

STRESZCZENIA

29.

**KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO
Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII
i CHORÓB 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. **Marek Ruchała**





75 LECIE

**Polskiego Towarzystwa
ENDOKRYNOLOGICZNEGO**

30. KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII I CHORÓB METABOLICZNYCH

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego

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

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

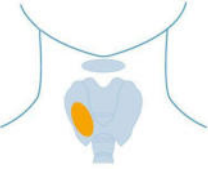
**18-20 KWIETNIA
KATOWICE**

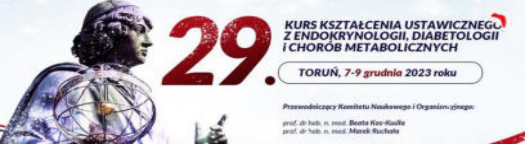
SPIS TREŚCI

Prof. dr hab. n. med. Marcin Barczyński	
Ablacje termiczna vs. chirurgia tarczycy - jak wybrać mądrze i kiedy powiedzieć NIE?	4
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk	
Prewencja i leczenie orbitopatii tarczycowej na podstawie najnowszych zaleceń	6
Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk	
Z pogranicza tyreologii i psychiatrii	8
Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Karbownik-Lewińska	
Pacjent 65+ z niedoczynnością tarczycy	10
Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska	
Nowe wyzwania związane z terapią celowaną molekularnie chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy	12
Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz	
Każdy chory na otyłość to nowe wyzwanie terapeutyczne – omówienie przypadków	14
Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz	
Niedobór witaminy D - czy bardzo szkodzi chorym na otyłość?	16
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer	
Wpływ prolaktyny na męski układ rozrodczy	18
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Starzyk	
Przedwczesne dojrzewanie płciowe – problem nie tylko pediatryczny	20
Prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz	
Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy – etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie.	22
Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska	
Wpływ wysiłku fizycznego na gospodarkę węglowodanową.	24
Dr hab. n. med. Monika Zbucka-Krętowska	
Otyłość a zaburzenia płodności?	26
Dr n. med. Helena Jastrzębska	
Leczenie umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej w wybranych ośrodkach w Polsce: Ośrodek Warszawski	28
Dr n. farm. Andrzej Pokrywka	
Ocena wyników badań antydopingowych pod kątem endokrynologicznym	30
Dr n. med. Tomasz Tomkalski	
Sztuczna inteligencja w diagnostyce chorób tarczycy	32
Dr n. med. Arkadiusz Zygmunt	
Zastosowanie jodu w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych	34

Ablacja termiczna vs. chirurgia tarczycy - jak wybrać mądrze i kiedy powiedzieć NIE?

Prof. dr hab. n. med. Marcin Barczyński





Ablacja termiczna vs. chirurgia tarczycy – jak wybrać mądrze i kiedy powiedzieć NIE?

Prof. dr hab. med. Marcin Barczyński

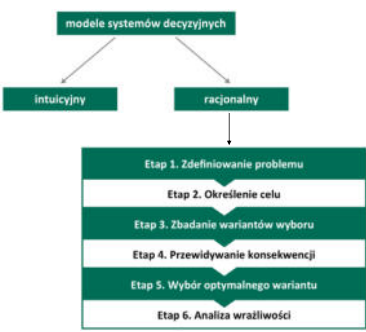
Kierownik Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej
III Katedra Chirurgii Ocznej UM w Krakowie

SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

Jak wybrać?

- W zetknięciu z problemem system intuicyjny bardzo często wyprzedza system racjonalny, co nie zawsze oznacza podjęcie błędnej decyzji (szczęśliwie nie muszą długo analizować ruchu, żeby wiedzieć, które posunięcie w danym układzie jest najlepsze).
- Jednak, aby podejmować trafne decyzje intuicyjnie, potrzebujemy bogatego doświadczenia w podejmowaniu decyzji analogicznych oraz doświadczeń z analizy popełnionych intuicyjnie błędów.



Cel leczenia ABLACJA TERMICZNA

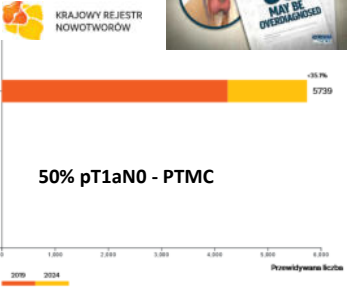
- Guzki nienowotworowe tarczycy**
- Doprowadzenie do ustąpienia objawów uciskowych ze strony tchawicy / przełyku poprzez cytoredukcję i zmniejszenie objętości guza/ków o > 50%
 - Zmniejszenie ryzyka progresji guza/ków w przyszłości
- LECZENIE OPERACYJNE**
- Guzki nienowotworowe tarczycy**
- Doprowadzenie do ustąpienia objawów uciskowych ze strony tchawicy / przełyku poprzez wycięcie chorobowo zmienionych tkanek tarczycy
 - Możliwa niedoczynności pooperacyjna tarczycy

- PTMC**
- Usunięcie komórek nowotworowych z organizmu pacjenta
 - Leczenie miejscowe:
 - Zniszczenie ogniska pierwotnego z marginesem otaczających tkanek
- PTMC**
- Usunięcie komórek nowotworowych z organizmu pacjenta z marginesem:
 - Istmołektomia,
 - Całkowite wycięcie tarczycy
 - Leczenie miejscowe / lokoregionalne

Guzki nienowotworowe tarczycy

- Spory odsetek pacjentów odczuwa objawy ucisku,
- Narzeką na problemy kosmetyczne,
- Ma subkliniczną lub jawną kliniczną nadczynność tarczycy spowodowaną guzem autonomicznym (AFTN),
- W wielu krajach europejskich, prowadzi to do wielu tysięcy zabiegów operacyjnych tarczycy, pomimo braku podejrzeń złośliwości guza, a większości z tych pacjentów nie zaproponowano żadnego niechirurgicznego zabiegu ablacyjnego jako alternatywy leczenia.

Rak tarczycy



Rekomendacje



Guidelines

European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules

Erin Pappas¹, Hervé Marquisse², Andrea Frasson³, Lucio Hegedüs⁴

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Baylor University Medical Center, Baylor Scott & White Health, Dallas, Texas, USA; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ³Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁴Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France



Guidelines

European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions

Giovanna Mazzanti^{1,2}, Lucio Hegedüs³, Steven Barabási⁴, Roberto Luigi Casadei⁵, Agnieszka Ciernicka⁶, Oliver Dierckx⁷, Laura Fugazzola^{8,9}, Barbara Helber-Müller¹⁰, Gilles Roux¹¹, Gülsen Wulfer¹², Enrico Vignati¹³

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ³Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁴Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁵Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁶Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁷Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁸Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁹Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ¹⁰Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ¹¹Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ¹²Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ¹³Department of Endocrinology and Metabolism, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Tabela 21. Kryteria kwalifikacji do aktywnego nadzoru w raku brodawczakowym niskiego ryzyka cT1aN0M0 [69, 380]

Kryteria kwalifikacji do aktywnego nadzoru	Kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego
1. Guzek tarczycy o średnicy ≤ 1cm	1. Wielogniskowość
2. Pojedyncze ognisko	2. Lokalizacja przy tarczycy
3. Wyraźne granice	3. Podejrzenie nacieku pozatarczycowego
4. Guzek otoczony ≥ 2 mm marginesem zdrowej tkanki tarczycowej	4. Podejrzenie nacieku tchawicy lub nerwu krtaniowego wstecznego
5. Brak cech inwazji pozatarczycowej	5. Przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe
6. Brak przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych	6. Podejrzenie agresywnego podtypu histologicznego
7. Wiek > 18 lat	7. Wiek ≤ 18 lat

Endokrynol. Pol. 2022;73(2):173-300.

Ablacja termiczna vs. chirurgia tarczycy - jak wybrać mądrze i kiedy powiedzieć NIE?

Prof. dr hab. n. med. Marcin Barczyński

Kryteria kwalifikacji do MIT (TA) w przypadku PTC cT1aNO (względem kryteriów kwalifikacji do leczenia operacyjnego)

Kryteria kwalifikacji do MIT	Kryteria kwalifikacji do operacji
starszy wiek choroby współistniejące ujemny wywiad rodzinny niedowład przeciwnego fałdu głosowego brak zgody na operację	kliniczne młody wiek brak istotnych chorób obciążających postać rodzinna niedzielnego raka tarczycy
cytologiczne wariant klasyczny raka brodawkowatego	cytologiczne agresywne warianty raka brodawkowatego niekorzystne cechy molekularne
ultrasonograficzne umieszczenie centralne dobrze odgraniczone marginesy brak kontaktu z torebką tarczycy zmiana łita brak cech nacisku pozatarczycowego	ultrasonograficzne umieszczenie podtorebkowe umieszczenie tylne umieszczenie przytarczyc / NKW wzrost wieloguzkowy naciek pozatarczycowy
techniczne specjaliści doświadczeni w zabiegach MIT	techniczne doświadczeni chirurdzy

Ablacja termiczna w PTMC

Przeciw

- Brak oceny histopatologicznej
- Zniszczenie ogniska pierwotnego może być niepełne
- Wieloogniskowość
- Blizna po TA i jej dalszy FU pod kontrolą USG/BACC może być utrudniony
- Brak danych z 10 letnim FU
- Ograniczone doświadczenie ośrodków w EU i PL

Za

- Aspekty psychologiczne – pacjent jest leczony, a nie jedynie obserwowany
- Zniszczenie ogniska pierwotnego
- Tryb ambulatoryjny,
- Zabieg bez blizny w znieczuleniu miejscowym



Doświadczenia własne
09/2020 – 11/2023
340 pacjentów

- 340 pacjentów
- Nienowotworowe guzy tarczycy
- Śr. wiek = 47,9 lat
- K : M = 281 : 59
- Śr. obj. przed: 16,8 ml (2,7 – 158ml)
- 1 wiązka u 255 (75%)
- 2 wiązki u 85 (25%) pacjentów
- Średnie energia na zabieg: 6500 J
- Średnia energia / ml: 650 J/ml



Doświadczenia własne
09/2020 – 11/2023
340 pacjentów

Guzy gąbczaste

N = 151 (44,4%)



VRR po 6 tygodniach (FU = 260 / 263):

55%

83%

Guzy lito-płynowe

N = 96 (28,3%)

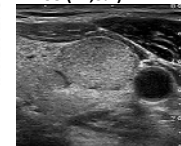


47%

67%

Guzy łite

N = 93 (27,3%)



31%

51%

p < 0,001



Doświadczenia własne
09/2020 – 11/2023
340 pacjentów

Powikłania

- | | | |
|--|---------|---------|
| • Wczesny niedowład NKW | 2 / 340 | (0,58%) |
| • Utrwalony niedowład NKW | 1 / 340 | (0,29%) |
| • Krwaki (leczony zachowawczo) | 5 / 340 | (1,47%) |
| • Ropień (leczony punkcją + antybiotykiem) | 3 / 340 | (0,88%) |

RAZEM: 11 / 330 (3,23%)

Kiedy (można / trzeba) powiedzieć NIE!

Aktywny nadzór	Ablacja termiczna	Leczenie operacyjne*
GUZKI NIENOWOTWOROWE TARCZYCY		
• Objawy uciskowe obecne	• Brak objawów uciskowych	• Brak wskazań bezwzględnych do operacji przy istniejących innych skutecznych opcjach terapeutycznych
• Bethesda inna niż II (min. 2x)	• Bethesda inna niż II (min. 2x)	• Brak doświadczonego chirurga
• Brak doświadczonego ultrasonografisty	• Wzrost wieloguzkowy bez dominującej zmiany, zamoskow, obrzęk	
	• Brak lekarza z doświadczeniem w MIT	
PTMC		
• Wiek poniżej 40 r.ż.	• Wieloogniskowość	• Starszy wiek
• Brak schorzeń towarzyszących	• BACC – agresywne warianty histologiczne	• Choroby współistniejące
• Wieloogniskowość	• Brak > 2mm zdrowego miększu tarczycy wokół ogniska pierwotnego	• Ujemny wywiad rodzinny
• BACC – agresywne warianty histologiczne	• AITD z tendencją do tworzenia dyskretnych zmian	• Niedowład przeciwnego fałdu głosowego
• Brak > 2mm zdrowego miększu tarczycy wokół ogniska pierwotnego	• Przerzuty odległe	• Brak zgody na operację
• AITD z tendencją do tworzenia dyskretnych zmian hipoechogenicznych	• Brak lekarza z doświadczeniem w MIT	• Wariant klasyczny raka brodawkowatego
• Meta do węzłów chłonnych szyi		• Umieszczenie centralne, zmiana dobrze odgraniczona bez cech nacisku pozatarczycowego
• Przerzuty odległe		• Brak doświadczonego chirurga
• Brak doświadczonego ultrasonografisty		

* Leczenie operacyjne jest opcją leczenia radykalnego, do decyzji chorego zgodnie z jego preferencjami

Prewencja i leczenie orbitopatii tarczycowej na podstawie najnowszych zaleceń

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk



Prewencja i leczenie orbitopatii tarczycowej na podstawie najnowszych zaleceń

prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk



Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Ul. Banacha 1A Warszawa
Tel 599 2975; Email: endosek@wum.edu.pl



The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy

L Bartalena^{1,*}, G J Kahaly^{2,*}, L Baldeschi³, C M Dayan⁴, A Eckstein⁵, C Marcocci⁶, M Marinò⁶, B Vaidya⁷ and W M Wiersinga⁸ on behalf of EUGOGO¹



Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association

Task Force Members: Henry B. Burch,^{1-3,*} Petros Perros,^{4,*} Tomasz Bednarczuk,⁵ David S. Cooper,⁶ Peter J. Dolman,⁷ Angela M. Leung,⁸ Ilse Mombaerts,⁹ Mario Salvi,¹⁰ and Marius N. Stan¹¹



Ogólne porównanie zaleceń EUGOGO i stanowiska ATA/ETA

	EUGOGO	ETA
Prewencja zmian ocznych		
Diagnostyka i ocena GO		
Leczenie łagodnej GO		
Leczenie umiarkowanej-ciężkiej GO		
Leczenie zagrażającej utratą wzroku GO		
Zbliżone	Niewielkie różnice	Istotne różnice



Stopień zaawansowania	łagodna	Umiarkowana do ciężkiej	Zagrażająca utratą wzroku
Zajęcie tkanek miękkich	łagodne	umiarkowane lub ciężkie	dowolne
Retrakcja powiek	< 2 mm	≥ 2 mm	dowolne
Podwójne widzenie	nieobecne lub przemijające	niestałe lub stałe	dowolne
Wytreszcz gałek ocznych	< 23 mm	≥ 23 mm	dowolne
Neuropatia nerwu wzrokowego	nieobecna	nieobecna	obecna
Uszkodzenie rogówki	nieobecne	łagodne	ciężkie

Ocena aktywności GO

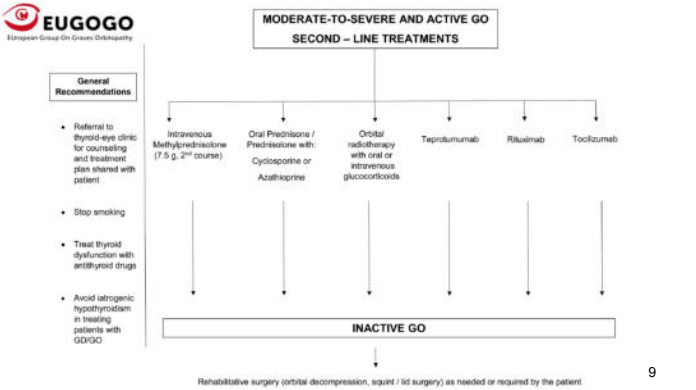
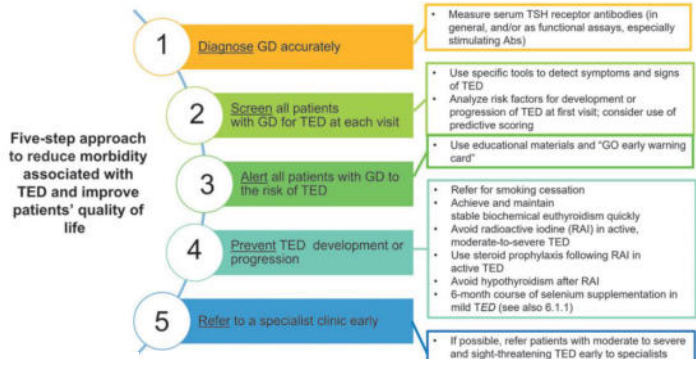
Kliniczny wskaźnik aktywności orbitopatii (Clinical Activity Score – CAS)

Kategoria	Objaw kliniczny
ból	ból zlokalizowany załagowo ból przy ruchach gałki ocznej ku górze lub ku dołowi
zaczerwienienie	zaczerwienienie powiek rozlane zaczerwienienie spojówek
obrzęk	obrzęk powiek obrzęk spojówek gałkowych (chemosis) obrzęk/zapalenie mięśnia łzowego

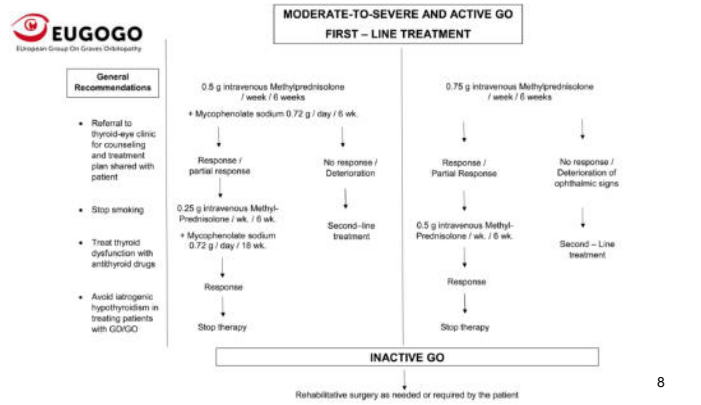
Luczycki A, Miśkiewicz P, Bednarczuk T, Kępcik D, Krzeski A. Med. Prakt 9/2011

Prewencja i leczenie orbitopatii tarczycowej na podstawie najnowszych zaleceń

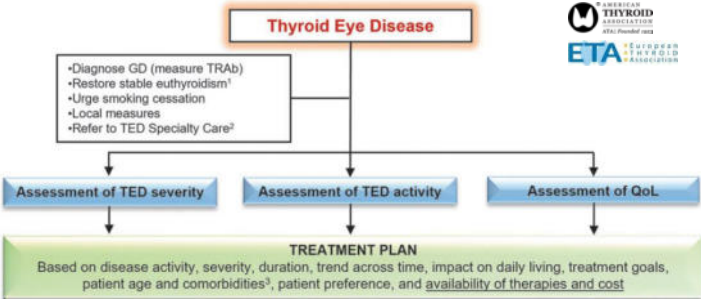
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk



Treatment goals	MODERATE -TO-SEVERE TED				
	Active phase / progressive disease				Inactive phase / stable disease
	Preferred therapy (where available)	Acceptable therapy	May be considered	Surgical interventions and other	Surgical interventions and other
Disease inactivation / reduction of ST involvement	• IVGC ¹	• RT ± IVGC/OGC • TEP	• RTX ¹² • TCZ ¹¹ • Watchful monitoring ¹²		• Orbital decompression ("congestive" TED) ¹³ • Blepharoplasty
Disease inactivation and diplopia	• TEP	• RT ± IVGC/OGC			
Reduction of proptosis	• TEP				• Orbital decompression
Eye motility improvement	• IVGC ⁸ • RT ± IVGC/OGC • TEP ⁹			• Selective ocular occlusion • Adhesive prisms	• Strabismus surgery • Permanent prisms
Reduction of lid aperture				• Botulinum toxin injection • Subconjunctival levator GC • Tarsorhaphy	• Eyelid correction



Indywidualizacja procesu leczenia w GO



Podsumowanie:

- ✓ U wszystkich pacjentów z ChGB należy ocenić zmiany oczne i ryzyko rozwoju jawnej orbitopatii (niestabilny przebieg nadczynności tarczycy, palenie papierosów, duże stężenie TRAb)
- ✓ chorych z jawną orbitopatią należy skierować do ośrodków zajmujących się leczeniem GO
- ✓ GO jest bardzo heterogenną chorobą. Wskazane jest indywidualne podejście do leczenia, uwzględniając obraz kliniczny, współistniejące choroby, dostępność różnych form leczenia i cenę
- ✓ Dalsze badania podstawowe i kliniczne są konieczne w celu dalszej optymalizacji leczenia dla poszczególnych chorych

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii



Dariusz Kajdaniuk



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



Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Subkliniczna niedoczynność tarczycy a depresja

W badaniach obserwacyjnych wykazywano zwiększoną częstość występowania depresji u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, jednak w większych i nowszych badaniach nie wykazano różnic w objawach depresyjnych między osobami w eutyreozie i subklinicznej niedoczynności tarczycy.

- Badanie prospektywne, 220 545 osób wolnych od chorób tarczycy i objawów psychicznych w obserwacji 4-letniej. Incydentalne objawy depresyjne wystąpiły u 8% uczestników. Nie stwierdzono jednak związku między nimi a biochemiczną subkliniczną niedoczynnością tarczycy, definiowaną jako FT4 w normie i TSH > 5 mU/l.
- W populacji > 70 lat wyniki w Geriatric Depression Scale 15 nie różniły się u uczestników u których wyjściowo stwierdzono subkliniczną niedoczynność tarczycy lub eutyreozę, podczas gdy u osób z subkliniczną nadczynnością tarczycy wystąpił wzrost punktacji zgodny z rozwojem depresji.

Kim JS, et al. Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Young and Middle-Age Adults. J Clin Endocrinol Metab 2016

➢ Zatem jeśli u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykrywamy łagodne podwyższenie TSH, zgodne z rozpoznaniem subklinicznej niedoczynności tarczycy, jest bardziej prawdopodobne, że będzie to odkrycie przypadkowe niż odkrycie przyczyny zaburzeń psychicznych.

Garber JR et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Patofizjologia gruczołu tarczowego w zaburzeniach psychicznych

W depresji

- ✓ u większości pacjentów stężenia TSH, FT4, FT3 we krwi mieszczą się w granicach normy
- ✓ najczęstszą zmianą jest wzrost stężenia FT4 lub T4 we krwi choć zwykle w zakresie referencyjnym
- ✓ u 30% pacjentów wartości TSH mogą być obniżone
- ✓ odpowiedź TSH na TRH (wobec prawidłowych wyników badań czynności tarczycy)
 - u 25% chorych jest słaba (wzrost TSH < 5 mU/l), częściej w chorobie jednobiegunowej niż dwubiegunowej. Większa w depresji jest sekrecja GCS oraz działanie leków (L14, fenytoina)
 - u 15% chorych jest nadmierna. Większość tych pacjentów miała przeciwciała przeciwtarczycowe.
- ✓ okołodobowy rytm wydzielania TSH często jest zaburzony. U zdrowych stężenie TSH we krwi zaczyna rosnąć wieczorem osiągając szczyt między 23:00 a 4:00. W depresji często nie występuje nocny wzrost TSH co skutkuje zmniejszonym wydzielaniem hormonów tarczycy - u niektórych osób może wystąpić czynnościowa ośrodkowa niedoczynność tarczycy.
- ✓ Powyższe zjawiska na ogół ustępują po skutecznym leczeniu depresji.

Jackson IM. The thyroid axis and depression. Thyroid 1998
Hein MD, Jackson IM. Review: thyroid function in psychiatric illness. Gen Hosp Psychiatry 1990

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Współcześnie powszechnie wiadomo, że jawne zaburzenia funkcji tarczycy mogą znacząco wpływać na stan psychiczny, emocje, funkcje poznawcze i nastrój.

Objawy niedoczynności tarczycy są niespecyficzne i często naśladują objawy depresji, podczas gdy objawy nadczynności tarczycy, takie jak lęk, dysforia, chwiejność emocjonalna i dysfunkcja intelektualna, można zaobserwować zarówno w manii jak i w depresji, przy czym ta ostatnia jest szczególnie charakterystyczna dla osób starszych z tzw. apatyczną tyreotoksykozą.

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Subkliniczna nadczynność tarczycy a depresja

Objawy depresji korelują dodatnio z wartościami T4 i ujemnie z TSH.

Osoby z TSH w dolnym tercylu zakresu referencyjnego były znacznie bardziej narażone na rozwój zespołu depresyjnego w porównaniu z osobami w górnym tercylu.

➢ Depresja wydaje się być ściślej powiązana z subkliniczną nadczynnością tarczycy niż z jej subkliniczną niedoczynnością.

Z pogranicza tyreologii i psychiatrii

Patofizjologia gruczołu tarczowego w zaburzeniach psychicznych

W ostrych objawach psychiatrycznych, w tym schizofrenii i poważnych zaburzeniach afektywnych, ale rzadko w demencji lub alkoholizmie

- ✓ 20% pacjentów może wykazywać łagodne podwyższenie stężenia T4 we krwi, rzadziej T3
- ✓ stężenie TSH jest zwykle prawidłowe
- ✓ u 90% pacjentów słaba jest odpowiedź TSH na TRH

Niniejsze zjawiska nie świadczą o tyreotoksykozie, mogą wynikać z centralnej aktywacji osi HPT i ustępują samoistnie w ciągu 2 tyg.

Joffe RT. Is the thyroid still important in major depression? J Psychiatry Neurosci 2006
Hein MD, Jackson IM. Review: thyroid function in psychiatric illness. Gen Hosp Psychiatry 1990

Pacjent 65+ z niedoczynnością tarczycy

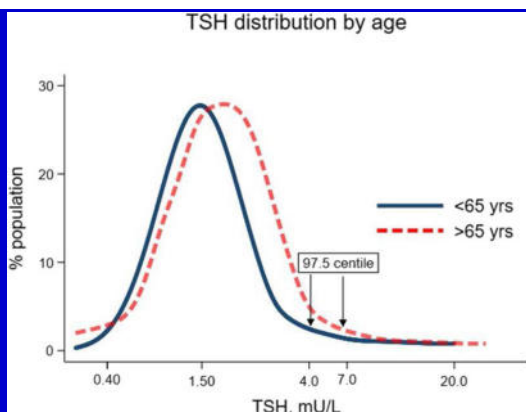
Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Karbownik-Lewińska

29. Kurs Kształcenia Ustawicznego
z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
Toruń, 7-9 grudnia 2023 r.

Pacjent 65+ z niedoczynnością tarczycy

Małgorzata Karbownik-Lewińska

Katedra/Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź



Taylor et al., Age-related variation in thyroid function - a narrative review highlighting important implications for research and clinical practice. *Thyroid Res.* 2023;16:7

TSH a długowieczność

- Rodzinna długowieczność związana jest z wyższymi stężeniami TSH.
- Wyższe stężenia TSH u osób długożyjących są prawdopodobnie uwarunkowane genetycznie.
- Wyższe stężenia TSH u osób w starszym wieku powinny być rozważane jako fizjologiczne.

Jansen i wsp., Familial Longevity Is Associated With Higher TSH Secretion and Strong TSH-fT3 Relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3806-13

W przypadku większości populacji z prawidłową podażą jodu i bez choroby tarczycy

5-20% dorosłych w wieku ≥ 65 lat ma $\uparrow$ TSH i prawidłowe hormony tarczycy

↓
subkliniczna niedoczynność tarczycy

W badaniach randomizowanych nie wykazano jednoznacznych korzyści (nie we wszystkich przypadkach) z leczenia L-tyroksyną starszych pacjentów z SCH.

Heemst D. The ageing thyroid: implications for longevity and patient care. *Nat Rev Endocrinol* 2023 Nov 3. doi: 10.1038/s41574-023-00911-7

Wysokie prawdopodobieństwo normalizacji TSH u osób 65+ z SCH

2335 osób 65+ z SCH z Holandii, Szwajcarii, Irlandii, W. Brytanii

W grupie z $TSH \geq 4.60$ mIU/L (fT4 norma)
– przynajmniej 1x

TSH znormalizowało się u 60.8% osób w ciągu 1 roku

W grupie z $TSH \geq 4.60$ mIU/L (fT4 norma)
– przynajmniej 2x w odstępie 3 m-ce

TSH znormalizowało się u 39.9% osób w ciągu 1 roku

van der Spoel et al., Incidence and determinants of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Oct 20;dgad623. doi: 10.1210/clinem/dgad623

Związek TSH z czynnością nerek

246 pacjentów (>65 rż) z czynnikami ryzyka ch. sercowo-naczyniowej

Niewydolność nerek częstsza wśród pacjentów z

SCH ($TSH > 6$ mU/l)

vs.

eutyreoza

80%

46%

TSH – niezależny czynnik ryzyka $\downarrow$ GFR

(analizowane czynniki: wiek, płeć, BMI, palenie papierosów, wskaźnik albumina/kreatynina, cukrzyca, TNF- α , $\uparrow$ ciśnienie tętnicze)

Brenta et al., Low glomerular filtration rate values are associated with higher TSH in an elderly population at high cardiovascular disease risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 16;14:1162626.

Pacjent 65+ z niedoczynnością tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Karbownik-Lewińska

Związek czynności tarczycy z przewlekłą chorobą nerek – modyfikowany przez wiek

The Berlin Aging Study II, the Study of Health in Pomerania cross-sectional data – 7933 osób, 20-93 r.ż.

Pozytywna zależność pomiędzy fT3 a eGFR – najsilniejsza u starszych osób.

Odwrotna zależność pomiędzy TSH a eGFR – najsilniejsza u najmłodszych osób.

Intermann et al., High Thyroid-Stimulating Hormone and Low Free Triiodothyronine Levels Are Associated with Chronic Kidney Disease in Three Population-Based Studies from Germany. J Clin Med 2023 Sep 4;12:5763

Przyczyny podwyższonego TSH w starszym wieku

- częstsze ch. autoimmunizacyjne tarczycy
- przesunięcie *TSH set point* związane z wiekiem
- obniżenie bioaktywności TSH
- obniżona wrażliwość tarczycy na TSH.

Feldt-Rasmussen et al., Consequences of undertreatment of hypothyroidism. Endocrine 2023 Aug 9. doi:10.1007/s12020-023-03460-1

Ch. autoimmunizacyjna tarczycy po 65 r.ż.

a cross-sectional study, Chiny, obszar o prawidłowej podaży jodu, 2443 osób ≥65 r.ż., przedziały wiekowe 65-69, 70-79, ≥80 r.ż.

aTPO (+) lub aTg (+) 11.87%
subklin. niedoczynność tarczycy (SCH) 9.13%

Częstość niedoczynności tarczycy wzrastała z wiekiem.

TAI – czynnik ryzyka SCH (OR, 1.94)
– czynnik ryzyka *overt hypo* (OR, 7.64).

Zhang et al., Age-specific association between thyroid autoimmunity and hypothyroidism in Chinese adults aged over 65 years: a cross-sectional study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jul 26;14:1216308.

Niedoczynność tarczycy – leczenie

Typowe dawki L-tyroksyny w jawnej niedoczynności tarczycy u osób dorosłych
1,6 µg/kg/dobę

Niższe początkowe dawki mogą (powinny) być stosowane:

- w starszym wieku
- w subklinicznej niedoczynności tarczycy
- nieleczonej ch. układu sercowo-naczyniowego.

Chaker et al., Hypothyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2022;8:30

Następstwa nieleczenia SCH w starszym wieku

Wykazano, że niewystarczająco leczona niedoczynność tarczycy pełnoobjawowa lub subkliniczna jest związana z podwyższonym ryzykiem wczesnego zgonu w starszych grupach wiekowych.

Feldt-Rasmussen et al., Consequences of undertreatment of hypothyroidism. Endocrine. 2023 Aug 9. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.
Akirov et al., Elevated TSH in adults treated for hypothyroidism is associated with increased mortality. Eur J Endocrinol. 2017;176:57-66.

pacjent ≥ 65 r.ż.
z subkliniczną niedoczynnością tarczycy

z genetycznie uwarunkowanym wysokim TSH

NIE wymaga LT4

bez uwarunkowań genetycznych

może wymagać LT4

Nowe wyzwania związane z terapią celowaną molekularnie chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska



Nowe wyzwania związane z terapią celowaną molekularnie chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy

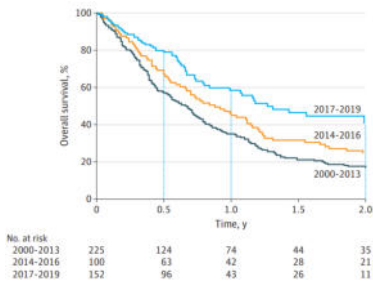
- Aldona Kowalska
- Klinika Endokrynologii
- Świątokrzyskie Centrum Onkologii
- Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Objawy kliniczne

Szybko powiększający się bolesny guz na szyi (dni, tygodnie)
objawy ogóle-zmęczenie, brak łaknienia, utrata masy ciała, gorączka
Duszność-35%
Chrypka-25%
Kaszel także z krwiopluciem-25%
Kłopoty z połykaniem-30%
Obecność przerzutów odległych przy rozpoznaniu-15-50%
Płuca-90%
Kości-5-15%
Mózg-5%
Inne-5%

Zmiana OS chorych z rakiem anaplastycznym w czasie - 479 chorych

Klinika nowotworów endokrynnych Uniwersytetu w Teksasie

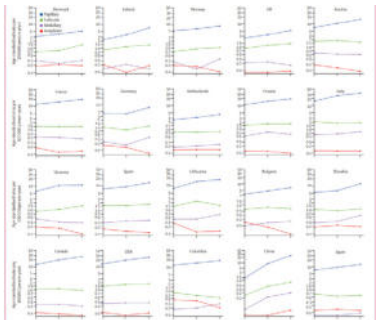


Maniakas A, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. JAMA Oncol. 2020;

Epidemiologia raka anaplastycznego

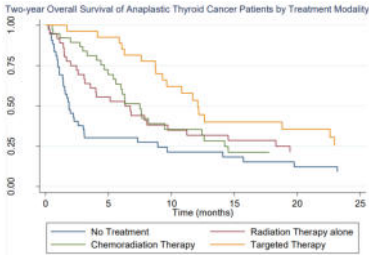
- 2% raków tarczycy
- Zachorowania: 1-1,5 przypadków na 1 milion/rok
- Jest przyczyną 40 % zgonów z powodu raka tarczycy
- Mediana całkowitego przeżycia 4 miesiące od diagnozy
- 6 miesięcy przeżywa zaledwie 35 % chorych
- Średni wiek 68-73 lata
- Jedynie 2% jest w wieku poniżej 40 lat
- K:M-1,4-2,4
- Czynniki ryzyka: obecność wola, zróżnicowanych raków tarczycy, grupa krwi B, otyłość, zamieszkiwanie na terenach wulkanicznych

Trendy w zachorowaniach na raka tarczycy w latach 1998-2012 25 krajów-2 mln przypadków



Miranda-Filho A, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:225-34.

Zmiany OS u152 chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy zależnie od metody leczenia

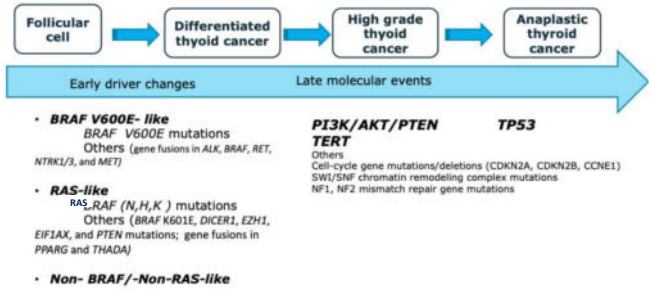


Gupta M, et al. A Multicentre Retrospective Study of Anaplastic Thyroid Cancer in the Era of Targeted Therapy in a Public Health Care System: Canada's Experience. Thyroid. 2023 Sep 19.

Nowe wyzwania związane z terapią celowaną molekularnie chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska

Ścieżki onkogenezy



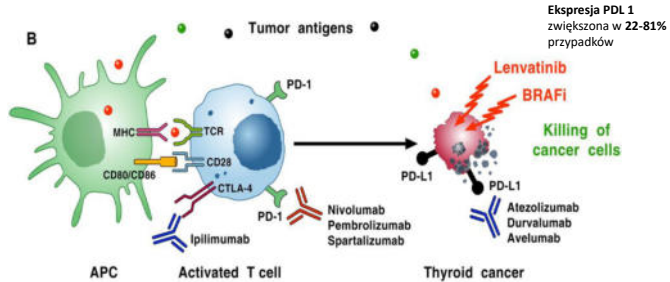
Califano I, et al. Advances in the management of anaplastic thyroid carcinoma: transforming a life-threatening condition into a potentially treatable disease. Rev Endocr Metab Disord. 2023

Cele terapii molekularnej w raku anaplastycznym



Yuan, J.; Guo, Y. Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: Advances and Management. Cancers 2023,

Cele immunologiczne terapii molekularnej



Varricchi, G. et al.. The Immune Landscape of Thyroid Cancer in the Context of Immune Checkpoint Inhibition. Int. J. Mol. Sci. 2019

Fast track

rozpoznanie

• Usg wraz z BACC-cell block lub BAG – konieczne IHC (TTF-1, PAX8, Pan-cytokeratyn, Ki67, CD45)

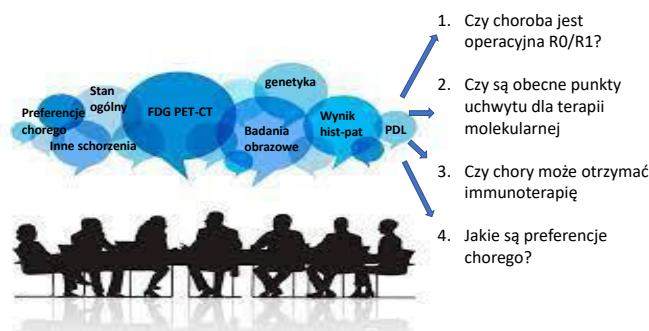
zaawansowanie

• CT szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej
• MR mózgowia
• (18F) FDG-PET-CT jeśli szybko dostępny
• Endoskopowa ocena krtani, tchawicy, przełyku

leczenie

• Testy molekularne jako cele do terapii: BRAFV600E, Fuzje NTRK, RET, ALK

Konsylium Nowotworów Endokrynnych :



Wnioski

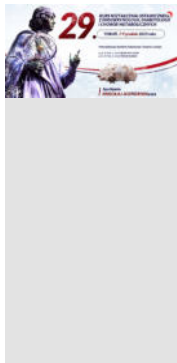
- Terapia celowana molekularnie jest atrakcyjną opcją terapeutyczną dla chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy
- Wybór leków i właściwa ich sekwencja jest przedmiotem toczących się badań klinicznych, na których wyniki należy poczekać
- Umiejętność zarządzania działaniami niepożądanymi tych leków jest nowym wyzwaniem dla lekarzy prowadzących leczenie

Każdy chory na otyłość to nowe wyzwanie terapeutyczne – omówienie przypadków

Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz

Każdy chory na otyłość to nowe wyzwanie terapeutyczne – omówienie przypadków

Alina Kuryłowicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii CMKP



Toruń 8 grudnia 2023 r.

59 % dorosłych Polaków choruje na nadwagę/otyłość

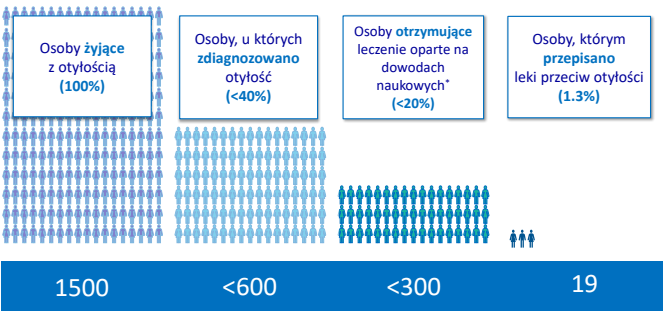
Praktyka Lekarza Rodzinnego w Polsce

2500 pacjentów

1500 pacjentów

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Otyłość jest nadal niedostatecznie diagnozowana i leczona



Obesity (Silver Spring) 2009;17:1077-85; IJMS Xporent Dec-15; Caterson et al. Diabetes Obes Metab 2019; 21:1914-24.

Otyłość to heterogenna choroba

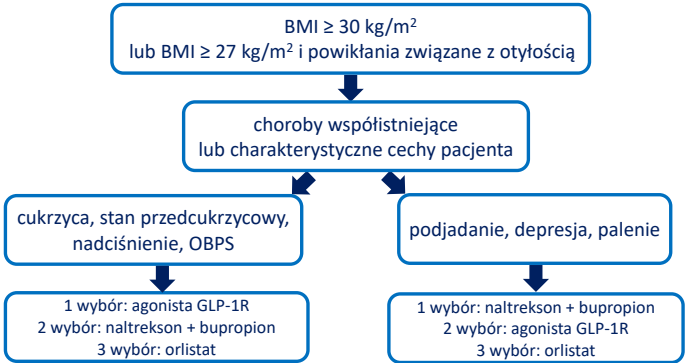


Toruń 8 grudnia 2023 r.

Pani Helena 55 l historia

- Z otyłością „walczy” od 15 lat
- Wzrost 162 cm, mc 93 kg BMI 35,9 kg/m²
- Stan przedcukrzycowy, stłuszczenie wątroby, hiperlipidemia, NT
- Próbowwała absolutnie wszystkiego
- Posty, dieta wysokobiałkowa, ketogeniczna, obecnie 1000kcal
- Po każdej redukcji mc ponowny nawrót choroby otyłościowej
- W ciągu minionych 12 m-cy próbowała leczenia liraglutylem, dulaglutylem i semaglutylem (sc i doustnym)
- „te leki na mnie nie działają”

Toruń 8 grudnia 2023 r.



<https://obesitycanada.ca/guidelines/>

Każdy chory na otyłość to nowe wyzwanie terapeutyczne – omówienie przypadków

Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz

Pani Helena 55 I zalecenia

- Odżywianie oparte o lowIG, 1600 kcal pod opieką dietetyka
- 8000 kroków – „nordic walking”
- 2x w tygodniu ćwiczenia oporowe
- Liraglutyd we wzrastających dawkach do maksymalnej dawki tolerowanej
- Bupropion z naltreksonem 2x1 tabl
- Kontrola mc po 16 tygodniach leczenia

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Pani Zuzanna 25 I historia

- Otyłość od 12 rż (PM)
- Wzrost 168 cm, mc 115 kg BMI 35,9 kg/m²
- Była kwalifikowana do operacji bariatrycznej
- Depresja ze zmniejszonym napędem
- Binge-eating disorder (BED)
- Bupropion 300 mg

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Pani Zuzanna 25 I zalecenia

- Odżywianie oparte o lowIG, 2000 kcal (aplikacja)
- 10000 kroków
- 2x w tygodniu pilates
- Terapia behawioralna
- Terapia grupowa [Anonimowi Jedzenioholicy](#)
- Bupropion z naltreksonem 2x2 tabl (360 mg+32 mg)
- Kontrola mc po 16 tygodniach leczenia

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Pan Bartek 39 I historia

- Wzrost 183cm, mc 83 kg BMI 24,9 kg/m²
- Skierowany przez lekarza medycyny pracy z powodu świeżo wykrytej cukrzycy i hiperlipidemii
- Dotychczas zdrowy
- Anty GAD ujemne, C – peptyd prawidłowy
- Obwód pasa 100 cm, FAT 30%

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Pan Bartek 39 I zalecenia

- Zbilansowane odżywianie oparte o lowIG z wysoką zawartością pełnowartościowego białka, 2000 kcal (aplikacja)
- 10000 kroków
- 2x w tygodniu treningi siłowe
- MetforminaSR 2x1000 mg
- Kontrola mc po 16 tygodniach leczenia

Toruń 8 grudnia 2023 r.

Dziękuję za uwagę

Toruń 8 grudnia 2023 r.

.....

.....

.....

.....

.....

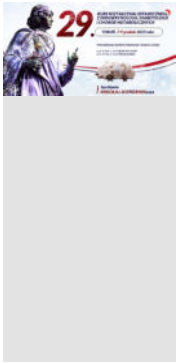
.....

Niedobór witaminy D - czy bardzo szkodzi chorym na otyłość?

Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz

Niedobór witaminy D czy bardzo szkodzi chorym na otyłość?

Alina Kuryłowicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii CMKP



Toruń 9 grudnia 2023 r.

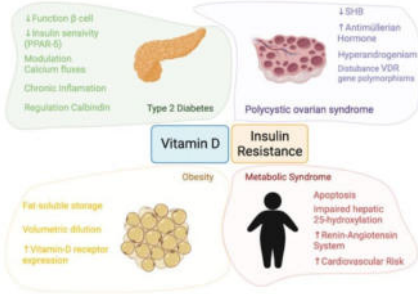
Table 2. Multivariable-Adjusted Mean or Geometric Mean Vitamin D-Related Biomarker Concentrations at Baseline, by BMI*

Characteristic	No.	BMI at baseline randomization, multivariable-adjusted mean (SEM) [N = 16 516]					P value for continuous BMI
		<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	≥35.0	
Total 25-OHD, ng/mL	16 375	32.6 (0.7)	32.4 (0.1)	30.6 (0.1)	29.0 (0.2)	28.0 (0.2)	<.001
25-OHD3, ng/mL	16 369	31.8 (0.7)	31.9 (0.1)	30.1 (0.1)	28.5 (0.2)	27.2 (0.2)	<.001
Free vitamin D, pg/mL	5175	6.48 (0.27)	6.39 (0.04)	5.93 (0.04)	5.65 (0.06)	5.45 (0.09)	<.001
Bioavailable D, geometric mean (95% CI), ng/mL	5168	2.3 (2.1-2.5)	2.4 (2.3-2.4)	2.2 (2.2-2.2)	2.1 (2.0-2.1)	1.9 (1.9-2.0)	<.001
VDLP, mg/mL	5175	467 (442-494)	472 (467-476)	462 (459-466)	452 (446-458)	455 (447-464)	<.001
Albumin, g/dL	16 470	4.43 (0.02)	4.37 (0.00)	4.35 (0.00)	4.31 (0.01)	4.22 (0.01)	<.001
PTH, geometric mean (95% CI), pg/mL	16 419	33.5 (31.3-35.8)	33.3 (32.9-33.7)	35.7 (35.4-36.1)	37.8 (37.3-38.4)	40.3 (39.4-41.1)	<.001
Calcium, geometric mean (95% CI), mg/dL	15 536	9.40 (9.34-9.47)	9.40 (9.39-9.41)	9.38 (9.37-9.39)	9.35 (9.34-9.37)	9.30 (9.28-9.32)	<.001

JAMA Network Open. 2023;6(1):e2250681.

Stężenie witaminy D jest odwrotnie proporcjonalne do BMI

Metaboliczne skutki niedoboru witaminy D



Toruń 9 grudnia 2023 r.



Wiek	0-10 lat	11-18 lat	19-65 lat	65-75 lat	>75 lat
Cała populacja	600-1000*	800-2000*	800-2000	800-2000	2000-4000
Otyłość	1200-2000	1600-4000	1600-4000	1600-4000	4000-8000

Zalecenia dotyczące suplementacji D3 u chorych na otyłość bez stwierdzonego niedoboru

Obesity Medicine, Volume 29,2022

Toruń 9 grudnia 2023 r.

„Pod kontrolą stężenia 25(OH)D₃, tak, aby osiągnąć poziom docelowy >30–50 ng/ml”



Jak uzupełniać niedobór witaminy D3 u chorych na otyłość?

Np.:

6000 U codziennie
lub 20 000 U 2 x/tydz. przez 7 tyg.

Toruń 9 grudnia 2023 r.

Jak uzupełniać niedobór witaminy D3 u chorych na otyłość?

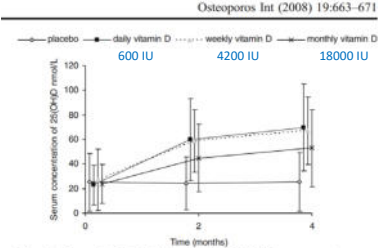
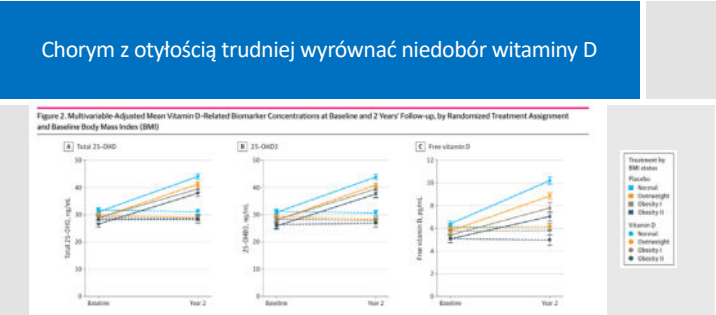


Fig. 2 Mean (± 1.96×SD) serum 25(OH)D concentrations at baseline, 2 and 4 months during treatment with vitamin D daily, weekly, or monthly, or placebo

Toruń 9 grudnia 2023 r.

Niedobór witaminy D - czy bardzo szkodzi chorym na otyłość?

Prof. dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz

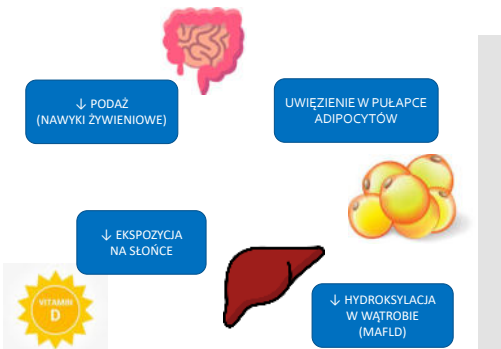


JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2250681.

16515 VITAL Participants

Dlaczego otyłość sprzyja niedoborom witaminy D?

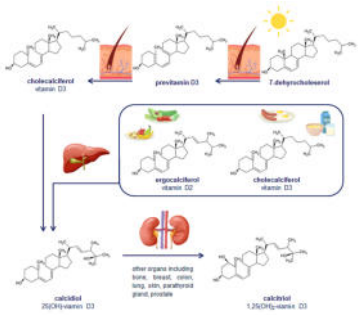
Medicina (Kaunas). 2019;55(9):541



Toruń 9 grudnia 2023 r.

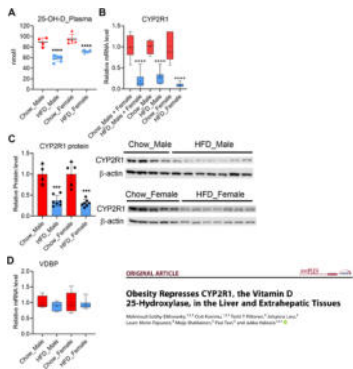
Zaburzenie hydroksylacji wątrobowej

Ann Agric Environ Med. 2023;30(1):31–44



Toruń 9 grudnia 2023 r.

Otyłość i stłuszczenie wątroby zaburzają 25-hydroksylację witaminy D₃



Toruń 9 grudnia 2023 r.

Podsumowanie

- Otyłość predysponuje do wystąpienia niedoboru witaminy D₃
- Niedobór witaminy D₃ nasila zaburzenia metaboliczne u chorych z otyłością
- Uzupełnianie niedoboru witaminy D₃ musi być dostosowane do BMI
- U chorych z otyłością trudno wyrównać niedobór D₃
- Dobrze w tej kwestii sprawdzają się duże dawki witaminy D₃ stosowane raz w tygodniu.

Toruń 9 grudnia 2023 r.

Dziękuję za uwagę

Toruń 9 grudnia 2023 r.

Wpływ prolaktyny na męski układ rozrodczy

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

Wpływ prolaktyny na męski układ rozrodczy

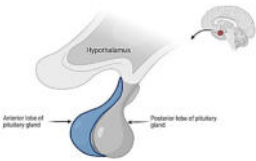
Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności
Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności



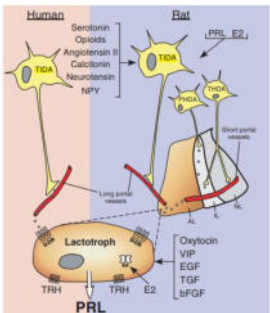
Prolaktyna (PRL)

- Jest to hormon peptydowy; u człowieka zbudowany ze 199 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 23,4 kDa.
- U ludzi istnieją trzy mniejsze (4, 16 i 23 kDa) oraz kilka większych wariantów (tzw. big 45-60 kDa i big-big >150 kDa).
- Jest kodowana przez gen na chromosomie 6.
- Ma zbliżoną budowę chemiczną do somatotropiny, a także laktogenu łożyskowego.
- Wytwarzana jest głównie w przednim płacie przysadki mózgowej przez laktotrofy.
- Podwzgórze hamuje wydzielanie prolaktyny wydzielając prolaktostatynę (dopaminę), której receptory typu D2 są na laktotrofach.
- Ok. 20% PRL jest wytwarzane poza przysadką m.in. w macicy, łożysku, komórkach odpornościowych (limfocyty T), mózgu, gruczołach piersiowych, komórkach jąder (Leydiga, Sertolego, spermatogenezy), pęcherzyków nasiennych i prostaty, fibroblastach skóry, tkance tłuszczowej.



Ben-Jonathan i wsp., Endocr Rev 1996; Bole-Feysot i wsp., Endocr Rev 1998

Prolaktyna - regulacja wydzielania



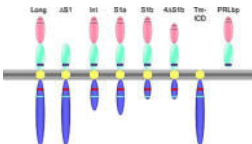
Podwzgórzowe dopaminergiczne układy neuronowe

- TIDA – tuberoinfundibular
- THDA – tuberohypophyseal
- PHDA – periventricular

Freeman i wsp., Physiol Rev 2000; Ben-Jonathan i wsp., Endocr Rev 2008

Receptor prolaktynowy

- Receptor prolaktyny (PRLR) to receptor cytokinowy typu I.
- Jest kodowany u ludzi przez gen PRLR na chromosomie 5p13-14.
- PRLR oprócz prolaktyny może także wiązać się i być aktywowany przez somatotropinę i ludzki laktogen łożyskowy.
- PRLR ulega ekspresji w gruczołach sutkowych, przysadce mózgowej, tkance tłuszczowej, trzustce i innych tkankach.
- Występuje w kilku izoformach.

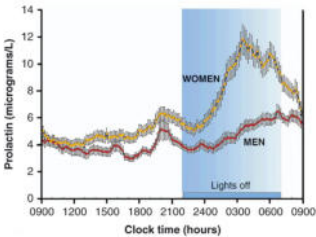


Schematyczna ilustracja ośmiu najczęstszych izoform ludzkiego PRLR

Brooks, Endocrine Reviews 2012

Prolaktyna - stężenie w surowicy krwi

Assay method	Mean Prolactin		Lower limit 2.5th percentile		Upper limit 97.5th percentile	
	pg/L	mIU/L	pg/L	mIU/L	pg/L	mIU/L
Females						
Centaur	7.92	168	3.35	71	16.4	348
Immulate	9.25	196	3.54	75	18.7	390
Access	9.06	192	3.63	77	19.3	408
AIA	9.52 ⁽⁷⁾	257 ⁽⁷⁾	3.89 ⁽⁷⁾	105 ⁽⁷⁾	20.3 ⁽⁷⁾	549 ⁽⁷⁾
Elacsys	10.5	222	4.15	88	23.2	492
Architect	10.6	225	4.62	98	21.1	447
Males						
Access	6.89	146	2.74	58	13.1	277
Centaur	7.88	167	2.97	63	12.4	262
Immulate	7.45	158	3.30	70	13.3	281
AIA	7.81 ⁽⁷⁾	211 ⁽⁷⁾	3.30 ⁽⁷⁾	89 ⁽⁷⁾	13.5 ⁽⁷⁾	385 ⁽⁷⁾
Elacsys	8.49	180	3.40	72	15.6	331
Architect	8.87	188	4.01	85	14.6	310



Beltran i wsp., Clinical Chemistry 2011

Prolaktyna - działanie u kobiet

- pobudza gruczoły sutkowe do wytwarzania mleka
- odgrywa ważną rolę w zachowaniach macicznych
- ma słabe działanie luteotropowe w stężeniach fizjologicznych
- uczestniczy w mechanizmach owulacji i powstawania ciała żółtego
- stymuluje proliferację komórek prekursorowych oligodendrocytów w OUN
- bierze udział w syntezie surfaktantu w płucach płodu pod koniec ciąży oraz w tolerancji immunologicznej płodu przez organizm matki w czasie ciąży
- wspomaga neurogenezę w mózgu matki i płodu
- jest regulatorem układu odpornościowego
- pełni ważne funkcje związane z cyklem komórkowym jako czynnik wzrostu, różnicowania i antyapoptozy
- jako czynnik wzrostu, wiążąc się z receptorami cytokinowymi, wpływa na hematopoezę i angiogenezę oraz bierze udział w regulacji krzepnięcia krwi
- bierze udział w kontroli masy ciała, homeostazy glukozy i lipidów
- reguluje wydzielanie adipokin

Wpływ prolaktyny na męski układ rozrodczy

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

Prolaktyna - działanie u mężczyzn

- pobudza steroidogenezę w jądrach poprzez modulację ekspresji receptorów LH w komórkach Leydiga jąder oraz przez regulację aktywności enzymów steroidogenezы (5 α -reduktaza, 3 β -HSD i 17 β -HSD) i tym samym pobudza wydzielanie testosteronu
- uczestniczy w regulacji spermatogenezy poprzez stymulację ekspresji receptora FSH i stymulację przekształceń morfologicznych spermatocytów do spermatyd
- pełni rolę pomocniczą w utrzymaniu spermatogenezy poprzez słabe działanie gonadotropowe
- jest obecna w płazmie nasienia, gdzie ma wpływ na metabolizm i ruchliwość plemników
- umożliwia przeżycie plemników poprzez udział w mechanizmach antyapoptotycznych
- hamuje pęknięcia nici DNA w plemnikach
- hamuje wejście plemników w stan kapacytacji
- ma pozytywny wpływ na inicjowanie i utrzymywanie związków seksualnych
- odpowiada za napięcie i zachowania seksualne
- stymuluje zachowania reprodukcyjne i ojcowskie

Pujianto i wsp., Endocrinol 2010; Gettler i wsp., Am J Phys Anthropol. 2012; Maggi i wsp., J Sex Med. 2013

Hiperprolaktynemia - przyczyny

Fizjologiczne

- w fazie REM snu
- po posiłkach
- po stosunku seksualnym
- po wysiłku
- po stymulacji brodawek sutkowych
- w czasie ciąży
- podczas stresu

Patologiczne

- w guzie prolaktynowym przysadki
- po uszkodzeniu lejąka przysadki
- w z. pustego siodła
- po napadach padaczkowych
- w niewydolności nerek
- w niewydolności wątroby
- w przewlekłej niedoczynności tarczycy
- po zabiegach chirurgicznych
- po urazach klatki piersiowej

Farmakologiczne

- znieczulające
- przeciwdrgawkowe
- przeciwhistaminowe
- przeciwnadciśnieniowe
- cholinergiki
- blokery receptora dopaminergicznego
- inhibitory syntezy dopaminy
- przeciwpsychotyczne
- trójktywiczne antydepresanty
- SSRI
- opioidy

Hiperprolaktynemia - przyczyny

Guzy prolaktynowy przysadki

2-14/100 000 osób dorosłych

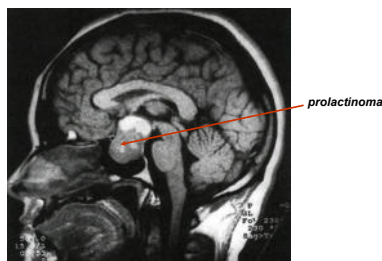
Ok. 30% guzów przysadki aktywnych hormonalnie

kobiety : mężczyźni

Mikroguzaki (<10 mm średnicy)
20 : 1

Makroguzaki (≥10 mm średnicy)
1 : 1

kobiety wiek 35-45 lat
mężczyźni wiek 50-60 lat



Hiperprolaktynemia u mężczyzn

Ciężka (PRL >735 mU/l / 35 ng/ml)

Częstość występowania <1%

- rzadsza częstość pulsów wydzielania GnRH i gonadotropin oraz ich nieregularna amplituda
- obniżona wrażliwość receptorów LH i FSH
- obniżone stężenie testosteronu
- objawy hipogonadyzmu m.in. obniżony popęd płciowy, zaburzenia erekcji, zmniejszenie masy mięśniowej
- zmniejszenie wydajności spermatogenezy (oligozoospermia) - niepłodność
- ginekomastia
- mlekokot
- zwiększone ryzyko cukrzycy i chorób układu krążenia

Łagodna (PRL 420-735 mU/l / 20-35 ng/ml)
Częstość występowania <1%

Zwykle nie powoduje zaburzeń u mężczyzn.

Robertson i wsp., Endocrinology 2003; Buchelot i wsp., Reproduction 2007; Corona i wsp., Expert Rev Endocrinol Metab 2022; Pirchio i wsp., Front Endocrinol 2022; Corona i wsp., Int J Impot Res 2023

Hipoprolaktynemia u mężczyzn

PRL <113 mU/l / 5 ng/ml

- zaburzenia erekcji
- przedwczesny wytrysk
- mniejsza objętość ejakulatu
- mniejsza satysfakcja seksualna
- objawy lękowe
- objawy depresji
- zespół metaboliczny
- zaburzony profil lipidowy
- zaburzony profil glikemiczny
- większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Hipoteza

Niskie stężenie PRL może się łączyć z upośledzeniem czynności układu serotonergicznego, który ma wpływ m.in. na nastrój, kurczliwość mięśniówki naczyń krwionośnych, apetyt, aktywność fizyczną, odruch ejakulacyjny.

Corona i wsp., J Sex Med 2009; Corona i wsp., Int J Androl 2010; Corona i wsp., J Sex Med 2014; Rastrelli i wsp., Endocrinology 2015; Pirchio i wsp., Front Endocrinol 2022

Podsumowanie

1. Badania na mężczyznach nie są liczne, a rola PRL u mężczyzn wciąż nie jest dokładnie znana.
2. Dotychczas wykazano, że PRL jest czynnikiem troficznym dla męskiego układu rozrodczego, odgrywa rolę w utrzymaniu płodności, poprawie zachowań seksualnych, metabolizmu lipidów i glukozy, a także ma działanie przeciwlękowe.
3. Przypuszcza się, że poziom PRL może być odzwierciedleniem aktywności układu serotonergicznego w mózgu.
4. Zarówno wysokie, jak i niskie stężenia PRL mogą mieć niekorzystny wpływ na płodność, zachowania seksualne, metabolizm i zdrowie psychiczne u mężczyzn.
5. W związku z powyższym stężenie PRL podczas leczenia lekami dopaminergicznymi powinno być utrzymywane w prawidłowym zakresie.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe – problem nie tylko pediatryczny

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Starzyk



Przedwczesne dojrzewanie – problem nie tylko pediatryczny

Jerzy Starzyk

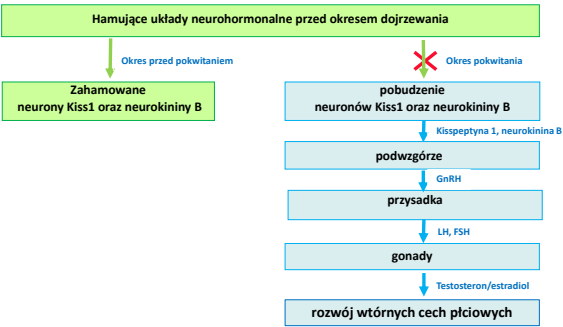
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży
Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
Kraków

Definicja przedwczesnego dojrzewania

Carel JC & Leger J: NEJM 2008;358:2366-77 et; Carel JC et al. Pediatrics 2009;123:e752-762

Progresywne = rozwój ≥ 2 wtórnych cech płciowych ≤ 8 lat u dziewcząt oraz ≤ 9 lat u chłopców
• 1:5000, 50 przypadków rocznie, dziewczęta/chłopcy – 9:1 • 15% wszystkich postaci przedwczesnego dojrzewania
Łagodne = rozwój 1 wtórnej cechy płciowej ≤ 8 lat u dziewcząt oraz ≤ 9 lat u chłopców
• 85% wszystkich postaci przedwczesnego dojrzewania
• <i>Thelarche praecox</i> • <i>Adrenarche praecox</i>
• <i>Adrenarche praecox</i>

Fizjologia dojrzewania płciowego

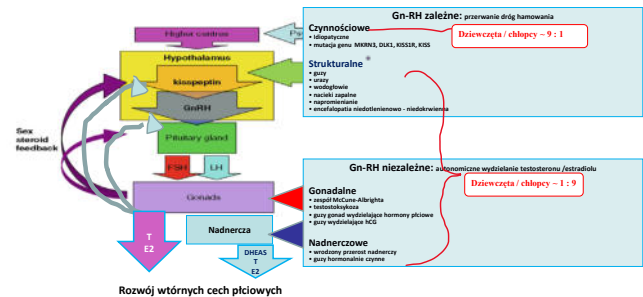


Diagnostyka różnicowa przedwczesnego dojrzewania - postępowania w ściśle określonej kolejności

	Progresywne	Łagodne
1. Ocena szybkości wzrastania (na siatce wzrostowej)	• przyspieszone > 6 cm/rok	
2. Ocena wieku kostnego	• przyspieszony > 1 rok	
3. Ocena hormonalna	• nieprawidłowe stężenia LH, E2, T, 17-OHP, β -hCG	w/n
4. Obrazowanie OUN/gonad/nadnerczy	• wykrywanie zmian strukturalnych	

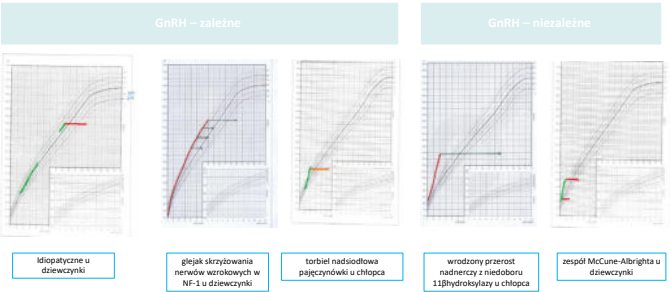
Etiologia i podział progresywnego przedwczesnego dojrzewania

Carel JC & Leger J: NEJM 2008;358:2366-77 et; Dauber A i wsp. JCEM 2017; Macedo D et al.: Eur J Endocrinol 2016



Przyspieszenie wzrastania i wieku kostnego w progresywnym przedwczesnym dojrzewaniu

Starzyk J et al.: J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:789-796; Starzyk J et al.: J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:447-453; Starzyk J et al. Przegląd Ped 2001; Starzyk J i inni: Endokrynol Pol 2004;55:83-85; Starzyk J i inni: Przegląd Ped 2001;31:1,68-72



Przedwczesne dojrzewanie płciowe – problem nie tylko pediatryczny

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Starzyk

Hormonalna diagnostyka różnicowa progresywnego przedwczesnego dojrzewania

Carel JC & Leger J. NEJM 2008;358:2368-77

	GnRH - zależne	GnRH - niezależne
Badania spoczynkowe	- LH ≥ 0,3 IU/l - E2 N/>7 pg/ml, TST ≥ 0,3 ng/ml	- LH i FSH zahamowane - E2 lub TST duże - podwyższone stężenia: 17-OHP, DHEAS, metabolity w profilu steroidowym – nadnercza - βHCG, AFP – guzy zarodkowe - CEA, CA125, AMH – guzy jajnika
Po stymulacji GnRH - LHRH iv 100ug - Triptorelina 0,1 mg/m², max 0,1 mg s.c. O' LH, FSH 90' LH 120' LH	- LH >+2 SD piku przed pokwitaniem • KMA >15 % >25 % • KMA <5 - 8 % • BMA >15 % • BMA <4,2-7 % >8,3 - 10 % - LH/FSH > 0,66	

Analog GnRH w leczeniu GnRH-zależnego przedwczesnego dojrzewania

Kaplanitz PB. Annals of Pediatric Endocrinology 2010;1(2):122-129; Kasperk GS et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;101:1455-1461; Gaussoin P et al. J Pediatr 2012;176:697-704; Park HK et al. J Endocrinol 2016;174:R79-R87.

Zapobieganie urazowi psychospołecznemu (rozwoj płciowy wypredza dojrzałość psychiczną)	- możliwość wykorzystania seksualnego - problemy higieniczne związane z miesiączką - problem związany z odmiennością wyglądu
Poprawa wzrostu końcowego leczonych analogiem GnRH (3,75 mg/4 tyg i.m.) (Leuprorelina, Triptorelina)	Nieleczeni ♂ 150-155 cm wiek wprowadzenia leczenia < 6 lat: 9 - 12 cm 6-8 lat: 4,5 - 7,2 cm 8-9 lat: 0 - 2,5 cm wiek kostny wprowadzenia leczenia <12,5 % - poprawa >12,5 % – brak poprawy ≥13 % - pogorszenie czas leczenia ≥3 lata – 5,9 cm <3 lata – 0,4 cm

Konsekwencje GnRH-zależnego przedwczesnego dojrzewania w okresie dorosłości - profilaktyka i leczenie

Ramos C et al. Euroendocrinology 2018;106:203-210; Satipatapanan P et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2020;33(7):933-940; Lazar L et al. JCEM 2015;100:1445-1451; Starzyk J et al. JPEM 2003;16: 447-455

	czynność osi gonadalnej	Otyłość/zaburzenia metaboliczne /PCOS	Zaburzenia neurologiczne	Inne zaburzenia hormonalne	nowotwory	Profilaktyka i leczenie
Idiopatyczne			w/n			-
Hamartoma podwzgórza	w/n	- Otyłość, dyslipidemia - 80% kobiet 0% mężczyzn - PCOS	- padaczka z napadami śmiechu - drgawki ogniskowe, uogólnione	w/n		- otyłości u kobiet - steroidopauza termoregulacja pod kontrolą MRI?
Nadszlówkowe torbiele jajeczników			- nadciśnienie śródczaszkowe - zwiększony obwód głowy - steroidopauza - niedowład spastyczny	- wielohormonalna niedoczynność przysadki - hiperprolaktynemia	w/n	- kontrola odpływu - okresowa diagnostyka osi hormonalnych - substytucja hormonalna
NF-1 z glejakiem skrzyżowania	w/n /zaburzona	otyłość podwzgórzowa / w/n	- padaczka - zaburzenia psychoneurologiczne	- włókniakomery - włókniakomęsak - pheochromocytoma		- okresowa kontrola MRI - chemio-radioterapia, leczenie Selumetinib (Koselugo) - substytucja hormonalna

Leczenie i cele leczenia GnRH-niezależnego przedwczesnego dojrzewania

Starzyk J i in. Endocrinol Pract 2005;A 4, 40-50; Starzyk J i in. Endocrinol Pract 2006;13:24-35; Toren H i in. Pediatr Endocrinol Metab 2006;A 10: 79-86; Starzyk J i in. Pediatr Endocrinol Metab 2009;16:447-455. ; Starzyk J et al. Przegląd Ped 2001

Zapobieganie urazowi psychospołecznemu (rozwoj płciowy wypredza dojrzałość psychiczną)	- możliwość wykorzystania seksualnego - problemy higieniczne związane z miesiączką - problem związany z odmiennością wyglądu
Poprawa prognozy wzrostu końcowego po leczeniu w zależności od przyczyny	Nieleczeni ♂ 140-145 cm - hamowanie produkcji/działania hormonów płciowych - chemioterapia - radioterapia - operacyjne usunięcie guza - analog GnRH w dołączającym się wtórnym GnRH-zależnym przedwczesnym dojrzewaniu
Zapobieganie powikłaniom w okresie dorosłości	- nowotworowym - hormonalnym - metabolicznym - neurologicznym

Konsekwencje GnRH-niezależnego przedwczesnego dojrzewania w okresie dorosłości - profilaktyka i leczenie

Chevallier N et al. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;20:169-172; Mortensen LJ et al. JCEM2017;102:4411-4416

	Trwały nadmiar hormonów płciowych	czynność osi gonadalnej	Otyłość/zespół metaboliczny/PCOS	Guzy/nawroty	Inne zaburzenia hormonalne	Profilaktyka i leczenie
Zespół McCune-Albrighta	hiperestrogenemia			- estrogenozależne raki: piersi, endometrium i jajników - rozrost/gruczolak przysadki, nadnerczy, tarczycy, przytarczyc	autonomiczna nadczynność GH, nadnerczy, tarczycy, przytarczyc	- jednostronna oophorectomia gdy mutacja GNAS1 w jednym jajniku - Okresowa kontrola hormonalna i onkologiczna - Leczenie operacyjne / zachowawcze
Testosteronizacja (FMPP)	hiperandrogenemia	- zahamowane LH i FSH - zaburzenia owulacji - bezpłodność	w/n	- Leydigoma - nasieniak (GCT)	w/n	- Okresowa kontrola hormonalna i onkologiczna - Leczenie operacyjne / zachowawcze
Wrodzony przrost nadnerczy			- jelitogeny nadmiar kortyzolu - ryzyko sercowo-naczyniowe - PCOS	- rozrost nadnerczy - 100% chorych - 1-60 - gruczolak nadnerczy - TART – 90% chorych - OART – rzadko	zespół utraty soli	- Kontrola leczenia hydrokortyzonem i aldosteronem - DDM – 0,25 na noc u obu płci
Raki kory nadnerczy		w/n		kolagien nowotwory wtórne do choroby i leczenia	niewydolność tarczycy nadnerczy	- Kontrola i leczenie onkologiczne - Substytucja hydrokortyzonu/innych hormonów

Konsekwencje łagodnych postaci przedwczesnego dojrzewania w dorosłości - profilaktyka i leczenie

Voutilainen R & Jaaskelainen J. J Steroid Biochem J Mol Biol 2015;145:220-230; Touss A et al. J Int Neuropsychol Soc 2012;18(1): 151-156

	czynność osi gonadalnej	otyłość/ zaburzenia metaboliczne/PCOS	Zaburzenia neurologiczne	Profilaktyka i leczenie
Thelarche praecox		w/n		-
Adrenarche praecox	- nieregularne cykle - zaburzenia owulacji - obniżona płodność	- SGA -> hiperinsulinizm -> hiperandrogenizm nadnerczy i jajnikowy-> PCOS - zespół metaboliczny -> ryzyko cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych	- obniżone słowna i wykonawcza pamięć - gorsze wyniki zadań wzrokowo-przestrzennych	- zmiana stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny) - farmakoterapia

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy – etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie

Prof. dr hab. n. med. AnHELLI Syrenicz

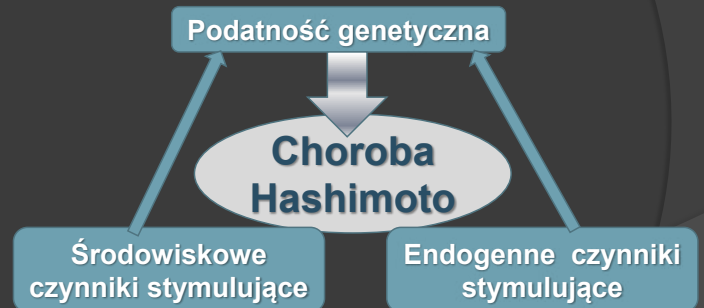


ANHELLI SYRENICZ
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, CHOROBY
METABOLICZNYCH I CHOROBY
WEWNĘTRZNYCH PUM W SZCZECINIE

Toruń 07-09. 12. 2023r.

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy – etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie

CHOROBA HASHIMOTO ... etiopatogeneza (nie do końca wyjaśniona)



Zaletel K, Gaberscek S: *Current Genomics* 2011
Massimo Ralli et al. *Autoimmunity Reviews* 2020

PODATNOŚĆ GENETYCZNA

Badania epidemiologiczne

- predyspozycja rodzinna
- badania na bliźniakach

→ ~50 – 60%

Badania genetyczne

- HLA
- CTLA-4
- PTPN 22
- VDR
- cytokiny

Zaletel K, Gaberscek S: *Current Genomics* 2011
Jia X et al. *Front Endocrinol* 2018

Binghui J et al. *Front. Biosci* 2022

Villanueva R et al. *Thyroid* 2003

Kust D., Matosa N. *Acta Clin Belg* 2018

ŚRODOWISKOWE CZYNNIKI STYMULUJĄCE PROCES AUTOIMMUNIZACYJNY W TARCZYCY

Nadmierne spożycie jodu

Leki:

- interferon α
- IL-2
- lit
- amiodaron

Infekcje, głównie wirusowe

Związki chemiczne (zanieczyszczenie środowiska)



ENDOGENNE CZYNNIKI STYMULUJĄCE CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE TARCZYCY

Płeć ⇒ dodatnie TAb trzykrotnie częstsze u kobiet

- związek z chromosomem X
 - genetyczne defekty chromosomu X
- ⇒ wzrost immunoreaktywności
- ↑ autoimmunizacji tarczycy w zespole Turnera

zaburzona inaktywacja chromosomu X (XCI)

- ↳ unikanie prezentacji autoantygenów związanych z chromosomem X w grasicy
- ↳ utrata tolerancji limfocytów T



Hanser PS et al. *Eur J Endocrinol* 2006

Shetty A., Chowdappa V. *J Clin Endocrinol Metab* 2019

ENDOGENNE CZYNNIKI STYMULUJĄCE CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE TARCZYCY

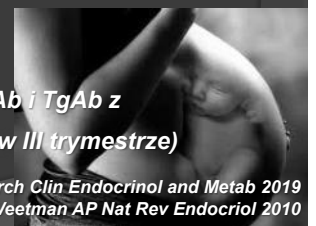
Ciąża

- w ciąży ↑ T reg.

↳ ↓ odpowiedzi komórkowej i humoralnej

↳ zahamowanie procesów autoimmunizacyjnych

↳ ↑ tolerancji płodu (↓ TPOAb i TgAb z najniższymi wartościami w III trymestrze)



Ragusa F et al. *Best Practice Research Clin Endocrinol and Metab* 2019
Weetman AP *Nat Rev Endocrinol* 2010

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy – etiopatogeneza, obraz kliniczny i leczenie

Prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz

ENDOGENNE CZYNNIKI STYMULUJĄCE CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE TARCZYCY

● Okres poporodowy

↓ T_{reg}

powrót odpowiedzi immunologicznej

↑ chorób

autoimmunizacyjnych tarczycy

Ragusa F et al. Best Practice Research Clin Endocrinol and Metab 2019
Weetman AP Nat Rev Endocrinol 2010



U osób podatnych genetycznie pod wpływem czynników stymulujących, zarówno endogennych jak i środowiskowych, dochodzi do rozwoju procesu autoimmunizacyjnego w gruczole tarczowym



↑ częstości występowania HT

MECHANIZMY POWSTAWANIA CHOROBY HASHIMOTO

Czynniki genetyczne i niegenetyczne

Nasilenie prezentacji antygenów tarczycowych, nieprawidłowa prezentacja antygenów HLA klasy II na powierzchni tyreocytów, zmniejszenie tolerancji immunologicznej

Destrukcja tarczycy i rozwój tkanki łącznej

Apoptoza, $CD8^+$ cytotoksyczność, utrata połączeń komórkowych, aktywacja komplementu

↑ $Th1$, ↑ $Th1/Th2$, ↑ $Th17$

Cytokiny ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-1$)

Antonelli A et al. Autoimmunity Reviews 2015
Binghui J et al. Front Biosci 2022; Zolotarev K, Gabersek S. Current Genomics 2014

Choroba Hashimoto w praktyce lekarskiej

● Hashitoxicosis

tyreotoksyktoza

destrukcja mięszu i uwalnianie HT

współistnienie choroby Graves-Basedowa

obecne przeciwciała TSI

cechy charakterystyczne:

• spoista konsystencja wola

• wysokie stężenia TPO i ATG

• duża skłonność do samoistnej remisji tyreotoksyktozy

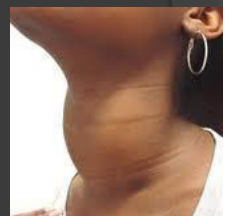
Diagnostyka przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy

- Rozpoznanie choroby Hashimoto opiera się na przesłankach klinicznych, głównie niepełnoobjawowej lub jawnej niedoczynności tarczycy, u osoby z twardym wolem lub bez powiększenia tarczycy, popartych wysokimi stężeniami przeciwciał przeciw tarczycowym w surowicy i charakterystycznym obrazem cytologicznym

Leczenie choroby Hashimoto

- Selen w dawce 100 – 200 μg / dobę
- Tyroksyna w dawkach substytucyjnych
 - czas włączenia $\Rightarrow$ temat do dyskusji
- Witamina D3
- Żelazo
- Cynk
- Glikokortykosteroidy
- β -bloker

Binghui J et al. Front Biosci 2022; Pirola I et al. Endocrinol Diabetes Nutr 2020
Syrenicz A Zarys Endokrynologii Klinicznej 2017
Konstantinos AT et al. Thyroid 2010



Wpływ wysiłku fizycznego na gospodarkę węglowodanową.

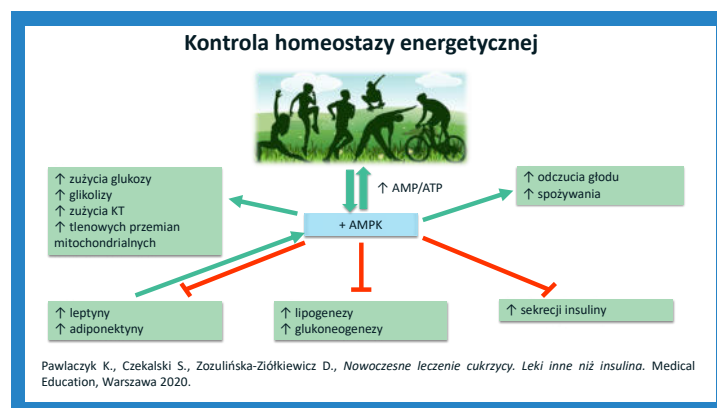
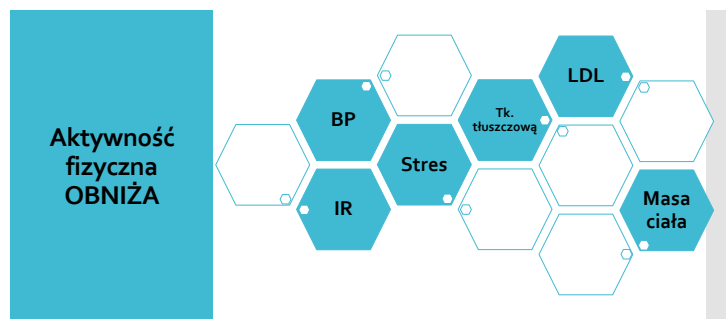
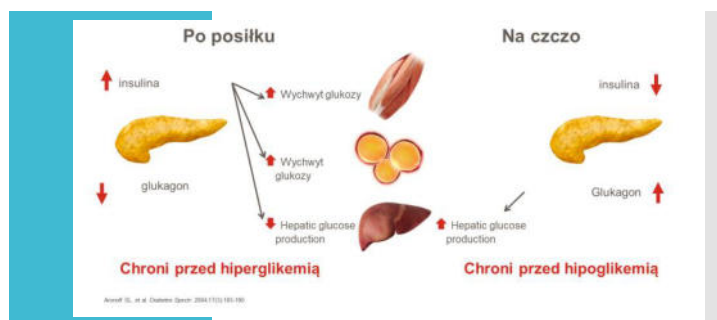
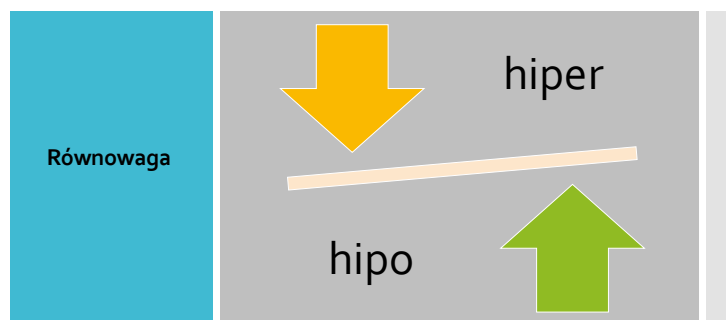
Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska

Wpływ wysiłku fizycznego na gospodarkę węglowodanową

Aleksandra Uruska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Cukier we krwi

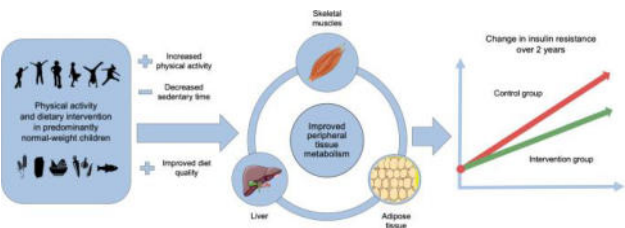
- Dieta
- Palenie papierosów
- Otyłość/nadwaga
- Insulinowrażliwość
- Hormony kontrregulujące
- Emocje/stres
- Choroby dodatkowe
- Leki
- Aktywność fizyczna (czas trwania, intensywność, regularność)



Wpływ wysiłku fizycznego na gospodarkę węglowodanową.

Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska

The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study



Lakka, T.A., et al., A 2 year physical activity and dietary intervention attenuates the increase in insulin resistance in a general population of children: the PANIC study. Diabetologia, 2020.

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

Spis treści

1. Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy 5

2. Prewencja i opóźnienie rozwoju cukrzycy 9

3. Monitorowanie glikemii 13

4. Określenie celów w leczeniu cukrzycy 16

5. Organizacja opieki medycznej nad osobami z cukrzycą 18

6. Terapia behawioralna 21

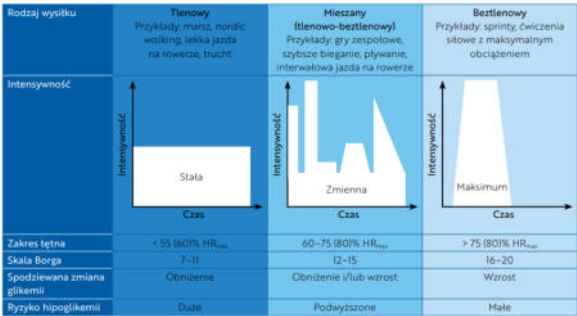
7. Zasady podejmowania wysiłku fizycznego i uprawiania sportu przez osoby z cukrzycą 27

Wysiłek fizyczny ze względu na wielokierunkowe korzyści, jakie przynosi jego wykonywanie — jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Wysiłek fizyczny wpływa korzystnie na wrażliwość na insulinę, kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała, wpływa także korzystnie na nastrój, nawet u osób z depresją.

7. Zasady podejmowania wysiłku fizycznego i uprawiania sportu przez osoby z cukrzycą

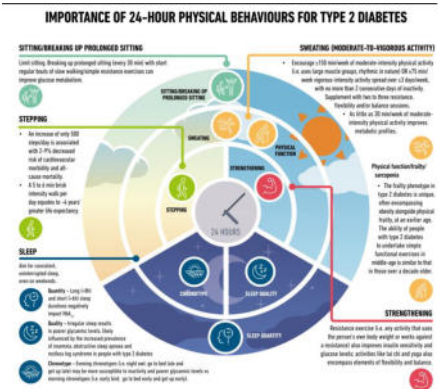
Najważniejsze rekomendacje

- Osoby z cukrzycą typu 1 bez stwierdzonych istotnych klinicznie przewlekłych powikłań cukrzycy mogą podejmować każdy rodzaj wysiłku fizycznego, w tym o maksymalnej intensywności. [E]
- Wysiłki tlenowe wykonywane do momentu wystąpienia zadyszki są bezpieczne i mogą być zalecane wszystkim osobom z cukrzycą bez przeciwwskazań. [B]
- Osobom z cukrzycą typu 2 zaleca się dołączenie do ćwiczeń tlenowych elementów wysiłku oporowego. [B]
- Ciepła hipoglikemia jest przeciwwskazaniem do podejmowania wysiłku fizycznego przez 24 godziny. [E]
- Późne hipoglikemie mogą występować do 24 godzin po zakończeniu wysiłku fizycznego. [C]
- Retinopatia proliferacyjna jest przeciwwskazaniem do podejmowania wysiłku fizycznego, aż do uzyskania stabilizacji obrazu dna oka. [E]
- Hiperglikemia > 250 mg/dl bez stwierdzonej ketonemii i/lub ketonurii nie jest przeciwwskazaniem do podejmowania wysiłku fizycznego, pod warunkiem, że pacjent dobrze się czuje i zna przyczynę hiperglikemii. [E]
- Zasady podejmowania wysiłku w sporcie wyczynowym i podczas zawodów różnią się znacznie od sportu amatorskiego i wymagają indywidualnie wypracowanych rozwiązań. [E]



Rycina 7.1. Rodzaje wysiłku fizycznego i ich wpływ na zmianę glikemii

Dieta
Akt. fizyczna
Nie palenie
Mniej stresu
Zdrowy sen



	Glucose/insulin	Blood pressure	HbA _{1c}	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
SWEEPING/ORGANIZING TO-HOUSE/ACTIVITY	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
ADAPTABLE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑

IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIOURS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES
↑ Higher levels/improvement (physical function, quality of life); ↓ Lower levels/improvement (glucose/insulin, blood pressure, HbA_{1c}, lipids, depression); no data available
↑ Green arrows = strong evidence; ↑ Yellow arrows = medium strength evidence; ↑ Red arrows = limited evidence

Fig. 2 Importance of 24-hour physical behaviours for type 2 diabetes

Otyłość a zaburzenia płodności?

Dr hab. n. med. Monika Zbucka-Krętowska

OTYŁOŚĆ A ZABURZENIA PŁODNOŚCI

Dr hab.n.med. Monika Zbucka- Krętowska

Zakład Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii Wieku Rozwojowego

UNIERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU



Możliwe długoterminowe zagrożenia związane z otyłością

Czynniki sprzyjające:

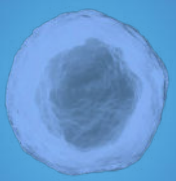
Niepłodność	Powikłania położnicze	ryzyko CVD
IGT / T2D / zespół metaboliczny	Nowotwory złośliwe	Powikłania psychiczne

CVD, choroba sercowo-naczyniowa; IGT, upośledzona tolerancja glukozy; T2D, cukrzyca typu 2; PCOS, zespół policystycznych jajników. Palomba et al. Int J Womens Health 2015; 7: 745-763.

Otyłość a planowanie ciąży

Zdrowa ciąża zaczyna się na długo przed poczęciem. Planowanie i odpowiednie przygotowanie do ciąży może zmniejszyć ryzyko zdrowotne zarówno dla matki, jak i noworodka. Dotyczy to zwłaszcza młodych osób prowadzących niezdrowy tryb życia.¹

1. Riza A. et al. International Journal of Science and Research 2014; 3(11): 1807-1813. GDM, cukrzyca ciążowa.



Otyłość a czas do zajścia w ciążę

Otyłość wiąże się z wydłużeniem czasu potrzebnego do zajścia w ciążę.

Obniżenie płodności szacuje się na około 8% dla pacjentek z nadwagą i 18% dla pacjentek otyłych niezależnie od statusu owulacyjnego.

Obniżenie płodności jest szczególnie związane z wysokim obwodem talii i zwiększonym wskaźnikiem WHR.

Starania o ciążę

U kobiety z BMI > 29kg/m² szansa na zajście w ciążę maleje o 1% wraz z przyrostem BMI o każdy 1kg/m²

Skuteczność programu pozaustrojowego zapłodnienia maleje o 1% wraz ze wzrostem BMI o 5kg/m²

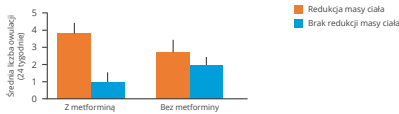
Kristian et al.Obesity and male infertility: Mechanisms and management Andrologia, 2021;53:e13617. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. Cent European J Urol. 2015; 68: 79-85. Ahmad O, Hammoud,et al.Obesity and Male Infertility: A Practical Approach Semin Reprod Med 2012;30:486-495.

Otyłość a zaburzenia płodności?

Dr hab. n. med. Monika Zbucka-Krętowska

Utrata masy ciała poprawia płodność u kobiet z otyłością z/bez PCOS

- Częstotliwość miesiączek:
- Redukcja masy ciała (%) jest skorelowana z przywróceniem prawidłowego rytmu krwawień miesięcznych¹.
- Owulacja:
- Redukcja masy ciała (~7%) wiąże się z przywróceniem owulacji (OR = 9) w porównaniu z brakiem redukcji masy ciała.
 - Silniejsze powiązanie w przypadku leczenia metforminą (OR = 16) w porównaniu z brakiem redukcji masy ciała².



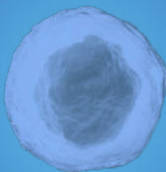
Metformina nie jest wskazana w leczeniu PCOS

Dane pochodzą z randomizowanych badań kontrolowanych placebo z udziałem 142 otyłych kobiet oraz 38 kobiet z nadwagą i otyłością. PCOS, zespół policystycznych jajników; OR, iloraz szans (odds ratio). 1. Tang i wsp. Hum Reprod 2006;21:90-9; 2. Hoeger i wsp. Fertil Steril 2004;82:421-9.

Każda jednostka BMI powyżej 29 ZMNIEJSZA szansę na zajście w ciążę w ciągu 12 miesięcy o około 4%.

Przy BMI 40 prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest o 43% niższe w porównaniu z normalną masą ciała, ponieważ jakość komórek jajowych jest obniżona.

Jan Willem et al Human Reproduction Vol 23, No 2 pp. 324-328, 2008.



Zapłodnienie oocyta i rozwój zarodka

U kobiet z BMI powyżej 35 obserwowano mniej zapłodnionych oocytów.

Wskaźniki ciąży klinicznych i żywych urodzeń zmniejszyły się o połowę u osób z BMI powyżej 40.

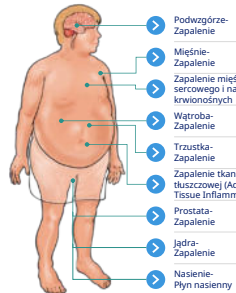
Dane te sugerują więc, że otyłość wiąże się z:

- Obniżoną jakością oocytów i zarodków.
- Obniżonym wskaźnikiem ciąży.
- Obniżonym wskaźnikiem żywych urodzeń.

Damian et al Obesity and fertility Horm Mol Biol Clin Invest 2015; 24(1): 5-10.



Otyłość a płodność u mężczyzn



Podwzgórze-Zapalenie	↓ GnRH
Mięśnie-Zapalenie	↓ Miokliny a insulinooporność
Zapalenie mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych	Aterogeneza i Zaburzenia erekcji
Wątroba-Zapalenie	Dysregulacja wątroby i zaburzenia gospodarki węglowodanowej
Trzustka-Zapalenie	Stłuszczenie trzustki
Zapalenie tkanki tłuszczowej (Adipose Tissue Inflammation)	Hipertętnia i oporność na insulinę
Prostata-Zapalenie	↑ BPH a ryzyko raka
Jądra-Zapalenie	Upośledzenie spermatogenezy i steroidogenezy
Nasienie-Płyn nasienny	Cytokiny zapalne

Fizyczne	↑ Zaburzenia erekcji ↑ Temperatura moszny ↑ bezdech senny (zakłóca nocny wzrost testosteronu)
Nasienie	↓ Oligozoospermia ↓ Azoospermia ↑ Fragmentacja DNA ↓ Objętość nasienia
Hormonalne	↑ Estrogen ↓ Testosteron ↑ Insulina ↑ Leptyna

Konsekwencje

Ryzyko związane z otyłością w czasie ciąży

Matka	Poród	Noworodek
1. Cukrzyca ciążowa 2. Naciśnienie ciążowe i stan przedrzucawkowy 3. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa 4. Bóle miednicy w późnym okresie ciąży 5. Obturacyjny bezdech senny 6. Zakażenie rany po cesarskim cięciu 7. Powikłania poporodowe (niedokrwistość, depresja i zatrzymanie masy ciała) 8. Ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia	1. Wzrost liczby porodów przez cesarskie cięcie 2. Nieudana próba porodu 3. Pęknięcie macicy 4. Zachorowalność matek 5. Urazy noworodków 6. Poród przedwczesny	1. Strukturalne wady wrodzone 2. Makrosomia 3. Wczesniactwo 4. Hipoglikemia 5. Poród martwego płodu 6. Przyjęcie noworodka na intensywną terapię po porodzie 7. Astma, autyzm, zaburzenia koncentracji uwagi/nadpobudliwość 8. Wczesny rozwój chorób metabolicznych 9. Dzieci urodzone przez matki z otyłością częściej stają się młodzieżą / dorosłymi z otyłością i mają więcej problemów zdrowotnych niż dzieci urodzone przez matki o prawidłowej masie ciała. ²

Ryzyko 1. Ryzyko dla matki i potomstwa związane z otyłością w czasie ciąży 1. Zembrano i wsp. Archives of Medical Research 2016; 45(1):1-12 2. Ledy, M. et al. Reviews in obstetrics & gynecology 2008;5(6): 170-178

Techniki wspomaganego rozrodu

- Liczba oocytów: zmniejszona
- Anulowanie stymulowanego cyklu: zwiększone
- Zapotrzebowanie na gonadotropiny: zwiększone
- Wskaźnik ciąży: zmniejszony
- Znaczny wzrost kosztów leczenia

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej w wybranych ośrodkach w Polsce: Ośrodek Warszawski

Dr n. med. Helena Jastrzębska

29. Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
Toruń 7-9.12.2023

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej w wybranych ośrodkach w Polsce: ośrodek warszawski



Helena Jastrzębska
Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. med. W. Zgliczyński

Orbitopatia Gravesa (OG)

- Jest to przewlekłe, autoimmunizacyjne zapalenie tkanek miękkich oczodołu w tym tkanki łącznej i tłuszczowej pozagąłkowej i gruczołu łzowego, mięśni ocznych oraz spojówek i powiek.
- Stanowi element pozataarczycowej manifestacji AITD
- Najczęściej, w 90% przypadków związany jest z chorobą Gravesa, rzadziej, w 5% przypadków z chorobą Hashimoto a w 5% przypadków występuje u osób bez klinicznych i immunologicznych cech choroby tarczycy.



Czynniki ryzyka OG

- palenie tytoniu,
- zaburzenia czynności tarczycy,
- wysoki poziom w surowicy przeciwciał przeciwko receptorom dla TSH –TRAb >5krotne przekroczenie normy)
- leczenie jodem radioaktywnym (RAI),
- hipercholesterolemia- czynnik uwzględniony przez grupę ekspertów w 2021r.

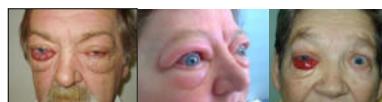
The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy
Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschini L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C., Marino M., Vaidya B., Wiersinga W.M., and EUGOGO, European Journal of Endocrinology 2021; 185: G43-G67

Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease, Nilsson A., Tsoumani K., And Planck T. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021; 106;5: 1325-1332

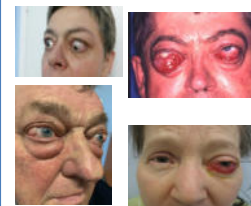
Strategia postępowania

1. ocena aktywności choroby w oparciu o badanie kliniczne - wskaźnik CAS

- aktywny proces: CAS $\geq 3/7$ w pierwszej ocenie
- aktywny proces: CAS $\geq 4/10$ w kontrolnej ocenie, poza parametrami jak przy wstępnej ocenie także pogorszenie ostrości wzroku, zwiększenia proptozy o 2mm lub więcej, pogorszenie diplopii o 8 stopni lub więcej



Inne stany



2. ocena ciężkości choroby

- łagodna
- umiarkowana/ciężka
- zagrożenie utratą wzroku

3. ocena jakości życia wg, kwestionariusza GO-QoL

Ocena aktywności OG

1. CAS (clinical activity score)

- ból w oczodole spoczynkowy
- ból przy ruchach gałek ocznych
- przekrwienie powiek
- przekrwienie spojówek
- obrzęk powiek
- obrzęk spojówek gałkowych
- obrzęk mięśnia łzowego

oraz

2. MRI oczodołów

Ciężkość OG - łagodna, umiarkowana/ciężka, zagrożenie utratą wzroku

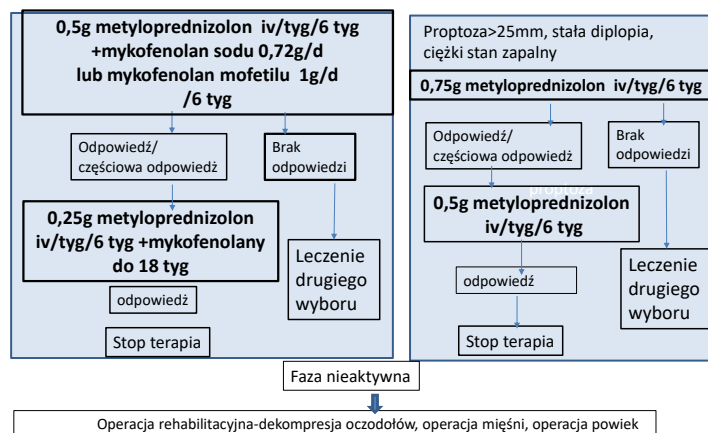
parametr	łagodna	Umiarkowana /ciężka	zagrożenie utratą wzroku
retrakcja powiek (mm)	<2	≥ 2	pomiar retrakcji
wytrzeszcz powyżej normy (mm)	<3	≥ 3	pomiar wytrzeszczu
zajęcie tkanek miękkich	łagodne	umiarkowane / ciężkie	
dwojenie	nieobecne / przemijające	niestałe / stałe	
uszkodzenie rogówki	punktowa / keratopatia / poprawa po nawilżaniu		owrzodzenie
neuropatia nerwu wzrokowego			spadek ostrości widzenia, obrzęk tarczy n.II, upośledzenie widzenia barw i pola widzenia, zwężenie stożka oczodołu w CT
subluksacja gałki ocznej			owrzodzenie

Co najmniej 1 objaw Co najmniej 2 objawy

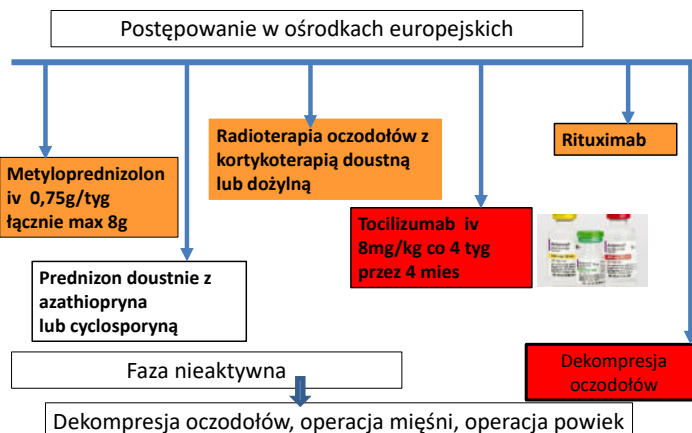
Leczenie umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej w wybranych ośrodkach w Polsce: Ośrodek Warszawski

Dr n. med. Helena Jastrzębska

Umiarkowana/ciężka OG aktywna leczenie pierwszego wyboru w ośrodku referencyjnym



Umiarkowana/ciężka OG aktywna leczenie drugiego wyboru



Teprotumumab rejestracja FDA 21.01.2020

- Teprotumumab- inhibitor IGF-1R jest zalecany u dorosłych z aktywną GO oraz z istotnymi cechami i objawami GO, także bez wyniku CAS ≥ 4 (np. postępująca proptoza, podwójne widzenie i wczesne uciskowe zmiany w nerwie wzrokowym).**
- Teprotumumab nie jest zalecany w OG zagrażającej widzeniu (neuropatia nerwu wzrokowego, owrzodzenie rogówki), ponieważ efekty terapeutyczne teprotumumabu wymagają czasu, nie narażaliby chorego na ryzyko trwałej utraty wzroku.**
- Kortykosteroidy mogą być stosowane przed lub w trakcie leczenia teprotumumabem.**



OG a cholesterol

Wysoki poziom cholesterolu to nowe i potencjalne ryzyko rozwoju OG

- Związek wysokiego stężenia cholesterolu całkowitego i LDL z obecnością OG odnotowano w badaniu retrospektywnym
- Wyniki leczenia OG po podaniu i.v. glukokortykoidów były mniej korzystne u pacjentów z wysokim poziomem cholesterolu LDL
- Stosowanie statyn wiązało się z zmniejszonym ryzykiem wystąpienia OG w badaniu retrospektywnym opartym na rejestrze chorych

Zapewne działanie pleiotropowe- immunomodulację, działanie przeciwzapalne statyn, oraz zmniejszenie adipogenezy (adipogeneza stanowi jeden z głównych procesów patogenetycznych w GO) **korzystne w OG**

Brakuje RCT, ale kontrola hipercholesterolemii poprzez podaż statyn zalecana w przypadku OG.

Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease, Nilsson A., Tsoumani K., And Planck T.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021; 106;5: 1325-1332

Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease

Anton Nilsson,¹ Kleoniki Tsoumani,^{2,3} and Tereza Planck^{2,3}

¹EPI@LUND, Division of Occupational and Environmental Medicine, Lund University, Lund, Sweden; ²Department of Endocrinology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; and ³Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Lund, Sweden

U nowo zdiagnozowanych pacjentów z GD profilaktyczne stosowanie statyn może chronić przed rozwojem OG, ale nie dysponujemy wynikami badania klinicznego randomizowanego.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 5, 1325–1332

Postępowanie w orbitopatii tarczycowej umiarkowanej /ciężkiej

- Zastosuj metyloprednizolon iv 0,5g/d + mykofenolany p.os (odpowiedź na dożylną kortykoterapię u 70-80% leczonych)
- Oznacz cholesterol gdyż hipercholesterolemia nowym czynnikiem ryzyka OG, rozważ leczenie statynami
- Zastosuj jako leczenie drugiego wyboru ponownie metyloprednizolon iv 0,75g/d lub prednizon p.os, azatioprynę, cyclosporynę, możliwe dołączenie radioterapii oczodołów lub tocilizumabu iv, rituximabu iv
- lub dekompresję chirurgiczną oczodołów (u 20-30% konieczne leczenie chirurgiczne wobec częściowej lub niedostatecznej poprawy po leczeniu zachowawczym)

Ocena wyników badań antydopingowych pod kątem endokrynologicznym

Dr n. farm. Andrzej Pokrywka

OCENA WYNIKÓW BADAŃ ANTYDOPINGOWYCH POD KĄTEM ENDOKRYNOLOGICZNYM

Dr n. farm. Andrzej Pokrywka





Toruń, 7 grudnia 2023 r.

ŚWIATOWY PROGRAM ZWALCZANIA DOPINGU W SPORCIE

2021

World Anti-Doping Code and International Standards



PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA

Jak odróżnić przypadek, w którym duża zmiana w parametrach morfologicznych nie wynika z fizjologicznej adaptacji organizmu do zmiennych warunków środowiska?

Model adaptacyjny (Adaptive model) – model statystyczny pozwalający stwierdzić z określonym prawdopodobieństwem, że zmiany pojedynczych wyników w serii danych odzwierciedlają fizjologiczną, lub nie, zmienność parametru.

Sottas i wsp., 2008



DEFINICJA DOPINGU (ŚWIATOWY KODEKS ANTYDOPINGOWY)

 DOPING definiuje się jako wystąpienie jednego lub więcej naruszeń regulaminu antydopingowego określonych w Artykułach 2.1 do 2.11 Kodeksu.

- 2.1 Obecność substancji zabronionej lub jej metabolitów, lub markerów.
- 2.2 Użycie lub próba użycia substancji zabronionej, lub metody zabronionej.
- 2.3 Odmowa oddania próbkki.
- 2.4 Niepodanie lub niewłaściwe podanie informacji nt. miejsca pobytu.
- 2.5 Manipulacja lub próba manipulacji.
- 2.6 Posiadanie substancji lub metody zabronionej.
- 2.7 Handel lub próba handlu substancjami lub metodami zabronionymi.
- 2.8 Podanie lub próba podania substancji lub metody zabronionej.
- 2.9 Namawianie do stosowania substancji lub metod zabronionych.
- 2.10 Zakazana współpraca.
- 2.11 Działania przeciwko sygnaliście.

SUBSTANCJE (PRODUKTY) ZABRONIONE 2024



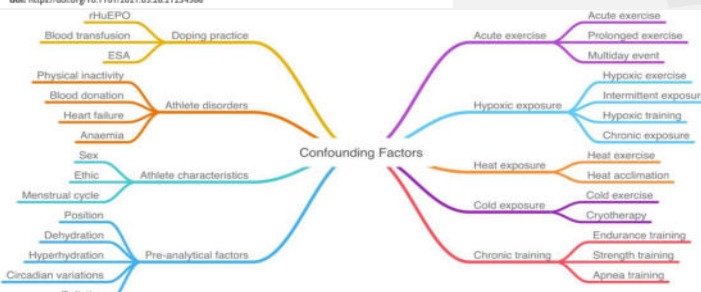
tylko podczas zawodów	S0. SUBSTANCJE NIEZATWIERDZONE	4
	S1. ŚRODKI ANABOLICZNE	79
	S2. HORMONY PEPTYDOWE, CZYNNIKI WZROSTU	
	SUBSTANCJE POKREWNE I MIMETYKI	68
	S3. BETA-2 AGONISTI	15
	S4. MODULATORY HORMONÓW I METABOLIZMU	39
	S5. DIURETYKI I ŚRODKI MASKUJĄCE	27
	S6. STYMULANTY	86
	S7. NARKOTYKI	14
tylko w wybranych sportach	S8. KANABINOIDY	6
	S9. GLIKOKORTYKOIDY	16
	M1. MANIPULACJE KRWIĄ I SKŁADNIKAMI KRWI	9
M2. MANIPULACJE CHEMICZNE I FIZYCZNE	3	
M3. DOPING GENETYCZNY	4	
	P1. BETA-BLOKERY	20

> 390
> 373 w roku 2023

PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA

Factors confounding the athlete biological passport: a systematic narrative review

Bastian Krumm, Raphaël Faiss
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254386>
Now published in Sports Medicine - Open doi: [10.1186/s40798-021-00356-0](https://doi.org/10.1186/s40798-021-00356-0)



REGUŁY WADA



Sysmex XN-1000

Athlete Biological Passport Operating Guidelines

Version 9.0
July 2023

- o Jeden typ analizatora hematologicznego dla wszystkich przeprowadzających analizy.
- o Testy międzylaboratoryjne raz w miesiącu.
- o Ścisłe określone warunki transportu, przechowywania i analizy próbek.

PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA

Blood Variable		Unit(s)
Haemoglobin	HGB	g/dL
Hematocrit	HCT	%
Immature Reticulocyte Fraction	IRF	%
Mean Corpuscular Haemoglobin	MCH	pg
Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration	MCHC	g/dL
Mean Corpuscular Volume	MCV	fL
OFF-Score	-	-
Platelets	PLT	10 ⁹ /μL
Red Blood Cell Distribution Width	RDW-SD	fL
Red Blood Cells	RBC	10 ⁶ /μL
Reticulocytes – in absolute number	RET	10 ⁹ /μL
Reticulocytes Percentage	RET%	%
White Blood Cells	WBC	10 ³ /μL

Wyliczane:

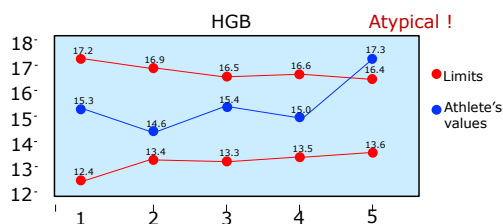
- wskaźnik stymulacji erytropoezy (OFF score), czyli stosunek Hb do retikulocytów oraz
- Lzw. współczynnik nieprawidłowości profilu krwi (ang. abnormal blood profile score – ABPS, tj. kombinacja HCT, HGB, RBC, RET%, MCV, MCH i MCHC. Wartość ABPS, uwzględniająca łącznie / parametrów hematologicznych, jest bardziej wrażliwa (dla tego samego poziomu swoistości) na zastosowanie dopingu niż którykolwiek z tych parametrów krwi wzięty osobno.

Heterogeneous/ confounding factors for HGB and OFFScore:
1) gender (fixed factor)
2) ethnic origin (fixed factor)
3) age (fixed factor)
4) altitude (time-varying factor)
5) type of sport (fixed factor)

Ocena wyników badań antydopingowych pod kątem endokrynologicznym

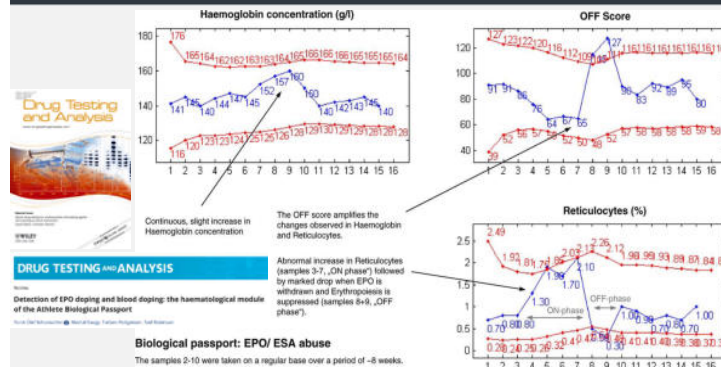
Dr n. farm. Andrzej Pokrywka

PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA



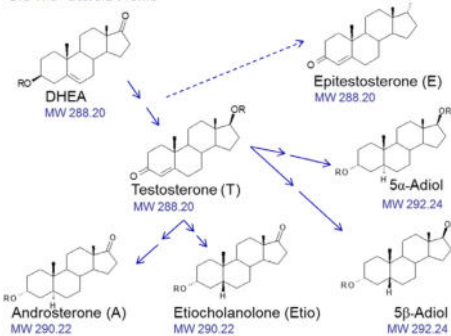
1. Wartości referencyjne są dostosowane do sportowca po pierwszym pomiarze.
2. Nowe górne i dolne limity są obliczane dla drugiego punktu.
3. Proces ten trwa nadal w kolejnych punktach.
4. Im więcej punktów, tym dokładniejszy jest model (min. 4).
5. Jeśli wartość przekroczy granice – sygnał alarmowy!

PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA

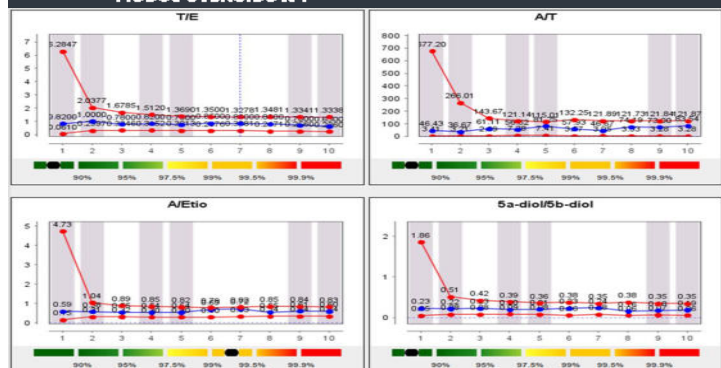


MODUŁ STEROIDOWY

1.1 The "Steroid Profile"



MODUŁ STEROIDOWY



PASZPORT BIOLOGICZNY SPORTOWCA

Actual panorama of the ABP



Hematological

Matrix: EDTA Blood

- Since 2009
- Blood doping
- Endurance athletes
- TDSSA
- Supplementary analysis (AAE, ABT)

Steroidal

Matrix: Urine

- Since 2014
- Steroidal doping
- All athletes
- Supplementary analysis (IRMS, DNA)

Endocrine

Matrix: Blood serum

- **New in 2023**
- hGH doping
- All athletes
- Specific analysis
- Supplementary analysis (isoforms test)

Saugy J & Botrel F, 2023

PODSUMOWANIE

Dziś coraz trudniej oszukiwać w sporcie, m.in. z uwagi na:

- otwarty charakter listy substancji i metod zabronionych, mający na celu zniechęcenie do poszukiwania nowych form wspomagania farmakologicznego, oraz coroczną aktualizację listy,
- możliwość reanalizy próbek i dyskwalifikacji do 10 lat wstecz,
- stale doskonalone metody analityczne,
- zwiększenie liczby kontroli dopingu w okresie „poza zawodami”,
- nadzorowany przez WADA program *whereabouts*, dzięki któremu najlepsi sportowcy świata nie mogą unikać badań „chowając się” przed kontrolerami.

Dodatkowo wiele państw wprowadza surowe regulacje prawne związane ze stosowaniem dopingu, których naruszenie może skutkować także sankcjami karnymi.

Wciąż jednak duży odsetek pozytywnych wyników badań antydopingowych stanowią tzw. przypadki dopingu nieświadomego. Większości z nich, szczególnie przy dobrze działającym systemie edukacyjnym, jak i właściwym wsparciu zespołów medycznych, można zapobiec.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

PZWL

Medycyna sportowa z PZWL

NOWOŚCI I BESTSELLERY

szukaj na pzwł.pl

Sztuczna inteligencja w diagnostyce chorób tarczycy

Dr n. med. Tomasz Tomkalski



Politechnika
Wrocławska

**SZTUCZNA INTELIGENCJA W DIAGNOSTYCE CHOROÓB
TARCZYCY**

Tomasz Tomkalski

Politechnika Wrocławska
Wydział Medyczny
Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka
Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

Dlaczego potrzebujemy AI (sztucznej inteligencji) w diagnostyce chorób tarczycy ?

- Powszechność zmian ogniskowych tarczycy w populacji ogólnej (od 19 do 68%) wymaga racjonalnego podejścia do eskalowania diagnostyki w kierunku bacc i ewentualnego leczenia operacyjnego
- Rokowanie w raku tarczycy szczególnie brodawkowatym jest doskonałe – dlatego w badaniach usg potrzebujemy szczególnie wysokiej swoistości a mniej czułości.
- Istnieje ołbrzymia zmienność w zakresie interpretacji i klasyfikacji zmian pomiędzy lekarzami wykonującymi badania usg
- Dokładna interpretacja i opisywanie zmian ogniskowych w usg zwłaszcza w wolu wieloguzkowym jest niezwykle czasochłonna podobnie jak czasochłonna jest ocena cytologiczna materiału z biopsji cienkoigłowej tarczycy

Model sztucznej inteligencji wspomagający diagnostykę usg zmian ogniskowych tarczycy: wieloosrodkowe badanie diagnostyczne

- 6 lekarzy
- TESTOWANO 17 RÓŻNYCH ALGORYTMÓW „deep learning”

- 4820 pacjentów - 7178 zmian ogniskowych
- 9155 zmian łagodnych
- 2030 zmian złośliwych
- raki brodawkowate – 1573
- raki pęcherzykowe - 110
- raki rdzeniaste - 21
- inne raki - 26

„Artificial Intelligence Model Assisting Thyroid Nodule Diagnosis and Management: A Multicenter Diagnostic Study”
Ha EJ, Lee JH, Lee DH, Moon J, Lee H, Kim YN, Kim M, Na DG, Kim JH. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Aug 25



CZŁOWIEK

- Doświadczenie
- Możliwość porównania z danymi klinicznymi także werbalnie w trakcie badania z wywiadu z chorym np. stan leczenia jodem 131
- Kreatywność w podejściu do interpretacji usg i innych technik obrazowania
- Możliwość zobrazowania i interpretacji obrazu usg a NIE POJEDYNCZEGO SKANU w różnych czasach nietypowych projekcjach

AI

- Możliwość analizy danych obrazu nieuchwytnych dla oka ludzkiego
 - Większa powtarzalność i szybkość uzyskania wyników badań bez względu na porę dnia
 - Akwizycja obrazów (doświadczenia) z nieskończenie wielu ośrodków, baz danych
- BIG DATA**
- np. „wyodrębniono łącznie 1 693 cechy dla każdego pacjenta”, w tym statystyki pierwszego rzędu (19 funkcji), oparte na kształcie...

„Three-dimensional ultrasound-based radiomics nomogram for the prediction of extrathyroidal extension features in papillary thyroid cancer.”
Lu WJ, Mao L, Li J, OuYang LY et al. Front Oncol. 2023 Aug 23;13:1046951. doi: 10.3389/fonc.2023.1046951.

Algorytm	AUROC	Czułość (%)	Specyficzność (%)	PPV (%)	NPV (%)	Dokładność (%)
DenseNet121	0.995	68.8	90.2	87.0	76.3	79.8
DenseNet169	0.924	84.8	84.4	83.8	85.4	84.6
DenseNet201	0.922	85.7	84.0	83.8	86.1	84.8
EfficientNetB4	0.921	82.5	86.3	85.2	83.9	84.5
InceptionResNetV2	0.919	79.1	88.3	86.5	81.0	83.8
MobileNet	0.918	80.9	86.1	84.7	82.6	83.6
MobileNetV2	0.919	82.5	86.0	84.9	83.8	84.3
NASNetMobile	0.928	85.7	84.2	83.7	86.1	84.9
ResNet101	0.920	79.3	88.2	86.4	81.8	83.9
ResNet101V2	0.928	83.4	89.9	85.8	84.0	85.2
ResNet152	0.911	78.9	87.0	85.2	81.3	83.1
ResNet152V2	0.929	82.3	86.6	85.4	83.7	84.5
ResNet50	0.900	89.0	90.2	87.0	75.4	79.9
ResNet50V2	0.923	81.2	87.5	86.0	83.1	84.4
VGG16	0.934	84.6	87.6	86.7	85.7	86.2
VGG19	0.939	86.2	87.6	87.0	86.9	87.0
Xception	0.931	88.6	83.0	83.2	88.4	86.7

Asysta AI poprawiła jakość badań oraz zgodność diagnostyczną szczególnie w grupie mniej doświadczonych lekarzy

- ALE moduł AI pracujący samodzielnie błędnie zaklasyfikował 49 z 449 zmian (39 łagodnych i 10 złośliwych). Spośród nich około 25 guzków (52,4%, 154/294) zostało prawidłowo sklasyfikowanych przez lekarzy.
- Nadal istnieją przypadki, których sztuczna inteligencja nie rozpoznaje.

„Artificial Intelligence Model Assisting Thyroid Nodule Diagnosis and Management: A Multicenter Diagnostic Study”
Ha EJ, Lee JH, Lee DH, Moon J, Lee H, Kim YN, Kim M, Na DG, Kim JH. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Aug 25

AI a klasyfikacja zmian usg na ... urządzeniu mobilnym

ACR-TIRADS	SERA PACS	SERA MOBILE	RADIOLOG	SERA PACS vs MOBILE	SERA PACS vs Radiolog	SERA MOBILE vs Radiolog
Czułość %	75 (61.58-88.42)	85 (73.93-96.07)	77.5 (64.56-90.44)	p = 0.091	p = 0.739	p = 0.381
Specyficzność %	84.93 (80.19-89.67)	79 (73.6-84.39)	93.61 (90.37-96.85)	p = 0.008	p = 0.001	p < 0.001
AUC	0.8 (0.728-0.872)	0.82 (0.758-0.882)	0.856 (0.788-0.923)	p = 0.526	P - 0.163	p = 0.414

Int J Thyroidol 2023;16:111-119.

Sztuczna inteligencja w diagnostyce chorób tarczycy

Dr n. med. Tomasz Tomkalski

AI w BACC TARCZYCY

- MLA (machine learning algorithm) w oparciu o 2 splotowe sieci neuronowe CNN
- MLA – 1 do identyfikacji grup komórek pęcherzykowych - *badanie przesiewowe MLA*
- MLA 2 jednoczesnego przewidywania kategorii TBSRTC i ostatecznej patologii - *klasyfikator MLA*
- Zestaw treningowy 799 obrazów
- Zestaw testowy 109 przypadków
- **MLA przewidywał nowotwór złośliwy z czułością i swoistością odpowiednio 92,0% i 90,5%.**

• 10 tj. 9% błędnych rozpoznań MLA

• 2 fałszywie ujemne – ale opisane jako AUS lub FN

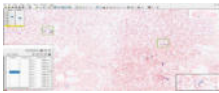
• 8 fałszywie dodatnich

falszywie dodatnie to np. „przewlekłe zapalenie tarczycy”

„Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology.” Elliott Range, D.D., Dov, D., Kovalsky, S.Z., et al. Cancer Cytopathology, 2020

Algorytm do identyfikacji grup komórek pęcherzykowych w BACC tarczycy - *badanie przesiewowe MLA*

- Prawie idealna zgodność między diagnozami wykorzystującym i całe obrazy (WSI whole slide images) a tymi wykorzystującymi wybrane maszynowo obszary obrazów (ROI regions of interest) generowane przez algorytm
- **ŚREDNI CZAS POSTAWIENIA DIAGNOZY PRZY POMOCY ROI – 1.36minut**
- **Potencjał oprogramowania przesiewowego jako skutecznego narzędzia przesiewowego, które może zmniejszyć obciążenie pracą cytopatologów.**



„Use of Machine Learning-Based Software for the Screening of Thyroid Cytopathology Whole Slide Images.” Dov D, Kovalsky SZ, Feng Q, Assaad S, Cohen J, Arch Pathol Lab Med. 2022.

Badanie TK tarczycy i TK oczodołów z asystą AI

ORIGINAL PAPER

Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/E.2023.005
Volume 74(2): Number 2: 2023
ISSN 1429-100X, e-ISSN 2299-4

A comparison between deep learning convolutional neural networks and radiologists in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules on CT images

Huangbo Zhao¹, Chang Yu¹, Jing Ye¹, Jiefan Chang¹, Qing Xu¹, Ruomeng Shi¹, Lishi Liu¹, Yali Wu¹, Bin-lan Shi¹

¹Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China
²Department of Radiology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen, China
³Beijing Yitisheng Technology Co., Ltd., Beijing, China
⁴Department of Radiology, Singapore General Hospital, Singapore, China

scientific reports

OPEN

Neural network application for assessing thyroid-associated orbitopathy activity using orbital computed tomography

Wenjing Liu^{1,2}, Songhehui Luo¹, Wen Jun Luo¹, Han Ji Mou¹ & Hong Xue Luo^{1,2}

This study aimed to propose a neural network (NN)-based method to evaluate thyroid-associated orbitopathy (TAO) patient activity using orbital computed tomography (CT). Initial CT scans were obtained from this active and 280 inactive TAO patients. These CT scans were preprocessed by eliminating noise from each, cropped, and cropped planes and representing the region of interest. As assessed on the overlapping information calculated from 12 planes in axial, coronal, and sagittal planes and age and sex data for TAO activity evaluation. The proposed NN performance in evaluating active and inactive TAO patients achieved an AUC of 0.94. The receiver operating curve (ROC), 0.94 sensitivity, and 0.979 specificity values. In contrast, the comparison model (SVM) and random forest were significantly inferior to the proposed model, with AUC of 0.839 and 0.779, respectively. AUC values, respectively. AUC values based on the Sequential Forward selection algorithm identified and interpreted the optimal performance and validated the NN algorithm test with these for active pipelines. This study establishes a promising TAO activity beginning test with further validation.

MR OCZODOŁÓW WSPOMAGANE SIECIĄ NEURONOWĄ W DIAGNOSTYCE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ

Use of extreme gradient boosting, light gradient boosting machine, and deep neural networks to evaluate the activity stage of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy

Yunfei Li, Jingyu Ma, Jun Xiao, Yujiao Wang & Weimin He

Graves' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (GCEO) | Cite this article

Key messages

What is known:

- Evaluation of the inflammatory activity of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) based on clinical symptoms and signs is inadequate.
- Contrast-enhanced MRI provides accurate assessment on extraocular muscles. However, high cost and poor accessibility limit its clinical application.

What is new:

- We developed three independent machine learning models to evaluate the activity stage of extraocular muscles in TAO based on readily accessible clinical data, using contrast-enhanced MRI as an objective evaluation criterion.
- The LightGBM model showed promising performance in classifying the inflammatory activity of extraocular muscles in TAO patients.

AI NA DRODZE NOWYCH MARKERÓW ORBITOPATII TARCZYCOWEJ

Endocrine (2023) 81:277–289
https://doi.org/10.1007/s12020-023-03409-z

ORIGINAL ARTICLE

Machine learning-based prediction of diagnostic markers for Graves' orbitopathy

Yunying Cao¹ · Heng Su¹ · Yongting Si¹ · Ninghua Ni¹

Received: 3 November 2022 / Accepted: 26 February 2023 / Published online: 15 April 2023
© The Author(s) 2023

PODSUMOWANIE

- ✓ Sztuczna inteligencja (AI) będzie stanowić narzędzie pomocnicze w diagnostyce chorób tarczycy szczególnie dla mniej doświadczonych lekarzy
- ✓ AI może skrócić czas badania, poprawić jakość rozpoznania a w wybranych przypadkach zoptymalizować liczbę badań
- ✓ AI może zwiększyć dostępność diagnostyki dla pacjentów tyreologicznych a z drugiej strony ograniczyć ilość niepotrzebnych badań - zwłaszcza w ośrodkach dysponujących skromniejszymi zasobami ludzkimi
- ✓ AI z biegiem lat stanie się narzędziem które szczególnie młodzi lekarze będą traktować jako standard w procesie diagnostyki tyreologicznej.

Zastosowanie jodu w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych

Dr n. med. Arkadiusz Zygmunt

Zastosowanie jodu w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych

Arkadiusz Zygmunt

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Następstwa nadmiaru jodu - czynniki modulujące odpowiedź

dlugość ekspozycji:

- **ostra (krótkotrwała)**
 - płyn Lugola
 - środki kontrastowe
 - dieta bogata w jod (np. shushi, kelp)
 - dezynfekcja skóry
 - preparaty wykrztuśne
- **przewlekłe**
 - dieta? (Japonia)
 - płyn Lugola, przewlekłe spożywanie preparatów zawierających jod
 - dezynfekcja skóry (przewlekłe odkażanie skóry przed zabiegami)
 - preparaty wykrztuśne, stosowane w chorobach

właściwości chemiczne związku zawierającego jod

- związki organiczne/nieorganiczne
- biodostępność

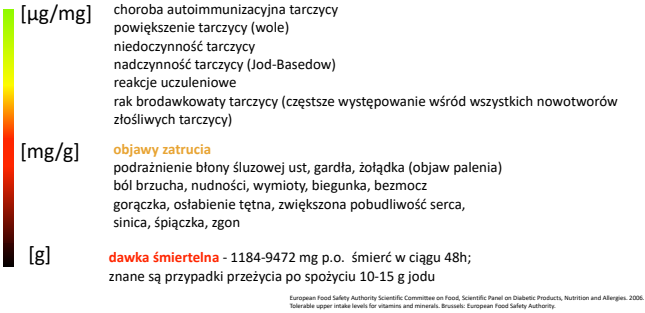
podaż jodu na danym obszarze:

- obszary endemii wola
- prawidłowa podaż jodu
- podaż jodu powyżej zalecanej

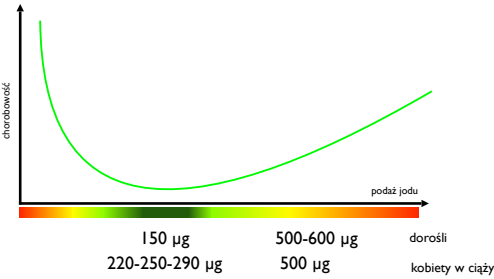
cechy osobnicze:

- predyspozycja do chorób autoimmunologicznych
- utajone choroby tarczycy

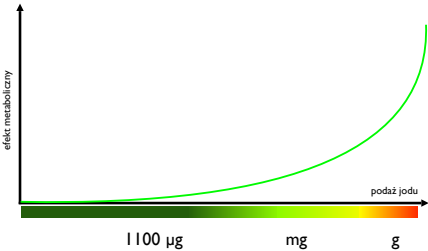
Następstwa nadmiaru jodu - zależne od dawki



Przewlekła ekspozycja na jod



Ostra ekspozycja na jod



Cel podawania dużych dawek jodu

1. zahamowanie syntezy i uwalniania hormonów tarczycy
2. zahamowanie jodochwytności

Zastosowanie jodu w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych

Dr n. med. Arkadiusz Zygmunt

płyn (roztwór) Lugola

wodny roztwór jodu w 10% wodnym roztworze jodku potasu

roztwór Lugola	1 ml	1 kropla	100 mg I
	jod [mg]		
1%	86,5	4,325	23 kropli
2%	96,5	4,825	21 kropli
5%	126,5	6,325	16 kropli
12%	196,5	9,825	10 kropli

1 ml roztworu wodnego = 20 kropli

Leczenie przełomu tarczycowego - jod nieorganiczny

SSKI (1 kropla - 38,2 mg)	dawka (krople)	dawka (mg)	częstość (h)	dawka dobową (mg)
p.o.	5	191	6	764
s.l.	8	306	8	917
per rectum	5-10	191-382	6-8	573-1528
5% sol. Lugola (1 kropla - 6,33 mg)				
p.o.	4-8	25-50	6-8	76-200
per rectum	5-10	32-63	6-8	95-253
i.v.	5-10	32-63	6-8	95-253

SSKI - nasypiony roztwór jodu potasu; p.o. - doustnie; s.l. - podjęzykowo; i.v. - dożylnie
Reyes-Castano J.J., Burman K. Thyrototoxic crisis: thyroid storm. W: Endocrine Emergencies. Recognition and Treatment (ed. L. Loriaux), Humana Press 2014: 77-87

Profilaktyczne blokowanie jodochwytności tarczycy (BJT)



Łasicki A., Płachocińska-Jachowicz E. Dawki profilaktycznego jodu w przypadku zdarzeń radiacyjnych i w radioterapii jodu promieniotwórczego. Ocena skuteczności. Rozprawy z Endokrynologii i Diabetologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZ, 2014: 4-19-19

Profilaktyczne blokowanie jodochwytności tarczycy (BJT)



Łasicki A., Płachocińska-Jachowicz E. Dawki profilaktycznego jodu w przypadku zdarzeń radiacyjnych i w radioterapii jodu promieniotwórczego. Ocena skuteczności. Rozprawy z Endokrynologii i Diabetologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZ, 2014: 4-19-19

Profilaktyczne blokowanie jodochwytności tarczycy (BJT)

- Wskazania do jednorazowego podania stabilnego jodu:
- dzieci, młodzież, młode osoby do 40 rż,
 - kobiety w ciąży i karmiące piersią,
 - w mniejszym stopniu korzystają z niej osoby po 40 rż,
 - osoby zagrożone narażeniem na duże dawki jodu promieniotwórczego (np. pracownicy służb uczestniczących w akcjach ratunkowych i niosących pomoc ofiarom skażenia, a także pracownicy służb usuwających skutki skażenia radioaktywnego) niezależnie od wieku



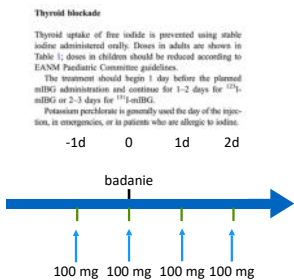
Łasicki A., Płachocińska-Jachowicz E. Dawki profilaktycznego jodu w przypadku zdarzeń radiacyjnych i w radioterapii jodu promieniotwórczego. Ocena skuteczności. Rozprawy z Endokrynologii i Diabetologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZ, 2014: 4-19-19

Blokowanie jodochwytności tarczycy przed scyntyografią z użyciem 131I-MIBG

131I-123I-Metiodobenzylguanidine (mIBG)
scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging

Table 1 Thyroid blockade in adults

Compound	Formulation	Daily dose
Perastim iodine	Capsules	120 mg
Perastim iodine	Capsules	120 mg
Lugol's 1%	Solution	1 drop/kg to a maximum of 40 drops (20 drops twice a day)
Perastim perchlorate	Capsules	400 mg



Letrox®

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



* 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)). **POSTAC FARMACEUTYCZNA** **Letrox 25 mikrogramów** Tabletki. Białe do bezowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki, z wypukłą krawędzią. **Pozostałe.** Tabletki. Białe do bezowych, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę 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 (eutyreozą). Leczenie wola o charakterze łagodnym u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (eutyreozą). Terapia zastępcza 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 eutyreozą - 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. **Razem 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 przynosi pożądanego efektu terapeutycznego należy rozważyć inne sposoby leczenia. **Test supresyjny tarczycy** Przy wykonywaniu testów supresyjnych 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 nadczynność 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 nadnerczy (ostrą niewydolność kory nadnerczy - kryzys Addisona). Rozpoznając leczenie lewotyroksyną u niemowląt urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała, należy monitorować parametry hemodynamiczne, ponieważ może wystąpić zapaść krążeniową 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 osteoporoz, należy dobrać najmniejszą skuteczną dawkę lewotyroksyny sodowej oraz należy częściej kontrolować czynność tarczycy, w celu uniknięcia większego niż fizjologiczne stężenie 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 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, salicylany i duże dawki furosemidu). Chorzy na cukrzycę i pacjenci stosujący leczenie przeciwcukrzycowe, patrz punkt 4.5. Bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy zostały stwierdzone u pacjentów przyjmujących jednocześnie sewelamer i lewotyroksynę. Ścisłe monitorowanie stężenia TSH jest polecane pacjentom poddawany 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 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: ≥ 1/10; Często: ≥ 1/100 do < 1/10; Niezbyt często: ≥ 1/1 000 do < 1/100; Rzadko: ≥ 1/10 000 do < 1/1 000; Bardzo rzadko: < 1/10 000; 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 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 POZWOLEN WYDANE PRZEZ PREZESA URZŁUMIPB :** Letrox 25 mikrogramów 27121; LETROX® 50 R/3740; LETROX® 75 21735; LETROX® 100 R/1689; LETROX® 125 21736; LETROX® 150 8206. **LEKI WYDAWANE Z PRZEPISU LEKARZA (Rp).** Pełna informacja o leku dostępna na żądanie. **Informacja naukowa o leku:** Berlin-Chemie/ Menarini Polska Sp. z o.o.; ul. Ślomińskiego 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-V1-PRINT

**NOWA
ULEPSZONA
FORMULACJA LEKU^{1,*}**



**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 formuły:

<https://urpl.gov.pl/pl/letrox-lewotyrox-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**