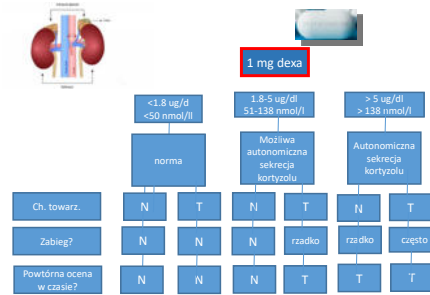
Dr hab. n. med. Lucyna Siemińska, Prof. SUM

Diagnostyka hormonalna

U wszystkich pacjentów
↓
krótki test hamowania 1 mg dexametazonu

<1.8 ug/d (<50 nmol/l) wyklucza hiperkortyzolemię
1.8-5 ug/d (51-138 nmol/l) - możliwa hiperkortyzolemia
> 5 ug/d (> 138 nmol/l) - autonomiczna hiperkortyzolemia

Fassnacht, Eur J Endocrinol, 2016

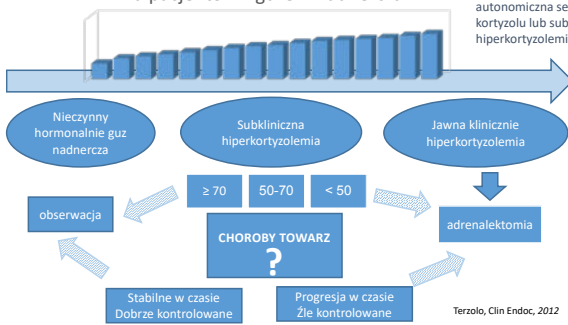


Fassnacht, Eur J Endocrinol, 2016

Choroby towarzyszące hiperkortyzolemii
Nadciśnienie tętnicze
Cukrzyca t. 2
Dyslipidemia
Osteoporoza

Szerokie spektrum hiperkortyzolemii u pacjentów z guzem nadnercza

W zależności od kryteriów rozpoznania – 30% autonomiczna sekrecja kortyzolu lub subkliniczna hiperkortyzolemia



Terzolo, Clin Endoc, 2012

Stężenie aldosteronu i ARO (renina)

badanie przesiewowe
↓
ARR > 30 (20-40)
↓

pierwotny hiperaldosteronizm (PA)

Testy potwierdzające

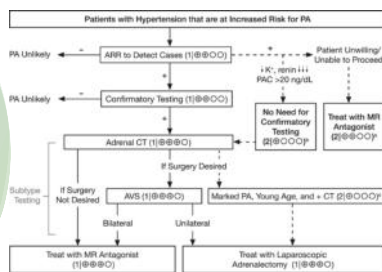
test hamowania diety z dużą zawartością sodu
test hamowania 0.9% roztworem NaCl
test z fludrokortyzolem
test z kaptoprilem

Stężenie aldosteronu > 15 ng/dl u 80-90% pacjentów

Stężenie aldosteronu < 7 ng/dl + normokaliemia

↓
Pierwotny hiperaldosteronizm mało prawdopodobny

adrenalectomia laparoskopowa u pacjentów z 1-stronnym PA (tj. gruczolakiem wytwarzającym aldosteron lub 1-stronnym przerostem nadnerczy). Jeśli pacjent nie może lub nie chce poddać się operacji, leczenie farmakologiczne - antagonisty receptora mineralokortykoidowego



Funder, JCEM, 2016

Rola progesteronu w męskim układzie płciowym

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer

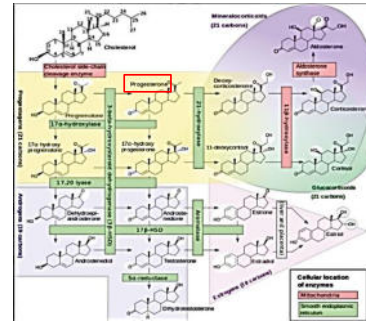
Rola progesteronu w męskim układzie płciowym

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności
Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności



Progesteron - steroidogeneza



Źródła

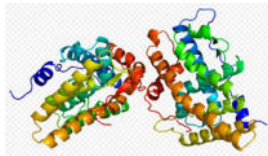
- jajniki – ciało żółte do ok. 26 dnia cyklu, ciało żółte ciążyowe do 10 tyg. ciąży, łożysko po 10 tyg. ciąży
- jądra – komórki Leydiga w gruczole śródmiąższowym
- kora nadnerczy

Taraborelli, Acta Obstet Gynecol Scand, 2015

Progesteron - receptor

Receptor jądrowy progesteronu (PR)

- inaczej zwany - NR3C3 (podrodzina receptorów jądrowych 3, grupa C, członek 3),
- jest białkiem znajdującym się wewnątrz komórek,
- jest aktywowany przez progesteron,
- u ludzi jest kodowany przez gen *PGR* na chromosomie 11 (locus11q22),
- ma dwie izoformy: PR-A i PR-B, które różnią się masą cząsteczkową,
- PR-B jest pozytywnym regulatorem działania progesteronu,
- PR-A służy do antagonizowania efektów PR-B.



Kolatorova i wsp., Int J Mol Sci, 2022

Progesteron - receptor

Receptor błonowy progesteronu (mPR)

- receptor sprzężony z białkiem G,
- należy do rodziny receptorów progestyny i adipoQ (PAQR),
- pośredniczy w różnych szybkich, inicjowanych na powierzchni komórki, działaniach progesteronu, obejmujących aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych.

mPR subtyp	Gen	Narząd
mPRα	PAQR7	jajnik, łożysko, macica, jądro, pęcherz moczowy
mPRβ	PAQR8	mózg, rdzeń kręgowy, nerka, jądro
mPRγ	PAQR5	mózg, płuca, nerka, jelito, nadnercza
mPRδ	PAQR6	mózg, gruczoł sutkowy
mPRε	PAQR9	mózg, gruczoł sutkowy

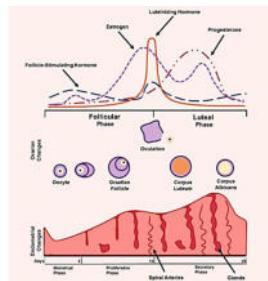
Kolatorova i wsp., Int J Mol Sci, 2022

Progesteron - wartości referencyjne (ng/ml)

Kobiety:

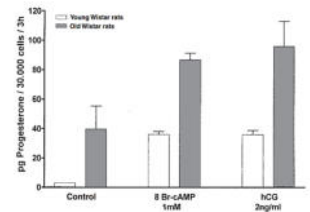
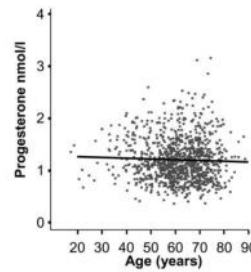
Faza folikularna 0.2 - 1.5
Faza lutealna 4.0 - 27.0
Po menopauzie 0.1 - 0.8

Mężczyźni: 0.2 - 1.4



<https://step1.medbullets.com/reproductive/116011/estrogen-and-progesterone>

Progesteron - stężenie we krwi w różnym wieku u pici męskiej

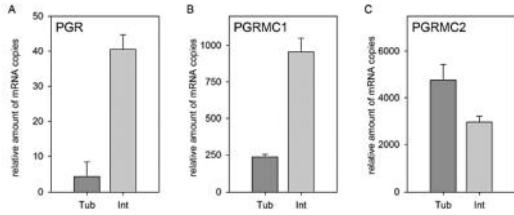


Hefrawy i Huhtaniemi, The Ageing Male, 1999; Winkelmann i wsp., Pharmacogenetics, 2001; Oettel i Mukhopadhyay, Aging Male, 2004

Rola progesteronu w męskim układzie płciowym

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer

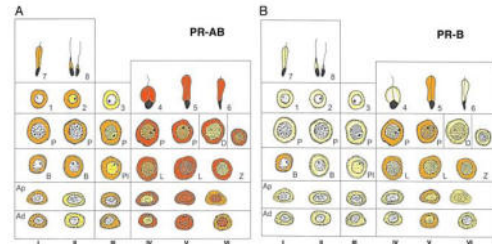
Receptor progesteronu w jądrze



PGR - progesterone receptor
 PGRMC1/2 - progesterone receptor membrane component 1/2
 Tub - tubules
 Int - interstitial tissue

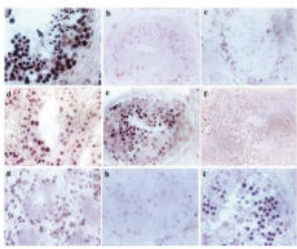
Braun I wsp., J Steroid Biochem Mol Biol, 2018

Receptor progesteronu- lokalizacja w komórkach spermatogenezy

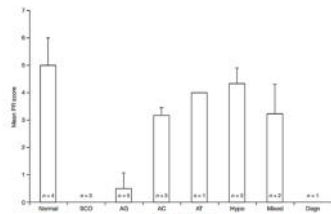


Shah I wsp., J Clin End Metab, 2005

Receptor progesteronu w zaburzeniach spermatogenezy

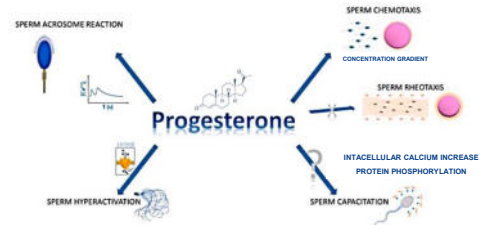


(a) normal testis, (b) Sertoli cell only, (c) spermatogonia arrest, (d) arrest at spermatocyte stage, (e) arrest at spermatid stage, (f) normal testis hybridized with the sense probe (negative control), (g-i) representative pictures from a biopsy showing mixed testicular atrophy, (g) hybridized empty tubule, (h) arrest at spermatogonia, (i) near-normal spermatogenesis.



Abid, Reprod Biomed Online, 2008; Han I wsp., Int J Androl, 2009

Progesteron - rola w czynności plemników



Tamburrino I wsp., Mol Cell Endocrinol, 2020; Mirhaghighi I wsp., Cells, 2022

Progesteron - rola u mężczyzn

Działania poza układem płciowym

- przypuszczalna rola w rozwoju łagodnego przerostu i raku prostaty (zwiększona ilość PR)
- stymulacja apetytu i wzrostu masy ciała
- hamowanie lipolizy w tkance tłuszczowej
- poprawa snu, pamięci, zdolności do uczenia się (głównie poprzez 5 α -zredukowane metabolity)
- działanie neuroprotekcyjne
- stymulacja oddychania, poprawa utlenowania krwi
- działanie przeciwzapalne i regulacja odpowiedzi immunologicznej
- działanie anti-mineralokortykoidowe w nerkach
- poprawa parametrów hemostatycznych

Cettef I Mukhopadhyay, Aging Male, 2004; Fedotcheva I wsp, Biomolecules, 2022; Tani I wsp., Pharmaceuticals, 2022

Do zapamiętania

- Fizjologiczne działania progesteronu poznane są głównie u kobiet.
- Informacji na temat fizjologicznego działania progesteronu u mężczyzn jest stosunkowo niewiele – konieczne są dalsze badania.
- Poznanie roli progesteronu w czynności plemników i zapłodnieniu stwarza nowe możliwości w poszukiwaniu metod selekcji najbardziej wartościowych plemników do zapłodnienia *in vitro*, a także metod antykoncepcji u mężczyzn.
- Zmiany stężenia progesteronu we krwi u mężczyzn, jak na razie, nie są symptomatyczne dla określonych zaburzeń, dlatego oznaczenie stężenia progesteronu nie ma znaczenia diagnostycznego i nie powinno być rutynowo wykonywane.

Powikłania endokrynologiczne w przebiegu ciąży u chorych na anoreksję

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Sowińska-Przepiera

ANOREXIA NERVOSA

Powikłania endokrynologiczne w przebiegu ciąży u chorych na anoreksję

Elżbieta Sowińska-Przepiera

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Kierownik kliniki: prof. Anelli Syrenicz



Anoreksja i ciąża – problem mało poznany?

- ❑ Ciąża jest możliwa nie tylko u kobiet z jądłowstrętem psychicznym, które były w remisji ale w trakcie aktywnej choroby
- ❑ Zalecenia są przeznaczone dla kobiet dorosłych z AN niebędących w ciąży
- ❑ Ciąża jest dużym obciążeniem dla kobiet z AN
- ❑ Podczas ciąży zachodzą znaczne zmiany fizjologiczne we wszystkich układach u kobiety
- ❑ Dodatkowo istotne jest monitorowanie wzrostu i rozwoju płodu,
- ❑ ocena ciężkości choroby oraz monitorowanie utraty i przywracanie masy ciała w czasie ciąży jest dużym wyzwaniem
- ❑ W przeciwieństwie do zaburzeń nastroju, lęku i zaburzeń psychotycznych, dostępnych jest niewiele wskazówek i badań dotyczących jądłowstrętu psychicznego w czasie ciąży.
- ❑ Wytyczne dotyczące zdrowia nie zawierają żadnych wzmianek na temat oceny i leczenia zaburzeń odżywiania w czasie ciąży
- ❑ Zalecenia nie uwzględniają fizycznych komplikacji, które ciąża dodaje do i tak już trudnej sytuacji medycznej

- ❑ Kobiety z AN są dwukrotnie bardziej narażone na nieplanowaną ciążę
- ❑ Brak miesiączki jest powszechny wśród kobiet z AN,
- ❑ Owulacja może wystąpić przy braku miesiączki
- ❑ Nieplanowana ciąża zwiększa prawdopodobieństwo, że kobieta nie jest świadoma swojej ciąży, opóźnia opiekę prenatalną, angażuje się w niebezpieczne zachowania i nie otrzymuje odpowiedniego odżywiania, co zwiększa ryzyko zarówno dla matki, jak i płodu.
- ❑ Znaczenie antykoncepcji należy zatem omówić ze wszystkimi pacjentkami z an.

Zaburzenia hormonalne w jądłowstręcie psychicznym (AN)

Hormon	Źródło	funkcja	AN
PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-GONADY			
Gonadoliberyna (GnRH)	podwzgórze	pulsacja LH i FSH	↓
Lutropina (LH)	przedni płat przysadki	owulacja	↓
Foliotropina (FSH)	przedni płat przysadki	folikulogeneza synteza estradiolu	↓
Estradiol	Jajniki	mineralizacja kości działanie, anksjolityczne*	↓
Testosteron	jajniki	mineralizacja kości Działanie antydepresyjne	↓

działanie na przekąźnictwo impulsów nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje zmniejszające lęk, niepokój, napięcie emocjonalne i objawy somatyczne towarzyszące tym stanom, działanie uspokajające i nasenne.

Zaburzenia hormonalne w jądłowstręcie psychicznym (AN)

Hormon	Źródło	funkcja	AN
PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA			
Kortykoliberyna (CRH)	podwzgórze	pulsacja ACTH	↑
Adrenokortykotropina (ACTH)	przedni płat przysadki	synteza kortyzolu	↑
Kortyzol	nadnercza	hamuje pulsację LH i FSH hamuje osteoblasty stymuluje osteoklasty niepokój, depresja	↑
5. dehydroepiandrosteronu (DHEAS)	nadnercza	efekty anksjolityczne*	Brak konsensusu

działanie na przekąźnictwo impulsów nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje zmniejszające lęk, niepokój, napięcie emocjonalne i objawy somatyczne towarzyszące tym stanom, działanie uspokajające i nasenne.

Zaburzenia hormonalne w jądłowstręcie psychicznym (AN)

Hormon	Źródło	funkcja	AN
PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-TARCZYCA			
Tyreoliberyna (TRH)	podwzgórze	stymuluje syntezę TSH	↓ ← →
Tyreotropina (TSH)	przedni płat przysadki	stymuluje syntezę T4 i T3	↓ ← →
Tyrosyna (T4)	tarczycyca	przyspiesza metabolizm	↓ ← →
Trójiodotyronina (T3)	tarczycyca	przyspiesza metabolizm, antydepresyjne (?)	↓
revers T3 (rT3)	tarczycyca	nieaktywny metabolicznie	↑

Zaburzenia hormonalne w jądłowstręcie psychicznym (AN)

Hormon	Źródło	funkcja	AN
HORMON WZROSTU-INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU 1			
Hormon wzrostu (GH)	przedni płat przysadki	Stymuluje glikoneogenezę i lipolizę, stymuluje osteoblasty i hamuje osteoklasty	↑ (oporność na GH)
Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)	wątroba	Stymuluje liniowy wzrost kości u młodzieży z otwartymi nasadami, stymuluje osteoblasty i hamuje osteoklasty	↓

Hormon	Źródło	funkcja	AN
HORMONY PODWZGÓRZA HORMON ANTYDIURETYCZNY I OKSYTOCINA			
Hormon antydiuretyczny	podwzgórze	Stymuluje wchłanianie zwrotne wody w nerkach	↑ ← →
Oksytocyna	podwzgórze	?Działa przeciwlewkowo i przeciwdepresyjnie, stymuluje osteoblasty i hamuje osteoklasty	↓

Zaburzenia hormonalne w jądłowstręcie psychicznym (AN)

Hormon	Źródło	funkcja	AN
HORMONY REGULUJĄCE APETYT POCODZĄCE Z JELIT			
Grelina	Przewód pokarmowy (głównie komórki żołądka)	Działa oreksygenne, hamuje pulsację LH i FSH, stymuluje wydzielanie ACTH i GH	↑
Peptyd YY (PYY)	Przewód pokarmowy (komórki L wydzielania wewnętrznego)	Anoreksygenne	↑ ← →
ADIPOKINY, MIOKINY I HEPATOKINY			
Leptyna	Tkanka tłuszczowa	Anoreksygenne, stymuluje sygnalizację kisseptyną do neuronów GnRH	↓
Miostatyna	Mięśnie szkieletowe	Hamuje wzrost mięśni	↓
Czynnik preadipocytów 1 (Pref-1)	Tkanka tłuszczowa	Hamuje różnicowanie osteoblastów i adipocytów	↑
Czynnik wzrostu fibroblastów 21 (FGF-21)	Wątroba	Hamuje wewnątrzkomórkowe działanie GH	↑

Powikłania endokrynologiczne w przebiegu ciąży u chorych na anoreksję

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Sowińska-Przepera

Powikłania somatyczne w jadłowstręciu psychicznym

UKŁADY	OBJAWY
Organizm	wychudzenie lub wyniszczenie organizmu
ośrodkowy układ nerwowy	zaniki korowe, zanik istoty białej, powiększenie przestrzeni płynowych, trwałe deficyty neuropsychologiczne, apatia, trudności w koncentracji, depresja, napady padaczkowe
układ krążenia	bradykardia, zaburzenia rytmu serca, spadki ciśnienia tętniczego krwi, sinica
układ kostny	osteopenia, osteoporoza, podatność na złamania kości, zahamowanie wzrostu
układ mięśniowy	osłabienie siły mięśniowej, skurcze i bóle mięśniowe, zaniki mięśni
narządy rozrodcze	zahamowanie rozwoju psychoseksualnego, zanik miesiączki, zanik libido, niepłodność
układ dokrewny i metabolizm	Lzaburzenia hormonalne, zaburzenia elektrolitowe, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia, odwodnienie, hipercholesterolemia, zaburzona regulacja temperatury ciała, zaburzenia metaboliczne w wyniku spożycia dużej ilości pokarmu (tzw. refeeding syndrome)
układ krwiotwórczy	anemia, pancytopenia, neutropenia z limfocytosą, trombocytopenia, hipoplazja szpiku
układ pokarmowy	bóle brzucha, wymioty, wzdęcia, zaparcia, przedłużone opróżnianie się żołądka, zaburzenia pasażu w przewodzie pokarmowym, zaburzone wskaźniki wątrobowe, zespół tętnicy krezkowej górnej,
układ moczowy	obrzęki głodowe, nefropatia, spadek filtracji kłębkowej, kamica nerkowa
Skóra - lanugo	suchość skóry i łamliwość paznokci, zajady, wypadanie włosów

Parametry stanu zagrożenia życia, które są bezwzględnym wskazaniem do hospitalizacji bez zgody pacjenta

Parametry	Wyniki
Masa ciała	BMI < 16–15 lub spadek mc. o ponad 25% masy należnej
Układ naczyniowy	sercowo- Czynność serca < 50/min w dzień i/lub < 40/min w nocy Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg Ortostatyczne zmiany tętna i ciśnienia: wzrost o > 20 uderzeń/min i/lub spadek ciśnienia o > 10 mm Hg; Arytmia
Zaburzenia elektrolitowe	Głównie hipokaliemia
Temperatura ciała	< 36,5° c
Zaburzenia neurologiczne	Bóle mięśniowe, parestezje, niedowłady, zaburzenia widzenia
Infekcje	↑ CRP, leukocytoza, gorączka, kaszel, szybkie tętno

pregoreksja u kobiet w ciąży

- Objawy u ciężarnej są identyczne jak w przypadku jadłowstrętu psychicznego.
- Chore kobiety kontrolują masę ciała, by ograniczyć wpływ ciąży na wygląd zewnętrzny.
- W wyniku czego występuje ryzyko niedoborów białka, witamin i mikroelementów potrzebnych do prawidłowego rozwoju płodu.
- Wzmocniona aktywność fizyczna, zwłaszcza w III trymestrze ciąży może być przyczyną zawrotów głowy czy tachykardii.
- Wykazano, że przyczyną pregoreksji może być podświadoma niechęć do posiadania dziecka (agresja skierowana przeciw własnemu ciału dotyka również dziecko).
- W związku z tym problem ten dotyczy przede wszystkim kobiet, których wygląd zewnętrzny jest związany z wykonywanym zawodem, i które są osobami publicznymi oraz kobiet, które w przeszłości były anorektyczkami.
- U zdrowej kobiety także mogą wystąpić objawy anoreksji w okresie ciąży w wyniku stresu związanego z ciążą lub gdy w przeszłości były anorektyczkami.

Niekorzystne następstwa anoreksji w ciąży

Ciężarna	Plód*
<input type="checkbox"/> poronienie <input type="checkbox"/> poród przedwczesny <input type="checkbox"/> Niedokrwistość <input type="checkbox"/> nadciśnienie tętnicze <input type="checkbox"/> depresja poporodowa <input type="checkbox"/> krwawienia z dróg rodnych <input type="checkbox"/> konieczność wykonania cesarskiego cięcia <input type="checkbox"/> konieczność hospitalizacji i odżywiania pozajelitowego <input type="checkbox"/> problemy z karmieniem piersią	<input type="checkbox"/> wyższy współczynnik umieralności niemowląt, <input type="checkbox"/> niska masa urodzeniowa <input type="checkbox"/> niski wynik skali APGAR <input type="checkbox"/> wady wrodzone <input type="checkbox"/> mniejszy obwód głowy <input type="checkbox"/> problemy z oddychaniem <input type="checkbox"/> opóźniony rozwój <input type="checkbox"/> zaburzone łaknienie, zaburzenia odżywiania <input type="checkbox"/> depresja <input type="checkbox"/> zaburzenia wzrostu <input type="checkbox"/> nieprawidłowości w procesach poznawczych

*niedobory pokarmowe, jak również teratogennego i embriotoksycznego stosowanych leków moczopędnych, przeczyszczających

MONITOROWANE U KOBIET Z JADŁOWSTRĘTEM PSYCHICZNYM W CIĄŻY

- Monitorowanie jak w ciąży fizjologicznej, ponadto:
- stężenie sodu, stężenie potasu, stężenie magnezu, stężenie fosforanów, stężenie chlorków, badania żelaza, witaminy D
- stężenie glukozy we krwi oraz HbA_{1c}
- czynność wątroby (w tym bilirubina, transaminaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa i gamma-glutamylotransferaza),
- czynność szpiku kostnego (w tym pełne badanie krwi, liczba białych krwinek, liczba neutrofilów, płytki krwi i hemoglobina),
- markery stanu zapalnego CRP, OB
- czynność serca (elektrokardiogram i echokardiogram, ciśnienie krwi [w pozycji leżącej i stojącej] oraz tętno [w pozycji leżącej i stojącej]) oraz temperaturę ciała.

MONITOROWANE U KOBIET Z JADŁOWSTRĘTEM PSYCHICZNYM W CIĄŻY

- Nadużywanie środków przeczyszczających, które może mieć miejsce w czasie ciąży, jest niebezpieczne, a także nieskuteczne w wywoływaniu utraty masy ciała
- Ciągle nadużywanie środków przeczyszczających typu pobudzającego może spowodować szereg powikłań żołądkowo-jelitowych:
- utratę mięśni gładkich jelit
 - zaburzenia elektrolitowe, w tym hipokaliemię z powodu uporczywej biegunki i odwodnienia
 - uzależnienie od stymulujących środków przeczyszczających w celu wypróżnienia
 - Ciąża wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaparć, zwłaszcza w późniejszym okresie ciąży, ze względu na wydłużony czas pasażu jelitowego i **zwiększone stężenie progesteronu**.
 - Zarówno w jadłowstręciu psychicznym, jak iw ciąży osmotyczne środki przeczyszczające są uważane za bezpieczniejsze i należy je zalecać zamiast środków przeczyszczających o działaniu pobudzającym w leczeniu zaparć.

Czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy

Dr hab. n. med. Beata Wojtczak, Prof UMW



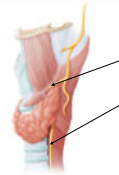
Czynniki ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy

dr hab. n. med. Beata Wojtczak, prof UMW

dr n.med. Mateusz Głód

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Zaburzenia fonacji po operacjach tarczycy



Galęź zewnętrzna nerwu krtaniowego górnego (SZNKG) → Zmiana barwy głosu
Niemożność wydawania wysokich dźwięków
Zaburzenia polykania

Nerw krtaniowy wsteczny (NKW) → Zmiana barwy głosu
Chrypka
Dystonia
Świerd
Niewydolność oddechowa (TRACHEOSTOMIA)



Cel pracy

Ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy pod postacią porażenia fałdów głosowych wynikających z uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia.

Metodyka



Material

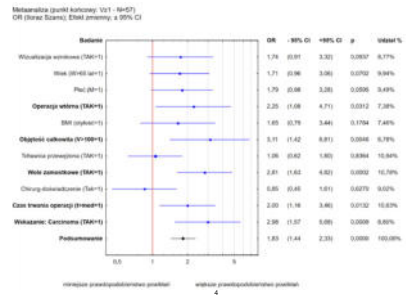
830 pacjentów po operacji tarczycy/ 1500 NKW narażonych na ryzyko uszkodzenia

Wiek, średnia ± odchylenie standardowe	54 ± 14
Wiek minimalny/maksymalny [lat]	17/86
Plac (K/M)	5/1
BMI, średnia ± odchylenie standardowe [kg/m ²]	26 ± 3,3
BMI minimalny/maksymalny	13/46
Przemieszczenie/przewężenie tchawicy, n (%)	349 (42%)
Wole złośliwe, n (%)	17 (21%)
Objętość tarczycy (V), średnia ± odchylenie standardowe [ml]	42 ± 31
Operacja pierwotna, n (%)	761 (92%)
Operacja wtórna, n (%)	69 (8%)
Wole guzowe	591 (71,2%)
Wole guzowe łokcyczne	131 (15,8%)
Chrzebta Gruber-Blassowska	32 (3,9%)
Rak tarczycy	76 (9,2%)
Całkowite wyycięcie tarczycy	495 (59,6%)
Wyycięcie płata tarczycy z śledzią	160 (19,2%)
Prawe całkowite wyycięcie tarczycy	86 (10,4%)
Operacja Dunhilla	45 (5,4%)
Subtotalne obustronne wyycięcie tarczycy	44 (5,3%)
Wizualizacja NKW szpiczowa	103 (12,4%)
Neuromonitoring NKW	469 (56,4%)

Porażenia fałdów głosowych	Pacjentów 830 (100%)	NKW 1500 (100%)
Całkowita liczba porażenia PP+PT	-jednostronnych 49 (5,9%) -obustronnych 4 (0,5%)	57 (3,8%)
Porażenia przejściowe PP	37 (4,5%)	37 (2,5%)
Porażenia trwałe PT	20 (2,4%)	20 (1,3%)

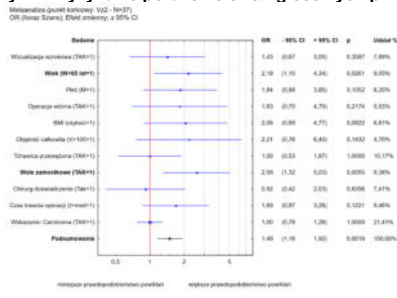
Wyniki

Metaanaliza: czynniki ryzyka vs całkowita liczba porażenia strun głosowych (n=57)



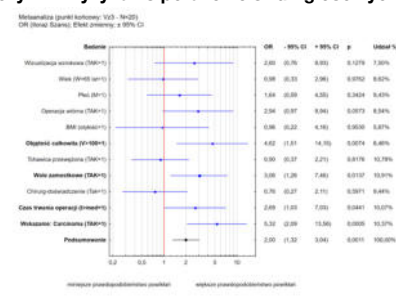
Wyniki

Metaanaliza: czynniki ryzyka vs porażenie strun głosowych przejściowe (n=37)



Wyniki

Metaanaliza: czynniki ryzyka vs porażenie strun głosowych trwałe (n=20)



Udar przysadki

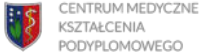
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Udar przysadki



Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański



UDAR PRZYSADKI charakterystyka kliniczna

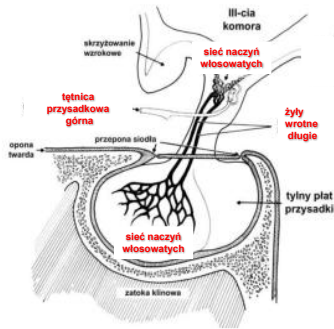
Udar przysadki jest wynikiem spontanicznego krwawienia do gruczolaka przysadki (**udar krwotoczny**) bądź następstwem wstrząsu hipowolemicznego (**udar niedokrwienny**).

Najczęściej objawia się:

- nagłym bólem głowy,
- mdłościami i wymiotami,
- zaburzeniami widzenia,
- porażeniem mięśni okoruchowych,
- zaburzeniami świadomości,

i może prowadzić do ostrej niewydolności przysadki

Czynniki mogące sprzyjać udarowi przysadki



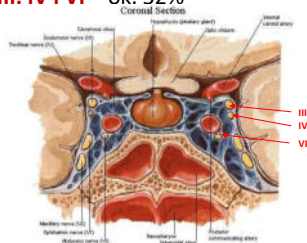
- zwiększone ukrwienie
 - ciąża
 - guz nowotworowy
- wzrost/spadek ciśnienia
 - nadciśnienie tętnicze
 - wstrząs hipowolemiczny
- upośledzenie ściany naczynia
 - hiperkortyzolemia
 - akromegalia
 - miażdżycza
- testy diagnostyczne
 - GnRH
 - TRH
 - klomifen
- terapia
 - agoniści dopaminy
 - analogi somatostatyny

Epidemiologia

- Chorobowość – ok. 6,2 przypadków / 100 000 mieszkańców (UK)
- Zapadalność – ok. 0,17 przypadków / 100 000 os. / rok (1,7 / 1 mln/rok)
- Udar występuje u 2% - 12% (25% ?) pacjentów z gruczolakami przysadki – u ¾ z nich poprzedza rozpoznanie gruczolaka przysadki
- W każdym wieku, najczęściej w 5 lub 6 dekadzie życia
- M: K = 1.1-2.3 : 1

Objawy

- **ból głowy** > 80 – 90 % pacjentów
- zwykle początkowy objaw, **nagły i b. silny** → napięcie opony twardej lub wynacynienie do przestrzeni podpajęczynówkowej
- często towarzyszące nudności i wymioty
- **zaburzenia widzenia** >50% pacjentów
- krwawienie → nagłe powiększenie objętości guza → **ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych** → niedowidzenie dwuskroniowe, rzadziej utrata ostrości wzroku i zaniewidzenie
- **porażenie nerwów czaszkowych III, IV i VI** – ok. 52%
 - skutek nagłego wzrostu ciśnienia śród- i nad-siódłowo, naciekania zatoki jamistej
- najczęściej (>50%) porażenie n. III



Inne zaburzenia neurologiczne

- światłowstręt (40%)
 - nudności, wymioty (57%)
 - objawy oponowe (25%)
 - gorączka (16%)
- ⇒mogą prowadzić do błędnej diagnozy zapalenia opon m-r
⇒w badaniu PMR może wystąpić limfocytoza
- zaburzenia przytomności – senność, stupor, śpiączka – szczególnie jeśli dochodzi do wynacynienia krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej
 - rzadko - objawy ogniskowe na skutek wtórnych zmian niedokrwiennych np. z powodu mechanicznego ucisku tętnicy szyjnej wewnętrznej lub odruchowego skurczu naczyń

Udar przysadki

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Zaburzenia hormonalne

- **Niedoczynność przysadki** – w większości przypadków !
- Nagły wzrost ciśnienia śródśiódłowego → ucisk na naczynia wrotne, szypułę i niezmienny gruczoł
- **Najczęściej wtórna niedoczynność kory nadnerczy!** 50%–80% przypadków
- **Zagrożenie życia !** W przypadku braku rozpoznania i/lub nie podjęcia leczenia
- Podczas ciężkiej choroby (jak udar) ⇒ istotny ↑ stężenia kortyzolu
- stężenie kortyzolu w zakresie normy w stanie ciężkim = nieprawidłowe <15 g/dL (414 nmol/L) ⇒ niedoczynność kortykotropowa
- Prawie 100% - niedoczynność somatotropowa
- 40%–75% - niedoczynność gonadotropowa
- 30%–70% - niedoczynność tyreotropowa
- 10%–40% - obniżone stężenie PRL
- <5% - moczówka prosta

U wszystkich pacjentów z objawami udaru przysadki wskazane wczesne zastosowanie pozajelitowej suplementacji glukokortykoidami, najlepiej po zabezpieczeniu krwi na oznaczenie kortyzolu w późniejszym czasie

Leczenie - operacja

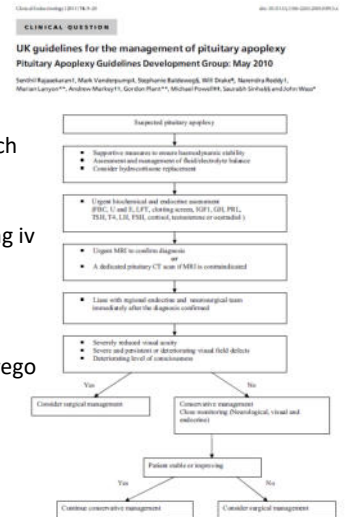
- W przeszłości pilne wskazanie do operacji w każdym przypadku.
- Obecnie w 2/3 przypadków.
- Wskazania:
 - Zaburzenia widzenia
 - Wskaźnik PAS>4
 - Zaburzenia świadomości
 - Pogorszenie stanu chorego
 - Powiększenie masy guza
- Z wyboru drogą **przezsklinową** – dobra dekompresja dróg wzrokowych
- Doświadczony neurochirurg
- Powikłaniem może być płynotok nosowy, moczówka prosta, niedoczynność przysadki
- w ciągu pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów – najlepsze wyniki

POPORODOWA MARTWICA PRZYSADKI (zesp. Sheehan'a)

- spowodowana jest udarem niedokrwiennym powiększonej i bardzo dobrze ukrwionej w czasie ciąży przysadki na skutek okołoporodowego wstrząsu pokrwotocznego
- objawia się szybko narastającą wtórną niedoczynnością nadnerczy, gonad i tarczycy a **niedobór prolaktyny jest przyczyną braku laktacji**
- w badaniach obrazowych cechuje się brakiem lub bardzo małą przysadką – zespół pustego siodła
- wymaga hormonalnego leczenia substytucyjnego

Postępowanie

- **Pilne i obowiązkowe** leczenie szczególnie pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z ciężkimi objawami neurologicznymi i zaburzeniami widzenia
- preferowany **hydrokortyzon**: 50 mg iv co 6 godz lub bolus 100–200 mg, następnie 50–100 mg co 6 godz iv (lub im) lub 2–4 mg/h w ciągłym wlewie iv
- **deksametazon** (do 16 mg/dzień) szczególnie dla efektu p/obrzękowego



Leczenie zachowawcze

- **W wybranych przypadkach (ok. 30%)**
- jeśli dochodzi do samoistnej poprawy, wycofania zaburzeń widzenia, w izolowanych porażeniach nerwów czaszkowych
- Ocena ryzyka i korzyści w indywidualnych przypadkach
- Konieczne ścisłe monitorowanie – ryzyko nagłego pogorszenia stanu pacjenta
- Optymalnie decyzja o leczeniu podjęta przez zespół doświadczonych lekarzy – okulista, neuroradiolog, endokrynolog i neurochirurg

UDAR PRZYSADKI – PODSUMOWANIE

- Najczęstszymi objawami udaru przysadki są: nagły ból głowy, wymioty i zaburzenia widzenia, rzadziej porażenia mięśni okoruchowych i zaburzenia świadomości
- Udar przysadki może być pierwszym objawem gruczolaka przysadki
- Nagłe pogorszenie widzenia może być spowodowane udarem przysadki
- Często prowadzi do niedoczynności przysadki co wymaga leczenia substytucyjnego
- Burzliwe i szybko narastające objawy neurologiczne spowodowane udarem przysadki, nie ustępujące po kortykosterydach są wskazaniem do pilnej interwencji neurochirurgicznej – w ciągu pierwszych 7 dni od wystąpienia objawów.
- Udar przysadki może przyczynić się do samoistnego wyleczenia z gruczolaka przysadki

Osteomalacja - czy to nadal problem?

Dr hab. n. med. Joanna Głogowska-Szeląg

Osteomalacja-czy to nadal problem?

Joanna Głogowska-Szeląg

**Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze**

Osteomalacja

- metaboliczna choroba kości
- zmniejszona mineralizacja=>
- obniżona wytrzymałość kości=>
- zwiększona podatność na wyginanie pod wpływem obciążenia=>
- zmiany kształtu kości

Zdecydowanie główna przyczyna- niedobór witaminy D

Osteomalacja

problem interdyscyplinarny to
powszechny niedobór witaminy D

Częstość występowania osteomalacji trudna do określenia bo:

- często bezobjawowy początek
- oceniana jako fibromialgia
- błędnie diagnozowana jako osteoporoza
- niedoszacowana jako choroba

Osteomalacja

- Choroba określana jako tzw. miękka kość
- Znane od stuleci krzywica i osteomalacja = synonimy niedoboru witaminy D
- Wynik zaburzeń mineralizacji o często złożonej etiologii

Minisola S et al JBMR 2020



Osteomalacja

- postępowanie z wyboru to biopsja kości szczególnie przy braku widocznych objawów klinicznych => badanie inwazyjne dla pacjenta, trudne technicznie, wymaga odpowiedniego laboratorium do oceny histologicznej
- nieinwazyjne metody- objawy kliniczne powiązane z badaniami obrazowymi, biochemicznymi – brak ogólnie akceptowanej standaryzacji

Minisola S. et al. JBMR 2020



Osteomalacja a witamina D

Niedobór -3 fazy:

- We wczesnej fazie bez odchyżeń od normy w stężeniach wapnia i fosforanów, ↑ stężenia PTH i ALP => ↑ paradoksalny 1,25 (OH)2D w surowicy krwi
- W drugiej fazie ↓ stężenia wapnia i fosforanów, dalszy ↑ stężenia PTH i ALP => normalizacja stężenia kalcytriolu lub ↓ zależny od dostępności 25OHD (substrat)
- W fazie końcowej dalszy ↓ stężenia wapnia i fosforanów=> kliniczna manifestacja hipokalcemii i nasilenie objawów wtórnej nadczynności przytarczyc

Minisola S. et al JBMR 2020

Osteomalacja – czy to nadal problem?

Dr hab. n. med. Joanna Głogowska-Szeląg

Kalcytriol a kość



- przy braku witaminy D wchłanianiu w jelicie cienkim ulega 10-15% wapnia i 60% fosforu zawartego w pożywieniu

po wyrównaniu niedoboru wzrasta odpowiednio do 30-40% i 80%

Holick MF. N Engl J Med 2007;357,266



Witamina D a kość

Optymalne stężenie = prawidłowe funkcjonowanie szkieletu jako konstrukcji nośnej

Niedobór:

- obniżenie sprawności ruchowej
- osłabienie pracy mięśni antygravitacyjnych=> upadki

Czerwiński E i wsp. Postępy Nauk Med 2012,25,226

Osteomalacja

Początek trudny do zdiagnozowania

- powolne, tępe, rozlane bóle wielokostne
- wrażliwość kości na dotyk
- ↑ podatność na złamania
- zniekształcenia kości
- mialgie
- osłabienie siły i napięcia mięśniowego = łatwe męczenie mięśni
- trudności w chodzeniu po schodach
- chód kołyszący/kaczy

Postępowanie

Osteomalacja z niedoboru witaminy D-leczenie:
złagodzenie objawów klinicznych
przyśpieszenie gojenia złamań kostnych
zwiększenie wytrzymałości kości
poprawa jakości życia
stabilizacja parametrów biochemicznych

Leczenie chorób wtórnych wpływających na zaburzenia mineralizacji

Osteomalacja

- utrata łaknienia
- uczucie dyskomfortu/pieczenia w jamie ustnej
- zmiana rytmu wypróżnień
- zmęczenie
- zaburzenia snu/bezsenność

Postępowanie

Suplementacja wapnia => zapobiega rozwojowi zespołu „głodnej kości” i postępowi hipokalcemii

Należy zwrócić uwagę na rozpowszechnienie alergii pokarmowych i stosowanie diet eliminacyjnych skutkujących niedoborem witaminy D

Osteomalacja to nie osteoporoza czy osteopenia.

Tyreotoksykoza zagrażająca życiu

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk



Dariusz Kajdaniuk



Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku



Od tyreotoksykozy do przełomu tarczycowego

- ✓ Przełom tarczycowy jest stanem nagłym
- ✓ Tyreotoksykoza zagrażająca życiu - zagrażający przełom, przełom
rzadkie powikłanie częstej choroby

W przełomie

- ✓ niewydolność wielonarządowa
- ✓ wysoki odsetek śmiertelności 10-20%
- ✓ do zgonu dochodzi w ciągu od kilku godzin do kilku dni od początku przełomu
- ✓ Czynniki sprzyjające – wiek, choroby współistniejące, szybkie pojawienie się nadmiaru hormonów tarczycy (HT)
- ✓ ich skumulowanie przekraczające możliwości adaptacyjne organizmu (w zakresie przemian metabolicznych, termoregulacji, układu sercowo-naczyniowego)
- ✓ Zidentyfikowanie czynników wywołujących przełom jest kluczowe

Rozpoznanie przełomu tarczycowego

skoro do zgonu dochodzi w krótkim czasie od początku przełomu
kluczowe jest wczesne rozpoznanie **CZAS**

- ✓ Warunek wstępny dla postawienia diagnozy: tyreotoksykoza z podwyższonym stężeniem fT3 i/lub fT4 we krwi
- ✓ Stężenie wolnych HT nie różnicuje prostej tyreotoksykozy od przełomu tarczycowego
- ✓ Scyntygrafia z RAIU nie jest konieczna
- ✓ Rozpoznanie kliniczne
- ✓ Użyteczne w rozpoznawaniu zagrożenia przełomem i przełomu na podstawie kryteriów klinicznych są skale:
 - **Burch-Wartowsky Point Scale (BWPS)** uwzględnia różnicowanie i głębokość objawów klinicznych
 - **wg Japanese Thyroid Association (JTA)** nie uwzględnia głębokości objawów klinicznych

Od tyreotoksykozy do przełomu tarczycowego

Zróżnicowany obraz kliniczny tyreotoksykozy: bezobjawowa, subkliniczna, objawowa, zagrażający przełom, przełom
Tyreotoksykoza → **Przełom tarczycowy**

Termoregulacja
uczucie gorąca z nadpotliwością → → → **istotna gorączka ze znaczną utratą płynów (w tym niezaważalną)**

Układ sercowo-naczyniowy
tachykardia zatokowa 90-120/min → → → **znaczna tachykardia >130/min, dysrytmia przedsionkowa, dysfunkcja komór, niewydolność serca**

Układ nerwowy
nadruchliwość, nerwowość → → → **dezorientacja, drgawki, śpiączka**

Stan psychiczny
niepokój, roztrzęsienie, lęk, labilność emocjonalna → → → **majaczenie, delirium, psychoza, stupor**

Układ pokarmowy
przyspieszona perystaltyka, ↑transaminazy → → → **nudności, wymioty, biegunka, ↑↑transaminazy, żółtaczka**

Czynniki wywołujące przełom tarczycowy

związane z gwałtownym i znacznym zwiększeniem ilości hormonów tarczycy	związane z ostrą lub podostrą chorobą pozatarczycową (NTI)
Odstawienie leku przeciw-tarczycowego	Zabieg operacyjny (pozatarczycowy)
Terapia jodem promieniotwórczym	Zakażenie
Podanie środka kontrastowego zawierającego jod	Incydent mózgowo-naczyniowy (udar, TIA)
Tyreoidektomia	Zatorowość płucna
Radioterapia	Poród
Uraz tarczycy	Cukrzyca z kwasicycą ketonową
Ucisk tarczycy	Stres psychiczny
Leki wypierające hormony tarczycy z białek	Zawał serca
Amiodaron	Ostry zespół wieńcowy
Zatrucie egzogennymi hormonami tarczycy	Niewydolność serca
Niewłaściwa opieka nad pacjentem	

Czasem czynnik wywołujący przełom jest przez nas nierozpoznany, ale to nie oznacza, że jest nieobecny.

Rozpoznanie przełomu tarczycowego

na podstawie kryteriów klinicznych wg **Burch-Wartowsky Point Scale (BWPS)** **Japanese Thyroid Association (JTA)**

- tendencja do niższego stopnia rozpoznawalności przełomu wg JTA w porównaniu z BWPS
- skale JTA i BWPS w podobnym stopniu przyczyniają się do nadrozpoznawalności przełomu
- niedoszacowanie w ocenie z użyciem w/w skal może przełożyć się na opóźnienie w rozpoczęciu terapii
- decyduje obraz kliniczny

Atypowy obraz kliniczny („maski”) przełomu tarczycowego

- ✓ Apatyczna
- ✓ Psychoza
- ✓ Śpiączka
- ✓ Stan padaczkowy
- ✓ Udar mózgu
- ✓ Hiperkalcemia
- ✓ Ostra niewydolność nerek z rabdomiolizą

Wydaje się, że „atypowość” ta może w części być wynikiem zdominowania obrazu klinicznego przełomu przez niektóre z tych współistniejących chorób.

Diagnostyka różnicowa: stany hipermetabolizmu jak posocznica (najczęściej), pheochromocytoma

Tyreotoksykoza zagrażająca życiu

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk

Patomechanizm a kierunki w leczeniu przelomu tarczycowego

Leczenie ukierunkowane na tarczycę

- **Hamowanie syntezy nowych hormonów tarczycy**
leki przeciwtarczycowe – tionamidy (metimazol, propylotiouracyl)
- **Hamowanie uwalniania hormonów tarczycy**
jod nieorganiczny (płyn Lugola, SSKI), jodowe środki kontrastowe, węgiel litu, ATD

Leczenie ukierunkowane na obwodowe efekty działania hormonów tarczycy

- **Hamowanie konwersji T4 do T3**
propylotiouracyl, glikokortykosteroidy, propranolol, jodowe środki kontrastowe
- **Blokada β-adrenergiczna**
esmolol, bisoprolol, propranolol
- **Usunięcie nadmiaru krążących hormonów tarczycy**
plazmafereza, cholestyramina

Leczenie ukierunkowane na ogólnoustrojową dekomensację

- **Hipertermia** paracetamol, acetaminofen, metody fizyczne
- **Odwodnienie, niedobór kalorii, dyselektrolicemia**
- **Glikokortykosteroidy, leki podwyższające BP**
- **Niewydolność serca**
- **Niewydolność nadnerczy**

Leczenie ukierunkowane na czynniki wywołujące przelom tarczycowy

kluczowe jest wczesne wdrożenie wielokierunkowego leczenia
CZAS

Leczenie przelomu tarczycowego

ATD. Prawie kompletna blokada syntezy nowych HT z użyciem PTU i MMI jest postępowaniem ratunkowym. Do zablokowania organifikacji jodu dochodzi po 1 h od ich podania. PTU p.o. dawka początkowa 600-1000 mg, potem 200-250 mg co 4 h. MMI p.o. 120 mg/d w dawkach 20 mg co 4 h. Dopuszczalna jest ostrożna zamiana ATD w przypadku objawów niepożądanych (w agranulocytzie na 1-2 tygodnie).

Nieorganiczny jod. Podaje się o ile przelom nie był wywołany nadmierną ekspozycją na jod. Płyn Lugola 8 kropli co 6 h (8 mg w kropli tj. 0.05 ml) lub nasycony roztwór jodu potasu (SSKI) 5 kropli co 6 h (ok. 0-50 mg w kropli). **Jodowe środki kontrastowe.** np. johexol 2xdz i.v. 0,6 g (2 ml Omnipaque 300)

Leki β-adrenolityczne. Propranolol 60-80 mg co 4 h po (do rozważenia zastosowanie i.v. 0.5-1 mg, kolejna dawka po 15 min. do 2-3 mg). Esmolol w dawce inicjującej 250-500 µg/kg, potem wlew 50-200 µg/kg/min. - ultrakrótko działający β1-bloker z T_{1/2} 9 min (vs. 2,5 h dla propranololu) co ułatwia dostosowanie dawki do oczekiwanego efektu. Bisoprolol p.o.

Glikokortykosteroidy. We wczesnym stadium przelomu HCT i.v. 300 mg, potem 100 mg co 8 h.

Leczenie ogólnoustrojowej dekomensacji: ...

oraz

Cholestyramina: 4 g co 6 h. **Plazmafereza:** jej efekt działania utrzymuje się 24-48 h, rozważana u pacjentów nieodpowiadających na konwencjonalną terapię, z agranulocytzą, uszkodzoną wątrobą, jako przygotowanie do pilnej tyreoidektomii.

Leczenie po przelomie tarczycowym

endokrynologia okołoperacyjna

Zasady leczenia operacyjnego pacjentów z chorobą tarczycy przebiegającą z jej nadczynnością

Pacjent z nadczynnością tarczycy może wymagać operacji tarczycy lub zabiegu z przyczyn pozaendokrynologicznych

Zabieg planowy po uzyskaniu stanu eutyreozy.

Przygotowanie do leczenia operacyjnego: lek przeciwtarczycowy
lek β-adrenolityczny
jod promieniotwórczy

Tyreoidektomia możliwa po uzyskaniu normalizacji FT4, FT3, najlepiej też TSH.

Przygotowanie pacjenta z tyreotoksykozą

endokrynologia okołoperacyjna

do zabiegu chirurgicznego z nagłych lub pilnych przyczyn pozaendokrynologicznych lub operacji tarczycy w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie lub w/w zabiegów w przypadku niemożności stosowania ATD

Ryzyko przelomu tarczycowego

Leki β-adrenolityczne

Propranolol 40-80 mg p.o. co 6-8 h
Esmolol 50-200 µg/kg/min i.v.

} dalsze stosowanie po zabiegach pozatarczycowych

Leki przeciwtarczycowe (ATD; AntiThyroid Drug)

Propylotiouracyl 200 mg p.o. co 4 h
Metimazol 20 mg p.o. co 4 h

} odstawienie po zabiegu

Jod

nasycony roztwór jodu potasu (SSKI) 2 krople co 8 h
płyn Lugola 3-5 kropli co 8 h

Glikokortykosteroidy

Hydrokortyzon 100 mg p.o. lub i.v. co 8 h
Deksametazon 2 mg p.o. lub i.v. co 6 h

Żywnice wymienne

Cholestyramina 4 g p.o. co 6 h

Przygotowanie pacjenta z nadczynnością tarczycy do terapii jodem promieniotwórczym

Ryzyko przelomu tarczycowego

✓ Ekspozycja na co najmniej dwa czynniki wywołujące przelom – odstawienie leku przeciwtarczycowego i działanie jodu promieniotwórczego

✓ W większym stopniu narażeni są pacjenci starsi, z ciężką nadczynnością tarczycy, z rozszew raka zróżnicowanego tarczycy

➤ Zastosowanie blokady β-adrenergicznej

➤ Odstawienie leku przeciwtarczycowego na 3-5 dni przed terapią radiojodem
➤ ew. ponowne wprowadzenie leku przeciwtarczycowego po 3-7 dniach od podania radiojodu i powolna redukcja dawki w ciągu 4-6 tygodni.

Bethesda IV - kiedy operować, kiedy obserwować?

Dr hab. n. med. Jarosław Jendrzewski

Bethesda IV - kiedy obserwować, kiedy operować?



Dr hab. n. med. Jarosław Jendrzewski
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

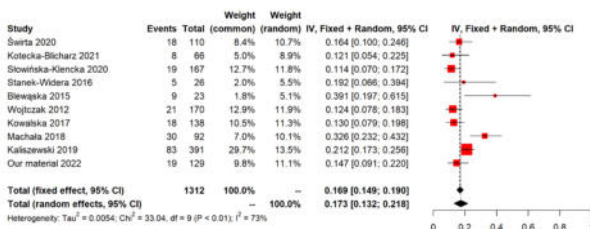
The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) 2017

- I. NONDIAGNOSTIC OR UNSATISFACTORY
Cyt fluid only
Virtually acellular specimens
Other (clotting blood, clotting artifact, etc.)
- II. BENIGN
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
Other
- III. ATYPYA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE OR FOLLICULAR LESION OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE
- IV. FOLLICULAR NEOPLASM OR SUSPICIOUS FOR A FOLLICULAR NEOPLASM
Specify if Hurthle cell (oncocyty type)
- V. SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY
Suspicious for papillary carcinoma
Suspicious for medullary carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
Other
- VI. MALIGNANT
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (sarcomatous) carcinoma
Squamous-cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
Other

Bethesda IV:
Nowotwór pęcherzykowy/
podejrzanie nowotworu
pęcherzykowego

- 25% nie nowotworowy:
1. Guzki hiperplastyczne
 2. Zapalenie limfocytarne tarczycy
- 75% nowotworowy:
3. Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami raka brodawkowatego (NIFTP)
 4. Gruczolak pęcherzykowy
 5. Gruczolak onkocytny
 6. Rak pęcherzykowy
 7. Rak onkocytny
 8. Wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego
 9. Wariant okyficzny raka brodawkowatego

Częstość raków tarczycy w polskiej populacji w rozpoznaniu Bethesda IV

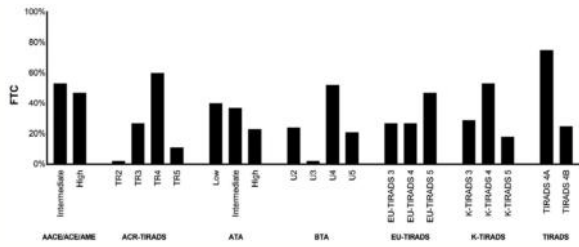


Wiśniewski i wsp. 2022

Wytyczne PTE 2022 a rozpoznanie cytologiczne Bethesda IV

21. Dalsze postępowanie po uzyskaniu w BACC rozpoznania „podejrzanie nowotworu pęcherzykowego” (kategoria IV) [21]:
 - 21.1. Postępowanie zachowawcze [23, 53]:
 - 21.1.1. W małych zmianach ogniskowych kategorii IV (do 1 cm), przy nieobecności cech ryzyka klinicznego i ultrasonograficznego, należy monitorować zmianę monitorowanie kliniczne i ultrasonograficzne.
 - 21.1.2. Jeżeli zmienia ogniskowa kategorii IV jest zakwalifikowana do postępowania zachowawczego, monitorowanie kliniczne i ultrasonograficzne jest wskazane co 6 miesięcy. Jeśli dochodzi do wzrostu czynników ryzyka ultrasonograficznego i/lub klinicznego, wskazana jest kolejna BACC.
 - śa: 2; śa: v
 - śa: 2; śa: +
 - 21.1.3. Jeżeli zmienia ogniskowa kategorii IV jest zakwalifikowana do postępowania chirurgicznego, wskazana jest kolejna BACC.
 - śa: 2; śa: v
 - śa: 2; śa: +
 - 21.2. Jeżeli zmienia ogniskowa kategorii IV jest zakwalifikowana do postępowania chirurgicznego, wskazana jest kolejna BACC.
 - śa: 2; śa: v
 - śa: 2; śa: +
- 2.2.4. W niewielkich guzkach/zmianach ogniskowych (< 2 cm średnicy), w których postawiono rozpoznanie cytologiczne „podejrzanie nowotworu pęcherzykowego”, dobrze kontrolowanych przez stałą obserwację, a w razie potrzeby przez kolejną biopsję, dopuszczalne jest odstępnięcie od leczenia operacyjnego w związku na małe ryzyko kliniczne, o ile stopień kalcytoniny nie wskazuje na raka rdzianistego tarczycy.
 - śa: 2; śa: v
 - śa: 2; śa: +
- 2.2.5. Leczenie operacyjne jest konieczne w guzkach okyficznych (niekompleks Hartle'a), gdzie ryzyko złośliwości jest w nich wyższe, a szczególnie jeżeli mają średnicę > 1 cm.
 - śa: 2; śa: v
 - śa: 2; śa: +

Rozkład FTC w zależności od systemu stratyfikacji ryzyka



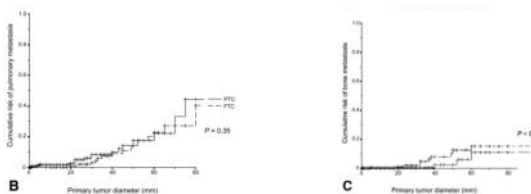
Can Ultrasound Systems for Risk Stratification of Thyroid Nodules Identify Follicular Carcinoma? Castellana M i wsp. 2019

Ultrasonograficzne cechy raka pęcherzykowego tarczycy

Cechy sonograficzne	OR (95%CI)	Czułość (95%CI)	Specyficzność (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
Wycie poza torebkę guza (tumor protrusion)	10.19 (2.62-39.71)	0.06 (0.03-0.09)	1.00 (0.79-1.00)	0.96 (0.70-1.00)	0.64 (0.61-0.68)
Mikrozwapnienia lub mieszany typ zwapienia (mikro i makro)	6.09 (3.22-11.5)	0.10 (0.03-0.19)	0.97 (0.95-0.99)	0.53 (0.19-0.86)	0.78 (0.69-0.85)
Nierégularne granice	5.11 (2.9-8.99)	0.24 (0.13-0.37)	0.94 (0.90-0.96)	0.53 (0.34-0.71)	0.80 (0.74-0.86)
Hipoechogenność	4.59 (3.23-6.45)	0.74 (0.60-0.86)	0.63 (0.53-0.73)	0.44 (0.35-0.53)	0.87 (0.81-0.92)
Nierégularny kształt	3.6 (1.19-10.92)	0.13 (0.04-0.26)	0.97 (0.92-0.99)	0.60 (0.38-0.80)	0.75 (0.63-0.96)

Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma—A Meta-Analysis. Bownczyk M i wsp. 2021

Wielkość raka pęcherzykowego a przerzuty



Machera A, Hübner H, Orla H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer. 2005 Jun 1;102(11):2699-703. doi: 10.1002/1097-4644.1086420.

Czynniki ryzyka związane z śmiertelnością w raku pęcherzykowym

- Wiek >55 r.ż.
- Wielkość guza >4 cm
- Podtyp histologiczny (szerokoinwazyjny FTC)
- Obecna masywna inwazyja naczyniowa (>4 ognisk)
- Pozatarczycowa inwazyja
- Przerzuty (szczególnie do kości)

Wu MH, Lee YK, Lu YL, and Liu SF. (2022) Risk Factors and Prognosis for Metastatic Follicular Thyroid Cancer. Front. Endocrinol. 13:791826. doi: 10.3389/fendo.2022.791826.

Bethesda IV - kiedy operować, kiedy obserwować?

Dr hab. n. med. Jarosław Jendrzewski

Ocena molekularna w zmianach Bethesda III-IV

TABLE 2 | Synthesis of the molecular tests' diagnostic performance.

Panel	Thyroseq v3	Thyroseq v2	Afirma GSC	Afirma GEC
No of studies	4	9	4	25
SENS [95% CI]	0.90 [0.90-1.00]	0.86 [0.81-0.90]	0.95 [0.88-0.99]	0.97 [0.93-0.98]
SPEC [95% CI]	0.84 [0.33-0.87]	0.79 [0.63-0.90]	0.51 [0.33-0.69]	0.19 [0.10-0.24]
PLR [95% CI]	2.8 [1.2-6.3]	3.5 [2.2-5.6]	1.3 [1.3-2.8]	1.2 [1.1-1.3]
NLR [95% CI]	0.02 [0.00-2.68]	0.18 [0.12-0.27]	0.11 [0.04-0.27]	0.18 [0.10-0.33]
PPV [95% CI]	0.78 [0.68-0.88]	0.61 [0.41-0.80]	0.60 [0.52-0.68]	0.39 [0.27-0.43]
NPV [95% CI]	0.96 [0.83-0.98]	0.95 [0.85-1.00]	0.91 [0.80-0.98]	0.91 [0.88-0.93]
DOR [95% CI]	157 [1-18723]	19 [9-42]	18 [6-53]	7 [3-13]
AUC [95% CI]	0.95 [0.93-0.97]	0.88 [0.85-0.90]	0.90 [0.87-0.92]	0.60 [0.56-0.63]
BCR	0.53	0.74	0.73	0.42

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DOR, diagnostic odds ratio; GEC, gene expression classifier; GSC, gene sequencing classifier; NLR, negative likelihood ratio; No, number; PLR, positive likelihood ratio; SENS, sensitivity; SPEC, specificity.

Slaght CA, Lorusso V, Georgescu CE, Georgescu RD, Sueman B, Nikou BA, Dobner A, Slaght H, Thygesen C, Alfama GSC, and others: Focal Versus Thyroid Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Intermediate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 13;12:649522.

Ultrasonografia wzmacniana kontrastem (CEUS) w FTC

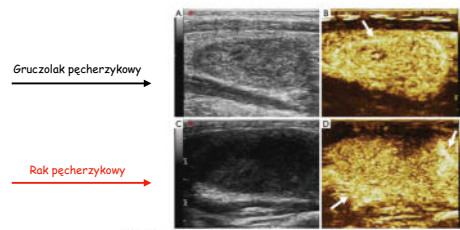


Figure 2 Conventional US and CEUS images of follicular adenoma and follicular carcinoma. (A,B) A 46-year-old male patient w/ follicular adenoma. Cine mode and contrast-enhanced ultrasound image shows the longitudinal views of a hyperechoic and heterogeneous nodule with thin and regular rim enhancement (white arrow) in the right lobe of the thyroid. (C,D) A 43-year-old female patient w/ follicular carcinoma. Cine mode and contrast-enhanced ultrasound image shows the longitudinal views of an extremely hyperechoic & heterogeneous nodule with irregular rim enhancement (white arrow) in the right lobe of the thyroid.

Wu Q, Qiu Y, Li Y, Liu Y, Shen J, Wang Y. Logistic regression analysis of contrast-enhanced ultrasound and conventional ultrasound of follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Gland Surg*. 2021 Oct;12(10):2890-2900.

Podsumowanie

Operacja

- Zmiany do 1 cm przy braku czynników ryzyka - zalecana obserwacja
- Zmiany 1-2 cm przy braku czynników ryzyka, stabilne w nadzorze USG (co 6 m-cy) mogą być dalej obserwowane
- Zmiany >2 cm powinny być operowane
- Podejrzanie nowotworu onkocytarnego - zmiany >1cm powinny być operowane

Podsumowanie

Czynniki ryzyka względne

- Obciążający wywiad (rodzinny w kierunku DTC, naświetlania szyi)
- Charakterystyczny obraz ultrasonograficzny:
 - spikularne wypustki guza
 - nieregularna otoczka/granice
 - zwapnienia (mikro i makrozwapnienia)
 - niejednorodna echogeniczność
- Dodatni wynik badania molekularnego

Podsumowanie

Czynniki ryzyka bezwzględne

- Szybki wzrost guza (>2 mm w 2 wymiarach lub >50% objętości rok do roku)
- Wyście zmiany poza tarczycę
- Przerzuty do węzłów chłonnych

Jak powstrzymać pandemię cukrzycy typu 2?

Dr n. med. Jarosław Kozakowski

wykład pod patronatem Novo-Nordisk

Wg szacunków Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) w roku 2040 na cukrzycę zachoruje na świecie 642 mln osób. W Polsce w tym czasie liczba chorych wyniesie ok. 4 mln (11% dorosłej ludności). Do kluczowych czynników usposabiających do rozwinięcia się cukrzycy typu 2 należą nadwaga i otyłość, definiowane jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii ≥ 80 cm (kobiety) lub ≥ 94 cm (mężczyźni). Oblicza się, że choroba otyłościowa w Polsce dotyka ok. 21-28% ludzi dorosłych i 16-30% dzieci i młodzieży. Wiele badań wskazuje na niemal liniową zależność między wzrostem BMI a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Z drugiej strony wiadomo, że redukcja masy ciała prowadzi do spadku tego ryzyka – tym większego im bardziej skuteczne jest leczenie otyłości i im wcześniej jest ono podjęte. Dlatego kluczowym działaniem mającym na celu powstrzymanie pandemii cukrzycy typu 2 jest walka z otyłością. „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości” zostały przedstawione w 2022 roku. Podstawą postępowania jest zmiana stylu życia (żywienie, aktywność fizyczna), która powinna być wspomagana farmakoterapią. Lekiem pierwszego wyboru u chorych z otyłością i stanem przedcukrzycowym, nadciśnieniem tętniczym, niealkoholową chorobą wątroby, zespołem policystycznych jajników i innymi zaburzeniami metabolicznymi powinien być liraglutyd, który skutecznie i bezpiecznie redukuje masę ciała, zmniejsza częstość stanów przedcukrzycowych, wydłuża czas do rozwinięcia się cukrzycy i zmniejsza ryzyko wystąpienia tej choroby o 80%.

Współpraca między onkologami i endokrynologami- trudności w interpretacji przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w tarczycy metodą 18F-FDG PET-CT

Dr n. med. Aleksandra Kropińska



Współpraca między onkologami i endokrynologami- trudności w interpretacji przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w tarczycy metodą 18F-FDG PET-CT

Dr n. med. Aleksandra Kropińska
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej NIO w Gliwicach

W ostatnich latach zastosowanie 18F-FDG PET/CT stało się jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych w diagnostyce pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi.

- pojedynczy guzek płuca o średnicy większej niż 1 cm
- rak płuca - przed leczeniem radykalnym oraz ocena resztkowej choroby po indukcyjnej chemioterapii;
- chłoniaki- oceny stopnia zaawansowania , skuteczności chemioterapii lub nawrotu
- rak jelita grubego - ocena zaawansowania lub podejrzenie nawrotu
- rak przełyku - ocena zaawansowania lub podejrzenie nawrotu
- podejrzone onkologicznie zmiany w trzustce lub wątrobie
- rak piersi- ocena zaawansowania lub podejrzenie nawrotu
- czerniaki – ocena zaawansowania lub poszukiwanie ogniska pierwotnego;
- rak jajnika – podejrzenie nawrotu;
- nowotwory nabłonkowe głowy i szyi - ocena zaawansowania lub podejrzenie nawrotu;
- nowotwory złośliwe mózgu- podejrzenie nawrotu lub określenia miejsca biopsji;
- rak tarczycy –podejrzenie nawrotu;
- podejrzenie przerzutów do kości,
- planowanie radykalnej radioterapii
- nowotwory jądra (z wyjątkiem dojrzałych potworniaków) ocena zaawansowania lub podejrzenie nawrotu;
- rak gruczołu krokowego i rak nerki – podejrzenie nawrotu(tylko za pomocą PET ze znakowaną choliną lub octanem)
- mięsaki –ocena skuteczności leczenia lub podejrzenie nawrotu;
- GIST- monitorowanie odpowiedzi na molekularnie ukierunkowane leczenie;
- przerzuty o nieznanym punkcie wyjścia - poszukiwanie guza pierwotnego



18FDG PET CT jest wykorzystywany również w diagnostyce chorób nieonkologicznych

Choroby serca:

- badania perfuzyjne serca:

podejrzenie choroby niedokrwiennej w grupie chorych o pośrednim ryzyku zachorowania – jako badanie rozstrzygające lub podstawowe, w przypadku możliwości uzyskania fałszywego wyniku w klasycznych badaniach SPECT

- badanie w kierunku oceny żywotności mięśnia sercowego.

Choroby układu nerwowego:

- rozpoznana padaczka lekooporna z planowanym leczeniem operacyjnym.

Wychwył 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG) w tarczycy może się niespodziewanie ujawnić w badaniu PET-CT i czasami stanowi wyzwanie diagnostyczne.

- W piśmiennictwie częstość występowania przypadkowego wychwyłu 18F-FDG w tarczycy w badaniu PET-CT opisywano od 0,2% do 8,9% badań, przy czym większość badań podaje częstość występowania pomiędzy 2 do 3%, a wartości te wynikają z charakterystyki populacji i ryzyka chorób tarczycy związanego z określonymi obszarami geograficznymi.
- W Polsce częstość występowania wola guzkowego w populacji ogólnej jest dość wysoka, co może tłumaczyć nieco większą częstość zmian w tarczycy stwierdzanych w badaniu PET-CT.
- Półilościowym parametrem, który mógłby pomóc w różnicowaniu zmian w tarczycy w badaniu PET-CT jest standaryzowana wartość wychwyłu (SUV), jednak siła dyskryminacyjna tego parametru jest nadal niejasna, ponieważ wyniki badań w tym zakresie pozostają sprzeczne (w niektórych wykazano statystycznie istotną różnicę między wartościami SUV łagodnych i złośliwych zmian tarczycy, podczas gdy inne nie wykazały żadnej różnicy; ponadto wartości SUV łagodnych i złośliwych zmian w tarczycy różnią się znacznie między tymi badaniami).

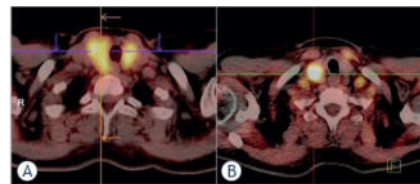
W badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej wychwył rozproszony w obrębie tarczycy stwierdzono od 2,1 do 6,2%, a gromadzenie ogniskowe w 2,1%-3,7% badań 18F-FDG PET-CT.

- Spośród zweryfikowanych cytologicznie zmian w tarczycy ogniskowo gromadzących 18-FDG około 20% okazało się rakiem tarczycy a 2% zmianami przerzutowymi.
- Średnia wartość SUVmax dla zmiany złośliwej wynosiła 7,1 ±8,2 (mediana 3,5) a dla zmiany łagodnej 3,2±2,8 (mediana 2,4). Różnica była istotna statystycznie, wartość nie zależała od wielkości zmiany ogniskowej.
- Ryzyko złośliwości ogniska o SUVmax <3 wynosiło 16,7%, natomiast 54,6% przy SUVmax > 6.



Gromadzenie 18F-FDG w tarczycy może być rozproszone lub ogniskowe:

- gromadzenie rozproszone 18F-FDG jest zwykle związane z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy lub chorobą Gravesa- Basedowa,
- wychwył ogniskowy może być spowodowany zarówno łagodnym, jak i złośliwym procesem w tarczycy (częstość zmian złośliwych w piśmiennictwie jest opisywana w szerokim zakresie od 14 do 50%, w tym mniej niż 10% raków tarczycy)



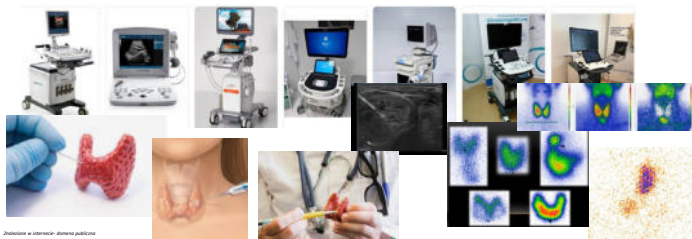
Zamszek et al. Radiology and Oncology, vol.49, no.2, 2015, pp.121-127. <https://doi.org/10.2478/raon.2014.0039>

Współpaca między onkologami i endokrynologami- trudności w interpretacji przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w tarczycy metodą 18F-FDG PET-CT

Dr n. med. Aleksandra Kropińska

Incydentalny wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG) w tarczycy czasami stanowi wyzwanie diagnostyczne...

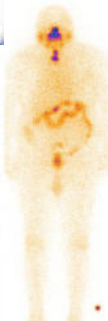
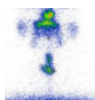
...ale chyba nie dla endokrynologa?



- W czerwcu 2021 r. u chorego wykonano zabieg usunięcia przerzutu in transit w mięśniu naramiennym lewym oraz limfadenektomię pachową lewostronną.
- HP - przerzut czerniaka in transit, o wym. 3x2x2 cm. Węzły chłonne bez przerzutów
- Ustalono stopień zaawansowania czerniaka na pT4bN2cMo, CS III i zakwalifikowano chorego do immunoterapii uzupełniającej.
- W badaniu 18F-FDG PET-CT wykonanym w sierpniu 2021 nie uwidoczniło ognisk patologicznego wychwyty radioznacznika w ciele pacjenta poza pojedynczym ogniskiem wysokiego metabolizmu w guzie prawego płata tarczycy (SUV max 44).
- Chory rozpoczął immunoterapię adjuwantową we wrześniu 2021.
- Został skierowany do konsultacji endokrynologicznej.



- W listopadzie 2021 u pacjenta wykonano hemityreoidektomię diagnostyczną (wycięcie płata prawego tarczycy z podejrzanym guzem).
- HP - niskozróżnicowany rak tarczycy z angioinwazją >4 naczyń i wysokim Ki67 (30%).
- w lutym 2022 usunięto pozostawiony płat lewy tarczycy wraz z układem chłonnym szyi środkowym i biopsją węzłów bocznych prawych (HP- bez utkania npl) a następnie podano leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym
- Pacjent jednocześnie kontynuował immunoterapię zgodnie z planem.
- Aktualnie chory bez nawrotu obydwu chorób nowotworowych.



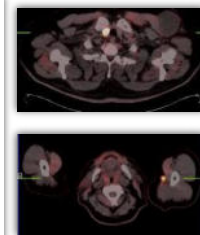
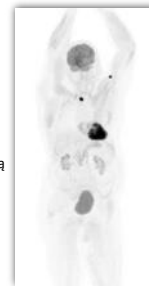
Przypadek kliniczny

65- letni chory z czerniakiem lewego przedramienia zgłosił się do NIO w lutym 2021r. po biopsji wycinającej wykonanej w grudniu 2020 r. (pT3b, Breslow 4mm, BRAF ujemny)
W kwietniu 2021r. wykonano radykalizację miejscową z SNB pachy lewej (pN1 (1cm)/3).

W maju 2021 r. wykonano badanie 18F-FDG PET-CT

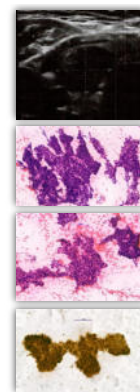
Uwidoczniło ogniska podwyższonego wychwyty radioznacznika:

- na poziomie owalnej zmiany w tkankach tłuszczowych podskórnych ramienia lewego, o wymiarach 13x10mm, SUVmax 17.68, obraz podejrzany dla aktywnej lokalizacji czerniaka
- w rzucie dolnego biegunu prawego płata tarczycy na poziomie słabo widocznej zmiany hipodensyjnej o średnicy ok.1cm, SUVmax 42.52.- do weryfikacji USG i ewentualnie PCI.



Konsultacja endokrynologiczna

- USG tarczycy - obustronne wole guzkowe, a w rzucie ogniska gorącego w płacie prawym hypoechoogeny, gładkokonturowany guz 17x14mm.
- Biopsja cienkoigłowa wykazała obecność komórek o znacznej atypii, z kwasochłonną cytoplazmą, w układach syncytialnych.
- Rozpoznanie cytologiczne wzbudziło szereg wątpliwości. W różnicowaniu uwzględniono zmiany złośliwe (raka niskozróżnicowanego lub nawet anaplastycznego tarczycy, przerzut czerniaka) oraz zmiany łagodne (związane z rozpoczętą immunoterapią lub nietypowe zmiany zapalne/oksyfilne tarczycy). Wykonano badania IHC (PAX 8), na podstawie którego ustalono pochodzenie tarczycowe guza.
- Ostateczny wynik: Kategoria V wg systemu Bethesda - podejrzenie złośliwości



Wnioski

Mimo że incydentalny wychwyty 18F-FDG w badaniu PET-CT w obrębie tarczycy występuje dość często i z reguły ma charakter łagodny, zmiany gromadzące ogniskowo wymagają diagnostyki, zwłaszcza w przypadku wysokich wartości SUVmax, gdyż nawet połowa z nich może okazać się złośliwa.

Biopsja cienkoigłowa zazwyczaj jest wystarczająca do określenia charakteru w/w zmian, aczkolwiek diagnostyka różnicowa pomiędzy zmianą pierwotną a wtórną może wymagać dodatkowych badań.

Letrox®

Levothyroxinum natrium 25/50/75/100/125/150

NOWA DAWKA! 25 mikrogramów lewotyroksyny sodowej



* dotyczy dawki 25µg lewotyroksyny sodowej w gamie leków Letrox

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Letrox 25 mikrogramów, 25 mikrogramów, tabletki; Letrox 50; 50 mikrogramów, tabletki; Letrox 75 mikrogramów; 75 mikrogramów, tabletki; Letrox 100; 100 mikrogramów, tabletki; Letrox 125 mikrogramów; 125 mikrogramów, tabletki; Letrox 150; 150 mikrogramów, tabletki. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 25 mikrogramów zawiera 25 mikrogramów lewotyroksyny sodowej. **Pozostałe:** (Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 50 zawiera 53,2 – 56,8 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (Levothyroxinum natrium) x H₂O (co odpowiada 50 µg lewotyroksyny sodowej)). Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 75 mikrogramów zawiera 79,8 – 85,2 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (Levothyroxinum natrium) x H₂O (co odpowiada 75 µg lewotyroksyny sodowej)). Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 100 zawiera 106,4 – 113,6 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (Levothyroxinum natrium) x H₂O (co odpowiada 100 µg lewotyroksyny sodowej)). Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 125 mikrogramów zawiera 133,0 – 142,0 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (Levothyroxinum natrium) x H₂O (co odpowiada 125 µg lewotyroksyny sodowej)). Każda tabletki produktu leczniczego Letrox 150 zawiera 159,6 – 170,4 mikrogramów lewotyroksyny sodowej (Levothyroxinum natrium) x H₂O (co odpowiada 150 µg lewotyroksyny sodowej)). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Letrox 25 mikrogramów Tabletki. Białe do beżowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki, z gładką powierzchnią. Białe do beżowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletki można podzielić na równe dawki. **Wskazania do stosowania.** Terapia zastępcza i uzupełniająca w niedoczynności tarczycy o różnej etiologii. Zapobieganie wznowie wola tarczycy po leczeniu operacyjnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza). Leczenie wola o charakterze łagodnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza). Leczenie i supresyjna nowotworów złośliwych tarczycy, szczególnie po operacji wycięcia tarczycy. Pomocniczo w leczeniu nadczynności tarczycy w skojarzeniu z tyreostatykami po uzyskaniu eutyreozy. **(Pozostałe. Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy).** Produkt leczniczy Letrox jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych. **Dawkowanie i sposób podawania. Leczenie hormonami tarczycy/terapia zastępcza** **Dawkowanie** Należy stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania. Indywidualna dawka dobową powinna być ustalona na podstawie badania lekarskiego i wyników testów laboratoryjnych. W przypadku utrzymującej się resztkowej czynności tarczycy, odpowiednie może być zastosowanie mniejszych dawek. Leczenie hormonami tarczycy powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą wieńcową serca i pacjentów z ciężką lub długotrwałą niedoczynnością tarczycy. U tych pacjentów, leczenie należy zacząć od małej dawki początkowej, która następnie powinna być zwiększana powoli w dużych odstępach czasu z jednoczesnym monitorowaniem stężenia hormonów tarczycy. Doświadczenia wykazały, iż małe dawki są również wystarczające u pacjentów o niewielkiej masie ciała oraz u pacjentów z dużym wolem. U niektórych pacjentów stężenie hormonów T4 lub fT4 może być zwiększone, dlatego w celu monitorowania przyjętego schematu leczenia, lepsze jest oznaczenie stężenia TSH w surowicy krwi. **Wskazanie - Dawka* (liczba mikrogramów lewotyroksyny sodowej /dobę)** **Niedoczynność tarczycy** **Dawkowanie u dorosłych:** Dawka początkowa- 25 do 50 (dawkę należy zwiększać o 25-50 µg w odstępach 2-4 tygodni) Dawka podtrzymująca 100 do 200. **Profilaktyka nawrotu wola - 75 do 200. Wole o charakterze łagodnym u pacjentów z eutyreoza - 75 do 200. Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy - 50 do 100. Po operacji usunięcia tarczycy z powodu nowotworów złośliwych tarczycy - 150 do 300. (Pozostałe) Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy 200 mikrogramów (przez 14 dni do momentu wykonania scyntygrafii) * W celu dokładnego dawkowania należy wybrać właściwy produkt leczniczy Letrox zawierający najbardziej odpowiednią dawkę lewotyroksyny (25, 50, 75, 100, 125 lub 150). **Pacjenci w podeszłym wieku** U pacjentów w podeszłym wieku, w indywidualnych przypadkach, np. w przypadku chorób serca, podczas zwiększania dawki lewotyroksyny sodowej należy regularnie monitorować stężenie TSH. **Dzieci i młodzież** Dawka podtrzymująca w wrodzonej lub nabytej niedoczynności tarczycy wynosi zwykle 100 do 150 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na m² powierzchni ciała na dobę. U noworodków i niemowląt z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, wymagających szybkiej substytucji, zalecana dawka początkowa wynosi 10 do 15 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na kg masy ciała na dobę przez pierwsze 3 miesiące. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie, na podstawie obrazu klinicznego i stężenia hormonów tarczycy i wartości TSH. U dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy, zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 do 50 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo, co 2 do 4 tygodni, w zależności od wyników badania klinicznego i stężenia hormonów tarczycy oraz wartości TSH, aż do uzyskania pełnej dawki substytucyjnej. **Sposób podawania** Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować rano, na czczo, co najmniej pół godziny przed śniadaniem, popijając odpowiednią ilością wody. Dzieci powinny otrzymywać całkowitą dawkę dobową, co najmniej na pół godziny przed pierwszym posiłkiem. Tabletki można również podawać w postaci zawiesiny. Tabletki należy rozpuścić w odpowiedniej ilości wody (10-15 ml), a powstałą w ten sposób zawiesinę, którą za każdym razem należy przygotowywać na świeżo, podać z dodatkową ilością płynu (5-10 ml). **Czas trwania leczenia** W przypadku niedoczynności tarczycy oraz po operacji usunięcia tarczycy z powodu nowotworu złośliwego tarczycy, leczenie trwa zazwyczaj przez całe życie, a w przypadku wola o charakterze łagodnym i profilaktyki nawrotu wola leczenie trwa kilka miesięcy lub lat, a nawet do końca życia; w przypadku terapii wspomagającej leczenie nadczynności tarczycy, czas trwania leczenia zależy od długości leczenia tyreostatycznego. Leczenie wola u pacjentów w stanie eutyreozy powinno trwać od 6 miesięcy do 2 lat. Jeżeli w tym przedziale czasowym leczenie produktem leczniczym Letrox nie przynosiżą oczekiwanego efektu terapeutycznego należy rozważyć inne sposoby leczenia. **Test supresyjny tarczycy** Przy wykonywaniu testu supresyjnego tarczycy należy przyjmować 200 mikrogramów lewotyroksyny sodowej na dobę przez 14 dni. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nieleczona nadczynność tarczycy. Nieleczona niedoczynność nadnerczy. Nieleczona niedoczynność przysadki (w niewydolności kory nadnerczy wymagającej leczenia). Ostry zawał mięśnia sercowego. Ostre zapalenie mięśnia sercowego. Ostre zapalenie serca. Jednoczesne przyjmowanie lewotyroksyny i leku tyreostatycznego jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania podczas ciąży i karmienia piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Przed rozpoczęciem terapii hormonem tarczycy należy wykluczyć lub wprowadzić odpowiednią terapię następujących chorób lub stanów: choroba wieńcowa; dusznica bolesna; nadciśnienie tętnicze; niedoczynność przysadki lub kory nadnerczy; guzek autonomiczny. Stany te lub choroby należy**

także wykluczyć lub leczyć przed wykonaniem testu supresyjnego tarczycy, z wyjątkiem autonomicznej czynności tarczycy, która może być przyczyną wykonania testu supresyjnego tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia lewotyroksyną w przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy należy rozpocząć leczenie, stosując odpowiednie leczenie zastępcze, aby zapobiec ostrej niewydolności nadnerczy. U pacjentów z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca z tachykardią, zapaleniem mięśnia sercowego bez ostrego przebiegu, długotrwałą niedoczynnością tarczycy lub u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie należy ściśle unikać nawet łagodnej nadczynności tarczycy indukowanej lekami. W leczeniu hormonami tarczycy u tych pacjentów może być konieczna częstsza kontrola stężenia hormonów tarczycy. W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy, należy ustalić, czy występuje jednocześnie niedoczynność kory nadnerczy. Jeśli niedoczynność kory nadnerczy zostanie potwierdzona, w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie substytucyjne (hydrokortyzon). U pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki leczenie hormonami tarczycy bez odpowiedniego zastosowania kortykosteroidów może wywoływać przełom nadnercowy (ostrą niewydolność kory nadnerczy - kryzys Addisona). Rozpoczynając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniowa spowodowana niedojrzałą czynnością nadnerczy. W przypadku podejrzenia autonomicznej czynności tarczycy przed leczeniem zaleca się przeprowadzenie testu z TRH lub wykonanie scyntygrafii supresyjnej. Należy zachować ostrożność podczas podawania lewotyroksyny u pacjentów z padaczką w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek. Podczas leczenia lewotyroksyną u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, należy dobrać najmniejszą skuteczną dawkę lewotyroksyny sodowej oraz należy częściej kontrolować czynność tarczycy, w celu uniknięcia większych niż fizjologiczne stężeń lewotyroksyny w surowicy krwi. Hormonów tarczycy nie wolno stosować w celu redukcji masy ciała. U pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy, zwykle stosowane dawki nie powodują zmniejszenia masy ciała. Większe dawki mogą powodować poważne, a nawet zagrażające życiu działania niepożądane, zwłaszcza w skojarzeniu z niektórymi środkami zmniejszającymi masę ciała, a zwłaszcza z aminami sympatykomimetycznymi. Po zastosowaniu produktu leczniczego Letrox odnotowano, czasami ciężkie, reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczyń i naczynioruchowy). Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji alergicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Letrox oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli jest wymagana zamiana na inny produkt leczniczy zawierający lewotyroksynę, konieczne jest ściśle monitorowanie, w tym monitorowanie kliniczne i biologiczne w okresie przejściowym ze względu na potencjalne ryzyko zaburzeń równowagi czynności tarczycy. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki. Należy kontrolować czynność tarczycy u pacjentów przyjmujących jednocześnie lewotyroksynę i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na tarczycę (np. amiodaron, inhibitory kinazy tyrozynowej, silylany i duże dawki furosemidu) Chorzy na cukrzycę i pacjenci stosujący leczenie przeciwzapalne, patrz punkt 4.5. Bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy zostały stwierdzone u pacjentów przyjmujących jednocześnie swelamer i lewotyroksynę. Ścisłe monitorowanie stężenia TSH jest polecane pacjentom poddawanyemu leczeniu obydwoma produktami leczniczymi. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** W pojedynczych przypadkach, jeśli zalecana dawka nie jest tolerowana lub wystąpiło przedawkowanie produktu leczniczego, szczególnie w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki na początku leczenia, mogą wystąpić typowe objawy nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub przerwać jego podawanie na kilka dni. Po ustąpieniu objawów leczenie można wznowić ostrożnie ustalając dawkowanie. W przypadku nadwrażliwości na lewotyroksynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Letrox, mogą wystąpić reakcje alergiczne na skórę (np. obrzęk naczyń i naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka) oraz reakcje alergiczne związane z układem oddechowym. W pojedynczych przypadkach obserwowano wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. W takim przypadku należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących określeniach częstości ich występowania: Bardzo często: $\geq 1/10$; Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; Rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; Bardzo rzadko: $< 1/10000$; Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia układu immunologicznego** Częstość nieznana: nadwrażliwość. **Zaburzenia endokrynologiczne** Częstość: nadczynność tarczycy; **Zaburzenia serca** Bardzo często: kołatanie, Częstość: tachykardia, Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca (arytmie), dusznica bolesna. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Częstość nieznana: obrzęk naczyń i naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, nadmierna potliwość. **Zaburzenia psychiczne** Bardzo często: bezsenność, Częstość: nerwowość, Częstość nieznana: niepokój. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** Częstość nieznana: osłabienie mięśni, kurcze mięśni, osteoporoza w czasie stosowania dawek supresyjnych lewotyroksyny, szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym, głównie podczas leczenia przez dłuższy okres czasu. **Zaburzenia naczyniowe** Częstość nieznana: uderzenia gorąca, zapaść naczyniowa u niemowląt urodzonych przedwcześnie z małą masą urodzeniową. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** Częstość nieznana: zaburzenia miesiączkowania. **Zaburzenia żołądka i jelit** Częstość nieznana: biegunka, wymioty i nudności. **Badania diagnostyczne** Częstość nieznana: zmniejszenie masy ciała. **Zaburzenia układu nerwowego** Bardzo często: ból głowy, Rzadko: rzekomy guz mózgu (szczególnie u dzieci), Częstość nieznana: drżenie. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Częstość nieznana: nietolerancja wysokiej temperatury, gorączka. **Aktualizacja 06.2022** **Ceny detaliczne:** LETROX® 50 (50) – 6,52 PLN; LETROX® 75 (50) – 6,84 PLN; LETROX® 100 (50) – 7,92 PLN; LETROX® 125 (50) – 9,3 PLN; LETROX® 150 (50) – 11,21 PLN; **MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PONOSZONEJ PRZEZ PACJENTA:** LETROX® 50 (50) – 6 PLN; LETROX® 75 (50) – 4,46 PLN; LETROX® 100 (50) – 4,04 PLN; LETROX® 125 (50) – 4,44 PLN; LETROX® 150 (50) – 5,38 PLN. **Ceny z dn. 01.01.2023. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** BERLIN-CHEMIE AG Glienicker Weg 125; 12489 Berlin; Niemcy. **NUMERY POZWOLEŃ WYDANE PRZEZ Prezesa Urz. Lw. MiPzB:** Letrox 25 mikrogramów 27121; Letrox 50 PR/3740; Letrox 75 21735; Letrox 100 R/1689; Letrox 125 21736; Letrox 150 8206. **LEKI WYDANE Z OZPISU LEKARZA (Rp).** Pełna informacja o leku dostępna na żądanie. **Informacja naukowa o leku:** Berlin-Chemie/ Menarini Polska Sp. z o.o.; ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel.: (022) 566 21 00, fax: (022) 566 21 01.

1. ChPL Letrox 25 mikrogramów (06.2022).

Przygotowano: grudzień 2022, PL-LET-2022-C3-5-VI-PRINT

**NOWA
ULEPSZONA
FORMULACJA LEKU¹**



**NOWOŚĆ²
Letrox
25 mikrogramów**

Letrox[®]

Levothyroxinum natrium 25/50/75/100/125/150

CHOROBY TARCZYCY** – KONTROLA W TWOICH RĘKACH^{2,3}



bez laktozy^{2,3}



bez sodu^{2,3}



można przechowywać w temp do 30°C^{2,3}

* zmiana składu leku dotyczy substancji pomocniczych i zapewnia jeszcze lepszą trwałość substancji czynnej przez cały okres ważności produktu vs lek o poprzednim składzie.¹

** Wskazania do stosowania: terapia zastępcza i uzupełniająca w niedoczynności tarczycy o różnej etiologii; zapobieganie wznowie wola tarczycy po leczeniu operacyjnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza); leczenie wola o charakterze łagodnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreoza); terapia zastępcza i supresyjna nowotworów złośliwych tarczycy, szczególnie po operacji wycięcia tarczycy; pomocniczo w leczeniu nadczynności tarczycy w skojarzeniu z tyreostatykami po uzyskaniu eutyreozy^{2,3}; test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy.³

1. Komunikat o zmianie formulacji:

[https://urpl.gov.pl/letrox-lewotyroks-na-nowy-sk%C5%82ad-tabletek-monitorowanie-pacjent%C3%B3w-zwi%C4%85zane-ze-zmian%C4%85-sk%C5%82adu-0\(12.2022\)](https://urpl.gov.pl/letrox-lewotyroks-na-nowy-sk%C5%82ad-tabletek-monitorowanie-pacjent%C3%B3w-zwi%C4%85zane-ze-zmian%C4%85-sk%C5%82adu-0(12.2022));

2. ChPL Letrox 25 mikrogramów (06.2022); 3. ChPL Letrox 50; Letrox 75 mikrogramów; Letrox 100; Letrox 125 mikrogramów; Letrox 150 (06.2022).

Przygotowano: grudzień 2022, PL-LET-2022-C3-5-V1-PRINT



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**