

31.

**KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO
Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII
I CHOROÓB METABOLICZNYCH**

TORUŃ, 5-7 grudnia 2024 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

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

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



32.

KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII I CHOROŃ METABOLICZNYCH

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego

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

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



2025

22-24 maja
WROCŁAW

SPIS TREŚCI

1	Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak Wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne w WPN	4
2	Dr hab. n. med. Agnieszka Baranowska-Bik, prof. CMKP Zmiany skórne u pacjentów z otyłością	6
3	Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski Co nowego w akromegalii?	8
4	Dr n. med. Piotr Dudek Różne oblicza choroby otyłościowej	10
5	Lek. Łukasz Działach Ektopowy zespół Cushinga: skuteczne leczenie	12
6	Prof. dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak Dziedziczne guzy chromochłonne i przyzwojaki – jak długo i intensywnie nadzorować pacjentów po przebytym leczeniu?	14
7	Lek. Joanna Horbaczewska Kiedy endokrynolog staje się dermatologiem... Nowotwór neuroendokrynnny trzustki typu glucagonoma - potencjał sztucznej inteligencji w unikaniu pułapek diagnostyczno-terapeutycznych	16
8	Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk Propozycje międzynarodowych Towarzystw Naukowych dotyczące nowelizacji zaleceń postępowania w chorobach tarczycy w ciąży	18
9	Prof. dr hab. n. med. Roman Junik Ostre i podostre zapalenie tarczycy	20
10	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Karbownik-Lewińska Leczenie niedoczynności przysadki z uwzględnieniem kobiet ciężarnych	22
11	Dr n. med. Maciej Kołodziej Indywidualizacja postępowania w walce z nowotworem: Historia Pacjenta z NET trzustki – od diagnozy do sukcesu terapii	24
12	Dr Maria Komisarz-Calik AI w diagnostyce i leczeniu akromegalii	26
13	Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska Nowości w raku anaplastycznym tarczycy	28
14	Dr n. med. Jarosław Krzywański Niska dostępność energii a zaburzenia hormonalne u sportowców	30
15	Radosław Mechło Rozwój AI w służbie medycyny	32
16	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz Czy najwięcej witaminy mają polskie dziewczyny?	34
17	Dr inż. Katarzyna Okręglicka Niskokaloryczne substancje słodzące a zdrowie kardiometaboliczne	36
18	Dr n. farm. Andrzej Pokrywka Doping hormonalny jako element przestępczości farmaceutycznej	38
19	Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski Standardy terapii hormonalnej u transpłciowych kobiet	40
20	Dr hab. n. med. Violetta Rosiek Możliwości leczenia zespołu rakowiaka – dylematy endokrynologa w codziennej praktyce	42
21	Dr n. med. Ireneusz Salata Działanie hormonów tarczycy jako regulatora funkcji jądra	44
22	Prof. dr hab. n. med. Anhelii Syrenicz Choroby tarczycy w wieku podeszłym	46
23	Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska System S-detect jako narzędzie wspomagające diagnostykę zmian ogniskowych w tarczycy	48
24	Prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska MACS – wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne	50
25	Dr n. med. Tomasz Tomkalski Czy możemy przewidzieć przebieg choroby Gravesa-Basedowa	52
26	Dr n. med. Helena Zakliczyńska Osoby interseksualne w sporcie profesjonalnym	54
27	Dr n. med. Aleksandra Zdrojowy-Wełna Dylematy w leczeniu niedoczynności przytarczyc – opis przypadku	56
28	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Nowe zalecenia dotyczące leczenia prolaktynoma	58
29	Dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak, prof. UMLUB Obustronne zmiany ogniskowe nadnerczy – jak postępować?	60

Wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne w WPN

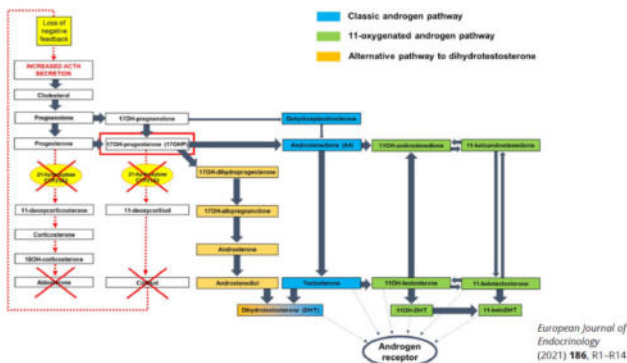
Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak



Wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne w WPN

Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM

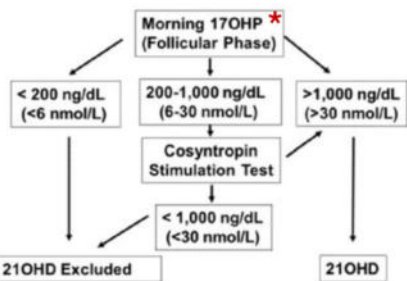
CAH Type	Progesterone	17OHP	DOC	Corticosterone	Androgens	Estrogens
21OHD	High	High	Low	Low	High	NI-High
11OHD	High	NI-High	High	Low	High	NI-High
17OHD	High	Low	High	High	Low	Low
PORD	Very High	NI-High	NI	NI-High	Low	Low
LCAH	Low	Low	Low	Low	Low	Low
HSD3B2D	NI-High	NI-High	Low	Low	NI-High	Low-NI



Leczenie kobiet z NCAH

- Nie zaleca się leczenia GKS bezobjawowych kobiet nie będących w ciąży
- Sugeruje się rozważenie odstawienia GKS po osiągnięciu ostatecznego wzrostu i ustąpieniu objawów
- Sugeruje się leczenie GKS dorosłych kobiet z istotnymi dla pacjentki objawami hiperandrogenizacji i nieplodnością
- Sugeruje się stresowe dawki GKS u pacjentów z obniżoną rezerwą nadnerczową (uraz, duży zabieg operacyjny, poród) lub w przypadku jatrogennej NKN

Diagnostyka



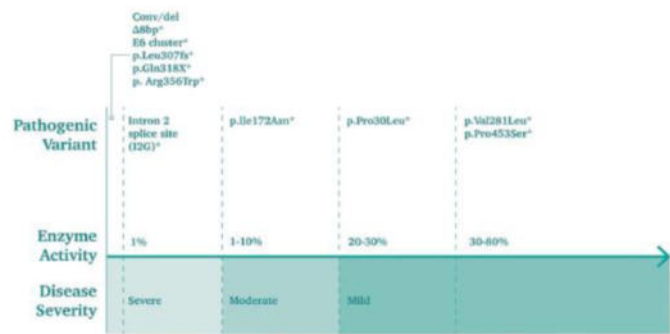
Diagnostyka WPN

- Przy podejrzeniu WPN zaleca się wykonanie badania 17OHP rano, w fazie folikularnej metodą LC-MS/MS.
- Alternatywną metodą jest analiza profilowa steroidów w moczu metodą GC/MS lub LC-MS/MS
- Badanie genetyczne mutacji CYP21A2 sugeruje się przy niejednoznacznych wynikach testu z syntetycznym ACTH i do poradnictwa genetycznego

Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, Malinowicz EM, Shackleton CHL, Reitz RE, Fisher DA. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3682-3690.

Wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne w WPN

Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak



Wnioski (diagnostyka WPN)

- Testem z wyboru w diagnostyce WPN jest ocena 17OHP metodą LC-MS/MS
- Analiza profilowa steroidów GC/MS lub LC/MS może być także pomocna w diagnostyce WPN
- Badanie genetyczne zarówno do postawienia rozpoznania jak i poradnictwa genetycznego
- Konieczna jest ocena rezerwy nadnerczowej



Ustalenie dla każdego chorego głównych celów terapeutycznych

NIE normalizacja nieprawidłowych wyników badań (17OHP)

cele kliniczne -poprawa jakości życia !!!	♀	♂
wyrównanie niedoczynności kory nadnerczy	✓	✓
unikanie powikłań leczenia GKS !!!	✓	✓
unikanie powikłań metabolicznych	✓	✓
poprawa płodności	✓	✓
leczenie zaburzeń miesiączkowania, zespołu hiperandrogenizacji	✓	

Endocrine Reviews, 2022, Vol. 43, No. 1, 91-159
doi:10.1210/edrv/tnab016
Review



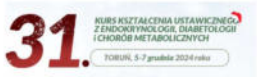
Review

Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management

Hedi L. Claahsen - van der Grinten,¹ Phyllis W. Speiser,² S. Faisal Ahmed,³ Wiebke Arlt,^{4,5} Richard J. Auchus,⁶ Henrik Falhammar,^{7,8} Christa E. Flück,⁹ Leonardo Guasti,¹⁰ Angela Huebner,¹¹ Barbara B. M. Kortmann,¹² Nils Krone,^{13,14} Deborah P. Merke,¹⁵ Walter L. Miller,¹⁶ Anna Nordenström,^{17,18} Nicole Reisch,¹⁹ David E. Sandberg,²⁰ Nike M. M. L. Stikkelbroeck,²¹ Philippe Touraine,²² Agustini Utari,²³ Stefan A. Wudy,²⁴ and Perrin C. White²⁵

Zmiany skórne u pacjentów z otyłością

Dr hab. n. med. Agnieszka Baranowska-Bik, prof. CMKP



Zmiany skórne u pacjentów z otyłością

Dr hab.n. med. Agnieszka Baranowska-Bik, Profesor CMKP
Klinika Endokrynologii CMKP



Mechanizmy patofizjologiczne zmian skórnych w otyłości

- 3.Przewlekły stan zapalny i dysfunkcja immunologiczna
 - ✓stan przewlekłego zapalenia o niskim nasileniu zwiększa ryzyko zmian zapalnych skóry, np. hidradenitis suppurativa, a także zaostrza objawy łuszczycy, egzemy i innych zapalnych chorób skóry
- 4. Inne
 - ✓Zaburzenia metaboliczne, naczyniopochodne

Zmiany wyprzeniowe

- Zmiany wyprzeniowe (intertrigo) pojawiają się w miejscach styku skóry, takich jak fałdy pachowe, pachwinowe, brzuszne i pod piersiami
- W otyłości fałdy skóry są bardziej narażone na tarcie i zatrzymanie wilgoci, co sprzyja rozwojowi infekcji bakteryjnych i grzybiczych
- W efekcie skóra staje się czerwona, bolesna i uszkodzona

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Mechanizmy patofizjologiczne zmian skórnych w otyłości

- 1. Mechanizmy mechaniczne
 - ✓nadmierne napięcie skóry i tarcie w fałdach skórnych prowadzą do rozstępów oraz zmian wyprzeniowych
- 2. Mechanizmy hormonalne
 - ✓wysoki poziom insuliny i IGF-1 sprzyjają proliferacji fibroblastów i keratynocytów, co prowadzi do nadmiernego rogowacenia skóry i pogrubienia naskórka
 - ✓nieprawidłowe stężenia hormonów płciowych

Rozstępy (Striae distensae)

- Powstają w wyniku nagłego rozciągania skóry, co prowadzi do uszkodzeń włókien kolagenowych i elastynowych w skórze właściwej.
- Mechaniczne nadwyżęcenie skóry związane z przyrostem masy ciała oraz zwiększony poziom kortyzolu, który osłabia syntezę kolagenu, przyczyniają się do powstawania charakterystycznych zmian, najczęściej na brzuchu, udach, pośladkach i ramionach

Acanthosis nigricans – rogowacenie ciemne

- Jednym z najczęstszych schorzeń skóry u osób z otyłością jest acanthosis nigricans, które objawia się pogrubieniem skóry o ciemniejszym zabarwieniu najczęściej w fałdach skórnych: na szyi, pod pachami, w pachwinach i pod piersiami
- Schorzenie to jest wynikiem hiperinsulinemii, która stymuluje proliferację komórek naskórka i fibroblastów

Zmiany skórne u pacjentów z otyłością

Dr hab. n. med. Agnieszka Baranowska-Bik, prof. CMKP

Hyperkeratoza (nadmierne rogowacenie naskórka)

- Może pojawiać się na stopach (hyperkeratoza stóp) oraz w postaci rogowacenia okołomieszkowego (keratosis pilaris) na ramionach.
- Insulina i IGF-1 pobudzają proliferację keratynocytów, co prowadzi do pogrubienia naskórka
- na stopach zwiększone obciążenie wywołane nadwagą nasila procesy rogowacenia, co jest reakcją obronną skóry

Hirsutyzm i trądzik jako efekt hiperandrogenizmu

- Hiperandrogenizm, wynika z zaburzeń aktywności osi podwzgórze-przysadka-gonady, pobudzenia wydzielania androgenów nadnerczowych w wyniku aktywacji sekrecji ACTH oraz bezpośredniego wpływu hiperinsulinemii na nadnercza, jak również z obniżonego poziomu SHBG, co powoduje większą ilość wolnych androgenów we krwi
- Zwiększone stężenie androgenów stymuluje mieszki włosowe i gruczoły łojowe, objawiając się trądzikiem i nadmiernym owłosieniem

Hidradenitis suppurativa (trądzik odwrócony)

- Przewlekła zapalna choroba skóry
- Objawia się powstawaniem bolesnych guzków, ropni i przetok w miejscach bogatych w gruczoły apokrynowe, takich jak pachy, pachwiny, pośladki i okolice pod piersiami
- Mechanizmy prowadzące do HS obejmują przewlekły stan zapalny, dysfunkcję układu immunologicznego oraz wpływ czynników metabolicznych, w tym hiperinsulinemii oraz hormonalnych
- Otyłość i powiązane napięcie w fałdach skóry przyczyniają się do powstawania i nasilenia choroby

Problemy naczyniowe i związane z nimi zmiany skórne

- U pacjentów z otyłością, szczególnie z otyłością brzuszną, często dochodzi do przewlekłej niewydolności żyłnej, co manifestuje się jako obrzęki ciastowate, wyprysk żylakowaty i żylaki kończyn dolnych oraz owrzodzenia
- Obciążenie układu naczyniowego przyczynia się do obniżenia efektywności krążenia, co może prowadzić do zaburzeń odżywienia skóry i jej regeneracji

Żółtaki i inne zmiany lipidowe skóry

- Pacjenci z otyłością często mają zaburzenia lipidowe, które mogą manifestować się w postaci żółtaków (xanthomas)
- Żółtaki to twarde, niebolesne złogi cholesterolu, pojawiające się najczęściej wokół oczu i na ścięgna
- Wysoki poziom LDL i niski poziom HDL sprzyjają ich tworzeniu.
- Obecność żółtaków może wskazywać na ciężkie zaburzenia lipidowe lub rzadkie choroby metaboliczne, wymagające dalszej diagnostyki

Podsumowanie

- Zmiany skórne w przebiegu otyłości odzwierciedlają kompleksowe zaburzenia metaboliczne, hormonalne i immunologiczne
- Pacjenci wymagają diagnostyki zaburzeń i długotrwałej opieki: m.in. leczenia miejscowego i systemowego, kontroli metabolicznej i współpracy wielu specjalistów
- Leczenie choroby podstawowej czyli choroby otyłościowej może w sposób znaczący poprawić przebieg schorzeń skórnych

Co nowego w akromegalii?

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski



Co nowego w akromegalii?

Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu



Akromegalia



Gruzołak przysadki wydzielający GH



Pozaprzysadkowa – ektopia GHRH



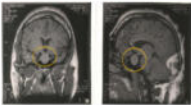
Zniekształcenia szkieletu, obrzęk tkanek miękkich, zmiana wyglądu...



Powikłania, choroby towarzyszące



Zwiększona umieralność

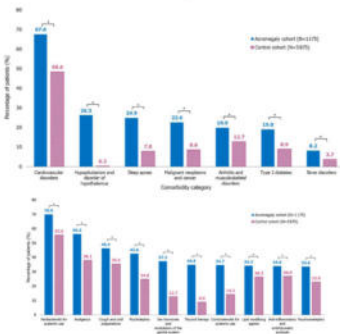


GH – growth hormone;
GHRH – growth hormone-releasing hormone

Choroby towarzyszące i ich leczenie w akromegalii

Zwiększenie:

- częstości chorób towarzyszących
- częstości stosowanych leków u chorych na akromegalię
- kosztów leczenia chorych na akromegalię



Prevalence of comorbidities and concomitant medication use in acromegaly: analysis of real-world data from the United States

Cele leczenia akromegalii

Przywrócenie oczekiwanej długości życia

- Normalizacja hormonalna
- Zahamowanie wzrostu gruczołaka przysadki
- Optymalna kontrola powikłań i chorób towarzyszących
- Poprawa jakości życia
- Poprawa funkcji psychospołecznych

Wprowadzenie nowoczesnych leków umożliwiło skuteczniejszą kontrolę choroby i wydłużenie przeżycia chorych

Ewolucja kryteriów rozpoznania akromegalii

Zmiany w ostatnich zaleceniach (2023)

Table 1 Evolution of criteria for acromegaly diagnosis and evaluation of therapeutic efficacy

	Diagnosis	Therapeutic efficacy target
2000	1st Acromegaly consensus [3] IGF-I elevated for age and sex Confirm with random GH ≥ 0.4 µg/L or IGF-I elevated for age and sex Confirm with GH > 1 µg/L during OGTT	IGF-I normalized for age and sex GH < 1 µg/L during OGTT
2010	7th Acromegaly consensus [4] IGF-I elevated for age and sex Confirm with GH > 1 µg/L during OGTT	Random GH < 1 µg/L GH < 0.4 µg/L during OGTT
2014	Endocrine society guidelines [5] IGF-I elevated for age Confirm with GH > 1 µg/L during OGTT	IGF-I normalized for age Random GH < 1 µg/L
2023	14th Acromegaly consensus (this publication) IGF-I > 1.3 × ULN for age or Characteristic clinical signs of disease For equivalent results, IGF-I measurements can be repeated, and OGTT might additionally be useful	IGF-I normalized for age

Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and treatment

Opcje terapeutyczne w akromegalii



Melmed S, et al. Nat Rev Endocrinol 2018; 14(9):552-561;
Colao A, et al. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):20.

Co nowego w akromegalii?

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Ewolucja kryteriów remisji rozpoznania akromegalii

Zmiany w ostatnich zaleceniach (2023)

Table 1 Evolution of criteria for acromegaly diagnosis and evaluation of therapeutic efficacy		
	Diagnosis	Therapeutic efficacy target
2000	1st Acromegaly consensus [3] IGF-I elevated for age and sex Confirm with random GH ≥ 0.4 µg/L or IGF-I elevated for age and sex Confirm with GH > 1 µg/L during OGTT	IGF-I normalized for age and sex GH < 1 µg/L during OGTT
2010	7th Acromegaly consensus [4] IGF-I elevated for age and sex Random GH elevated	Random GH < 1 µg/L GH < 0.4 µg/L during OGTT
2014	Endocrine society guidelines [5] IGF-I elevated for age Confirm with GH > 1 µg/L during OGTT	IGF-I normalized for age Random GH < 1 µg/L
2023	14th Acromegaly consensus (this publication) IGF-I > 1.3 × ULN for age and Characteristic clinical signs of disease For equivocal results, IGF-I measurements can be repeated, and OGTT might additionally be useful	IGF-I normalized for age Random GH < 1 µg/L

Remisja, kontrola biochemiczna

- ‘Remisja’ jest najbardziej dokładnym określeniem oceny biochemicznej wyniku terapii w akromegalii. Wskazuje, że nie można rozpoznać aktywnej choroby, nawet jeżeli ona (choroba) może być obecna (SR)
- ‘Kontrola biochemiczna’, wskazująca nieobecność dowodów biochemicznych hipersekreacji hormonu wzrostu (GH), jest nieprecyzyjna gdyż pomiary obniżonych stężeń GH i/lub IGF-I mogą być opóźnione pomimo całkowitej resekcji gruczolaka (DR)
- Jakkolwiek remisja biochemiczna jest podstawowym określeniem efektu terapii, nie jest ona jedynym celem w leczeniu akromegalii. We wszystkich przypadkach, wyniki biochemiczne powinny być interpretowane w kontekście klinicznym objawów podmiotowych i przedmiotowych akromegalii (SR)

SR – strong recommendation
DR – discretionary recommendation

Ocena remisji

Remisja po leczeniu operacyjnym

- O skuteczności operacji świadczy normalizacja IGF-I 12 tygodni po operacji (SR)
- Ocena GH w trakcie OGTT może dać dodatkową wartość predykcyjną (DR)
- Na ocenę remisji po leczeniu chirurgicznym w oparciu o wynik OGTT wpływają przyjęte kryteria normalizacji GH, czas pomiaru i charakter gruczolaka (MQ)

Remisja przy zastosowaniu leku o działaniu obwodowym (np. pegwisomant)

- Ocena skuteczności leczenia u pacjentów stosujących leki działające na receptory GH lub estrogenowe jest ograniczona do normalizacji IGF-I (SR)

SR – strong recommendation
DR – discretionary recommendation
MQ – moderate quality of evidence

Ocena remisji

Remisja przy zastosowaniu leków o działaniu ukierunkowanym na przysadkę (np. analogi somatostatyny, agonista dopaminy)

- Do podjęcia decyzji o zwiększeniu dawki lub rozważeniu opcji leczenia alternatywnego jeżeli nie uzyskano normalizacji powinno służyć stężenie IGF-I mierzone w ostatnim tygodniu przed kolejną iniekcją analogu o przedłużonym działaniu (DR)
- Z racji comiesięcznego podawania iniekcji analogów somatostatyny, wybór terminu oceny stężenia IGF-I może wpływać na określenie kontroli biochemicznej.
- U pacjentów leczonych codziennym podawaniem doustnych analogów somatostatyny, ocena stężenia IGF-I celem zwiększenia dawki powinna być dokonywana po co najmniej 2 tygodniach leczenia (SR)

SR – strong recommendation
DR – discretionary recommendation

Czynniki wpływające na czas do pierwszej remisji i przeżycie

Każdy rok do uzyskania remisji = skrócenia przeżycia o 1%

TABLE 4 Factors associated with survival in acromegaly in AFT models				
Variable	Time ratio	Coefficient	Standard error	p Value
Gender	1.09	0.08	0.05	.130
Age at diagnosis	1.18	0.17	0.07	.010
No treatment	1.06	0.06	0.07	.402
Age at diagnosis of acromegaly	0.96	-0.04	0.00	<.001
Baseline GH levels	1.00	0.00	0.00	.809
Surgery	1.32	0.42	0.06	<.001
Radiotherapy	0.79	-0.24	0.06	<.001
Subtotal radiotherapy	0.88	-0.13	0.13	.311
SRT	0.72	-0.33	0.13	.004
After radiotherapy	0.72	-0.33	0.13	.004

Abbreviations: AFT, accelerated failure time; GH, growth hormone; SRT, stereotactic radiotherapy.

TABLE 2 Comparison of baseline characteristics of those with and without remission			
	Remission (n = 2473)	No remission (n = 1397)	p Value
Age at diagnosis, median (IQR)	45.5 (20.3)	51.26 (24.3)	<.001
% Female	48.60%	47.20%	.45
Surgery	1197 (80%)	549 (39%)	<.001
Radiotherapy	819 (53%)	249 (18%)	<.001
Deaths (n)	513 (20%)	275 (20%)	.003

Abbreviation: IQR, interquartile range.

TABLE 3 Effect of time to first remission on survival in acromegaly				
Variable	Time ratio	Coefficient	Standard error	p Value
Baseline GH levels	1.00	0.0003	0.001	.78
Age at diagnosis of acromegaly	0.96	-0.037	0.002	<.0001
Gender	1.07	0.072	0.046	.12
Time to first remission	0.99	-0.011	0.003	.0004

Abbreviations: GH, growth hormone.

Leczenie akromegalii w krajach nordyckich – poszukiwanie konsensusu

- 48 endokrynologów z 5 krajów (1-14)
- 37 pytań/stwierdzeń
- różnice zależne od kraju
- 44 – 100% zgodności

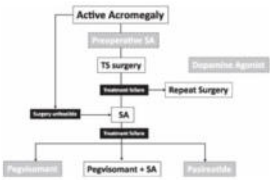
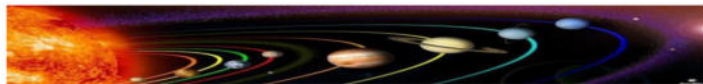


FIGURE 1 Consensus and controversies on the management and follow-up of acromegaly based on the Nordic Delphi consensus survey. White boxes indicate consensus, whereas grey boxes indicate lack of consensus. SA, First-generation somatostatin analogues; TS, surgery; Transphenoidal surgery.

Acromegaly management in the Nordic countries: A Delphi consensus survey
Clinical Endocrinology 2021; 95.

Różne oblicza choroby otyłościowej

Dr n. med. Piotr Dudek

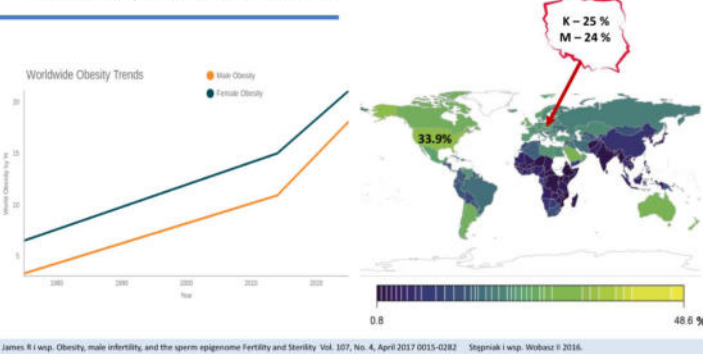


Różne oblicza choroby otyłościowej

Piotr Dudek
Klinika Endokrynologii CMKP
Kierownik Kliniki: Prof. Wojciech Zgliczynski

31. TORUŃ, 5-7 grudnia 2024 roku

Choroba otyłościowa na świecie



James R i wsp. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome Fertility and Sterility Vol. 107, No. 4, April 2017 0015-0282 Stepiński i wsp. Wobacz 0 2016.

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024. Stanowisko PTLO.

R.11. FARMAKOTERAPIA OTYŁOŚCI.
Rozpoczynanie i wybór farmakoterapii otyłości – rekomendacje

„W pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie **naltreksonu z bupropionem**:

c) **u chorych na otyłość z przewagą tzw. głodu emocjonalnego** (p. rozdz. 10) jako głównego mechanizmu rozwoju otyłości – w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie naltreksonu z bupropionem;

d) **u pacjentów chorujących na otyłość uzależnionych od palenia tytoniu lub zamierzających zaprzestać palenia papierosów** w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie preparatu skojarzonego naltreksonu z bupropionem;

e) **u chorych bez istotnych chorób towarzyszących i z małym ryzykiem SN** w pierwszej kolejności **można rozważać każdy z leków** zarejestrowanych do leczenia otyłości i dostępnych w Polsce, uwzględniając preferencje chorego.”

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024. Stanowisko PTLO. Medycyna Praktyczna Wydanie Specjalne wrzesień 2024.

Choroba otyłościowa – definicje

1. **Otyłość to nadmierne lub nieprawidłowe gromadzenie się tłuszczu powodujące pogorszenie stanu zdrowia (WHO)**
2. Otyłość jest postępującą i nawracającą chorobą przewlekłą, charakteryzującą się nadmierną ilością tkanki tłuszczowej, która pogarsza stan zdrowia, **zwiększa ryzyko powikłań i skracia oczekiwaną długość życia.**
3. Otyłość **jest chorobą przewlekłą**, nie ustępuje samoistnie, **cechuje ją tendencja do nawrotów**; powstaje w wyniku dodatniego bilansu energetycznego, który jest następstwem energii pobranej z pożywieniem nad energią wydatkowaną (podstawowa przemiana materii termogeneza, aktywność fizyczna)
4. Otyłość jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się zwiększeniem tłuszczowej masy ciała: mężczyźni $\geq 25\%$; kobiety $\geq 30\%$.

Otyłość trzewna definiuje się jako pole tłuszczu trzewnego powyżej 100 cm² w badaniach obrazowych metodą MRI, PET-TK i densytometrii.
W praktyce codziennej dla Europejczyków rasy kaukaskiej – **obwód talii: mężczyźni > 94 cm kobiety > 80 cm.**

World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/factsheet-obesity-and-overweight>; Olszewska-Górniewicz M. Otyłość kliniczna 2021; str 143. Olszewska-Górniewicz M, et al. Obesity in Adults: Position Statement of Polish Association for the Study on Obesity, Polish Association of Endocrinology, Polish Association of Metabolic and Bariatric Surgery of the Association of Metabolic and Bariatric Surgeons of the Association of Surgeons, and the College of Family Physicians in Poland. Nutrients 2023; 15: 1641. <https://doi.org/10.3390/nu15101641>

Leczenie pacjentów z chorobą otyłościową

1. Zmiana stylu życia (wysiłek fizyczny, dieta redukcyjna)
2. Motywacja i wsparcie psychologiczne
3. Farmakoterapia:
 - Inhibitor lipazy trzustkowej (orlistat)
 - Lek złożony (naltrekson+bupropion)
 - Analogi GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd)
 - Podwójny agonista receptorów GIP i GLP-1 (tirzepatyd)
4. Chirurgia metaboliczna.
5. Leczenie powikłań choroby otyłościowej (składowych zespołu metabolicznego)

Toruń dn. 06.12.2024

Przyczyny emocjonalnego jedzenia

Langert E. Gruba sprawa. Emocjonalne jedzenie przyczyną otyłości. Poradnik dla Pacjenta. BHP 2024

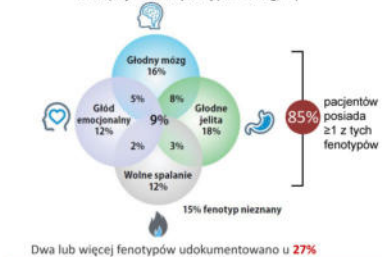
Różne oblicza choroby otyłościowej

Dr n. med. Piotr Dudek

Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic

Andres Acosta, Michael Camilleri, Barbara Abu Dattar, Gerardo Caldeira, Daniel Gonzalez, Alison Miller, William Reville, Susheela Singh, Duane Burton, and Matthew M. Clark

Rozkład uczestników na podstawie fenotypów patofizjologicznych u 450 pacjentów z otyłością (BMI > 30 kg/m²)

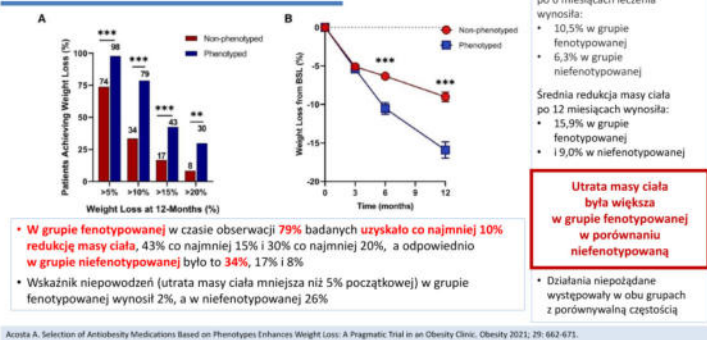


Acosta A. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. Obesity 2022; 29: 662-671. Kurylowicz A. and Prabhu A. Personalization of treatment – an underestimated aspect of obesity disease therapy. Terapia 2024 – wydanie specjalne

4 opisane fenotypy pacjentów z chorobą otyłościową

- GLÓDNY MÓZG (16%)** (nasylenie) – więcej spożytych kalorii podczas posiłku;
- GLÓDNE JELITA (18%)** (sytuacja) – szybko powracający głód po posiłku;
- GLÓD EMOCJONALNY (12%)** (emocjonalność/nagroda) – jedzenie, aby poradzić sobie z negatywnymi i pozytywnymi emocjami;
- WOLNE SPALANIE (12%)** (wydatek energetyczny) – zmniejszone tempo przemiany materii;

Porównanie skuteczności dwóch strategii leczenia



- W grupie fenotypowanej w czasie obserwacji 79% badanych uzyskało co najmniej 10% redukcję masy ciała, 43% co najmniej 15% i 30% co najmniej 20%, a odpowiednio w grupie niefenotypowanej było to 34%, 17% i 8%.
- Wskaźnik niepowodzeń (utrata masy ciała mniejsza niż 5% początkowej) w grupie fenotypowanej wyniósł 2%, a w niefenotypowanej 26%.

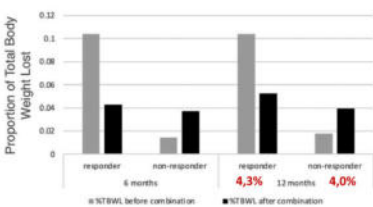
- Srednia redukcja masy ciała po 6 miesiącach leczenia wynosiła:
 - 10,5% w grupie fenotypowanej
 - 6,3% w grupie niefenotypowanej
- Srednia redukcja masy ciała po 12 miesiącach wynosiła:
 - 15,9% w grupie fenotypowanej
 - 9,0% w niefenotypowanej
- Utrata masy ciała była większa w grupie fenotypowanej w porównaniu niefenotypowaną
- Działania niepożądane występowały w obu grupach z porównywalną częstością

Acosta A. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. Obesity 2022; 29: 662-671.

Effect of combined GLP-1 analogue and bupropion/naltrexone on weight loss: a retrospective cohort study

James Naouar, Ali Zentner, Priya Suresh, Jesse Blumstein and Nadia A. Khan

International Journal of Obesity 2024



- Wnioski:** Analogi GLP-1 są skuteczną metodą redukcji masy ciała, a dodanie bupropionu/naltreksonu wiąże się z większą utratą masy ciała, także u pacjentów, którzy początkowo nie reagowali na analogi GLP-1.

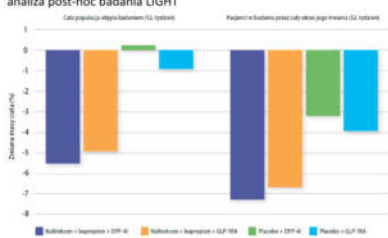
Sredni odsetek całkowitej utraty masy ciała (TBWL) przed i po rozpoczęciu terapii skojarzonej, stratyfikowany według początkowej odpowiedzi na leczenie analogiem GLP-1.

Naouar et al. Effect of combined GLP-1 analogue and bupropion/naltrexone retrospective study (IO 2024). https://doi.org/10.1093/ije/dyae012

Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial

Sean Wharton, Peter Yin, Melissa Burrows, Enel Goud, Jessica Blavignac, Rebecca A. G. Christensen, Elham Karim, Fernando Camacho, and Maxime Barakat

analiza post-hoc badania LIGHT



- Wnioski:** Na podstawie wyników badania LIGHT ustalono, że stosowanie kombinacji naltreksonu/bupropion może być skuteczną i bezpieczną metodą redukcji masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2 skojarzoną z otyłością/nadwagą, leczonych inhibitorami DPP-4 lub GLP-1RA.

Po roku obserwacji, średnia redukcja masy ciała była istotnie (p < 0,0001) większa wśród pacjentów otrzymujących naltrekson/bupropion w porównaniu z placebo, zarówno jeżeli był on dołączony do GLP-1-RA, jak i do inhibitorów DPP4

Wharton S. et al. Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial. Int J Obesity 2021; 45: 1887-1895.

Podsumowanie ...

- Otyłość to choroba cywilizacyjna, których częstość występowania oraz negatywne konsekwencje zdrowotne lawinowo rosną.
- Leczenie choroby otyłościowej jest obciążone dużym ryzykiem niepowodzenia i nawrotu.
- Dlatego warto ustalić fenotyp otyłości i wdrożyć stosowne leczenie, które może zapobiec rozczarowaniu.
- Bupropionu z naltreksonem znalazł swoje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu fenotypu emocjonalnego otyłości, u pacjentów chorujących na otyłość i uzależnionych od tytoniu lub zamierzających zaprzestać jego palenia, u pacjentów preferujących leki doustne, oraz w przypadku wdrożenia terapii złożonej, czy też jako alternatywa przy nieskuteczności dotychczas stosowanej terapii.

Ektopowy zespół Cushinga: skuteczne leczenie

Lek. Łukasz Działach

31

**Ektopowy zespół Cushinga:
skuteczne leczenie**

Lek. Łukasz Działach
Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek

*Klinika i Katedra Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny*



31

CIĘŻKA HIPERKORTYZOLEMIA

1. PRZYGDODNE STĘŻENIE KORTYZOLU W SUROWICY > 41 µg/dL
2. WYDALANIE WOLNEGO KORTYZOLU W DZM > 5x GGN I/LUB
3. CIĘŻKA HIPOKALIEMIA < 3.0 mmol/L I/LUB

SEPSA LUB ZAKAŻENIE OPORTUNISTYCZNE

HIPOKALIEMIA NIEPODDAJĄCA SIĘ LECZENIU

NIEKONTROLOWANE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

KRWAWIENIE DO PRZEWODU POKARMOWEGO

ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE

NIEKONTROLOWANA HIPERGLIKEMIA

Alexandri KL, Grossman AB. Therapeutic Strategies for the Treatment of Severe Cushing's Syndrome. Drugs 2016.

31

**OPTIMALIZACJA POSTĘPOWANIA
W EKTOPOWYM ZESPOLE CUSHINGA**

LECZENIE POWIKŁAŃ
HIPERKORTYZOLEMII

TERAPIA INHIBITOREM
STEROIDOGENEZY

DIAGNOSTYKA LOKALIZACYJNA
I USTALENIE ŹRÓDŁA CHOROBY

**U pacjentów z ciężką
hiperkortyzolemią działania
te powinny być prowadzone
jednocześnie!**

Management Of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion, European Journal of Endocrinology, Volume 182, Issue 4, Apr 2020

31

**OCENA KLINICZNA I LECZENIE OBJAWOWE
POWIKŁAŃ HIPERKORTYZOLEMII**

Check-list of complications

Preventive and curative treatments

End of Evaluation

Intensive Care Unit ?

Specialized Endocrine Unit ?

Management Of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion, European Journal of Endocrinology, Volume 182, Issue 4, Apr 2020

31

TERAPIA INHIBITOREM STEROIDOGENEZY

**INHIBITORY STEROIDOGENEZY
O SZYBKIM POZĄTKU DZIAŁANIA**

Osilodrostat

Metyrapon

Etomidat
(w nagłych przypadkach)

**MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE:
Cushing's syndrome due to ectopic ACTH
secretion: an expert operational opinion**

Jacobsen Young, Maglio-Mazzagatti, Orosario Vera-Pineda, Orosario Vera-Pineda, Endocrine Reviews, 2020, Volume 41, Issue 1, Pages 1-13, <https://doi.org/10.1093/er/er41.1.1>

**Rapid control of severe ectopic Cushing's
syndrome by oral osilodrostat monotherapy**

Laura Revilla, F. Javier Barrio, Florentina Torrealba, Matthew J. Jordan, Anthony C. Kovacs, Antonio Barrio, Endocrine Reviews, 2021, Volume 42, Issue 1, Pages 1-13, <https://doi.org/10.1093/er/er42.1.1>

Management Of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion, European Journal of Endocrinology, Volume 182, Issue 4, Apr 2020

31

**TERAPIA INHIBITOREM STEROIDOGENEZY:
OSILODROSTAT**

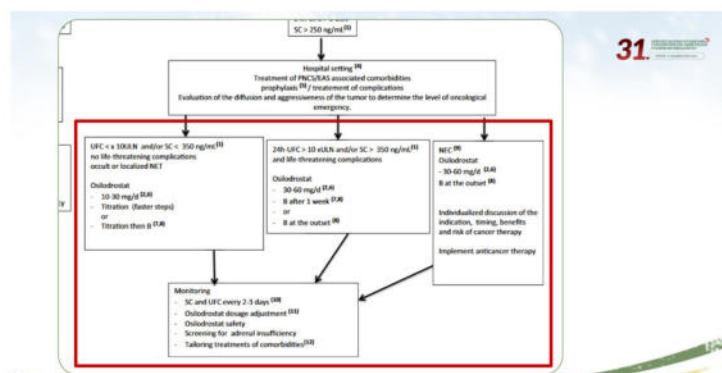
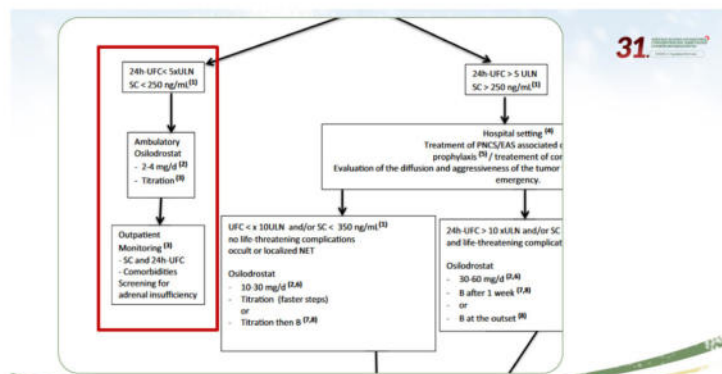
- 33 pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga (w tym 30 z ciężką hiperkortyzolemią) leczonych osilodrostatem
- mediana wieku 65 lat (24 – 85 lat)
- mediana mUFC: 1 867 µg/24h (80 – 32 950 µg/24h)
- u 11 pacjentów osilodrostat stanowił 1. linię leczenia

Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France

Alexandre Durrant, Magalie Huet, Catherine Huet, Catherine Huet, Endocrine Reviews, 2021, Volume 42, Issue 1, Pages 1-13, <https://doi.org/10.1093/er/er42.1.1>

	First-line monotherapy	Second-line monotherapy	Combined therapy
Ns. of patients (%)	11 (33%)	11 (33%)	9 (27%)
Previous therapies/associated therapies ^a	0	M, K, K + M, C ^b	M, K, K + M, M + C ^b
Starting osilodrostat dose median (range), mg/d ^b	10 (2-40)	4 (1-20)	4 (1-20)
Treatment strategy (n) ^b	T (0) T then B (3) B upfront (8)	T (2) T then B (3) B upfront (6)	T (4) T then B (3) B upfront (2)
Patients with 24h-UFC normalization, n (%)	9 (82%)	11 (100%)	6 (67%)
Time (wk) required to normalize 24h-UFC, median, range ^b	2 (1-6)	4 (1-11)	4 (1-22)

Lek. Łukasz Działach



31

Etomidat

- zwiększenie skuteczności leczenia i szybsze opanowanie hiperkortyzolemii
- zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych poszczególnych inhibitorów steroidogenezy
- terapia pomostowa pomiędzy poszczególnymi inhibitorami steroidogenezy

Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia

Mitotane, Metyrapone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome

Patric Sanchez, Céline Bouteiller, Sylvie Sarrailh, Anne Bouteiller, David Allou, Jean-François Aubert, Agnès Bédal, Sophie Lefebvre, Myrtil Schumacher, Eric Sarrailh – [View more](#)

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 5, 1 September 2012, Pages 1798–1809. [doi:10.1210/clinem.2012-0028](#)

Published: 01 September 2012 [Article history v](#)

31

Etomidat

MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE:
Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion
Jacques Young, Magalie Navesque, Stéphanie Péro-Perin, Olivier Chabot, Eric Baudin, Antoine Taieb

European Journal of Endocrinology, Volume 182, Issue 4, Apr 2020, Pages R26-R34, <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0117>

Published: 01 April 2020 Article history

Pilny zabieg obustronnej adrenalektomii

U pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią, gdy:

- inhibitory steroidogenezy są niedostępne
- inhibitory steroidogenezy są nieskuteczne
- inhibitory steroidogenezy są źle tolerowane

Dziedziczne guzy chromochłonne i przyzwójaki – jak długo i intensywnie nadzorować pacjentów po przebytym leczeniu?

Prof. dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak



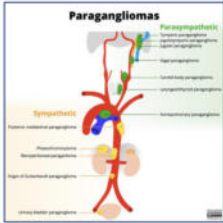
Dziedziczne guzy chromochłonne i przyzwójaki - jak długo i intensywnie nadzorować pacjentów po przebytym leczeniu ?



Daria Handkiewicz-Junak
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach

Przyzwójaki (PPGL)

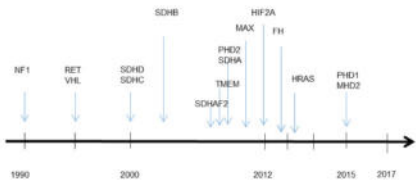
PPGL to grupa nowotworów neuroendokrynnych wywodzących się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy (pheochromocytoma) oraz komórek paraganglionarnych układu współczulnego i przywspółczulnego (paraganglioma).



Klasyfikacja WHO 2022
PARAGANGLIOMA
nadnercza (pheochromocytoma)
współczulna (brzuszna)
współczulna (głowa&szyja)
przywspółczulna

Uwzględniono kryteria molekularne i genetyczne (różne ścieżki patogenezы i zachowania biologiczne guzów).
Wszystkie PPGL są potencjalnie złośliwe; złośliwość określa obecność przerzutów (np. węzły chłonne, kości)

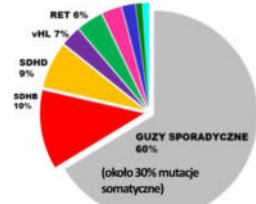
TCGA - przyzwójaki



Okolo 30-40% przypadków PPGL (pheochromocytoma i paraganglioma) na charakter dziedziczny.



12 zespołów genetycznych, 20 genów



- Klastery pseudohipoksji (Cluster 1)
- Klastery sygnalizacji kinazowej (Cluster 2)
- Klastery sygnalizacji WNT (Cluster 3)

SDHx - succinate dehydrogenase gene
VHL - von Hippel Lindau gene
RET - rearranged during transfection gene
NF1 - neurofibromin 1 gene
TMEM127 - transmembrane protein 127 gene
MAX - Myc associated factor X gene

Mutacje SDHx (klastery 1A)

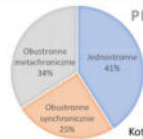
Mutacja SDHx	Główne lokalizacje zmian	Ryzyko przerzutów (%)	Ryzyko wieloogniskowości (%)	Penetracja genu (%)
SDHA	Głowa i szyja, sporadyczne w jamie brzusznej	13	10	niska
SDHB	Przewaga w przestrzeni zaotrzewnowej, możliwość w klatce piersiowej	37	30	Wysoka (8-37%)
SDHC	Głowa i szyja	5	20	Niska
SDHD	Głowa i szyja,	5	40	Wysoka (38-64%)

Amar L. et al. Nature Reviews Endoc. 2021

ojcowskie dziedziczenie

Mutacje VHL, RET

Mutacja SDHx	Główne lokalizacje zmian	Ryzyko przerzutów (%)	Ryzyko wieloogniskowości (%)	Penetracja genu (%)
VHL	Nadnercza, rzadko paraganglioma	5	50	niska 15%
RET	Nadnercza	5	70	wysoka 50%



Kotecka-Blicharz A et al. Endocrinol Pol 2016

Nolting S et al. Endocrinol Review 2022

Dziedziczne guzy chromochłonne i przyzwojaki – jak długo i intensywnie nadzorować pacjentów po przebytym leczeniu?

Prof. dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak

Obrazowanie – radiologiczne i funkcjonalne

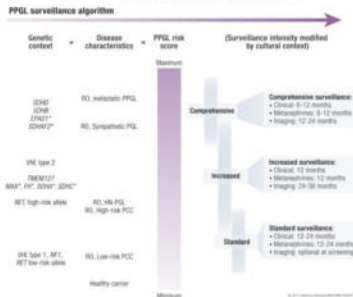
	1A (SDHx)	1B (VHL/EPAS1)	2 (kinazy)	3 (Wnt)
Mutacje	SDHB, SDHD, SDHA, SDHC	VHL, EPAS1 (HIF2A)	RET, NF1, HRAS, KRAS, MAX	MAML3, CSDE1
Charakterystyka funkcjonalna guza	Wysoka ekspresja receptorów somatostatynowych (SSTR2) i zwiększony metabolizm glukozy w agresywnych guzach (SDHB).	Zwiększona aktywność transportera aminokwasów L-typu (FDOPA), umiarkowana ekspresja receptorów SSTR2.	Akumulacja katecholamin w pęcherzykach synaptycznych (MIBG), umiarkowana ekspresja SSTR2.	Brak specyficznej charakterystyki receptorów lub markerów funkcjonalnych.
Badania funkcjonalne	[68Ga]-DOTA-SSA PET/CT, [18F]FDG PET/CT	[18F]FDOPA PET/CT, [68Ga]-DOTA-SSA PET/CT	[123I/131I]-MIBG PET/CT, [68Ga]-DOTA-SSA PET/CT	Brak wystarczających danych

- ocena wielogniskowości
- ocena zaawansowania i follow up MPPGL
- przed operacyjną oceną zaawansowania PHEO > 5 cm, PGL

Nadzór: poprawa przeżycia i zmniejszenie chorobowości

Monitorowanie kliniczne + Monitorowanie biochemiczne + Monitorowanie obrazowe (radiologiczne/funkcjonalne)

- Całociżycowy
- Obejmujący wszystkich pacjentów PPGL
- Ryzyko rozwoju wielu ognisk od podstawy czaszki do miednicy
- Ryzyko rozwoju przerzutów
- Ochrona radiologiczna
- Jakość życia pacjenta w wieloletnim nadzorze
- Ten sam genotyp w rodzinie ≠ ten sam fenotyp
- Nowotwory współistniejące w zespołach genetycznych



Kody rozpocząć nadzór nad bezobjawowym nosicielem

W każdym przypadku nadzór w kierunku PPGL rozpoczynamy po wykryciu mutacji

Klaster 1 A: SDHB – około 6 roku życia (6-10 lat) pozostałe – 10 – 15 roku życia	KLASTER 1 B: VHL (typ 2) – od 5 roku życia
Klaster 2: Mutacje RET o wysokim ryzyku (np. RET C634, RET M918T): 8 rok życia. Mutacje RET o umiarkowanym ryzyku (np. RET V804M): pomiędzy 10 a 15 rokiem życia Mutacje RET o niskim ryzyku: po 15 roku życia	
Klaster 3: brak danych	

Kontrole bezobjawowych nosicieli SDHx

Wstępne badania przesiewowe:

- pomiar ciśnienia krwi
- kwestionariusz objawów
- ocena biochemiczna (preferowane wolne metanefryny w osoczu)
- obrazowanie radiologiczne (szyja, jama brzuszna, miednica)
- PET-CT receptorowy (obrazowanie klatki piersiowej jeśli nieprawidłowości w PET/CT)

Screening negatywny

- Co 12 miesięcy:
- ciśnienie krwi, kwestionariusz objawów
 - ocena biochemiczna

- Co 2-3 lata:
- MR głowy&szyja
 - ocena radiologiczna klatki piersiowej, jama brzuszna i miednica

Monitorowanie chorych zgodnie ze schematem do 70 roku życia, następnie wydłużenie czasu pomiędzy kontrolami do 5 lat po 80 roku życia można obserwację zakończyć.

Kwestionariusz objawów

Czynność funkcjonalna:

- Czy doświadczasz bólów głowy?
- Czy doświadczasz nadmiernego pocenia się bez znanej przyczyny?
- Czy skarżysz się na szybkie lub gwałtowne bicie serca?
- Czy mierzyłeś ciśnienie krwi podczas występowania objawów?
- Czy zauważyłeś białosć skóry podczas ostrych objawów?

Objaw masy guza:

- Czy zauważyłeś utratę słuchu lub szumy uszne?
- Czy zauważyłeś zmiany w głosie?
- Czy zauważyłeś trudności z przełykaniem?
- Czy zauważyłeś trudności z unoszeniem ramienia?
- Czy straciłeś na wadze w sposób nieoczekiwany?
- Czy zauważyłeś guz na szyi?

Amar L et al. Nature Reviews Endoc 2021

	Nosiciele z oceną	Nosiciele kontrola (czas w latach)	Choroba leczona radykalnie (czas w latach)	Choroba leczona nieradykalnie/nierecesywnie	Inne nowotwory	Źródło
SDHx	SDHB 6-10 r/SDHx 10-15 r Bad + Metakty + MR WB (dorośli + PET 68Ga)	Dzieci : B (1) + M (2) + MR WB (2-3) Dorośli : PET ??? B (1) + M (1) + MR (2-3)	B (1) + M (1) + CT/MR (1) PET-indywidualnie		RCC GIST PA	International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx, 2021
RET	RET 918,883,634 - 11 r RETx - 16 r Bad + Metakty	B (1) + M (1)	B (1) + M (1) + CT (5)		MTC HP	Revised ATA Guidelines for the Management of MTC, 2015
VHL	5 r Bad+Metakty	B (1) + M (1)	B (1) + M (1) + CT/MR (1) RCC		Hemangioangioblast RCC pNET	Von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance, 2022
NF1	- objawy - plany prokreacyjne	- objawy - plany prokreacyjne	B (1) + M (1) + CT/MR (5)		RBS NBL MPNST GIST - in.	Recommendations of the Polish Sarcoma Group on control in patients with NF1, 2022 NF1 French national guidelines, 2020
TMEM127	5 lat przed 1. w rodzinie Bad +Metakty + MR WB	B (1) + M (1) MR WB (7)	B (1) + M (1) + CT/MR (5)			Brak wytycznych Muth A., JIM 2018, Nalting S, Endo Rev 2022
MAX	5 lat przed 1. w rodzinie Bad +Metakty + MR WB	B (1) + M (1) MR WB (7)	B (1) + M (1) + CT/MR (5)			Brak wytycznych Muth A., JIM 2018, Nalting S, Endo Rev 2022

Kiedy endokrynolog staje się dermatologiem... Nowotwór neuroendokrynnny trzustki typu glucagonoma - potencjał sztucznej inteligencji w unikaniu pułapek diagnostyczno-terapeutycznych

Lek. Joanna Horbaczewska

Kiedy endokrynolog staje się dermatologiem...

Nowotwór neuroendokrynnny trzustki typu glucagonoma - potencjał sztucznej inteligencji w unikaniu pułapek diagnostyczno-terapeutycznych.

Lek. Joanna Horbaczewska

Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnnych UCK SUM w Katowicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med Beata Kos-Kudła

06.12.2024, Toruń

08.2017r.

Pacjentka 53-letnia zostaje przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnnych w Katowicach.

Wywiad: Od około 4 miesięcy rozległe zmiany skórne o charakterze rumieniowo-żółtaczającym z towarzyszącym świądem i uczuciem napięcia skóry, utrudniające poruszanie się, zmiany w obrębie paznokci (przebarwienie, pogrubienie i kruchość płytki paznokciowej), narastające osłabienie, obniżenie masy ciała bez tendencji odchudzania o około 3 kg.

Liczne konsultacje dermatologiczne – bez znamiennej poprawy po zalecanych lekach (m.in. leki p/histaminowe, gks miejscowo, kremy z kwasem salicylowym, maści natłuszczające).

Choroby towarzyszące:

- Cukrzyca typu 2;
- Wole guzkowe w stadium eutyreozy;
- Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka;
- Niedokrwistość normocytarna;
- Niedożywienie (BMI 17,0 kg/m2).

NEUROENDOCRINE TUMOR CENTER OF EXCELLENCE

IPSEN

Jak opisać zmiany skórne nie będąc dermatologiem?



IPSEN

ChatGPT –

1. **Rozległe zmiany rumieniowo-żółtaczające** – Skóra na nodze, zwłaszcza od kolana w dół, wykazuje zaczerwienienie z licznymi obszarami żółtaczania. Widoczny jest intensywny rumień, który sugeruje stan zapalny skóry.
2. **Obszary strupów i nadżerek** – W kilku miejscach na nodze, szczególnie na łyde i stopie, znajdują się strupy i nadżerki, które mogą wynikać z pęknięcia skóry lub rozdrapania zmian przez pacjentkę.
3. **Opuchlizna stopy** – Stopa jest wyraźnie opuchnięta, co może świadczyć o procesie zapalnym lub problemach z odpływem limfy. Taka opuchlizna często towarzyszy ciężkim zapaleniom skóry lub zakrzepom.
4. **Przebarwienia na paznokciach** – Paznokcie są żółtawe, co może być wynikiem przewlekłego zapalenia lub infekcji grzybiczej. Przebarwienia tego rodzaju często są związane z zaburzeniami lub przebiegłymi stanami chorobowymi.
5. **Brak zmian pęcherzykowych lub ropnych** – Na pierwszy rzut oka nie widać pęcherzy ani ropy, co może wykluczać niektóre rodzaje infekcji, chociaż stan zapalny może przybierać różne formy.

Podsumowując, zmiany skórne mają charakter zapalny, rumieniowy, z łuszczeniem i obecnością strupów, co może sugerować choroby dermatologiczne, takie jak łuszczyca, wyprysk (egzema) lub zapalenie skóry-mięśniowe. Opuchlizna stopy i przebarwienia paznokci wskazują na zaawansowanie procesu i ewentualne powikłania. Wskazana byłaby konsultacja dermatologiczna i być może badania mikrobiologiczne, aby wykluczyć infekcję.

IPSEN

05.2017

Badania hormonalne: glukagon 2270-2279 ng/l [n<209]

Gastroskopia – cechy przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka.

TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej z kontrastem: guz ośnika trzustki wielkości 83x42x47 mm z podejrzeniem naciekania śledziony, liczne zmiany metastatyczne w wątrobie, torbiele wątroby, podejrzenie zmiany metastatycznej w płucu lewym, podejrzenie onkologicznie węzeł chłonny okotaoortalny.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa zmiany ogniskowej w wątrobie – obraz cytologiczny aspiratu z wątroby odpowiada **adenocarcinoma**.

IPSEN

ChatGPT –

Podaj proponowane rozpoznania przyczyny zmian skórnych u pacjentki z rozległymi zmianami rumieniowo-żółtaczającymi skóry oraz rozległym procesem nowotworowym i cukrzycą

Przyczyn rozległych zmian rumieniowo-żółtaczających skóry u pacjentki z rozległym procesem nowotworowym i cukrzycą mogą obejmować kilka potencjalnych rozpoznań:

1. **Zespół nekrotyzowanego rumienia wędrującego (necrotic migratory erythema, NME)**
 - Typowy dla guzów neuroendokrynnnych trzustki, zwłaszcza glukagonoma, i często towarzyszy cukrzycy. Charakteryzuje się rumieniem, żółtaczaniem i pęcherzami na skórze, zwłaszcza w okolicach wyrostków, okolicach krocza oraz podładołów.
2. **Cukrzycowa dermatopatia**
 - Ciężkie zmiany skórne u pacjentów z cukrzycą, obejmujące brodawki, okragłe lub owalne plamy na kończynach dolnych. Może występować w połączeniu z innymi zmianami cukrzycowymi skóry.
3. **Zespół paraneoplastyczny**
 - Rozlane zmiany skórne mogą być wynikiem reakcji paraneoplastycznej związanej z nowotworem złośliwym. Może obejmować różne manifestacje skórne, w tym dermaty zapalne i zmiany żółtaczające.

IPSEN

Kiedy endokrynolog staje się dermatologiem... Nowotwór neuroendokrynnny trzustki typu glucagonoma - potencjał sztucznej inteligencji w unikaniu pułapek diagnostyczno-terapeutycznych

Lek. Joanna Horbaczewska

08.2017r.



Rekonsultacja patomorfologiczna preparatów z biopsji cienkoigłowej zmiany ogniskowej wątroby z dn. 24.05.2017:

Wnioski: Komórki o różnicowaniu neuroendokrynnym, podejrzenie nowotworu neuroendokrynnego G2. Potwierdzenie rozpoznania możliwe na podstawie materiału histopatologicznego i badań immunohistochemicznych.

18.08.2017r. Biopsja gruboigłowa wątroby pod kontrolą USG

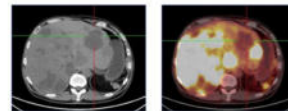
hist-pat: **przerzut nowotworu neuroendokrynnego do wątroby (NET G1, Ki-67 2%).**

08.2017 68 Ga DOTA-TATE PET/CT:

Ogniska patologicznego wychwyty radioznacznika:

- W topografii ogona i dystalnej części trzonu trzustki,
- W wątrobie (liczne ogniska),
- W węzłach chłonnych okotaoortalnych,
- W trzonie kości ramiennej,
- W trzonach kręgów Th10 i Th11,
- W talerzu lewej kości biodrowej.

Ubytki ekspresji receptorowej w obu płatach wątroby.



10.2017 18F FDG PET/CT – ogniska wzmożonego gromadzenia FDG:

- Pojedyncze aktywne metabolicznie ognisko w wątrobie,
- Mierne gromadzenie FDG w guzie trzustki oraz w węzle chłonnym okotaoortalnym.



20.09.2017r. Wielospecjalistyczne Konsylium Nowotworów Neuroendokrynnych Tumor Board:

- Dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego.
- Włączenie leczenia długodziałającym analogiem somatostatynny.

02.10.2017r. podano po raz pierwszy 1 amp. Somatuline Autogel 120 mg s.c. bez powikłań



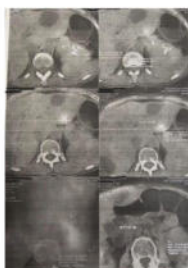
30.10.2017r.



17.05.2018 TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem – progresja wielkości zmiany ogniskowej ogona trzustki z cechami naciekania naczyń śledzionowych, około 20 litych zmian o charakterze metastatycznym w wątrobie (brak porównania do badań poprzednich), stabilny obraz węzłów chłonnych zaotrzewnowych, podejrzenie przerzutów do kości.

31.07.2018 68Ga DOTA-TATE PET/CT – liczne ogniska patologicznego wychwyty radioznacznika: w dystalnej części trzonu i ogona, w licznych zmianach ogniskowych wątroby, w węzłach chłonnych okotaoortalnych oraz w kościach. **Progresja choroby.**

11.07.2018 18F FDG PET/CT: aktywny metabolicznie proces rozrostowy w wątrobie i trzustce. W porównaniu do badania z dn. 24.10.2017 obraz stabilny.



Leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT):

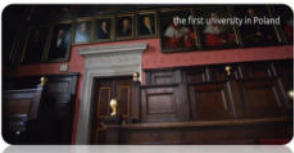
31.10.2018 podano dożylnie 50+50 mCi 90Y+177Lu-DOTA-TATE
06.02.2019 podano dożylnie 50+50 mCi 90Y+177Lu-DOTA-TATE
17.04.2019 podano dożylnie 50+50 mCi 90Y+177Lu-DOTA-TATE
19.07.2019 podano dożylnie 200 mCi 177Lu-DOTA-TATE

Do 04.2021r. Czas wolny od progresji choroby.



Propozycje międzynarodowych Towarzystw Naukowych dotyczące nowelizacji zaleceń postępowania w chorobach tarczycy w ciąży

Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydeczyk



Propozycje międzynarodowych Towarzystw Naukowych dotyczące nowelizacji zaleceń postępowania w chorobach tarczycy w ciąży

A. Hubalewska-Dydeczyk
Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Zaburzenia funkcji tarczycy w ciąży: Wiodące badania prowadzone na świecie

- Główne cele obecnych badań: leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunizacyjne choroby tarczycy, zaburzenia płodności, zapewnienie optymalnego rozwoju neurokognitywnego potomstwa i ograniczenie niekorzystnych wyników położniczych

Wiele danych klinicznych opiera się na wynikach dobrze skonstruowanych rejestrów *

➔ **Współpraca międzynarodowa**

➔ **Badania prospektywne**

➔ **Badania kohort noworodków w celu określenia związku między funkcją tarczycy matki i autoimmunizacją z niekorzystnymi wynikami ciąży i dziecka**

*Generation R Study, the Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy (SELMA) and coming from excellent work of the International Consortium for cohort studies on pregnancy and childbirth (Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), the Consortium on Thyroid and Pregnancy (an international collaboration of prospective birth cohorts aiming to investigate the association of maternal thyroid function and autoimmunity with adverse pregnancy and child outcomes established by Dr. Tim Korevaar and Prof. Robin Peeters with the aim of creating an official platform that promotes collaboration among cohorts and researchers), and many more...

Złożoność związku między czynnością tarczycy matki a rozwojem płodu



Association of maternal thyroid function with birth weight: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Authors: [list of authors]

Association of maternal thyroid function with birth weight: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Association of maternal thyroid function with birth weight: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Small for Gestational Age

OR (95% CI)

Euthyroid (reference group)

Subclinical Hypothyroidism

Subclinical Hyperthyroidism

Overt Hyperthyroidism

Isolated Hypothyroidism

Birth Weight (gr)

Lower Risk

Higher Risk

Lower BW

Higher BW

Matczyna subkliniczna HT → większe ryzyko SGA i mniejsza waga urodzeniowa

Izolowana hipot4 → niższe ryzyko SGA i większa waga urodzeniowa

Powyższe wyniki powinny skłonić nas do starannego rozważenia potencjalnych zagrożeń i korzyści wynikających z naszych interwencji terapeutycznych w czasie ciąży

Zawsze powinniśmy pamiętać, jak złożony jest związek między funkcją tarczycy matki a rozwojem płodu

Najczęstsze zaburzenia czynności tarczycy w ciąży

Condition	Definition by thyroid function testing		Reported prevalence in pregnancies
	TSH concentration	FT4 concentration	
Overt hypothyroidism (OH)	Increased	Decreased	0.2–1% (including undiagnosed, partially treated and adequately treated hypothyroidism)
Subclinical hypothyroidism (SCH)	Increased	Normal	2.2–10%
Isolated hypothyroxinaemia (IH)	Normal	Decreased	1.3–8%
Thyrotoxicosis (including gestational transient thyrotoxicosis)	Decreased	Increased	1–5%
Overt hyperthyroidism (Graves' disease and toxic nodular hyperthyroidism)	Decreased	Increased	0.05–1.3%
Subclinical hyperthyroidism	Decreased	Normal	1.5–2.0%

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline (New)

Testy czynności tarczycy w ciąży

Tabela 1. Przedział wartości referencyjnych dla stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (FT3), wolnej tyroksyny (FT4) w poszczególnych trymestrach ciąży w populacji polskiej [8]

Trymestr*	I	II	III
TSH [mIU/l]	0,009–3,18	0,05–3,44	0,11–3,53
FT3 [pmol/l]	3,63–6,55	3,29–5,45	3,1–5,37
FT4 [pmol/l]	11,99–21,89	10,46–16,67	8,96–17,23

*Dla metody elektrochemiluminescencyjnej

1.2. Rekomenduje się odnoszenie wyników oznaczeń laboratoryjnych TSH i wolnych HT do stosownych wartości referencyjnych specyficznych dla poszczególnych trymestrów ciąży ustanowionych na podstawie badań w polskiej populacji i dla danego laboratorium.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (I; ●●●●)

1.4. Przy ocenie funkcji tarczycy i interpretacji wyników rekomenduje się uwzględnienie wpływu stosowanych leków, zwłaszcza w przypadku pacjentek korzystających z metod wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2021

Badania przesiewowe - rekomendacje

2.1. Tyreotropina (TSH)

2.1.1. Zaleca się rutynowe oznaczanie TSH u kobiet planujących ciążę.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (I; ●●●○)

2.1.1.1. Rekomenduje się ocenę funkcji tarczycy u planujących ciążę kobiet z grup ryzyka niedoczynności tarczycy (obecność przeciwciał przeciwgruczynowych, stan po tyroidektomii, stan po leczeniu radiojodem), zarówno leczonych, i tyrotoxicznych przed ciążą, jak i niewymagających leczenia. Badania należy wykonać także u kobiet z niepowodzeniami prokreacyjnymi (zaburzenia płodności, powstające się poronienia samowolne), także przed planowanym przysięgnięciem do technik wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

2.1.2. Rekomenduje się kontrolę TSH przed koncepcją podczas stosowania u kobiet leków mających wpływ na stężenia HT, między innymi w leczeniu niepłodności za pomocą technik wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów (I; ●●●○)

2.1.3. Rekomenduje się rutynowe oznaczanie TSH u kobiet w 4–5. tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza).

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

2.2. FT3, FT4

2.2.1. Nie rekomenduje się przesiewowego oznaczania wolnych HT.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

2.3. Przeciwciała przeciwgruczynowe

2.3.1. Aktualnie nie zaleca się przesiewowego oznaczania stężenia przeciwciał przeciwgruczynowych. Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

2.3.2. Zaleca się oznaczanie stężenia przeciwciał przeciwgruczynowych (ATPO, a jeżeli jest niewykonalne – ATG) u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę w następujących przypadkach:

- ze współwystępującymi chorobami autoimmunizacyjnymi, przede wszystkim cukrzycą typu 1;
- z dodatkowym wywiadem w kierunku chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie;
- w przypadku stężenia TSH > 2,5 mIU/l;
- z wynikiem badania ultrasonograficznego (USG) tarczycy sugerującym autoimmunizacyjną chorobę tarczycy (AITD, autoimmune thyroid disorder);
- z przebiegiem poporodowym zapaleniem tarczycy;
- z zaburzeniami płodności;
- z dodatkowym wywiadem w kierunku poronień i porodów przedwczesnych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)

Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2021

Propozycje międzynarodowych Towarzystw Naukowych dotyczące nowelizacji zaleceń postępowania w chorobach tarczycy w ciąży

Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Profilaktyka jodowa w ciąży

- 3.1. Rekomendacja: podstawową metodą zapewniającą odpowiednie spożycie jodu w ciąży oraz podczas laktacji jest uniwersalne jodowanie soli spożywczej. **Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (I; ●●●●)**

3.2. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety w ciąży lub podczas laktacji powinno wynosić 250 µg/dobę. W polskiej populacji kobiet ciężarnych spożycie takie można zapewnić, stosując suplementy diety zawierające 150–200 µg jodu. **Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)**

3.3. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety ciężarną nie powinno przekraczać 500 µg/dobę. **Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)**

3.4. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety w wieku rozrodczym powinno wynosić 150 µg/dobę (pochodzącego z diety i suplementów); w przypadku stosowania przez kobietę planującą ciążę diet restrykcyjnych (np. dieta wegańska) cała dzienna dawka jodu 150 µg powinna być podawana w formie suplementów. **Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)**

3.5. Rekomendacja: Konieczne jest regularne monitorowanie skuteczności programów profilaktyki jodowej w grupie kobiet ciężarnych na poziomie populacyjnym. **Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)**

3.6. Rekomendacja: Przeciwwskazana jest ocena zapotrzebowania na jod u poszczególnych kobiet ciężarnych. **Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (I; ●●●○)**

Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2021

Strategie leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby MGB w okresie przedkonceptyjnym i w ciąży

Okres ciąży	Strategia postępowania
Przed koncepcją	Zalecane leczenie radykalne
	Przy utrzymaniu leczenia tiomidami: • leczenie tiamazolem: rozważ zamianę na PTU w stosunku 1:20 • leczenie PTU: kontynuuj PTU
Pierwszy trymestr (do 16. tc.)	Rozważ odstawienie leków przeciwtarczycowych (monitoruj funkcję tarczycy co 2 tygodnie)
	Przy utrzymaniu leczenia: • leczenie tiamazolem: zmień na PTU • leczenie PTU: kontynuuj PTU
Po I trymestrze ciąży	Leczenie PTU: zmień na tiamazol lub kontynuuj PTU
	Leczenie tiamazolem: kontynuuj tiamazol
	W przypadku remisji: podejmij próbę odstawienia leków przeciwtarczycowych
	PTU — propylotiouracyl

Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2021

Przebiegiowa tyreotoksykoza ciążowa

Ok. 70% przypadków tyreotoksykozy zdiagnozowanej w I-tym trymestrze związana z tyreotropowymi właściwościami hCG

- Większość nie wymaga interwencji terapeutycznej
- Leczenie objawowe (w razie potrzeby)
- Zalecane unikanie ATD

Tabela 2. Różnicowanie pomiędzy chorobą Gravesa i Basedowa a tyreotoksykacją ciążową (za [54])

Choroba Gravesa i Basedowa	Tyreotoksykoza ciążowa
Podwyższone stężenie TRAb	Prawidłowe stężenie TRAb
Wysoka wartość stosunku stężeń T3/T4	Niska wartość stosunku stężeń T3/T4
Objawy oczne i/lub wole	Niepoważne objawy ciążowe lub ciąża młoda
Obecność objawów tyreotoksykozy w okresie poprzedzającym ciążę	Nieobecność objawów tyreotoksykozy przed ciążę
Wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunizacyjnych	Ujemny wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunizacyjnych
Nieprzewidywalny przebieg	Tyreotoksykoza zwykle samoograniczająca

Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 2021

Treatment strategy

- In women with overt hypothyroidism (OH) and severe subclinical hypothyroidism (SCH; TSH >10 mU/L), titration of LT4 to achieve a preconception target TSH ≤2.5 mU/L is recommended. (Grade B)
- Women on LT4 therapy should be counselled to empirically increase their dose of LT4 by approximately 25–30% in the event of a positive pregnancy test. (Grade A)
- In women with overt hypothyroidism and severe SCH (TSH >10 mU/L), newly diagnosed at any time in pregnancy, commence LT4 treatment as soon as possible at a suggested dose of 1.6 micrograms per kg per day with repeat thyroid function tests in 4 weeks. (Grade B)
- In women with subclinical hypothyroidism (TSH between the upper limit of the reference range and 10 mU/L accompanied by normal fT4), newly diagnosed at any time in pregnancy, LT4 should be considered, at a suggested dose of 1.0–1.2 micrograms per kg per day. Otherwise perform thyroid function tests at 4–6 week intervals up to 20 weeks' gestation and at 28 weeks' gestation to check for development of OH or severe SCH, which would warrant treatment. (Grade B)

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline (New)

Treatment strategy

- For all pregnant women treated with LT4, TSH and fT4 concentrations should be checked every 4–6 weeks until 20 weeks of gestation then once again at 28 weeks of gestation. (Grade A) → aim to keep the TSH below 2.5 mU/L while keeping the fT4 within the normal trimester-specific reference range. (Grade C)
- Routine testing for thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) in euthyroid women is not recommended in pregnancy. (Grade B)
- If a woman is already known to be positive for TPOAb but euthyroid, they should be offered thyroid function test measurements in the first trimester (preferably at first contact with a healthcare professional, including primary care booking) and at 20 weeks of pregnancy to detect development of hypothyroidism. (Grade C)
- Levothyroxine treatment is not recommended for women with TPOAb in the absence of thyroid dysfunction during pregnancy. (Grade A)

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline (New)

Podsumowanie

- ☞ Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków przeciwtarczycowych między 6 a 10 tygodniem ciąży.
- ☞ Istnieje konsensus, że interwencja LT4 jest uzasadniona w przypadku jawnej HT w ciąży i najprawdopodobniej uzasadniona w przypadku ciężkiej SCH z TSH powyżej 10 µIU/ml, chociaż trudno jest argumentować przeciwko stosowaniu LT4 przy stężeniach TSH powyżej górnej granicy wartości referencyjnej specyficznej dla trymestru ciąży i poniżej 10 µIU/ml.
- ☞ Nowe badania sugerują, że rozsądnym podejściem może być miareczkowanie dawek LT4 w celu utrzymania optymalnego zakresu stężeń hormonów tarczycy.

Ostre i podostre zapalenie tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Roman Junik



Ostre i podostre zapalenia tarczycy

Roman Junik

Katedra Endokrynologii i Diabetologii

Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy

Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ostre zapalenia tarczycy

- bakteryjne (ropne) ostre zapalenie tarczycy
- inne (niebakteryjne) ostre zapalenia tarczycy:

✓ ostre popromienne

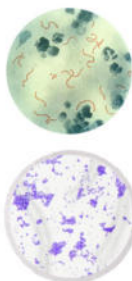


✓ ostre polekowe



Bakteryjne ostre zapalenie tarczycy (1)

- **NIEZWYKLE RZADKA** choroba zapalna tarczycy o charakterze infekcyjnym
- najczęściej u dzieci i osób młodych, u których występuje przetoka zacyłka gruszkowatego
- do zakażenia dochodzi drogą krwipochodną lub wskutek przejścia zakażenia z sąsiednich tkanek
- etiologia: głównie paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*) i gronkowce (*Staphylococcus aureus*), w zapaleniach nawracających bakterie beztlenowe



Bakteryjne ostre zapalenie tarczycy (2)

- objawy:
 - ✓ bolesny obrzęk tarczycy (bez cech migracji bólu)
 - ✓ gorączka z dreszczami
 - ✓ rozwijający się ropień (głównie po lewej stronie tarczycy) z bolesnością oraz powiększeniem węzłów chłonnych
 - ✓ zwiększone ucieplenie i zaczerwienienie skóry
- w badaniach laboratoryjnych:
 - ✓ umiarkowanie przyspieszone OB.
 - ✓ leukocytoza (z przesunięciem wzoru osetkowego w lewo)
 - ✓ na ogół zachowana funkcja tarczycy
- w obrazie USG: zmniejszona i niejednorodna echogeniczność zmiany o charakterze ropnia



Bakteryjne ostre zapalenie tarczycy (3)

- leczenie:
 - ✓ antybiotykoterapia i.v. w warunkach szpitalnych
 - piperacylina z tazobaktamem oraz cefazolina / wankomycyna
 - przy podejrzeniu zakażenia beztlenowcami – klindamycyna
 - ✓ drenaż chirurgiczny ropnia lub operacyjne wycięcie zajętego procesem zapalnym gruczołu
- po opanowaniu stanu zapalnego, wskazana diagnostyka w kierunku przetoki zacyłka gruszkowatego i przetrwałego przewodu tarczowo-językowego
 - ✓ w razie ich stwierdzenia = leczenie chirurgiczne!



Popromienne ostre zapalenie tarczycy (1)

- następstwo uszkodzenia tarczycy przez energię jonizującą pochodzenia zewnętrznego (brachyterapia głowy i szyi) lub wewnętrznego (leczenie ¹³¹I)
- objawy rozwijają się zwykle do 10 dni od przebytej terapii ¹³¹I i w ciągu kilku tygodni po napromieniowaniu zewnętrznym:
 - bolesne obrzmienie tarczycy z promieniowaniem bólu do szyi, żuchwy i potylicy
 - niewielka gorączka
 - łagodna tyreotoksykoza, rzadko umiarkowana / ciężka
 - mogą być obecne: duszność, dysfagia



Ostre i podostre zapalenie tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Roman Junik

Popromienne ostre zapalenie tarczycy (2)

- rozpoznanie na podstawie powiązaniu objawów z przebytym leczeniem
- **leczenie zazwyczaj nie jest konieczne (obserwacja)**, ale czasem:
 - ✓ do opanowania objawów umiarkowanej tyreotoksykozy: **β -adrenolityki**
 - ✓ w przypadku znacznego nasilenia tyreotoksykozy lub objawów związanych z obrzmieniem tarczycy: **prednizon** 30-60mg/d przez kilka tygodni
- po okresie ostrych objawów, proces zapalny może przejść w fazę przewlekłą



Polekowe zapalenia tarczycy

Objawy ostrego zapalenia tarczycy mogą wywołać niektóre leki, m.in.:

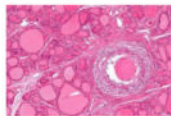
- ✓ **interferon α** – aktualnie stosowany rzadko (kiedyś częściej przy przewlekłym WZW typu B lub C)
- ✓ **sole litu i bromu** – stosowane w psychiatrii
- ✓ **amiodaron** – stosowany powszechnie w kardiologii i medycynie ratunkowej



Podostre zapalenia tarczycy

- **podostre ziarniniakowe zapalenie tarczycy**

– inaczej: **choroba de Quervaina**



- **podostre limfocytowe zapalenie tarczycy**

– inaczej: **poporodowe zapalenie tarczycy**

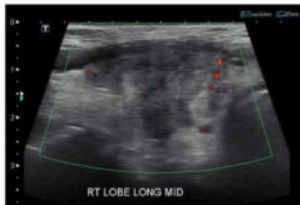


Choroba de Quervaina (1)

- choroba zapalna tarczycy o etiologii najprawdopodobniej wirusowej
- choroba 4-fazowa:
 - I faza: destrukcja mięszu z bólem (promieniującym do uszu, kątą żuchwy, górnej części klatki piersiowej) i gorączką, nadczynnością tarczycy, niską jodochwytnością
 - II faza: eutyreoza z niską jodochwytnością
 - III faza (nie zawsze!): niedoczynność tarczycy z wysoką jodochwytnością (rzadko utrwalająca się)
 - IV faza: eutyreoza z prawidłową jodochwytnością
- choroba może nawracać (w ok. 12% przypadków)



Choroba de Quervaina (2)



- w badaniach laboratoryjnych:
 - ✓ podwyższone CRP
 - ✓ znacznie przyspieszony OB (2/3-cyfrowy)
 - ✓ TSH, ft_3 i ft_4 adekwatne do fazy choroby
 - ✓ mogą występować przeciwciała (częściej antyTG niż antyTPO) ale nie mają znaczenia diagnostycznego
- w USG tarczycy:
 - ✓ rozlana lub ogniskowa hipoechogeniczność tarczycy
 - ✓ niskie przepływy śródmiąższowe (charakterystyczne dla deQ!)

Choroba de Quervaina (3)

Kryteria rozpoznania

- ✓ główne - muszą być spełnione wszystkie:
 - istotny wzrost OB ($>50\text{mm/h}$) lub CRP
 - typowy obraz USG tarczycy
- ✓ dodatkowe – musi być spełnione ≥ 1 :
 - bolesne powiększenie tarczycy
 - cechy nadczynności tarczycy
 - niska jodochwytność (w I/II fazie choroby)
 - potwierdzenie cytologiczne



Leczenie

- ✓ w fazie nadczynności: leczenie objawowe (propranolol, p/gorączkowe, p/bólowe) + GKS
- ✓ w fazie niedoczynności: LT_4 przez 3-6 miesięcy

Leczenie niedoczynności przysadki z uwzględnieniem kobiet ciężarnych

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

31. Kurs Kształcenia Ustawicznego
z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
Toruń, 5-7 grudnia 2024 r.

Leczenie niedoczynności przysadki z uwzględnieniem kobiet ciężarnych

Małgorzata Karbownik-Lewińska

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

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI wpływ na płodność

Główne formy niedoczynności przysadki u kobiet w wieku prokreacyjnym:

- niedoczynność przysadki, która rozpoczęła się w dzieciństwie przed pokwitaniem (*childhood-onset hypopituitarism*)
- niedoczynność przysadki o początku w okresie życia dorosłego (*adult-onset hypopituitarism*).

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Pacjentki z niedoczynnością przysadki planujące ciążę powinny mieć dodatkowo wykonane badania hormonalne w celu:

- 1) zoptymalizowania dotychczas stosowanych hormonalnych terapii zastępczych,
- 2) wykrycia kolejnych niedoczynności tropowych, które nie zostały wcześniej zdiagnozowane, albo dołączyły się w późniejszym okresie życia.

Fleseriu et al., Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3888-3921
Vila & Fleseriu. Fertility and pregnancy in women with hypopituitarism: a systematic literature review. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):dgz112.

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI wpływ na płodność

Zaburzenia płodności u kobiet z niedoczynnością przysadki są efektem zaburzeń w funkcjonowaniu głównie osi podwzgórze-przysadka-gonady, ale także innych osi tropowych, czy też zmian w morfologii układu rozrodczego.

Stopień zaburzeń płodności zależy od momentu zachorowania na niedoczynność przysadki.

Zaburzenia płodności występują mimo stosowania hormonalnych terapii zastępczych i ART.

Chen et al., Fertility issues in hypopituitarism. Rev Endocr Metab Disord 2024 Jun;25(3):467-477

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Rozpoczęcie starań o ciążę powinno być poprzedzone zoptymalizowaniem hormonalnych terapii zastępczych w zakresie upośledzonych czynności tropowych.

Vila & Fleseriu. Fertility and pregnancy in women with hypopituitarism: a systematic literature review. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):dgz112.
Chen et al., Fertility issues in hypopituitarism. Rev Endocr Metab Disord 2024 Jun;25(3):467-477

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

W momencie rozpoczęcia starań o ciążę wszystkie terapie zastępcze muszą być zoptymalizowane przez okres nie krótszy niż 3 miesiące.

Ponieważ czynność osi tropowych ulega pewnym zmianom w okresie ciąży u zdrowych kobiet, hormonalne terapie zastępcze muszą ulec zmodyfikowaniu po uzyskaniu koncepcji w taki sposób, aby odwzorować zmiany fizjologiczne występujące w ciąży.

Chen et al., Fertility issues in hypopituitarism. Rev Endocr Metab Disord 2024 Jun;25(3):467-477
Vila & Fleseriu. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):dgz112

Leczenie niedoczynności przysadki z uwzględnieniem kobiet ciężarnych

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

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Leczenie substytucyjne niedoczynności przysadki u ciężarnej należy wdrażać/modyfikować w następującej kolejności:

1. glikokortykosteroidy (hydrokortyzon)
2. hormony tarczycy (L-tyroksyna)
3. ~~hormony płciowe~~
4. rhGH

Fleseriu et al., J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3888-3921

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (NKN)

Hydrokortyzon

preferowany glikokortykosteroid w ciąży
degradowany przez łożyskową dehydrogenazę
11 β -hydroksysteroidową typu 2.

Hydrokortyzon należy stosować w sposób
odzworowujący rytm dobowy
wydzielania hormonów osi przysadka-kora nadnerczy

Fleseriu et al., J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3888-3921

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

W okresie okołoporodowym należy
stosować dawki hydrokortyzonu takie,
jak w przypadku dużego zabiegu
operacyjnego, tzn. **200-300 mg/dobę**.

Fleseriu et al., J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3888-3921
Bornstein et al., J Clin Endocrinol Metab 2016;101:364-89

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Wtórna niedoczynność tarczycy

W leczeniu niedoczynności tarczycy
w ciąży rekomenduje się podawanie doustnie
L-tyroksyny.

Innych preparatów tarczycowych, takich jak
T3 lub suszona tarczyca,
nie wolno stosować u kobiet w ciąży.

Alexander et al., Thyroid 2017;27:315-389
Hubalewska-Dydejczyk et al., Endokrynol Pol 2021;72:425-488

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI leczenie

Niedobór wazopresyny – moczówka prosta (DI)

W leczeniu DI w ciąży stosuje się
desmopresynę (DDAVP).

U pacjentek leczonych desmopresyną przed ciążą
należy kontynuować leczenie po uzyskaniu ciąży,
stosując te same dawki lub – w związku z degradacją
wazopresyny – zwiększone dawki leku.

U niektórych pacjentek z ciążową DI może również
istnieć potrzeba stosowania niedużych dawek DDAVP.

Fleseriu et al., J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3888-3921

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI hipoprolaktynemia

Rekombinowana ludzka prolaktyna

została zastosowana w badaniach naukowych

- u kilku zdrowych kobiet w okresie przedmenopauzalnym
- u kobiet w okresie poporodowym z wrodzonym lub nabytym niedoborem prolaktyny

↓
↑ prolaktyna, mlekoktok

Shimon. Prolactin deficiency in the context of other pituitary hormone abnormalities : Special issue: hypoprolactinemia: a neglected endocrine disorder. Rev Endocr Metab Disord. 2024 Oct 2. doi: 10.1007/s11154-024-09902-z.

Indywidualizacja postępowania w walce z nowotworem: Historia Pacjenta z NET trzustki – od diagnozy do sukcesu terapii

Dr n. med. Maciej Kołodziej



Indywidualizacja postępowania w walce z nowotworem. Historia Pacjenta z NET trzustki – od diagnozy do sukcesu terapii.

dr n. med. Maciej Kołodziej

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński



31

KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO
Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII
I CHOROBY METABOLICZNYCH

TORUŃ, 5-7 grudnia 2024 roku



Oświadczenie o odpowiedzialności:

Zgodnie z Kodeksem Etyki Lekarskiej wykładowca oświadcza, że niniejszy wykład powstał dzięki wsparciu firmy farmaceutycznej Novartis Poland Sp. z o.o.

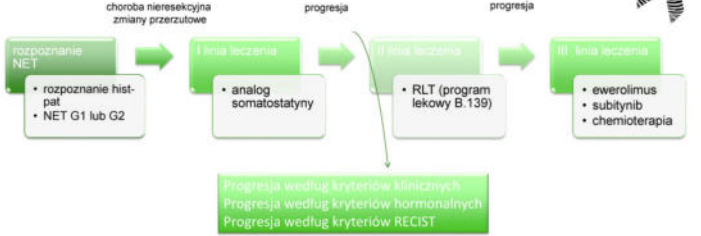
Ponadto, wykładowca oświadcza, że treść wykładu prezentuje jego niezależne poglądy.



Toruń | 5-7.12.2024 r.



Proces leczenia



choroba nieresekcyjna zmiany przerzutowe

progresja

progresja

I linia leczenia

- rozpoznanie histopat
- NET G1 lub G2

II linia leczenia

- analog somatostatyny

III linia leczenia

- RLT (program lekowy B.139)

Progresja według kryteriów klinicznych

Progresja według kryteriów hormonalnych

Progresja według kryteriów RECIST



Toruń | 5-7.12.2024 r.



oczekiwania (zalecenia)



oczekiwania (zalecenia)



rzeczywistość



Toruń | 5-7.12.2024 r.



Pacjenci



Stanisław 66 lat

Bartosz 40 lat

Marek 58 lat



Toruń | 5-7.12.2024 r.



Stanisław 66 lat

2019

Dolegliwości bólowe brzucha, nasilające się po obfitych posiłkach

Utrata masy ciała (około 7 kg przez pół roku)

Nadciśnienie tętnicze, stabilna choroba wieńcowa

Nikotynizm

W USG brzucha

- zmiana ogniskowa w trzonie trzustki śr. 20mm
- zmiany ogniskowe w wątrobie śr. 12 – 57mm

Podejrzenie raka trzustki

W EUS rozpoznanie – nowotwór neuroendokrynnny NET G2 Ki67 – 6%



Toruń | 5-7.12.2024 r.

24

Indywidualizacja postępowania w walce z nowotworem: Historia Pacjenta z NET trzustki – od diagnozy do sukcesu terapii

Dr n. med. Maciej Kołodziej



Dr Maria Komisarz-Calik



Czy AI rozpoznaje pacjentów z akromegalią?

severe

moderate

mild

Schneider HJ et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2011

**MPH, wzrost pacjenta -
predyktory przebiegu
akromegalii/agresywności**

	Young (≤ 40 years) (n=30)	Middle-aged (41-59 years) (n=40)	Elderly (≥ 60 years) (n=34)	P
Baseline GH, $\mu\text{U/L}$	44.7 (24.1, 70)	28.2 (17.3, 65.6)	18.9 (12.1, 33.4)	0.04*
Baseline IGF-1 level, ng/mL	707 (756; 1068)	762.5 (802; 885)	617 (483; 765)	0.003*
BMI, kg/m^2	26.4 (23.6; 28.1)	25.4 (24.8; 30.2)	30.1 (26.8; 31.3)	0.007*
Diagnostic delay, years	4 (1.6; 7)	6.5 (4.1; 10)	7 (6.1; 10)	0.04*
Remission after 1 surgery, %	50	37.5	60.1	0.68
Hypertension, %	8.8	65.8	80	<0.001*
DH2, %	0	15.8	20	0.03
Glucose intolerance, %	14.7	23.7	54.2	0.003
Hypocholeraemia, %	17.7	23.7	28	0.6

Tall stature and gigantism in adult patients with acromegaly

Pacjenci z **gigantyzmem i tall stature** – prawdopodobnie **bardziej agresywny przebieg choroby i wcześniejsze wystąpienie objawów klinicznych**.

Nowości w raku anaplastycznym tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska



Nowości w raku anaplastycznym tarczycy

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

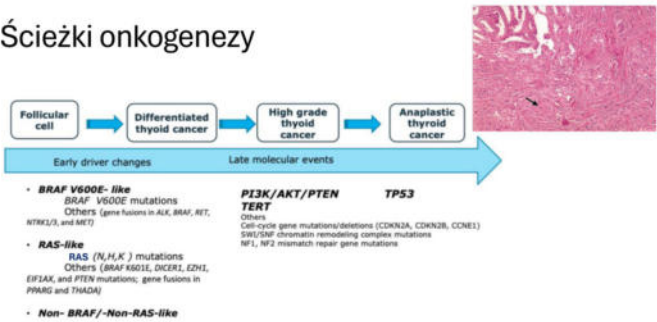
Objawy kliniczne

Szybko powiększający się bolesny guz na szyi (dni, tygodnie)
objawy ogólne- 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%

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
IVA-5,9%-15,8m IVB-55,7%-6,1m IVC-38,3%-2,8m
- 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
- Niekorzystne czynniki prognostyczne: starszy wiek, przerzuty odległe, naciek pozatarczycowy, leukocytoza>10 tys

Ścieżki onkogenezy



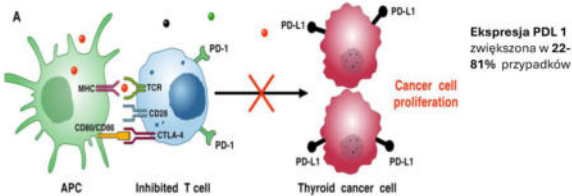
Califano I, et al. Advances in the management of anaplastic thyroid carcinoma: transforming a life-threatening condition into a potentially treatable disease. Rev Endocr Metab Disord. 2023

Cele terapii molekularnej w raku anaplastycznym



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

Rola supresji układu immunologicznego w raku anaplastycznym

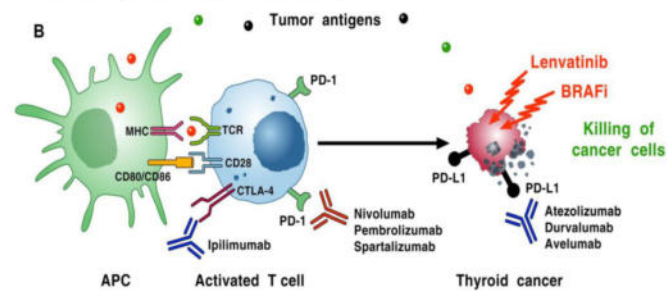


Varricchi, G. et al. The Immune Landscape of Thyroid Cancer in the Context of Immune Checkpoint Inhibition. Int. J. Mol. Sci. 2019

Nowości w raku anaplastycznym tarczycy

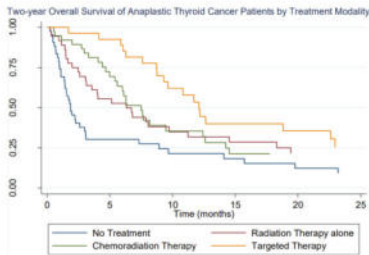
Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska

Cele immunologiczne terapii molekularnej

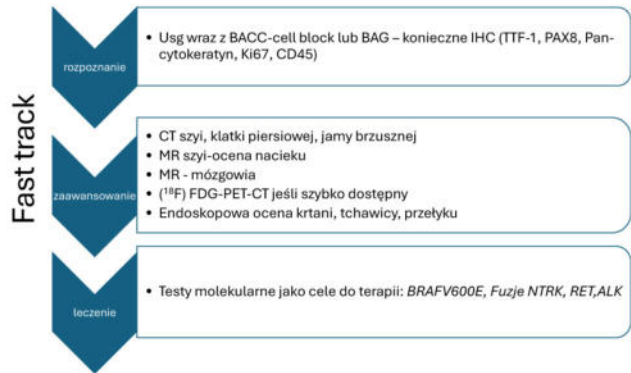


Varricchi, G. et al. The Immune Landscape of Thyroid Cancer in the Context of Immune Checkpoint Inhibition. *Int. J. Mol. Sci.* 2019

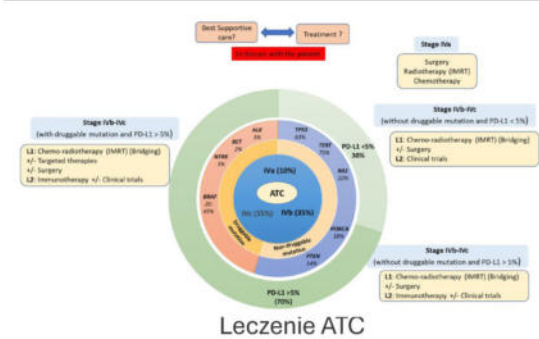
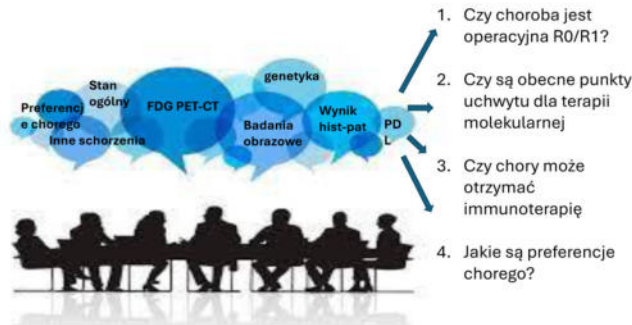
Zmiany OS u152 chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy zależnie od metody leczenia



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.



Konsylium Nowotworów Endokrynnych :



Jannin, A. et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers* 2022, 14, 1061

Wnioski

- 1

Okolo 100 chorych rocznie w Polsce zachoruje na raka anaplastycznego i potrzebuje leczenia
- 2

Terapia celowana molekularnie jest atrakcyjną opcją terapeutyczną dla chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy
- 3

Wybór leków i właściwa ich sekwencja jest przedmiotem toczących się badań klinicznych, na których wyniki należy poczekać

Niska dostępność energii a zaburzenia hormonalne u sportowców

Dr n. med. Jarosław Krzywański



Niska dostępność energii a zaburzenia hormonalne u sportowców

dr n. med. Jarosław Krzywański
Centralny Ośrodek Medycyny Sportowej
Polski Związek Lekkiej Atletyki

Dostępność energii (EA, energy availability)

Energia niezbędna do utrzymania **prawidłowych procesów fizjologicznych organizmu**, pozostająca po odjęciu od całkowitej energii przyjętej z pożywieniem, kosztu energetycznego wysiłku fizycznego, skorygowana o indywidualną wartość beztłuszczowej masy ciała.

EA = Spożycie energii – wydatek energetyczny wysiłku

EA (kcal/kg FFM/dzień) = (EI (kcal/dzień) – EEE (kcal/dzień))

Optymalna EA ~ 45 kcal/kg FFM/d

Suboptymalna = 30 - 45 kcal/kg FFM/d

Niska (LEA) ≤ 30 kcal/kg FFM/d



Względny Niedobór Energii w Sporcie

RED-s - RELATIVE ENERGY DEFICIENCY IN SPORT

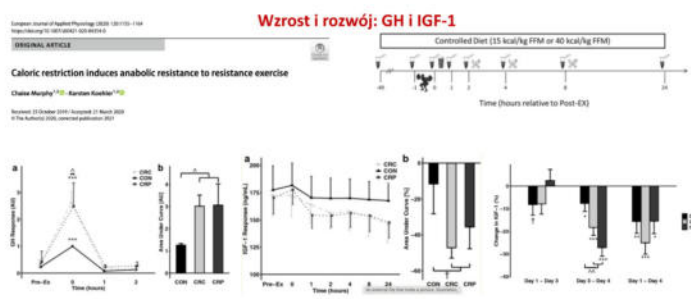
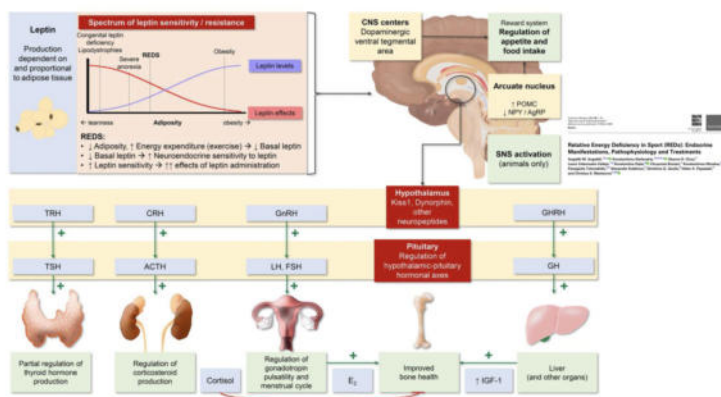
RED-s to zespół zaburzeń fizjologicznych i/lub psychologicznych występujących u zawodników obu płci (obejmujących m.in. obniżenie metabolizmu energetycznego, funkcji rozrodczych, funkcji układu mięśniowo-szkieletowego, krążenia, krwiotwórczego, odporności, syntezy glikogenu), **spowodowanych niską dostępnością energii**, które pojedynczo i synergistycznie mogą prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia i wyników sportowych zawodnika.

Patogeneza

niewystarczające spożycie energii wraz dietą

wysoki wydatek energetyczny indukowany wysiłkiem fizycznym

- intencjonalne (zaburzenia odżywiania) lub nieświadome (supresja apetytu) ograniczenie spożycia energii (LEA, low energy availability) ➡ REDs,
- REDs ➡ objawy kliniczne, kontuzje i obniżenie wyników/formy sportowej.



LEA (2K, 5M, 3 dni): redukcja powysiłkowego IGF-1 20-30%, wysiłkowe GH ~ 2.5 x większe (LEA powoduje supresję wątrobowej syntezy IGF-1)

Dr n. med. Jarosław Krzywkański



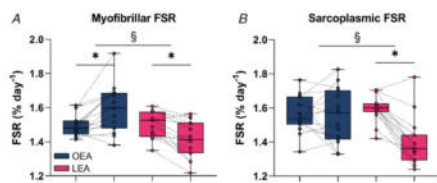
COWS
 Center for
 Open-World
 Systems

Making sense
 of the system

© 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Internal Medicine* 255: 399–406

Low energy availability reduces myofibrillar and sarcoplasmic muscle protein synthesis in trained females

Mikkil Oxfeldt¹, Stuart M. Phillips², Ole Emil Andersen^{3,4}, Frank Ted Johansen¹,
Maj Bangshaab^{3,4}, Jeyanthini Risikesan⁵, James McKendry², Anna Katarina Melin⁶
and Mette Hansen¹



30 miesięczujących kobiet
10 dni: 25kcal/kg FFM/d
Muscle Protein Synthesis Rate
(FSR fractional synthesis rate)

LEA zmniejsza biosyntezę białek mięśniowych

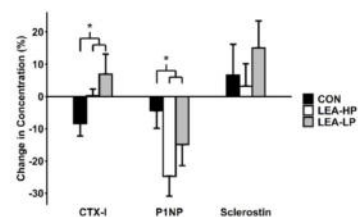
 nutrients

Low Energy Availability with and without a High-Protein Diet Suppresses Bone Formation and Increases Bone Resorption in Men: A Randomized Controlled Pilot Study

Chaine Murphy^{1,2}, Laura D. Blak¹ and Kirsten Kuchler^{1,2}

7M: 5 dni LEA (15 kcal /kg FFM)

- Nasiloną resorpcję kości ↑CTX-I (C-końcowy telopeptyd kolagenu I)
- Upośledzone kościotworzenie: ↓P1NP (propeptyd prokolagenu typu I)


MASSEY

Review > Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2019 Nov 1;29(5):671-681
doi: 10.1177/1555006719850006

Hepcidin as a Prospective Individualized Biomarker for Individuals at Risk of Low Energy Availability

Claire E. Rutherford¹, Katherine E. Black², Wensley J. O'Brien³

Hepcidin, a marker of iron metabolism, and possibly low energy availability in male and females?

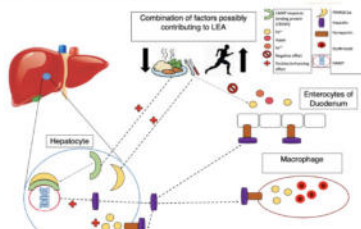
Caire Sadanahang¹, Katherine Black², Wendy J. O'Brien¹

Figure 1: Alterations in hepcidin activity and iron metabolism with low energy availability.

	Energy Availability	Basal Hepcidin
Military research [5]	Low energy availability	ELEVATED
Anorexic patients [6]	Extremely low energy availability	ELEVATED
Nutritionally rehabilitated anorexic patients [6]	Restoration of energy availability	REDUCED Basal levels equivalent to non-anorexic controls

2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs)

Shirley Mounsey,^{1,2} Kathryn E. Ackerman,¹ David W. Bailey,⁴
Louise M. Burke,¹ Naama Constantini,¹ Anthony C. Hackley,⁴
Ma-Ming Hsueh,^{1,2} Anne Mehn,¹ Anne Marie Pergande,^{1,2}
Jens Collingford,^{1,2} Anne-Katrin Lindner-Rogers,^{1,2}
Monika Klingauf-Schmidt,¹ Arvid Sheenbuhl-Jacobsen,¹ Inet Viljanen,^{1,2}
Richard Stroh,¹ Lars Lindgren,¹ Ulla Enckell,^{1,2}



- Brak miesiączki,
- Obniżenie libido,
- Zmęczenia
- Złamania zębia,
- Niedobór żelaza,
- Zwiększona podatność na infekcje,
- Kurczone bóle brzucha, wzdęcia, upośledzona perystaltyka,
- Subkliniczna $\downarrow$ T3,
- $\uparrow$ kortyzol,
- Nietrzymanie moczu,
- $\downarrow$ glukozy na czczo, $\downarrow$ insuliny na czczo,
- Zaburzenia zdrowia psychicznego: depresja, zaburzenia odżywiania, zaburzenia snu,
- Zaburzenia kardiologiczne: EKG (bradykardia, wydłużenie QT),

- Zdrowotne
- Zdrowie psychiczne
- Zdolność wysiłkowa *Performance*

Niska dostępność energii (LEA) u osób aktywnych fizycznie obu płci może być przyczyną:

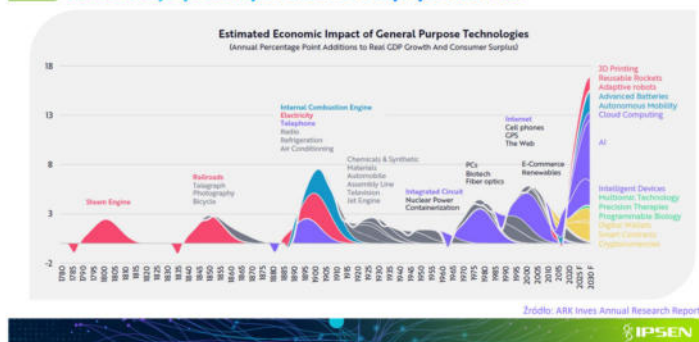
1. Następstw zdrowotnych: hipogonadyzm hipogonadotropowy, złamania zmęczeniowe, niedobór żelaza, zwiększona podatność na infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
2. Problemów ze zdrowiem psychicznym: zaburzenia lękowe, odżywiania, snu, depresja,
3. Obniżenia zdolności do wysiłku.

Rozwój AI w służbie medycyny

Radosław Mechło



Rewolucje przemysłowe i ich wpływ na PKB



Czy AI kłamie?

„Biorąc pod uwagę, jak często
AI się myli nawet w
najprostszych sprawach,
stosowanie tej technologii
w działaniach
to prawdziwa ruletka.”



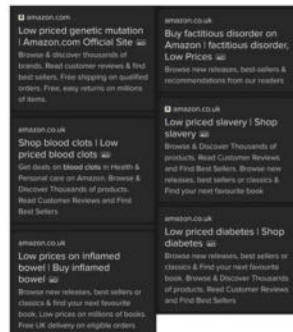
Czy AI kłamie?

Najczęstszy błąd w działaniu AI

BŁĄD 40



Czy AI kłamie?



Sprawdźmy to

Przejdźmy do praktyki



Możliwości AI



Rozwój AI w służbie medycyny

Radosław Mechło

Paradoks Moraveca



Przyszłość AI

AI zabierze pracę tym, którzy nie będą potrafili umiejętnie jej wykorzystać



Przyszłość AI

W przyszłości każdy będzie „programistą”



Przyszłość AI

Zmiany w działaniu AI

- Operatorzy
- Roje agentów
- Agenci głosowi



AI nie myśli jak lekarz, ale myśli razem z nim!

**DZIĘKUJEMY
ZA UWAGĘ**



Czy najwięcej witaminy mają polskie dziewczyny?

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz



„ Czy najwięcej
witaminy mają Polskie
dziewczyny”

PROF.DR HAB.MED. ANDRZEJ MILEWICZ
UNIwersytet Medyczny Wrocław
31. KURS KSZTAŁCENIA USTAWICZNEGO Z ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII I CHOROŃ METABOLICZNYCH
TORUŃ 5-7 GRUDNIA 2024

ORIGINAL RESEARCH article
Front. Endocrinol., 27 June 2019
doi: 10.3389/fendo.2019.00144

This article is part of the Research Topic
The Spectrum of Metabolic Diseases
View all 9 articles

Inverse Association Between Serum Vitamin B12 Concentration and Obesity Among Adults in the United States

Yanqin Sun^{1*}, Xiaohua Sun^{2*}, Beiguo Liu³, Yang Dai⁴, Shuang Jiang⁵

- W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* 2011–2014 wzięło udział 9075 uczestników w wieku ≥ 20 lat.
- Oceniano relacje pomiędzy poziomem witaminy b 12 a otyłością
- Stężenia witaminy B12 w surowicy mierzono metodą immunochemiczną elektrochemiluminescencyjną.
- Otyłość zdefiniowano jako BMI ≥ 30 kg/m².
- Do oszacowania ilorazów szans (OR) i 95% przedziałów ufności (CI) zastosowano regresję logistyczną z masami próbek.

Sun Y, et al. | <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00144>

WITAMINA B 12 A OTYŁOŚĆ

Oceniano wieloczynnikowe skorygowanie współczynników ryzyka (95% CI) otyłości:

- Wynosiły one 1,00 (odniesienie), 0,95 (0,79, 1,14), 0,86 (0,74, 0,99) i 0,71 (0,60, 0,84) (p dla trendu <0,001) dla rosnących kwartyl stężeń witaminy B12 w surowicy.

WNIOSKI:

- W ogólnokrajowym badaniu populacyjnym w USA wykazano, że osoby z wyższym poziomem witaminy B12 w surowicy rzadziej cierpiały na otyłość.
- Potrzebne są dalsze badania, aby ustalić związek przyczynowo-skutkowy i mechanizmy leżące u jego podstaw.

Sun Y et al. *Front. Endocrinol.*, 27 June 2019

International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

Article
Low Levels of Serum Total Vitamin B12 Are Associated with Worse Metabolic Phenotype in a Large Population of Children, Adolescents and Young Adults, from Underweight to Severe Obesity

Alexia Aureli¹, Rozanna Roccapere^{1,2}, Michela Mariani^{1,3}, Melania Manca^{4,5,6}, Francesco Carlucci^{7,8}

- Oceniano związek między całkowitą witaminą B12 w surowicy a wskaźnikiem masy ciała (BMI) w zakresie od niedowagi do ciężkiej otyłości w dużej populacji dzieci, nastolatków i młodych dorosłych.
- W badaniu tym zbadano również związki z otyłością trzewną, metabolizmem glukozy i lipidów oraz dysfunkcją wątroby.
- Przeanalizowano karty kliniczne i włączono 601 pacjentów w wieku od 5 do 25 lat, aby przeanalizować dane antropometryczne, auktologiczne, kliniczne, biochemiczne i ultrasonograficzne wątroby przy użyciu solidnych podejść statystycznych.
- Zmniejszenie całkowitego poziomu witaminy b12 w surowicy wiązało się z liniowym wzrostem masy ciała, wyrażonym za pomocą WHO BMI scores ($r = -0.31$, $p < 0.001$, bcs 95% -0.38 , -0.24).

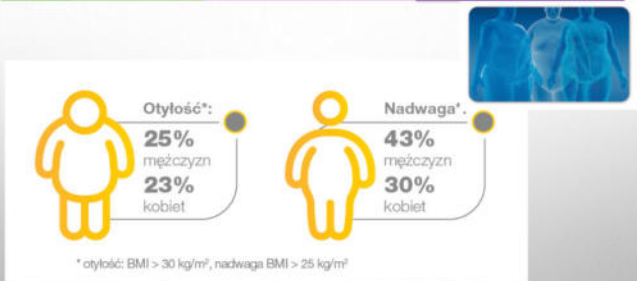
Aureli A et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24 (23), 16588; <https://doi.org/10.3390/ijms242316588>

WITAMINA B12 A OTYŁOŚĆ U DZIECI

- Niższe poziomy witaminy B12 były związane z większym obwodem talii, ale tylko u dziewcząt w okresie dojrzewania ($r = -0.33$, $p = 0.008$, bcs 95% -0.53 , -0.11). Insulinooporność wątroby była wyższa u mężczyzn z niższymi poziomami witaminy B12 ($B = -0.003$ (-0.007 , -0.0001), $p = 0.039$), ale nie u kobiet, podczas gdy insulinooporność całego ciała nie ulegała zmianie.
- Jednak niższe poziomy kobalaminy były związane z wyższym stopniem stłuszczenia wątroby ocenianego w badaniu usg ($p_{trend} = 0.035$).
- Zarówno ast, jak i alt wykazały istotną i bezpośrednią korelację z całkowitymi poziomami witaminy b12 u osób z niedowagą ($r = 0.22$ i 0.24 , $p = 0.002$ i <0.001 , odpowiednio) i skrajnie otyłych ($r = 0.24$ i 0.32 , $p = 0.002$ i <0.001).
- Podsumowując, niższe poziomy witaminy b12 są powiązane z wyższą masą ciała, otyłością i gorszym zdrowiem metabolicznym u dużej populacji dzieci, nastolatków i młodych dorosłych.

Aureli A et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24 (23), 16588; <https://doi.org/10.3390/ijms242316588>

Niedobór witaminy D – otyłość



Otyłość*: 25% mężczyzn, 23% kobiet

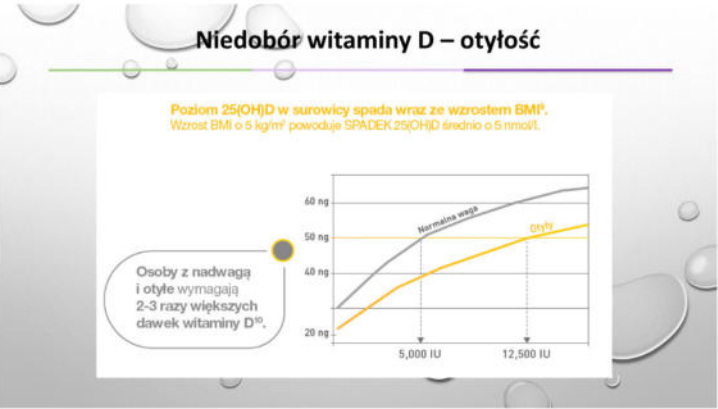
Nadwaga*: 43% mężczyzn, 30% kobiet

* otyłość: BMI > 30 kg/m², nadwaga BMI > 25 kg/m²

*Roccapere R, Aureli A, Tassioli E, Jodanis MC, Roccapere R. Effect of Vitamin D Supplementation on Weight Loss, Glycemic Index, and Lipid Profile in Obese and Overweight Women: A Clinical Trial Study. *Int J Prev Med* 2020;10:202. Published 2020 Jul 20. doi:10.4103/ijpm.1501_20

Czy najwięcej witaminy mają polskie dziewczyny?

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz



PREDIABETES → DIABETES MELLITUS T.2 & WITAMINA D

Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Why, When, and How

- Metaanaliza danych poszczególnych uczestników badań d2d (usa), tromsø (norwegia) i DPVD (japonia) wykazała, że witamina D zmniejszała ryzyko progresji ze stanu przedcukrzycowego do cukrzycy o 15%.
- Ponadto suplementacja witaminą d zwiększała prawdopodobieństwo regresji do prawidłowej regulacji glikemii o 30%, bez dowodów na ryzyko.
- Uczestnicy utrzymujący w trakcie badań stężenie 25(OH)D we krwi wynoszące 50 nmol/ml lub więcej (≥125 nmol/l), mieli o 76% zmniejszone ryzyko wystąpienia cukrzycy w porównaniu do tych, którzy utrzymywali stężenie 25(OH)D we krwi wynoszące 20 do 29 nmol/ml (50-75 nmol/l).

Andrea Giordano et al. Endocrine Reviews, tom 45, numer 5, październik 2024, strony 625–634, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Accessed April 8, 2024. Other Adult Falls Data, Centers for Disease Control and Prevention, 2023. Accessed April 8, 2024.



PODSUMOWANIE

- Wskazano że, otyłość zarówno u dorosłych jak i u dzieci i młodzieży wiąże się z obniżonym poziomem witaminy B12 i witaminy D
- Istnieją przesłanki aby u osób otyłych przed rozpoczęciem terapii oznaczyć poziom witaminy B12 oraz witaminy D
- Uzupełnienie niedoborów tych witamin wspomaga efektywność terapii otyłości

Niskokaloryczne substancje słodzące a zdrowie kardiometaboliczne

Dr inż. Katarzyna Okręglicka

Niskokaloryczne substancje słodzące a zdrowie kardiometaboliczne.

Słodziki w świetle aktualnych danych naukowych.

Dr inż. Katarzyna Okręglicka

Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny

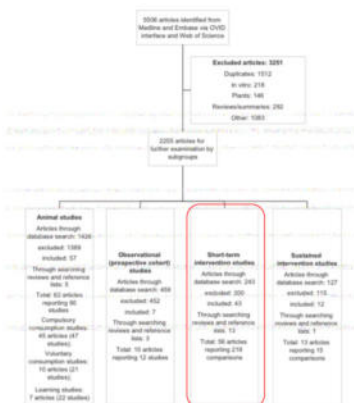
Opinia Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności w sprawie tolerowanego górnego poziomu spożycia cukrów w diecie (EFSA, 2022)

- EFSA potwierdza związek pomiędzy spożyciem cukrów w diecie a szeregiem problemów zdrowotnych;
- Istnieją dowody na istnienie zależności i związków przyczynowych (o różnym stopniu pewności) między spożyciem cukrów dodanych i wolnych a ryzykiem próchnicy zębów, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy typu 2, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i nadciśnienia u populacji ogólnej;
- Dostępne dane nie pozwoliły na ustalenie górnego poziomu spożycia lub bezpiecznego poziomu spożycia cukrów w diecie;
- Panel EFSA zaleca, aby w kontekście odpowiedniej diety spożycie cukrów dodanych i wolnych było jak najmniejsze;

Teoretycznie słodziki powinny pomóc w zmniejszeniu masy ciała, ponieważ:

- Zastępując całość lub część cukru, niskokaloryczne substancje słodzące zmniejszają zawartość energii w żywności, a zwłaszcza w napojach.
- Zmniejszone spożycie energii w posiłku lub przekąsce nie jest w pełni rekompensowane przez zwiększone spożycie energii podczas kolejnych posiłków lub przekąsek.

Rogers P. J. & Brunstrom J. M. (2016) *Physiology and Behavior*, 164, 465-471



NSS - wymagania

- Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) oraz Wspólny Komitet Ekspertów FAO i WHO do Spraw Dodatków do Żywności (na poziomie międzynarodowym) ocenił NSS jako bezpieczne.
- W oparciu o wyniki badań, ustalone są maksymalne dopuszczalne poziomy spożycia dla poszczególnych substancji.
- Podstawowe kryterium = **ADI** (Acceptable Daily Intake- **dopuszczalne dzienne spożycie**), ilość danej substancji wyrażona na kg m.c./dzień, która może być pobierana w ciągu całego życia nie powodując ryzyka zagrożenia zdrowia.
- Na podstawie ADI ustalone są limity do stosowania w produktach (maksymalne dopuszczalne poziomy - zawarte są w odpowiednich przepisach).



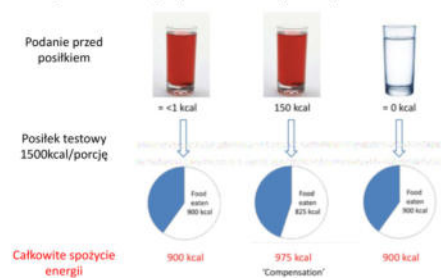
Strategie

- Badania obserwacyjne, interwencyjne oraz systematyczne przeglądy i metaanalizy powiązały nadmierne spożycie cukru z większym spożyciem energii i przyrostem masy ciała.
- **Strategie ograniczania zawartości cukru w napojach i żywności postrzegane są, jako konieczne dla globalnego zdrowia publicznego.**
- Światowa Organizacja Zdrowia zaleciła zmniejszenie dobowego spożycia energii z cukrów dodanych do 10% ("silne zalecenie", wytyczne WHO, 2002), a nawet do 5% ("zalecane dla dalszych korzyści", wytyczne WHO, 2015).

Słodziki i apetyt

- Niskokaloryczne substancje słodzące umożliwiają odłączenie przyjemnego słodkiego smaku od obciążenia energetycznego (4 kcal/gram)
- Teoretycznie może to być dobry pomysł, ponieważ może pozwolić konsumentom cieszyć się ulubionymi słodkimi produktami bez pobierania energii związanej z cukrami
- W rzeczywistości należy zadać wiele ważnych pytań:
 - ✓ Czy to naprawdę wpłynie na spożycie energii? W jakim kierunku?
 - ✓ Czy wpłynie to na kontrolę masy ciała?
 - ✓ Czy to może zaostrzyć apetyt na substancje o słodkim smaku?
- 40 lat + badania zakończone metaanalizami

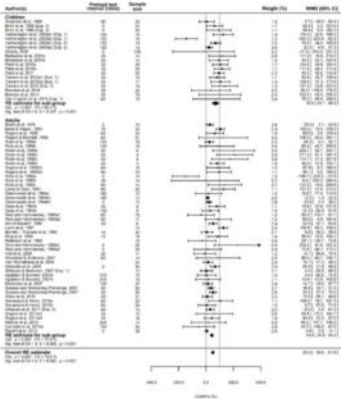
Krótkoterminowy wpływ niskokalorycznych substancji słodzących na spożycie energii



Rogers et al. (2016) *International Journal of Obesity*, 40, 381-394

Niskokaloryczne substancje słodzące a zdrowie kardiometaboliczne

Dr inż. Katarzyna Okręglicka



Szczegóły wyników badań interwencji krótkoterminowych: wyniki "kompensacji" (COMPX)

Podanie słodzika lub cukru przed posiłkiem testowym wykazało:
Zmniejszenie poboru energii w stosunku do cukru z posiłku testowego:
(70% kompensacji u dzieci)
(43% kompensacji u dorosłych)
(50% kompensacji ogółem)

Rogers et al. (2016)
International Journal of Obesity, 40, 381-394



- Fantino i wsp. (2018) w badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych dorosłych osób (n=166), potwierdzili pogląd, że napoje LCS nie zwiększają spożycia energii całkowitej w porównaniu z wodą.
- Dowody wskazują, że stosowanie LCS zamiast cukru u dorosłych osób, które nie są otyłe, prowadzi do obniżenia apetytu na żywność o słodkim smaku i cukier, co sugeruje specyficzny dla odczucia sytości efekt.
- Należy jednak zbadać tę zależność w innych grupach wiekowych. Skutki powinny być również zbadane u osób z nadwagą / otyłością i przez dłuższy czas ich stosowania.

Spożycie cukru a ryzyko chorób sercowo-naczyniowych Stanowisko AHA, 2024

- Wysokie spożycie cukru to:** otyłość, choroby sercowo-naczyniowe
- Działanie:**
 - ↑ stężenia glukozy, ↑ insuliny → cukrzyca
 - ↑ ciśnienia krwi
 - ↑ trójglicerydów, ↓ cholesterolu HDL
 - ↑ stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego
- Zalecenia AHA**
 - kobiety <100 kcal/d z cukru dodanego
 - mężczyźni <150 kcal/d z cukru dodanego



Johnson R.K., et. al., Circ., 2009, 120, 1011

Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association

AHA – spożycie słodzików

- Należy zachęcać do stosowania innych alternatyw dla słodzonych cukrem napojów, ze szczególnym uwzględnieniem wody (zwykłej, gazowanej i niesłodzonej smakowej).
- Potencjalne korzyści z napojów LCS jako zamienników SSB nie zostaną w pełni zrealizowane, jeśli ich stosowaniu będzie towarzyszyć kompensacyjny wzrost spożycia energii z innych źródeł.
- Ponadto ogólnie zdrowy sposób odżywiania, bogaty w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, odtłuszczone lub niskotłuszczowe mleko i produkty mleczne, owoce morza, rośliny strączkowe i orzechy, a jednocześnie ubogi w czerwone i przetworzone mięso, dodane cukry (nie więcej niż 10% całkowitego spożycia energii), tłuszcze nasycone, sód i rafinowane zboża.
- Oczywiste jest, że istnieje potrzeba dalszych badań nad wpływem napojów LCS na bilans energetyczny, czynniki ryzyka kardiometabolicznego oraz ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób przewlekłych.

Wnioski

- Słodziki są bezpieczne dla zdrowia, pod warunkiem stosowania ich w żywności w dopuszczalnych ilościach oraz pobrania ich z diety poniżej ustalonego ADI, co jest monitorowane;
- Aby przedstawić zalecenie przeciwko stosowaniu NSS do kontroli masy ciała lub zmniejszenia ryzyka choroby – zgodnie z wytycznymi WHO – wymagany byłby silny i spójny sygnał szkodliwości we wszystkich typach badań. Jednakże dostępne dowody przedstawione w wytycznych WHO były sprzeczne, przy czym badania kliniczne wykazały korzyści w zakresie masy ciała, parametrów otyłości i redukcji spożycia energii, a prospektywne badania kohortowe, które były podatne na błędy systematyczne wykazały szkodliwy wpływ na wyniki kardiometaboliczne.

Reasumując, wytyczne WHO zniechęcające do używania niskokalorycznych i bezkalorycznych substancji słodzących są niekorzystne z punktu widzenia zdrowia publicznego w Polsce i w Unii Europejskiej.

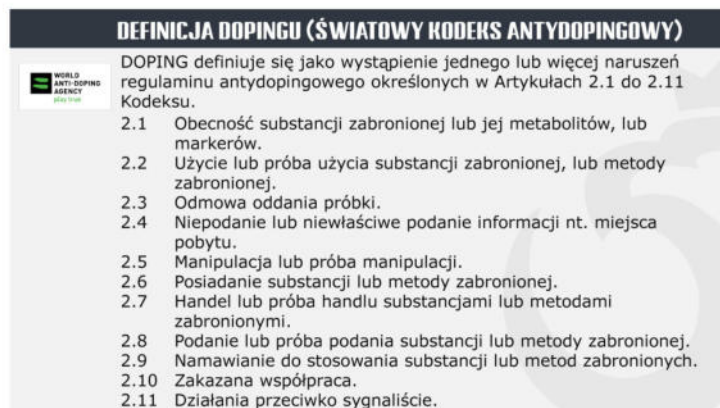
Niskokaloryczne i bezkaloryczne substancje słodzące, stosowane zgodnie z przeznaczeniem, jako zamiennik cukrów dodanych, są przydatnymi narzędziami zapewniającymi konsumentom szereg korzyści i stanowiącymi dla nich szerokie wsparcie, co znajduje potwierdzenie w obszernym zbiorze solidnych i wysokiej jakości dowodów naukowych (w tym tych przedstawionych w przeglądzie systematycznym zleconym przez WHO).

Dziękuję

Rekomendacje

- Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD) i Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (ADA) zaleciły stosowanie NSS w celu zastąpienia cukrów w napojach i żywności jako element strategii redukcji ryzyka cukrzycy.
- Wszystkie organizacje poparły stosowanie niskokalorycznych/bezkalorycznych substancji słodzących zamiast cukrów - jako środka pomagającego zmniejszyć całkowite spożycie energii i węglowodanów (z założeniem, że nie występuje kompensacyjny wzrost spożycia energii z innych źródeł).
- Dla osób chcących ograniczyć spożycie cukrów wolnych lub dodanych, odpowiednią strategią może być zastąpienie ich NNS. Napoje słodzone słodzikami, stanowiące zamienniki napojów słodzonych cukrem, zmniejszają masę ciała i redukują czynniki ryzyka kardiometabolicznego u osób chorych na cukrzycę lub zagrożonych cukrzycą.
- Stosowanie NNS jest również związane ze zmniejszeniem ryzyka otyłości i powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów, w tym osób chorych na cukrzycę (poziom redukcji ryzyka podobny do tej obserwowanej w przypadku wody).

Dr n. farm. Andrzej Pokrywka



Standardy terapii hormonalnej u transpłciowych kobiet

Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski



Warszawski Instytut Zdrowia Kobiet



Standardy terapii hormonalnej u transpłciowych kobiet

Michał Rabijewski

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego



Transpłciowość – etiologia

- etiologia wieloczynnikowa
- czynniki genetyczne
 - podatność genetyczna płodu?
 - geny odpowiedzialne za syntezę hormonów płciowych lub wrażliwość receptorową?
- zaburzenia hormonalne u matki?
- czynniki środowiskowe w życiu płodowym?

Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. International Journal of Transgender Health 2022.23.S1–S258



Transpłciowość - objawy

- niezgodność płci psychicznej z determinantami płci biologicznej
- awersja do własnego ciała
- rzekomy transwestytyzm
- rzekomy homoseksualizm
- determinacja w dążeniu do zmiany płci

niekiedy pacjenci którzy prezentują się jako transpłciowi mają zaburzenia kompulsywne lub maskują psychozy

- wnikliwa ocena osób młodocianych
- grupa heterogenna

- dzieci wyrażają płeć około 2 roku życia
- ~ 2,7% dzieci objawia niezgodność płci, większość nie wykazuje jej w przyszłości
- najczęściej transpłciowość objawia się w okresie dojrzewania
- późna prezentacja wynika z:
 - niemożności wyartykułowania płci?
 - braku rozpoznania niezgodności płci?
 - presji, aby się dostosować?



Hamowanie dojrzewania u transK

- Analogi GnRH
 - triptorelina lub leuprolide w dawce 3,75 mg i.m. co 28 dni lub 11,25 mg co 84 dni (12 tyg.) = 70 - 100 µg/kg m.c.
 - brak odpowiedzi (progresja II rz. cech płciowych i/lub oznaczalne poziomy LH - dawka 160 µg/kg m.c.
- Alternatywne metody hamowania dojrzewania:
 - spironolakton 25-50 mg/d (max. 100-300 mg/d)
 - octan cyproteronu 25 mg/d (ryzyko meningioma) - tylko gdy inne metody nieskuteczne
 - finasteryd 2.5-5 mg/d

Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. International Journal of Transgender Health 2022.23.S1–S258



Indukcja dojrzewania u transK

Dawki E zależne od stopnia dojrzewania	wzrost dawki E
• 17β-estradiol doustny (Tanner 2-3)	co 6 m.
• 5 µg/kg/d (zwykle 0.5 mg)...10 µg/kg/d (1 mg)...15 µg/kg/d (1.5 mg)...20 µg/kg/d (2 mg)	
• Dawka podtrzymująca: 2-4 mg/d	
• Transdermal 17β-estradiol (Tanner 2-3)	co 6 m.
• 12.5 µg/24 h...25 µg/24 h...37.5 µg/24 h	
• Dawka podtrzymująca: 50-200 µg/24 h	
• 17β-estradiol doustny (Tanner 3-4)	co 6 m.
• 1 mg/d przez 6 m.,..., 2 mg/d	
• Dawka podtrzymująca: 2-4 mg/d	
• transdermal 17β-estradiol (Tanner 4-5)	co 6 m.
• 25 µg/d24 h...50 µg/d	
• Dawka podtrzymująca: 50-200 µg/d	

Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. International Journal of Transgender Health 2022.23.S1–S258



Indukcja dojrzewania u transK - alternatywnie

- estradiol spray 1.53 mg/dawkę: 1-3 dawki na przedramię (1 dawka zawiera 1.58 mg estradiolu)
- estradiol żel 0.6%, 1x dziennie (odpowiada 1.5 mg estradiolu)

Leczenie podtrzymujące u transK

- Estradiol (17β) - 1-2 mg/d (2-6 mg/d)
- Estradiol (plastry) - 0.025-0.05 mg/d (0.1-0.2 mg/d) co 3-5 dni
- Spironolakton - 50 mg/d (100-300 mg/d)
- Cyproteron - 25 mg/d (50 mg/d)

Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. International Journal of Transgender Health 2022.23.S1–S258



Standardy terapii hormonalnej u transpłciowych kobiet

Prof. dr hab. n. med. Michał Rabijewski

Male to Female (M-K) - leczenie

Cele leczenia

- Ograniczyć wzrost
- Zmniejszyć zarost (owłosienie)
- Rozwój piersi
- Redystrybucja tk. tłuszczowej i mięśniowej
- Włosy końcowe na twarzy rosną bez udziału androgenów (elektroliza, laseroterapia)
- Docelowe stężenie testosteronu <50 ng/dL
- Docelowe stężenie estradiolu 100 – 200 pg/mL
- Zmiany fenotypu po 6 – 18 miesiącach
- Estrogeny hamują produkcję androgenów, powodują feminizację i chronią kości
- Przeciwwskazania do estrogenów:
 - Rak piersi
 - Zakrzepica żylna
 - Choroba wieńcowa, udar mózgu.

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

TransK – efekty terapii

Efekty feminizacji	Start (m)	Peak (lata)
Redystrybucja tkanki tłuszczowej	3-6	2-3 lata
Wzrost masy mięśni	3-6	1-2 lata
Zcieńczenie skóry	3-6	?
Obniżenie libido	1-3	3-6 mies.
Zanik spontanicznych wzwodów	1-3	3-6 mies.
Rozwój piersi	3-6	2-3 lata
Zmniejszenie V jąder	3-6	2-3 lata
Zanik spermatogenezy/ejakulatu	3-6	>3 lat
Obniżenie głosu	brak	

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

Male to Female (M-K) - leczenie

Nie ma danych, czy ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych ma związek z:

- dawką estrogenów (wydaje się, że tak)
- stężeniami estradiolu
- czasem leczenia

- Dane od kobiet pomenopauzalnych sugerują zmniejszanie dawki estrogenów lub drogę przeskorną u kobiet transpłciowych w podobnym wieku
- Nie rekomenduje się stosowania octanu medroksyprogesteronu, CEE, mikronizowanego progesteronu i finasterydu
- Wzrost prolaktyny podczas leczenia estradiolem i cyproteronem – ryzyko prolactinoma - kontrola

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

transK – powikłania terapii E

Sercowo-naczyniowe:

- zakrzepica żylna
- ryzyko zawałów serca i udarów mózgu (hypertriglicerydemia, ↑ BMI, ↓ LBM, ↓ wrażliwość na insulinę)
- wzrost ryzyka DM2
- nadciśnienie tętnicze

Układ pokarmowy

- nudności i wymioty
- kamica żółciowa,
- wzrost AST/ALT

Hiperprolaktynemia/prolactinoma

Obniżenie libido

Bóle głowy

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

Estrogeny (GAHT) a ryzyko VTE

Estrogeny są czynnikiem ryzyka VTE na podstawie badań nad OC u kobiet cis-płciowych

Przed GAHT należy brać pod uwagę inne czynniki ryzyka VTE:

- dziedziczne trombofilie
- przebyta VTE
- nikotynizm
- starszy wiek (dla OC > 35 r.ż.)
- przebyty toczeń rumieniowaty układowy z przeciwciałami antyfosfolipidowymi
- operacje z przedłużonym unieruchomieniem
- migreny z aurą (ryzyko udaru niedokrwiennego)

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

Estrogeny (GAHT) a ryzyko VTE

- większość OC zawiera EET – wysokie ryzyko VTE – nie jest zalecany w GAHT
- wytyczne nie zalecają CEE - brak możliwości oceny stężenia estrogenów oraz ryzyko VTE
- doustny 17β estradiol jest względnie bezpieczny
- żele i plastry – najbezpieczniejsze
- niewiele danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzykiwanego walerianianu estradiolu i cypionianu estradiolu
- nie zaleca się testów przesiewowych krzepnięcia i/lub testów fibrynolizy u osób bezobjawowych.

Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;11:3869–3903

Możliwości leczenia zespołu rakowiaka – dylematy endokrynologa w codziennej praktyce

Dr hab. n. med. Violetta Rosiek



MOŻLIWOŚCI LECZENIA ZESPOŁU RAKOWIAKA dylematy endokrynologa w codziennej praktyce

dr hab. n. med. Violetta Rosiek
Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych
SUM w Katowicach
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

NET i zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka jest typowym zespołem hormonalnym występującym w nowotworach neuroendokrynych przewodu pokarmowego, szczególnie tych pochodzących ze środkowego jelita.

Pacjenci cierpiący na zespół rakowiaka mają obniżoną przeżywalność i jakość życia ze względu na wyniszczające objawy w postaci zaczerwienienia twarzy, biegunki oraz powikłania zwiłknieniowe (rakowiakowa choroba serca).

GUZY NEUROENDOKRYNNE (NET)

- 70% Nieczynne NET
 - Bezobjawowe
 - Objawowe
 - Związane ze wzrostem/naciekaniem guza
 - Objawy niedrożności spowodowane wnikaniem przez zrośniętą jamę
 - Ból brzucha
- 30% Czynne NET
 - Objawowe
 - Zespół rakowiaka 20%
 - Biegunka
 - Uczucie gorąca
 - Rakowiakowa choroba serca
 - Świszczący oddech/skurcz oskrzeli

Główne objawy zespołu rakowiaka
zaczerwienienie twarzy, biegunka i rakowiakowa choroba serca

Objawy

Objawy	Procent
Biegunka	~90%
Zaczerwienienie skóry	~85%
Świszczący oddech	~75%
Skurcz oskrzeli	~65%
Uczucie gorąca	~55%
Wzrost nacisku krwi	~45%
Objawy żołądkowe	~35%
Objawy jelitowe	~25%
Objawy wątrobowe	~15%
Objawy nerkowe	~10%
Objawy płucne	~5%

Rakowiakowa choroba serca u pacjentów z zespołem rakowiaka

Journal of Neuroendocrinology

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022
Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease

Rakowiakowa choroba serca

Rakowiakowa choroba serca (CHD) jest głównym powikłaniem zespołu rakowiaka (CS) związanego z przerzutowymi NET jelita cienkiego. Główną rolę odgrywa hormony wazopresyn, zwłaszcza serotonina, prowadzące do powstawania płytek włóknistych, które zajmują w ponad 90% przypadków prawą stronę serca, zwłaszcza zastawki trójdzielnej i płucnej, które ulegają pogrubieniu, cofnięciu i unieruchomieniu, co powoduje niedomykalność lub zwężenie.

CHD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności. W diagnostyce i kontroli CHD ważnymi narzędziami - biomarkery (BNIA, NT-proBNP) oraz echokardiografia przesłatkowa.

Leczenie CHD polega na leczeniu przeciwnowotworowym, kontroli ZR i chirurgicznej wymianie zastawki w przypadku ciężkiej CHD.

Operacja kardiologiczna wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, szczególnie z powodu okołoperacyjnego przełomu rakowiaka i dysfunkcji prawej komory.

Możliwości leczenia zespołu rakowiaka – dylematy endokrynologa w codziennej praktyce

Dr hab. n. med. Violetta Rosiek

PRZEŁOM RAKOWIAKA

- Przedłużające się i ciężkie, niekontrolowane objawy ZR, mogą prowadzić do ostrego, zagrażającego życiu stanu – przełomu rakowiaka (PR)
- Zwiększone ryzyko u pacjentów z licznymi przerzutami do wątroby i wysokim 5-HIAA

- **Objawy kliniczne**
 - Wahanie ciśnienia krwi (np. niedociśnienie), zaburzenia rytmu serca
 - Długotrwałe i nadmierne zaczerwienienie skóry
 - Nasilona biegunka lub wymioty, odwodnienie
 - Hypertermia
 - Skurcz oskrzeli, świszczący oddech
 - Wstrząs
 - Ostro niewydolność nerek



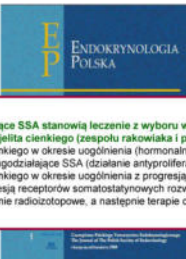
Fidler 2017 New Engl J Med 376: 2017
Rasmussen NP et al. The Ann Acad Surg 2017 323: 121-137
Rasmussen NP et al. J Neuroendocrinol 2017 29: 121-137
Melo JM et al. J Neuroendocrinol 2017 29: 121-137
Melo JM et al. J Neuroendocrinol 2017 29: 121-137

Bednarska T i wsp. Endokrynologia Polska 2022

- Przełom może wystąpić:
 - samodzielnie
 - w przebiegu infekcji
 - w następstwie takich procedur medycznych jak:
 - znieczulenie ogólnie i operacje
 - embolizacja wątroby
 - celowna terapia radioizotopowa (PRRT)
 - endoskopia
 - chemioterapia

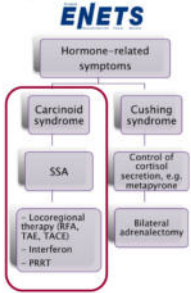
- Nieleczony przełom rakowiaka może prowadzić do śmierci

Leczenie farmakologiczne i radioizotopowe NEN jelita cienkiego

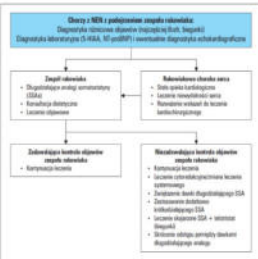


1. Długodziałające SSA stanowią leczenie z wyboru w hormonalnie czynnych NET jelita cienkiego (zespołu rakowiaka i przełomu rakowiaka).
2. NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne) - długodziałające SSA (działanie antyproliferacyjne).
3. NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych rozważać w pierwszej kolejności leczenie radioizotopowe, a następnie terapie celowane - ewerolimus.

Bednarska T i wsp. Endokrynologia Polska 2022



Leczenie zespołu rakowiaka przy braku kontroli objawów w trakcie terapii L-SSA



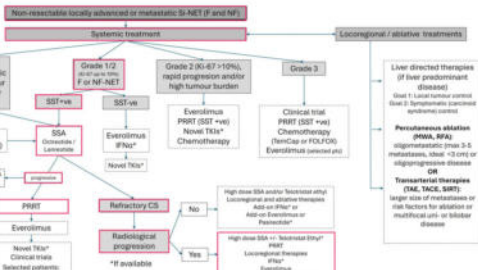
Bednarska T i wsp. Endokrynologia Polska 2022

- Zwiększenie dawki i/lub częstotliwości podawania SSA (Somatuline Autogel 120mg (lanretyd) i Sandostatin LAR 30mg (oktreotydy)) w celu kontroli objawów ZR; dodanie krótkodziałającego SSA (oktreotydy, 100 µg/amp.)
- Telotristat etylowy (lek hamujący biosyntezę serotoniny) w skojarzeniu z SSA, jeśli SSA w monoterapii nie zapewnia wystarczającego opanowania biegunki
- IFN-α jako terapia drugiej linii lub jako dodatek do SSA, jeśli SSA nie są tolerowane lub u pacjentów występują nawracające objawy w trakcie trwania choroby (rzadko stosowany)
- PRRT (177Lu-DOTATATE) po niepowodzeniu terapii pierwszego i drugiego rzutu
- Terapie loko-regionalne lub ablacyjne w przypadku nawracającego ZR
- Operacja cytoredukcyjna, szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym ZR
- Leczenie objawowe: terapie dietetyczne oraz farmakologiczne: loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach.

- M, 64 lata, bóle brzucha, biegunka
- 03.2012 kolonoskopia, pobranie wycinków z guza kątnicy hist.pat. NET G1 kątnicy, Ki-67 1%
- 04.2012 rozp. zespół rakowiaka: 2,5xGZn 5-HIO; 2xGZn serotonina włączenie SSA co 4 tyg
- 04.2012 hemikolektomia prawostronna w ostroie kdz. SSA hist.pat. NET G1 kątnicy, Ki-67 1%
- Kontynuacja dl. dz. SSA
- 2015 Progresja – meta do w.chł. i do wątroby
- 08.2016-03.2017 4x RLT 177Lu-DOTA-TATE (02.2017 177Lu+90Y)
- 2022 Progresja – zwiększenie ilości i wielkości zmian meta
- 01-05.2023 3xRLT 177Lu-DOTA-TATE
- 08.2023 Niekontrolowany zespół rakowiaka: SSA co 2 tyg.
- 11.2023 Niekontrolowany zespół rakowiaka: Telotristat 250mg 3x1 tabl.
- 11.2024 Kontrolowany zespół rakowiaka: SSA co 2 tyg. plus Telotristat 2x1 tabl.



European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guideline paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumors



Lemstra A i wsp. J Neuroendocrinol 2024

Telotristat (Xermelo) – inhibitor syntezy serotoniny w leczeniu ZR

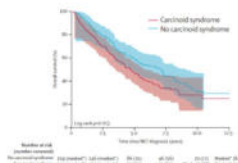
Zarówno prolek (telotristat etylowy), jak i jego aktywny metabolit (telotristat) są inhibitorami hydroksylazy tryptofanu (TPH), która pośredniczy w etapie ograniczającym szybkość biosyntezy serotoniny. Poprzez hamowanie obwodowego TPH, telotristat zmniejsza produkcję serotoniny, łagodząc w ten sposób objawy związane z zespołem rakowiaka.



5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT, serotonin; 5-HTP, hydroxytryptophan; NET, neuroendocrine tumor

PODSUMOWANIE

- Czynne hormonalne NET objawowe guzy wydzielające hormony, czynniki wzrostu lub neuroprzekazniki
- Objawy zwykle obserwowane przy przerzutach do wątroby. Wątroba nie metabolizuje już nadmiernego ich wydzielania
- ~30% NET czynnych hormonalnie
- ~20% pacjentów z NET ma zespół rakowiaka (ZR)
- Podstawowe objawy ZR: zaczerwienienie skóry, biegunka, świszczący oddech i rakowiakowa choroba serca
- Serotonina
 - - Neuroprzekaznik w ośrodkowym układzie nerwowym i środek wazoaktywny we krwi
 - - Kluczowy mediator objawów związanych z ZR
- 5-HIAA w moczu: kluczowy biomarker ZR; regularnie monitorowany w celu śledzenia odpowiedzi na terapię
- **Zespół rakowiaka skraca przeżycie chorych z NET**



Całkowite przeżycie u pacjentów z przerzutowymi NET G1 i G2 jelita cienkiego

Mediana całkowitego przeżycia wynosiła: 7,3 roku (95% CI 5,2-8,1) u pacjentów bez zespołu rakowiaka 4,7 roku (4,0-5,4) u pacjentów z zespołem rakowiaka

Adaptacja z Hopton DM i in. Lancet Oncol. 2017;18(6):829-38

Działanie hormonów tarczycy jako regulatora funkcji jądra

Dr n. med. Ireneusz Salata

Działanie hormonów tarczycy jako regulatora funkcji jądra

- Ireneusz M. Salata
- Multi-Med (Łódź)
- WPE & Klinka Bocian (Warszawa)

Wpływ hormonów tarczycy na jądro

Zależny od:

- okresu ujawnienia
- stopnia ciężkości
- czasu trwania dysfunkcji tarczycy

Niedobór hormonów tarczycy

Niedobór lub brak hormonów tarczycy może spowodować:

w życiu płodowym:

wysoki odsetek poronień, ciąż obumarłych i ciąż przenoszonych, szereg wrodzonych nieprawidłowości (m.in. zaburzenia rozwoju mózgu)

po zakończeniu ciąży

odpowiedzialny za niedorozwój umysłowy (kretynizm).

w pierwszych latach życia

może wywołać przedwczesne dojrzewanie płciowe.

w okresie reprodukcyjnym

- u mężczyzn - zaburzeń spermatogenezy
- u kobiet - zaburzeń cyklu miesięczkowego i owulacji



Wpływ zaburzeń tarczycy na prawidłową funkcję jądra



AZT

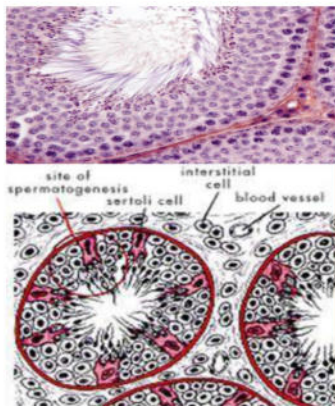
niedoczynność tarczycy - 350/100 000/ rok vs 80/100 000/ rok
Graves Basedow - 80/100 000/rok vs 8/100 000/rok

w populacji ogólnej mężczyzn niedoczynność tarczycy - zaledwie 0,1%

wśród nieplodnych mężczyzn

- subkliniczna niedoczynność tarczycy - 7,4% vs 3,7% subkliniczna nadczynność tarczycy

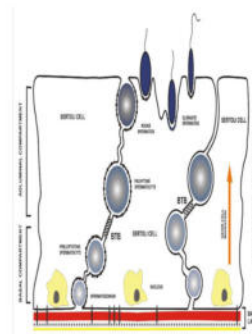
Lotti F, Massarelli E, et al. Hum Reprod. 2016 May;21(5):1174-8. 29.



Działanie hormonów tarczycy w jądrze

- działają bezpośrednio na komórki kanalik nasiennego i komórki okołokanalikowe i spermatogenezę

Condorelli RA, et al. J Clin Med. 2019;8:756.
Fumel B, et al. PLoS ONE. 2015;10:e0119992.
Ruder H, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1971;33:362-367.



Komórka Sertolego

Główny cel działania T3 w jądrach:

- inicjuje i utrzymuje spermatogenezę
- podtrzymuje rozwijające się komórki rozrodcze

Liczba komórek Sertolego

- ściśle skorelowana:
 - ▶ z wielkością jąder dorosłego w okresie dojrzewania
 - ▶ z wydajnością spermatogenezy
- wskaźnik dziennej produkcji plemników

Orsh JM, et al. Endocrinology. 1988;122:767-794.
Jannini EA, et al. 2000;85:3453-3457.
Bendibou E, et al. Hum Reprod. 2003;18:13-8.
Mhuik DD, Cheng Y. Endocr Rev. 2004;25:747-806.

Działanie hormonów tarczycy jako regulatora funkcji jądra

Dr n. med. Ireneusz Salata

Wpływ niedoczynności i nadczynności tarczycy na funkcje rozrodcze u mężczyzn

	Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy
Objętość i funkcja jąder przedpokwitaniowych	↑ Wczesny początek spermatogenezy	↓
Plemniki	Normalny lub ↓	↓
Liczba komórek zarodkowych jąder	↓	↓
Ruchliwość plemników	↓	↓
Funkcje seksualne	opóźniony wytrysk	przedwczesny wytrysk
Erekcja	↓	↓
Poziom wolnego testosteronu	↓	↓
Poziomy LH i FSH	↓	↑ i SHBG
E2	↓	↑

Polansekiewicz, et al. *Andrologia*, 2022 Jan; 52(1): 10
Corona G, et al. *Nat Rev Urol*, 2012; 8 (8): 508-19



Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

- częściej u mężczyzn z obniżoną płodnością vs grupa kontrolna
- może być markerem bardziej uogólnionych zaburzeń autoimmunologicznych (toczeń, RZS itp.) powodujących obniżenie płodności.
- częstość występowania nie różniła się między mężczyznami z obniżoną płodnością i płodnością

Brubaker WD, Li S, Balen LC, Eisenberg ML. *Andrology*, 2018 Jan;6(1):94-8
Poppe K, et al. *Eur J Endocrinol*, 2006 Mar;154(3):363-6.

Wpływ RAI na nasienie

- zmniejszenie liczby plemników
- przejściowe uszkodzenie funkcji jądra

Krausz GR, *Hum Reprod*, 2003

Wpływ zastosowania jodu promieniotwórczego I¹³¹ na prokreację

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej:

prokreacja powinna być zaplanowana:

- nie wcześniej niż po 6 miesiącach od zakończenia leczenia z powodu hipertyreozy;
- po 12 miesiącach u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

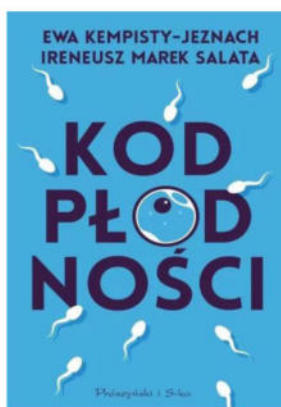
zaleca się - odłożenie próby zapłodnienia o 120 dni po RAI.

Meier DA, *Arch Med*, 2002
Poppe K, et al. *Eur Thyroid J*, 2021

Wnioski:

Hormony tarczycy

- 1 - są ważnym hormonalnym regulatorem rozwoju i czynności jąder.
- 2 - głównym celem działania - komórka Sertolego
- 3 - wpływają na spermatogenezę i steroidogenezę
- 4 - nadczynność i niedoczynność tarczycy niekorzystnie wpływają na męską płodność i funkcje seksualne.
- 5 - wzrost ryzyka nowotworów tarczycy u mężczyzn z obniżoną płodnością.
- 6 - należy rozważyć badanie hormonów tarczycy u mężczyzn z:
 - *zaburzeniami erekcji i ejakulacji
 - *i/lub bardzo słabymi parametrami nasienia



Prawidłowe funkcjonowanie tarczycy jest jednym z istotnych elementów niezaburzonego kodu płodności

Choroby tarczycy w wieku podeszłym

Prof. dr hab. n. med. Anhelii Syrenicz



Choroby tarczycy w wieku podeszłym

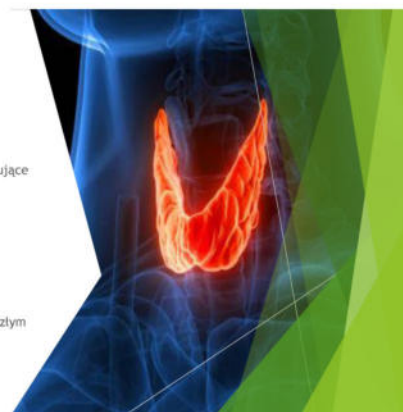
Prof. dr hab. N. med. Anhelii Syrenicz

Katedra Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych
PUM Szczecin

Toruń 5 - 7.12.2024 r.

Plan wykładu

- ▶ Wiek podeszły - granice definicji
- ▶ Zmiany stężeń hormonów tarczycy występujące wraz z wiekiem
- ▶ Nadczynność tarczycy u osób w wieku podeszłym
- ▶ Niedoczynność tarczycy u osób w wieku podeszłym
- ▶ Zmiany guzkowe łagodne u osób w wieku podeszłym
- ▶ Nowotwory tarczycy u osób w wieku podeszłym



Odcienie starości

- ▶ 60 - 75 lat → wiek podeszły, tzw. wczesna starość
- ▶ 75 - 90 lat → wiek starczy, późna starość
- ▶ 90+ → wiek sędziwy, tzw. długowieczność



- ▶ Obecnie jako wiek podeszły → ludzie ≥ 65 lat

Subkliniczna hipotyreoza w wieku podeszłym

- ▶ Wzrost częstości występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy, szczególnie u kobiet >65 r.ż. - do 18% (w populacji ogólnej częstość 4 - 9%)
- ▶ Fizjologiczny wzrost stężeń TSH wraz z wiekiem
- ▶ 5,9 mU/L w wieku 70 - 79 lat
- ▶ 7,5 mU/L w wieku ≥ 80 lat
- ▶ Przy rozpoznawaniu subklinicznej hipotyreozy należy brać pod uwagę wartości stężeń TSH w surowicy w powiązaniu z wiekiem pacjenta
- ▶ Znaczny procent pacjentów z subkliniczną hipotyreozą w kontrolnych badaniach może wykazywać prawidłowe stężenia TSH
- ▶ Należy uwzględnić stosowane leki wpływające na funkcję tarczycy (leki przeciwpadaczkowe, leki zawierające jod, heparyna, NLPZ)
- ▶ Nie tarczycowe choroby wpływające na funkcję tarczycy

Canalis GJ et al.: Arch Intern Med. 2000; 160 (4), 526-534
Martinez-Motero JJ et al.: Europ J of Intern Med. 2023; 116, 16-26

Leczenie subklinicznej hipotyreozy u ludzi starszych

- ▶ Niektóre objawy np. osłabienie, łatwa męczliwość mogą być związane z wiekiem, a włączenie leczenia tyroksyną nie ma na nie wpływu
- ▶ U ludzi starszych w wieku 70 - 79 lat TSH ≥ 7 mU/L oraz w wieku ≥ 80 lat TSH ≥ 10 mU/L wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca
- ▶ Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność krążenia oraz ogólna śmiertelność nie są wyższe u ludzi starszych z subkliniczną hipotyreozą
- ▶ Randomizowane, kontrolowane badania nie wykazały istotnego wpływu terapii lewotyroksyną na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, ogólnej śmiertelności i poprawę czynności serca u ludzi starszych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy

Rodondi N et al.: Arch Intern Med. 2005; 165 (21), 2460-2466
Randoni N et al.: J Am Coll Cardiol 2008; 52 (14), 1152-1159



Jawna hipotyreoza ($\uparrow$ TSH, $\downarrow$ FT4) u ludzi starszych

- ▶ Obraz kliniczny hipotyreozy u ludzi starszych może być słabiej wyrażony niż u pacjentów młodszych → opóźnienie rozpoznania → $\uparrow$ ryzyka powikłań
- ▶ Nieleczona jawna hipotyreoza u ludzi starszych zwiększa ryzyko hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych i depresji
- ▶ Badania Huang i wsp. na grupie 2000 pacjentów ≥ 65 r.ż. z niedoczynnością tarczycy wykazały zwiększoną ogólną śmiertelność, a terapia substytucyjnymi dawkami tyroksyny zmniejszała ryzyko śmiertelności
- ▶ Badania du Puy i wsp. w oparciu o metaanalizę 4 badań prospektywnych łącznie obejmujących 2116 pacjentów ≥ 80 lat (5% z jawną hipotyreozą) wykazały, że jawna hipotyreoza nie wiązała się z inwalidztwem lub upośledzoną sprawnością umysłową i fizyczną, a także nie było różnic w 5. letnim przeżyciu w porównaniu do ludzi w eutyreozie

Du Puy RS et al.: Thyroid 2021; 34 (4), 552-562
Huang HK et al.: J Clin Endocrinol Metab 2018; 103 (9) 3310-3318
Bennett IM et al.: Clin Interv Aging 2012; 7, 97-111

Choroby tarczycy w wieku podeszłym

Prof. dr hab. n. med. Anhelii Syrenicz

Kiedy zaczynać leczenie nadczynności tarczycy u osób starszych

- ▶ Kliniczna manifestacja hipertyreozy u ludzi starszych może być łagodniejsza niż u młodych pacjentów, ale jest wyższe ryzyko niekorzystnych następstw ze strony układu sercowo-naczyniowego, układu kostnego i wyższa ogólna śmiertelność
- ▶ Istnieje zgodność w piśmiennictwie, że stężenia TSH w surowicy utrzymujące się $<0,1$ mU/L u osób $\geq 65\%$ r.ż. należy leczyć z uwagi na większe ryzyko powikłań związanych z hipertyreozą i i ryzyko progresji do jawnej hipertyreozy większe niż przy stężeniu TSH pomiędzy $0,1 - 0,4$ mU/L
- ▶ Mniej dowodów przedstawiono na konieczność leczenia pacjentów ze stężeniem TSH $0,1 - 0,4$ mU/L

De Leo S et al.: *Lancet* 2016, 388 (10047), 906-918
Praw SS, Brent GA: *J Clin Endocrinol Metab* 2023, 108 (2), 472-482

Opcje terapeutyczne hipertyreozy u ludzi starszych

- ▶ Zgodnie z wytycznymi ATA szczególnie korzystną opcją leczenia ludzi starszych jest terapia radiojodem (RAI - radioactive iodine), biorąc pod uwagę fakt, że w tej populacji chorych najczęstszą przyczyną hipertyreozy jest wole guzkowe nadczynne.
- ▶ Niektóre badania wskazują, że długotrwałe stosowane leki p-tarczycowe (ATD) są skuteczne i bezpieczne zarówno u pacjentów z chorobą G-B jak i TMG.
- ▶ Mała podtrzymująca dawka ATD stosowana jest w sposób ciągły z koniecznością kontroli funkcji wątroby i szpiku.
- ▶ Badania Azizi et al. porównywały bezpieczeństwo i skuteczność RAI oraz długotrwałego podawania metimazolu u pacjentów z subkliniczną hipertyreozą (TSH $<0,1$ mU/L oraz G-B/MTG). Po 5 latach wszyscy pacjenci obu grup mieli eutyreozę przy podobnym profilu bezpieczeństwa oraz porównywalnych kosztach leczenia → co sugeruje, że ATD mogą być równie wartościowe jak RAI, w leczeniu hipertyreozy u starszych ludzi

Opcje terapeutyczne hipertyreozy u ludzi starszych

- ▶ Leczenie chirurgiczne u ludzi starszych z hipertyreozą (zawsze po przywróceniu eutyreozy tyreostatykami) jest preferowane przy obecności objawów uciskowych na tchawicę lub duże naczynia oraz przy obecności zmiany ogniskowej podejrzanego o złośliwość. Wyniki leczenia chirurgicznego są porównywalne do młodszych grup wiekowych pod warunkiem wykonania wykonywania zabiegów w doświadczonych ośrodkach chirurgicznych

Ross DS, et al.: *Thyroid* 2016, 26 (10), 1343-1421
Azizi F et al.: *Thyroid* 2021, 31 (4), 545-551
Sosa JA et al.: *J Am Coll Surg* 2008, 206 (6), 1097-1105
Azizi F et al.: *Thyroid* 2019, 29 (5), 625-630

Rak tarczycy u ludzi starszych

- ▶ Tyreoidektomia jest preferowana w tej grupie wiekowej, choć lobektomia jest możliwa w mniej zaawansowanych przypadkach
- ▶ Preferowane jest leczenie w ośrodkach o dużym doświadczeniu klinicznym
- ▶ Powikłania pooperacyjne występują podobnie jak u ludzi młodszych: niedoczynność przytarczyc, uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego, krwiaki, czy zakażenie rany

Kilfoy BA et al.: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18 (4), 1092-1100
Tuttle RM et al.: *Thyroid* 2017, 27 (6), 751-756
Pacini F et al.: *Eur J Endocrinol* 2006, 154 (6), 787-803

Leczenie lewotyroksyną u pacjentów w wieku starszym po tyreoidektomii z powodu raka tarczycy

- ▶ Leczenie dawkami supresyjnymi (TSH $<0,1$ mU/L) u pacjentów z obecnością kikutów tarczycy, jeżeli nie ma p-wskazań klinicznych
- ▶ U pacjentów z wykrywalnymi stężeniami tyreoglobuliny lub podwyższonymi stężeniami ATG TSH w granicach $0,1 - 0,5$ mU/L
- ▶ U pacjentów z bardzo dobrym wynikiem leczenia chirurgicznego (chorzy klinicznie i biochemicznie bez cech przetrwałej choroby nowotworowej) stężenia TSH w przedziale $0,5 - 2,0$ mU/L

Haugen BR et al.: *Thyroid* 2016, 26 (1), 1-133
Pajamaki N et al.: *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016, 88 (2), 303-310

Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy w wieku podeszłym

- ▶ Ablacja radiojodem remnantów tarczycy wymaga zastosowania $30 - 100$ mCi
- ▶ Radiojod u ludzi starszych jest dobrze tolerowany, większa jest dysfunkcja gruczołów ślinowych i suchość skóry
- ▶ Zastosowanie ludzkiego rekombinowanego TSH (rh-TSH) pozwala na uniknięcie objawów ciężkiej niedoczynności tarczycy i jednocześnie umożliwia uzupełniające leczenie radiojodem u ludzi starszych

Quanouhou A et al.: *Compend Contin Educ Dent* 2016, 37 (5), 306-311
Holst JP et al.: *Thyroid* 2005, 15 (12), 1321-1331

System S-detect jako narzędzie wspomagające diagnostykę zmian ogniskowych w tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska

DROGA ROZWOJU SYSTEMÓW STRATYFIKACJI RYZYKA ZMIAN OGNISKOWYCH W TARCZYCY

czyli od opisowej i jakościowej charakterystyki zmian do CAD (ang. computer-aided diagnosis czyli komputerowego wspomagania diagnostyki obrazowej)

zasochłonna

pracochłonna

subiektywna

relatywnie niska powtarzalność

wymaga doświadczenia

Nadzieje związane z zastosowaniem nowoczesnych technologii opartych o AI w diagnostyce zmian ogniskowych

szybka

niewielki nakład pracy

rosnąca dostępność komercyjna

obiektywna

wysoka powtarzalność

nie wymagająca doświadczenia

Ha EJ, Baek JH. Ultrasonography 2021;40(1):23-29

Walidacja systemu S-Detect™ na polskiej populacji w praktyce klinicznej chirurga

	Podstawowe umiejętności US bez CAD	Podstawowe umiejętności US z CAD	Zaawansowane umiejętności US bez CAD
Czułość, %	80	90	90
Swoistość, %	75	80	95
PPV, %	44	53	82
NPV, %	94	97	97

Barczyński M i wsp. Gland Surg 2020;9(Suppl 2):S77-S85

S-detect™ vs. EU-TIRADS-PL

Table 2. Description of the mixed models. The S-Detect classification was based on computer-aided diagnosis (CAD). The nodules were classified with an European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) score independently by two physicians on the basis of recorded examinations

EU-TIRADS Scale	S-Detect Classification
MODEL 1 4 or 5 points	AND "possibly malignant"
MODEL 2 4 or 5 points	OR "possibly malignant"
MODEL 3 5 points	-
MODEL 4 3 or 4 points	AND "possibly malignant"
MODEL 5 5 points	AND "possibly malignant"
MODEL 1 5 points	OR "possibly malignant"

S-detect - wyższa czułość i NPV, zbliżona swoistość i PPV w porównaniu do oceny w skali EU-TIRADS.

Może być pomocny jako badanie przesiewowe dla niedoświadczonych sonografistów.

Najlepsza skuteczność diagnostyczna dla modelu łączącego S-detect i EU-TIRADS.

Groups	Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		Accuracy	
	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI	Value	95% CI
EU-TIRADS (4 and 5 points)	80.4	79.4-81.6	80.6	69.1-89.2	81.9	73.5-88.2	88.5	79.1-94.0	85.0	77.7-90.6
EU-TIRADS (5 points)	90.9	81.3-96.6	63.2	48.5-72.9	69.8	62.9-75.9	87.2	75.7-93.8	75.9	67.8-82.9
MODEL 1	80.0	68.7-88.6	79.4	67.9-88.3	80.0	71.2-86.6	79.4	70.4-86.2	86.5	72.0-86.1
MODEL 2	84.9	73-92.5	88.1	77.8-94.7	87.5	78.4-93.1	85.5	76.8-91.3	86.5	79.5-91.8
MODEL 3	95.5	87.3-99.1	53.7	41.1-66.0	67.0	61.0-72.6	92.3	79.5-97.4	74.4	66.2-81.6
MODEL 4	93.9	85.2-98.3	73.1	60.9-83.2	77.5	69.8-83.7	92.5	82.4-97.0	83.5	76.0-89.3
MODEL 5	78.9	67.0-87.9	89.6	79.7-95.7	88.1	78.5-93.8	81.1	72.8-87.3	84.2	76.9-90.0
MODEL 6	93.9	85.2-98.3	80.6	69.1-89.2	82.7	74.5-88.6	93.1	83.8-97.2	87.2	80.3-92.4

CL confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System.

Szczepanek-Parulska E i wsp. J Clin Med 2020;9(8):2495

S-detect™ vs. ACR-TIRADS

Figure 3. Comparison of ROC curves for the ACR-TIRADS, S-Detect, and S-Detect combined with ACR-TIRADS in thyroid nodule diagnosis. ROC, receiver operating characteristic; ACR-TIRADS, American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System.

S-detect™ - wyższa czułość i NPV, gorsza swoistość, zbliżona PPV w porównaniu do oceny w skali ACR-TIRADS.

Najlepsza skuteczność diagnostyczna dla modelu łączącego S-detect™ i ACR-TIRADS.

Cong P i wsp. Quant Imaging Med Surg 2024;14(1):711-721

Research Article

The Diagnostic Value of Artificial Intelligence Ultrasound S-Detect Technology for Thyroid Nodules

Piethon Huang,¹ Xia Zhang,² Mengqi Liu,³ Lin Xu,⁴ Jialin Rahkani,⁵ Abdulkadir Mohammed Hani,⁶ Chongchen Chen,⁷ Baohua Zhao,⁸ and He Jie⁹

Department of Ultrasound and Imaging, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Department of Ultrasound, Peking Union Medical Hospital, Beijing, 100001, China

Rola S-detect™ w zależności od doświadczenia ultrasonografisty

128 zmian (51 łagodnych, 77 złośliwych) u 100 pacjentów

doświadczenie

Huang P i wsp. Comput Intell Neurosci 2022 Nov 26;2022:3656572

Istotne znaczenie kontekstu klinicznego w interpretacji wyniku

PTC

Guzek koloidowy

SAT

material własny

System S-detect jako narzędzie wspomagające diagnostykę zmian ogniskowych w tarczycy

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska



Zmiana płynowa - cytologicznie łagodna
4 tygodnie po zabiegu ablacji alkoholowej

material własny

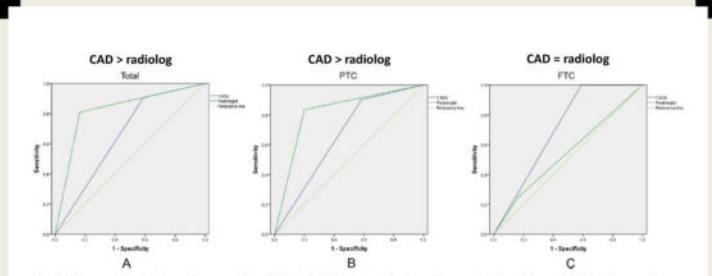
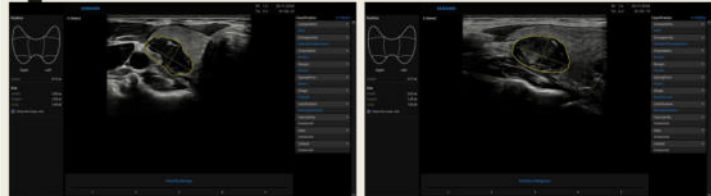


Fig. 3 ROC curves showing the performance of the CADs and radiologist in evaluating malignant thyroid nodules. **a** Identifying the overall malignancies: Area under curve, CADs vs radiologist – 0.659 (0.577,0.740) vs 0.823 (0.758,0.887), $P=0.000$ **b** Identifying PTCs: Area under curve, CADs vs radiologist – 0.659 (0.566,0.751) vs 0.818 (0.744,0.891), $P=0.000$ **c** Identifying FTCs: Area under curve, CADs vs radiologist – 0.706 (0.523,0.889) vs 0.543 (0.240,0.846), $P=0.166$

Niższa skuteczność diagnostyczna w przypadku raków tarczycy innych niż brodawkowe

Xia S i wsp. World J Surg Oncol 2019;17(1):210

Zmiana płynowa - cytologicznie łagodna
4 tygodnie po zabiegu ablacji alkoholowej



Wynik zależy od zadanego obrazu wyjściowego –
element badania zależy od ultrasonografisty

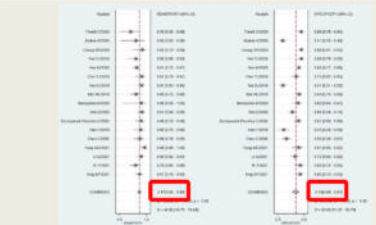
material własny

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE
Diagnostic accuracy of S-Detect in distinguishing benign and malignant thyroid nodules: A meta-analysis

Liu Zhong¹, Cong Wang^{2*}

1 Pathology Department of the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, China, 2 Ultrasound Department of the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, China

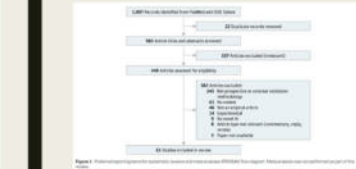


17 badań
1118 złośliwych i 1595 łagodnych zmian w tarczycy

Zhong L i wsp. PLoS One 2022 Aug 5;17(8):e0272149

From Bench-to-Bedside: How Artificial Intelligence is Changing Thyroid Nodule Diagnostics, a Systematic Review

Vinik R, Ross T, Andrews Radford-Smith I, Stalinski I, Dwyer T, Lee T, Moller J, Lohman J, Jones K, Wu J, Bost M, Arnold G, Arnold W, Yeh H, and Wilson Spence J



Spośród 4 produktów komercyjnie dostępnych zatwierdzonych przez FDA, tylko S-Detect został poddany szczegółowej i szerokiej walidacji

Sant VR i wsp. Front Endocrinol (Lausanne) 2023 Aug 31;14:1227339

S-detect™ - podsumowanie

Pozwala na dość obiektywną ocenę ryzyka złośliwości zmian ogniskowych w tarczycy (ale wybór zmiany na podstawie zdjęcia zadanego przez operatora)

Może znaleźć zastosowanie jako badanie przesiewowe dla mniej doświadczonych oraz wartość dodana w przypadku doświadczonych specjalistów

Ocena jest prosta, szybka i jednoznaczna (wynik w systemie binarnym)

Najszersze zwalidowany komercyjnie dostępny system do CAD

Ocena ryzyka oparta głównie o cechy PTC (ograniczona skuteczność w przypadku innych raków tarczycy)

Wynik należy interpretować uwzględniając kontekst kliniczny (podostre zapalenie, stan po ablacji)

MACS – wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska

Renata Świątkowska-Stodulska

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

MACS- wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

XXXI Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii,
Diabetologii i Chorób Metabolicznych

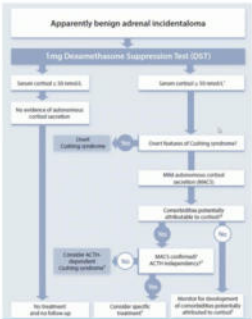
Toruń 5.12-7.12.2024

Epidemiologia

- najczęstsze zaburzenie hormonalne stwierdzane u pacjentów z incidentaloma nadnercza;
- ok. 30% osób z przypadkowo stwierdzonym guzem nadnercza;
- 22-42% osób z obustronnymi zmianami w nadnerczach (obustronne gruczolaki lub makroguzkowy rozrost nadnerczy – PBMAH);
- częściej w guzach o średnicy powyżej 2,4 cm;
- częściej u kobiet ; w okresie pomenopauzalnym.

Source: P. et al. Pathophysiology of MEN-Hypercortisolism. *Front the Bench to the Bedside*. vol 2 (2017). doi:10.3389/fmed.2017.00017.
Thodoris D. et al. Adrenal Adrenal Hyperandrogenism: Pathogenesis and treatment. *Endocrinology*. 2023;9:2307.
Bendavid Y. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;120(1):1-11. doi:10.1210/clinem.2018-01777

Rekomendacje-MACS



- Badanie fizykalne pod kątem hiperkortyzolemii;
- Potwierdzenie hiperkortyzolemii ACTH-niezależnej;
- Powtórzenie testu z 1mg deksametazonu;
- Uwzględnienie czynników interferujących w wynik testu z 1 mg deksametazonu;
- W wybranych przypadkach uzupełnienie diagnostyki o dodatkowe badania biochemiczne.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, Hermans M et al. *Endocrinology*. 2023;9:2307. doi:10.1093/endo/endo0000000000000000

Definicja

MACS (mild autonomous cortisol secretion)-
łagodna autonomiczna sekrecja kortyzolu (dawniej: *preCushing syndrome, subkliniczny zespół Cushinga, subkliniczna hiperkortyzolemia*)

to stan, w którym dochodzi do potwierdzonej biochemicznie autonomicznej produkcji kortyzolu

- bez typowej manifestacji klinicznej hiperkortyzolemii

a w szczególności

- bez klinicznych wykładników katabolizmu, bez typowych zmian skórnych oraz bez typowej redystrybucji tkanki tłuszczowej.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, Hermans M et al. *Endocrinology*. 2023;9:2307. doi:10.1093/endo/endo0000000000000000

Rekomendacje-ocena hormonalna

European Journal of Endocrinology, 2023, 186, 51-62
https://doi.org/10.1093/ajem/ckad008
Advance access publication 15 June 2023
Clinical Practice Guidelines

European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

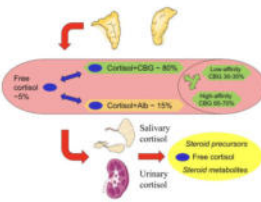
Martin Fassnacht,^{1,2} Stylianos Tsagarakis,³ Massimo Terzolo,⁴ Antoine Tabarin,⁵ Anje Sahdev,⁶ John Newell-Price,⁷ Iris Pelton,⁸ Lijana Marina,⁹ Kerstin Lorenz,¹⁰ Vito Sanzoni,¹¹ Wiebke Arlt,¹² and Olaf M. Dekkers¹³

Rekomenduje się stężenie kortyzolu po 1 mg deksametazonu **1,8 ug/dl (50nmol/l)** jako punkt odcięcia wykluczający autonomiczną produkcję kortyzolu.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, Hermans M et al. *Endocrinology*. 2023;9:2307. doi:10.1093/endo/endo0000000000000000

Test overnight z 1 mg deksametazonu

- U osób zdrowych suprafizjologiczna dawka deksametazonu hamuje produkcję ACTH skutkując zmniejszona kortyzolemią (<1,8 ug/dl)
- Czynniki wpływające na wynik testu:



Wyniki fałszywie pozytywne	Wyniki fałszywie negatywne
Czynniki zwiększające stężenie CBG w surowicy a tym samym stężenie kortyzolu całkowitego: • doustne estrogeny • ciąża • przewlekłe aktywne zapalenie wątroby (HCV)	Czynniki zmniejszające stężenie białek wiążących: - zespół nerczycowy - przewlekłe choroby wątroby - nadczynność tarczycy - stan krytyczny

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, Hermans M et al. *Endocrinology*. 2023;9:2307. doi:10.1093/endo/endo0000000000000000

MACS – wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska

Test overnight z 1 mg deksametazonu

Czynniki wpływające na wynik testu:

Wyniki fałszywie pozytywne	Wyniki fałszywie negatywne
Substancje zwiększające aktywność CYP3A4 - Karamazepina i jej pochodne - Fenytoina - Mikonazol - Fenobarbital - Rifampicyna - Alkohol Choroby przewodu pokarmowego skutkujące zmniejszeniem wchłaniania deksametazonu: - zespół złego wchłaniania - Biegunka INNÉ choroby: - Psychozy - Niewyrównana cukrzyca - Przewlekła choroba nerek (zwiększony klirens deksametazonu, wydłużony okres półtrwania kortyzolu)	Leki zmniejszające aktywność CYP 3A4 - Fluoksetyna - Diltiazem - Cymetydyna - Erytromycyna - Itrakonazol - Vorikonazol



Leczenie

Rekomenduje się, omówienie pacjenta z MACS ze współistniejącymi chorobami wynikającymi z hiperkortyzolemii i jednostronną zmianą w nadnerczu na konsylium interdyscyplinarnym pod kątem rozważenia leczenia operacyjnego.

Czynniki, które należy brać pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia chirurgicznego:

- wiek
- pleć
- ogólny stan zdrowia
- ciężkość chorób współistniejących !!!
- preferencje pacjenta

Na wynik leczenia operacyjnego może wpływać (odwracalność powikłań) :
czas jaki upłynął od wystąpienia MACS do jego rozpoznania.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of pituitary adenomas, in collaboration with the European Network for the Study of Pituitary Tumours (ENSPT) and the European Pituitary Society (EPS), 2022 Jan 12 (e6666). doi: 10.1093/eyj/eyab066

Leczenie

Wyzwanie!

Postępowanie zindywidualizowane.

Adrenalectomia versus follow up z obligatoryjnym leczeniem chorób współistniejących

Odpowiednia selekcja pacjentów, którzy osiągną korzyści z adrenalectomią.

Rozważenie kwalifikacji pacjenta z MACS do adrenalectomii w przypadku zmiany jednostronnej oraz chorobami współistniejącymi mogącymi wynikać z hiperkortyzolemii:

- cukrzyca
- nadciśnienie tętnicze
- dyslipidemia
- osteoporoza

- świeżo rozpoznane;
- pogarszające się pomimo optymalnego leczenia;
- z ujemnym wywiadem rodzinnym;
- nieadekwatne do wieku;
- mnogie choroby współistniejące.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of pituitary adenomas, in collaboration with the European Network for the Study of Pituitary Tumours (ENSPT) and the European Pituitary Society (EPS), 2022 Jan 12 (e6666). doi: 10.1093/eyj/eyab066

Leczenie

Rekomenduje się zabieg operacyjny w osłonie sterydowej u wszystkich pacjentów, u których nie doszło do pełnego hamowania wydzielania kortyzolu (< 50nmol/l po 1 mg deksametazonu) w diagnostyce przedoperacyjnej.

Rekomenduje się aby pacjenci z MACS, którzy przeszli adrenalectomię, pozostawali po zabiegu pod opieką endokrynologiczną do czasu pełnego wyrównania funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej.

50% pacjentów z MACS rozwija pooperacyjną niedoczynność kory nadnerczy, która trwa średnio 6-7 mies.

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of pituitary adenomas, in collaboration with the European Network for the Study of Pituitary Tumours (ENSPT) and the European Pituitary Society (EPS), 2022 Jan 12 (e6666). doi: 10.1093/eyj/eyab066

Leczenie

Inhibitory steroidogenezy:

- brak badań oceniających długoterminowe stosowanie leku u pacjentów z MACS;
- stosowanie krótkoterminowe- może wyselekcjonować pacjentów, którzy odnieśli by korzyści z adrenalectomii;
- w zamianach obustronnych? PBMAH?

Antagoniści receptora glikokortykoidowego (Relacorilant)

- dostępne tylko w USA
- badania na bardzo małych grupach chorych

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of pituitary adenomas, in collaboration with the European Network for the Study of Pituitary Tumours (ENSPT) and the European Pituitary Society (EPS), 2022 Jan 12 (e6666). doi: 10.1093/eyj/eyab066

Wnioski

MACS jest najczęściej występującym zaburzeniem hormonalnym u pacjentów z przypadkowo stwierdzonym guzem nadnercza.

Kwalifikacja do zabiegu adrenalectomii pacjentów z MACS w przebiegu zmian jednostronnych powinna się odbywać w ramach multidyscyplinarnych konsyliów.

Choroby współistniejące wynikające z hiperkortyzolemii mają najważniejsze znaczenie przy kwalifikacji pacjenta z MACS do adrenalectomii u chorych ze zmianami jednostronnymi.

Brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w obustronnych zmianach w nadnerczach i MACS.

U wszystkich chorych z MACS obligatoryjne jest leczenie chorób współistniejących.

Czy możemy przewidzieć przebieg choroby Gravesa-Basedowa

Dr n. med. Tomasz Tomkalski



Politechnika
Wrocławska

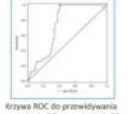
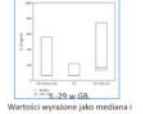
CZY MOŻEMY PRZEWIDZIEĆ PRZEBIEG CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA ?

Tomasz Tomkalski

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



Interleukina-29 a orbitopatia w chorobie Gravesa-Basedowa



Wartości wyższe jako miernik i predyktor wystąpienia GO

Krzywa ROC do przewidywania wystąpienia GO przy użyciu IL-29

- 31 chorych z chorobą Gravesa-Basedowa (GB) w eutyreozie i z aktywną orbitopatią (GO) (wg skali CAS) $\geq 3/7$
- 17 pacjentów z eutyreozą i GB bez aktywnej orbitopatii
- 72 zdrowych - gr. kontrolna.

IL-29 w grupie GO w porównaniu gr. kontrolną 165pg/ml (133-747) vs. 62pg/ml (62-217) $p < 0,001$.

Analiza ROC dla IL-29 wykazała, że granica IL-29 wynosząca 105 pg/ml (czułość 1,000 i swoistość 0,597) jest najlepszą wartością istotnie wskazującą na obecność GO w GD

[obszar pod krzywą ROC (AUC): 0,739, 95% przedział ufności (CI): 0,646-0,833, $p < 0,001$]

„Evaluation of IL-29 in Euthyroid Patients with Graves’ Orbitopathy: A Preliminary Study” Falkowski B, Szczepaniak-Porulska E, Sawicko-Gutaj N, Kryger A, Rachwał M. Mediators Inflamm. 2020 Jul 9;2020:



Znaczenie antyciał HLA w rozwoju orbitopatii Gravesa-Basedowa



Genotypowanie HLA-A, -B, -C, -DQB1 i -DRB1

91 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez orbitopatii

70 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa z orbitopatią

2217 zdrowych osób z grupy kontrolnej

Wykazano istotną korelację między orbitopatią a antygenami HLA.

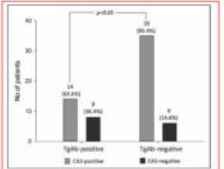
Markery związane z ryzykiem rozwoju orbitopatii: HLA-A*01:01, -A*32:01, -B*37:01, -B*39:01, -B*42:01, -C*08:02, C*03:02, DRB1*03:01, DRB1*14:01 i DQB1*02:01

Markery „ochronne”: HLA-C*04:01, -C*03:04, -C*07:02 i -DRB1*15:02

„Significance of HLA in the development of Graves’ orbitopathy” Stasiak M, Zawadzka-Starczewska K, Tymoniak B, Stasiak B, Leśniewski A. Genes Immun. 2023 Feb;24(1):32-38.



Przeciwciała antyTg - mniejsze ryzyko rozwoju orbitopatii w chorobie Gravesa-Basedowa ?



71 chorych z rozpoznaną orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (GO)

Znamienne niższe częstość aktywnej postaci orbitopatii u chorych w wysokim mianem antyTg CAS ≥ 3 , wskazujący na aktywną GO u 47% pacjentów, zwiększoną intensywność sygnału w T2 u 31,5% pacjentów, zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej u 36,8% pacjentów i zwiększoną objętość mięśni u 31,5% pacjentów.

Istotnie niższe częstość aktywnej GO u pacjentów TgAb+ vs TgAb- $p < 0,05$, analiza chi-kwadrat

Nie obserwowano zależności dla p. ciało anty-TPO

„Positive TgAbs in patients with Graves’ orbitopathy are associated with lower risk of its active form - preliminary study.” Wojciechowski-Durczyńska K, Zygmunt A, Matysiak A, Karbownik-Lewinska M, Lewinski A. Neuro Endocrinol Lett. 2019 Oct; 40(2)



Thyroid Events Amsterdam Score THEA

Wynik liczbowy, Thyroid Events Amsterdam (THEA), został zaprojektowany w celu przewidywania zdarzeń dla tych 3 czynników ryzyka proporcjonalnie do ich względnego ryzyka (maksymalny wynik, 21)

- Niskie ryzyko 0-7 pkt - 2,7%
- Średnie ryzyko 8-10 pkt 14,6 %
- Wysokie ryzyko 11-15 pkt 27,1%
- Bardzo wysokie ryzyko 16-21 pkt 76,9%

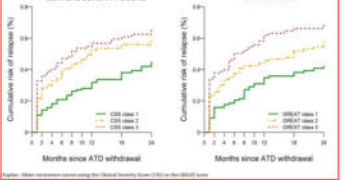
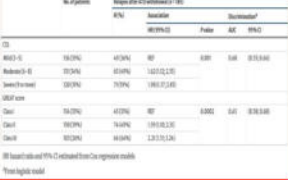
Wynik THEA dla wystąpienia zdarzeń w kohorcie 790 kobiet w eutyreozie z krewnymi pierwszymu lub drugiemu stopnia z subkliniczną AITD

W badaniu THEA stężenie TBII (test TRAK pierwszej generacji; Brahmsa) nie okazało się być czynnikiem ryzyka zachorowania na AITD...???

„Prediction of Progression to Overt Hypothyroidism or Hyperthyroidism in Female Relatives of Patients With Autoimmune Thyroid Disease Using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score” Strieder TGA, Tjouw JGP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM. Arch Intern Med. 2006;166(15):1657-1663.



„Przewidywanie ryzyka nawrotu przed rozpoczęciem leczenia lekami przeciwtarczycowymi u pacjentów z nadczynnością tarczycy w skalach GREAT /GREAT+ vs skali CSS



ALE

35-40% pacjentów z wysokim wynikiem (CSS lub GREAT) pozostanie w długiej remisji

U około 30% pacjentów z niskimi wskaźnikami CSS lub GREAT ostatecznie dojdzie do nawrotu

Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves’ Hyperthyroidism” Vos AG, Endert E, Dunderman AM, Tjouw JG, Wiersinga WM. JCEM 2018; Apr;20(4):1383-9.

„Antithyroid drug treatment for Graves’ disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management.” Masiello E, Veronesi G, Gallo D, Premoli P, Bianconi E, Rosetti S, Cusi C, Sabatini L, Ippolito S, Piantadosi E, Tondo MC, Chiovato L, Wiersinga WM, Bartolozzi L. Endocrinol Invest. 2018 Dec;41(12)

Czy możemy przewidzieć przebieg choroby Gravesa-Basedowa

Dr n. med. Tomasz Tomkalski

Ocena predykcyjna rozwoju lub progresji orbitopatii Gravesa u pacjentów z nowo rozpoznaną nadczynnością tarczycy Gravesa-Basedowa

PREDIGO

Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism

Rozwój GO był związany ze: starszym wiekiem, aktualnym paleniem tytoniu, dłuższym czasem trwania objawów nadczynności tarczycy, wyższym TBII, wyższym CAS, dodatnią regułą Vancouver dla orbitopatii

Reguła orbitopatii Vancouver składa się z pięciu pytań: (1) Czy wiek pacjenta przekracza 50 lat? (2) Czy obecny palacz tytoniu? (3) Czy obecny czas trwania choroby przekracza 12 miesięcy? (4) Czy obecny stopień nadczynności przekracza 10 mmol/l? (5) Czy obecny stopień nadczynności przekracza 10 mmol/l?

Reguła orbitopatii Vancouver składa się z pięciu pytań: (1) Czy wiek pacjenta przekracza 50 lat? (2) Czy obecny palacz tytoniu? (3) Czy obecny czas trwania choroby przekracza 12 miesięcy? (4) Czy obecny stopień nadczynności przekracza 10 mmol/l? (5) Czy obecny stopień nadczynności przekracza 10 mmol/l?

Nomogram do przewidywania odpowiedzi na glikokortykoidy w leczeniu oftalmopatii tarczycowej

A novel nomogram to predict glucocorticoid response in thyroid-associated ophthalmopathy

W aktywnej fazie TAO zapalenie powierzchni oka często prowadzi do zmian morfologicznych w gruczołach Meiboma (MG) niezbędnych do utrzymania integralności filmu łzowego i powierzchni oka. Skuteczna terapia sterydami mająca na celu zmniejszenie aktywności zapalnej, prawdopodobnie zachowywałaby integralność strukturalną MG, służąc w ten sposób jako wskaźnik sukcesu terapeutycznego. I odwrotnie, utrzymujące się lub zastrzone zmiany MG mogą odzwierciedlać niewystarczającą kontrolę podstawowego procesu zapalnego, co sugeruje nieoptymalną skuteczność terapeutyczną. Dodatkowo TAO często prowadzi do zwiększonego ciśnienia śródgałkowego co może niekorzystnie wpływać na sieć mikonazynową siatkówki.

Parametry powierzchni oka oceniano za pomocą Keratograph SR. Odpowiedzi one wyrażone jako: (1) zmniejszenie grubości powłoki (TAR), (2) zmniejszenie grubości powłoki (TAR), (3) zmniejszenie grubości powłoki (TAR), (4) zmniejszenie grubości powłoki (TAR), (5) zmniejszenie grubości powłoki (TAR).

„EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy): Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism” Wiersinga W, Zinkov M, Bartalena L, et al. Eur J Endocrinol. 2018 Jun; 178(6): 635-643

„A novel nomogram to predict glucocorticoid response in thyroid-associated ophthalmopathy: findings from a pilot study” Ma L, Ling Z, Xia D et al. Endocrine. 2024 Nov; 86(2)

System przewidywania odpowiedzi na leczenie orbitopatii tarczycowej dożylnymi glikokortykosteroidami oparty na uczeniu maszynowym AI

Whole-body radiomics machine learning-based multi- and fused-region radiomics signatures for personalized glucocorticoid response prediction in thyroid eye disease

Analiza 127 pacjentów z TED leczonych od 2017r. do 2021r. 56 zareagowało na leczenie, 71 nie zareagowało. Badanie MR 3T oczodołów przed leczeniem dożylnymi wlewami Solu-Medrolu 4,5g przez 12 tygodni wg EUGOGO. Analiza Radiomiczna obrazów MR przez szereg modeli. Klasyfikator maszynowy wektorów nośnych (SVM) miał najlepszą wydajność z modelu MRR (radiomiki wieloregionalnej) - w oparciu o strategię MOA wyodrębniono 15 248 cech z ośmiu niezależnych struktur, a ostatecznie 35 z nich zachowano (AUC = 0.961). Model MRR przewyższał modele radiomiki jednoregionalnej (SRR) (najwyższe AUC = 0.786, XGBoost na EOM lub LR na OF) i konwencjonalny model obrazowania półlosowego (najwyższe AUC = 0.760, NaiveBayes).

Whole-body radiomics machine learning-based multi- and fused-region radiomics signatures for personalized glucocorticoid response prediction in thyroid eye disease

Zheng M, Jiang M, Chen H, et al. J Bone Med. 22, 36 (2024).

Bezsenność a ryzyko nawrotu nadczynności tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa

Prediction for recurrence following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism

127 pacjentów z nadczynnością tarczycy w GB leczonych metimazolem. Średni okres obserwacji wynoszący 25,7 (SD 8,7) miesięcy. U 43% chorych nawrót do 1 roku po odstawieniu metimazolu. Istotny związek z nawrotem miały: bezsenność (HR 2,94, 95% przedział ufności (CI) 1,47-5,88), rozmiar woła (HR 3,34, 95% CI 1,11-10,07), wyższe miano TRAb (HR 2,66, 95% CI 1,12-6,31), wyższa dawka podtrzymująca metimazolu (HR 2,14, 95% CI 1,14-4,00).

Prediction for recurrence following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism

Wang H, Tian WB, Xiao ZD, Xu L. Arch Endocrinol Metab. 2023 May; 12(674)

AI - system przewidywania wystąpienia tyreotoksykozy

scientific reports

AI - system przewidywania wystąpienia tyreotoksykozy

Istnieje korelacja między poziomem FT4 a tętnem spoczynkowym z urządzeń mobilnych u pacjentów z tyreotoksykozą. Wzrost o 11 uderzeń na minutę w 5-dniowym średnim spoczynkowym HR był skorelowany ze wzrostem poziomu FT4 wolnego w surowicy o około 0,5 ng / dl i trzykrotnym wzrostem ryzyka tyreotoksykozy. 175 pacjentów. Wykorzystano aplikację mobilną Glandy™ (THYROSCOPE INC., Ulsan, Korea Południowa).

A machine learning-assisted system to predict thyrotoxicosis using patients' heart rate monitoring data: a retrospective cohort study

Shin K, Kim J, Park J, et al. Sci Rep 13 Nov 30, 21096 (2023)

AI - system przewidywania wystąpienia tyreotoksykozy

Shin K, Kim J, Park J, et al. Sci Rep 13 Nov 30, 21096 (2023)

PODSUMOWANIE

Aktualnie nie jesteśmy w stanie jednoznacznie przewidzieć przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i szans na uzyskanie trwałej remisji, niemniej jednak w najbliższej przyszłości za pomocą algorytmów sztucznej inteligencji zapewne takie metody będą już dostępne i pozwolą na wspólne z pacjentem wybranie optymalnego sposobu leczenia. Oszacowanie ryzyka niepowodzenia leczenia nadczynności tarczycy tyreostatykami, czy orbitopatii za pomocą sterydów może pomóc nam uniknąć zbędnej farmakoterapii i jej potencjalnych działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Wang H, Tian WB, Xiao ZD, Xu L. Arch Endocrinol Metab. 2023 May; 12(674)

Osoby interseksualne w sporcie profesjonalnym

Dr n. med. Helena Zakliczyńska



nazewnictwo

zaburzenia rozwoju płciowego to

nietypowy przebieg różnicowania płciowego w zakresie

chromosomalnym, gonadalnym i fenotypowym (genitalnym)



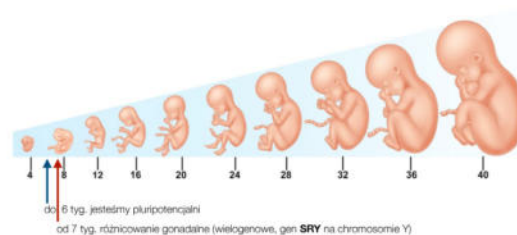
zaburzenia i nieprawidłowości rozwoju płciowego / interseksualizm

Chicago Consensus Statement, 2006



różnice rozwoju płciowego (DSD – differences in sexual development)

2016



Nieprawidłowości natury genetycznej lub środowiskowej na którymkolwiek poziomie będą powodowały niewłaściwy rozwój:

- **gonad** (dysgeneza gonad),
- **wewnętrznych narządów płciowych** (brak lub nieprawidłowości)
- **zewnętrznych narządów płciowych** (niewystarczająca lub nadmierna wiryliczacja)

manifestacja

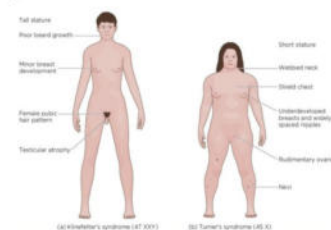
- **przy urodzeniu:** niejednoznaczność genitaliów lub niezgodność między płcią genotypową i fenotypową
- **w czasie dojrzewanie płciowego:** opóźnienie dojrzewania, brak miesiączki, niewystarczająca lub nadmierna wiryliczacja
- **w dalszym życiu:** bezpłodność, wczesna menopauza

częstość występowania ok 1.7% populacji

klasyfikacja

Zaburzenia w zakresie **chromosomów** płciowych:

- 47 XXY – **zespół Klinefeltera**
- 45 XO i 45 XO/46 XX (mozaiczny) – **zespół Turnera**
- 45 XO/46 XY – **mieszana dysgeneza gonad**
- 46 XX/46 XY – **chimeryczne/jajnikowo-jądrowe DSD**
- 47 XYY – **zesp. Jacobsa / super samca**



Osoby interseksualne w sporcie profesjonalnym

Dr n. med. Helena Zakliczyńska

klasyfikacja dla 46 XX

- Zaburzenia rozwoju gonad:
- dysgeneza gonad (całkowita lub częściowa)
 - jajnikowo-jądrowe zaburzenie rozwoju płci
 - sex reversal syndrome – zespół odwróconej płci
- Zaburzenie rozwoju gonad z powodu nadmiaru androgenów u płodu
- Wrodzony przerost nadnerczy
 - Rodzinna oporność na glikokortykoidy
- Zaburzenie rozwoju gonad z powodu nadmiaru androgenów płodowo-łożyskowych
- Niedobór aromatazy - obojnactwo rzekome – zaburzenie syntezy estradiolu (pseudohermafrodytyzm, hirsutyzm matki ciężarnej z chorym dzieckiem)
 - Płodowe lub maciczne guzy wydzielające androgeny
- Zaburzenie rozwoju gonad z powodu nadmiaru androgenów u matki
- leki androgenne
 - guz wyrzujący
- Inne: zespoły malformacji, zesp. Rokitanskiego-Hausera (ageneza przewodów Mullera, ageneza pochwy i macicy, atrezja pochwy, zaburzenia macicy

klasyfikacja dla 46 XY

- Zaburzenia rozwoju gonad:
- dysgeneza gonad (całkowita lub częściowa) Swyer syndrome
 - jajnikowo-jądrowe zaburzenie rozwoju płci
 - Testicular regression syndrome (TRS) – brak jednego lub obu jąder przy braku całkowitym lub częściowym tkanki jąder (od braku jądra, mikroprącie u fenotypowego M do fenotypowej K)
- Zaburzenie rozwoju gonad z powodu zaburzeń syntezy lub działania hormonów:
- Zaburzenia syntezy androgenów: defekt rec. LH (zesp. Smith-Lemli-Opitz); defekt biosyntezy T
 - Zaburzenia działania androgenów: zesp. niewrażliwości na androgeny (AIS), dawniej zesp. feminizujących jąder
 - Zaburzenia syntezy lub działania AMH
- Inne
- Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy
 - Spodzieństwo
 - Wnętrostwo

trans / inter

zupełnie zdrowa fizycznie	nie jest zupełnie zdrowa fizycznie
wygląda jak K a czuje się mężczyzną	wygląda (nie w pełni) jak K i czuje się kobietą
wygląda jak M a czuje się kobietą	wygląda (nie w pełni) jak M i czuje się mężczyzną

WORLD ATHLETICS

ELIGIBILITY REGULATIONS FOR THE FEMALE CLASSIFICATION (ATHLETES WITH DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT)

3.2 To be eligible to compete in the female classification at a World Rankings Competition, and/or to have recognised any World Record performance in a competition that is not a World Rankings Competition, a Relevant Athlete must meet each of the following conditions (the "DSD Eligibility Conditions"):

3.2.1 they must be recognised at law (for example, in a birth certificate or passport) either as female or as intersex;

3.2.2 they must have continuously maintained the concentration of testosterone in their serum below 2.5 nmol/L* for a period of at least 24 months; and

3.2.3 they must continue to maintain the concentration of testosterone in their serum below 2.5 nmol/L at all times (i.e., whether they are in competition or out of competition) for so long as they wish to retain eligibility to compete in the female classification at World Rankings Competitions and/or to have recognised any World Record performance in the female classification at a competition that is not a World Rankings Competition.

Sex in Public

Lauren Berlant and Michael Warner

1. There Is Nothing More Public Than Privacy

A paper titled "Sex in Public" teases with the obscurity of its object and the twisted aim of its narrative. In this paper we will be talking not about the sex people already have clarity about, nor identities and acts, nor a wildness in need of deprecation, but rather about sex as it is mediated by publics. Some of these publics have an obvious relation to sex: pornographic cinema, phone sex, "adult" markets for print, lap-dancing. Others are organized around sex, but not necessarily sex acts in the usual sense: queer zones and other worlds estranged from heterosexual culture, but also more tacit scenes of sexuality like official national culture, which depends on a notion of privacy to cloak its sexualization of national membership.

Dylematy w leczeniu niedoczynności przysadki – opis przypadku

Dr n. med. Aleksandra Zdrojowy-Wełna



Polskie Towarzystwo
Endokrynologiczne



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Dylematy w leczeniu niedoczynności przysadki - opis przypadku

Aleksandra Zdrojowy-Wełna
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. Marek Bolanowski

XXXI Kurs Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych
Toruń, 5-7.12.2024 r.

Pacjentka M. Sz. początek historii – 2017 r., 37 lat

- XII 2017 r. objawy zagrażającego przełomu tarczycowego oraz orbitopatii, w badaniach TRAb 14 IU/ml, tarczyca powiększona (45 ml)
- leczona tyreostatykiem, beta-blokerem, glukokortykosteroidami
- zakwalifikowana do tyreoidektomii – operowana I 2018 r., operacja powikłana niedoczynnością przysadki
- stosowała wówczas 6-8 g węglanu wapnia, 2 µg alfafalcydolu dziennie

Pierwszy pobyt w naszej Klinice VII 2019 r.

Wyniki:

- Wapń 8,2 mg/dl (8,4 - 10,2)
- Fosfor 4,4 mg/dl (2,3 - 4,7)
- PTH 4 pg/ml (11-67)
- Wapń w DZM 182 mg/d (0-250)
- Witamina 25 OH D₃ 26 ng/dl
- TSH 25 IU/ml
- Test wchłaniania L-tyroksyny - prawidłowy
- Żelazo 5,6 µmol/l (9-30)
- Hgb 11,2 g/dl, Hct 34%
- p/c p-transglutaminazie tkankowej IgA ujemne
- Gastroskopia – zapalenie błony śluzowej żołądka, Hp(+)

Objawy orbitopatii łagodne CAS 2/3 pkt.

Stosowane leki:

- L-tyroksyna 200 µg
- węglan wapnia 3 x 2 g
- alfafalcydol 2 x 1 µg
- cholekalcyferol 2000 IU
- propranolol 40 mg
- żelazo 3 godz po ostatnim posiłku
- eradykacja Hp, IPP
- krople do oczu

MR oczodołów (30.07.2019 r.):

Obie gałki oczne ustawione w umiarkowanym wytrzeszczu. Mięśnie gałkorożowe wszystkich grup obustronnie pogrubiałe do 8-10 mm wykazują cechy obrzęku i wzmocnienia kontrastowego – obraz zmian w przebiegu orbitopatii tarczycowej. Nerwy wzrokowe nieopgrubiałe.

VIII-XII 2019 r., zaostrzenie objawów orbitopatii

- Dwojenie, ból gałkowi, pieczenie oczu, CAS 6 pkt
- Terapia GKS iv (09 VIII-30 X 2019 r., łącznie 5,75 g) – poprawa częściowa objawów orbitopatii, ale nasilenie dolegliwości tęczykowych (stężenie wapnia około 7 mg/dl) – dołączenie Hydrochlorotiazidu 25 mg
- Ponowne zaostrzenie XII 2019 r. - rituksimab (Mabthera) 500 mg (10 I 2020 r.)
- Radioterapia oczodołów (20-31 I 2020 r.)
- 2020 r. - znaczna poprawa objawów orbitopatii (ustąpiły ból gałek ocznych i diplopia, powróciła całkowita ruchomość gałek ocznych)

II 2020 r.

Wyniki badań:

- Wapń 7,8 mg/dl (8,4 - 10,2)
(pacjentka samodzielnie zwiększała dawkę węglanu wapnia do 10 g)
- Fosfor 4,6 mg/dl (2,3 - 4,7)
- Wapń w DZM 47 mg/d (0-250)
- Witamina 25 OH D₃ 10 ng/dl
- TSH 1,5 IU/ml
- Żelazo 3,9 µmol/l (9-30)
- Hgb 11,7 g/dl, Hct 37%
- Zalecana kolonoskopia – trudna do wykonania
- MR oczodołów III 2021 – regresja objawów

Zalecane leki:

- L-tyroksyna 200 µg
- węglan wapnia 3 x 1 g
- cytrynian wapnia 2 x 1 g
- potas 2x1 tabl.
- hydrochlorotiazyd 2 x 25 mg
- alfafalcydol 3 x 1 µg
- cholekalcyferol 20000 IU 2 x w tygodniu
- magnez
- żelazo
- karbamazepina 2 x 400 mg
- krople do oczu

COVID VIII 2022 r. nasilenie objawów orbitopatii od IX 2022 r.

- Wytrzeszcz, uczucie wypychania gałek ocznych, diplopia przy spożeraniu w dół i w lewo, ból głowy, w MR oczodołów ponownie pogrubienie mięśni gałkorożowych
- Zdecydowano o ponownym cyklu steroidoterapii systemowej – istotna poprawa po leczeniu (zakończono X 2022 r., 3g metyprednizolonu)
- Wyjściowe wyniki badań: Wapń 7,7 mg/dl (8,4 - 10,2), Fosfor 4,3 mg/dl (2,3 - 4,7), Wit 25 OH D₃ 22 ng/dl, TSH 0,5 IU/ml, Żelazo 4,6 µmol/l (9-30), Hgb 10,9 g/dl, Hct 35%
- Podawano żelazo iv, okresowo wapń iv
- Niedostępny preparat alfafalcydolu (Pacjentka zaczęła sprowadzać z Niemiec)
- Stosowane leki: L-tyroksyna 150 µg, węglan wapnia 3 x 2 g, hydrochlorotiazyd 25 mg, alfafalcydol 3 x 0,5 µg, żelazo, karbamazepina 2 x 400 mg, cholekalcyferol 20000 IU/tydzień, potas

Dylematy w leczeniu niedoczynności przytarczyc – opis przypadku

Dr n. med. Aleksandra Zdrojowy-Wełna

Nasilenie niedoczynności przytarczyc po leczeniu GKS I 2023 r.

- Objawy tęczytkowe codziennie, zapotrzebowanie na węglan wapnia 10-12 g dziennie
- Obrzęki po steroidoterapii (nasilenie niewydolności żyłnej) – nie tolerowała wyrobów uciskowych
- **Wapń 7,0 mg/dl** (8,4 - 10,2), **Fosfor 5,1 mg/dl** (2,3 – 4,7), Wit 25 OH D₃ 12 ng/dl, Hgb 11,9 g/dl, Hct 37%
- Optymalizacja terapii (optymalizacja schematu podawania wapnia, zamiana alfacalcydolu na kalcytriol, zwiększenie dawki hydrochlorotiazidu , dołączenie preparatu magnezu i potasu)...
- **22-24 tabletki dziennie!!!**
- Konieczne było podawanie preparatów wapnia iv raz na 2-3 tygodnie
- Zdecydowano o zastosowaniu teryparatydu off-label na import docelowy – otrzymywała lek do lipca 2024 r. (spadki BP po podaniu leku – podanie na wieczór)

25.07.2024 r.:

wapń 2,39 nmol/l (2,1-2,5)

Stosowane leki:

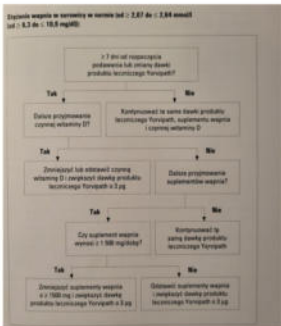
węglan wapnia 2-3 g, cholekalcyferol 50000 raz w tygodniu, hydrochlorotiazyd 25 mg 2 tabl., L-tyroksyna 100 µg, potas, żelazo, karbamazepina

Zwiększono dawkę Yorvipath do 21 µg dziennie, zredukowano Calperos do 1-2 g/d

- 01.08.2024 r.: **wapń 2,37 nmol/l** (2,1-2,5)
- 08.08.2024 r.: **wapń 2,29 nmol/l** (2,1-2,5)
- 22.08.2024 r.: **wapń 2,2 nmol/l** (2,1-2,5)

11.09.2024 r.: kontrolna hospitalizacja

wapń 8,7 mg/dl (8,4-10,6), **fosfor 4,4 mg/dl** (2,3-4,7), **Hgb 12,7 g/dl**, **Hct 38%**



Pierwsze podanie palopegteryparatydu 294/0,98 ml 18.07.2024 r.

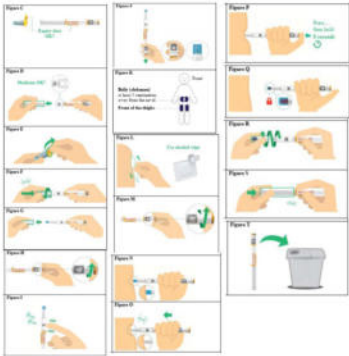
Wyjściowe wyniki:

wapń 8,6 mg/dl (8,4 - 10,2),

fosfor 3,6 mg/dl (2,3 – 4,7)

• Podano 18 µg podskórnie bez powikłań

• Zgodnie z ChPL odstawiono tego samego dnia kalcytriol, utrzymano 2 g węglanu wapnia



Hospitalizacja 10.10.2024 r.

• **Wapń 8,9 mg/dl** (8,4 - 10,2), **Fosfor 4,5 mg/dl** (2,3 – 4,7), **TSH 1,5 IU/ml**, **Hgb 14 g/dl**, **Hct 41%**

• Przyjmowane leki:

Yorvipath 21 µg s.c.

L-tyroksyna 88 µg

węglan wapnia 1 g, czasem 2 g dziennie

hydrochlorotiazyd 25 mg

karbamazepina 2 x 400 mg

cholekalcyferol 50 000 na tydzień

potas 2 tabl.

Wnioski (1)

Trudny przebieg choroby Graves-Basedowa (czynniki niezależne od lekarza...)

- nasilona tyreotoksyoza -> konieczność tyreoidektomii -> niedoczynność przytarczyc
- orbitopatia -> GKS nasilające niedoczynność przytarczyc, obrzęki kończyn
- trudności z dostępnością leków

Wnioski (2)

Leczenie palopegteryparatydem pozwoliło na

- znaczną redukcję ilości przyjmowanych tabletek w ciągu dnia (24->7)
- brak konieczności podawania leków iv
- poprawę jakości życia chorej
- poprawę wchłaniania innych leków doustnych (żelazo)
- możliwość zastosowania wyrobów uciskowych na kończyny dolne

Nowe zalecenia dotyczące leczenia prolaktynoma

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Nowe zalecenia dotyczące leczenia prolaktynoma



Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański, Warszawa



EPIDEMIOLOGIA

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- **Mikroprolaktynoma** rzadko się powiększa i nie budzi obaw związanych z ryzykiem wzrostu gruczolaka w przyszłości (**silne**)
- **Makroprolaktynoma**, zwłaszcza u mężczyzn, ma odmienne rokowanie w porównaniu z mikrogruczolakami i wymaga ściślejszej obserwacji (**silne**)
- Prolaktynoma to **najczęściej łagodny gruczolak** wydzielający prolaktynę, wywodzący się z kom. laktotropowych, stanowi 50% wszystkich gruczolaków przysadki zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W wieku 25–44 lat prolaktynoma dotyka głównie kobiety, a stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 5:1 do 10:1, natomiast po menopauzie stosunek ten się wyrównuje. Standaryzowany współczynnik zapadalności u kobiet jest 3-krotnie wyższy niż u mężczyzn. Stosunek **makroprolaktynoma** do **mikroprolaktynoma** wynosi około 1:8 u kobiet i 4:1 u mężczyzn
- **Mikroprolaktynoma** (<10 mm) jest najczęstszym rodzajem prolaktynoma i rzadko przekształca się w **makroprolaktynoma** (śr. 10 mm). Olbrzymie prolaktynoma (**makroprolaktynoma** > 40 mm) są rzadkie
- Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich dwudziestu lat wskazują na większą częstość występowania prolaktinoma niż wcześniej przewidywano

Kiedy diagnostyka ↑PRL

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- Obecność każdej masy śródsiódłowej w badaniu obrazowym wymaga oceny pod kątem **hiperprolaktynemii** (**silne**)
- **Mlekokot** wymaga badania w kierunku **hiperprolaktynemii**, z wyjątkiem znanych przyczyn fizjologicznych (np. kobiety w ciąży lub karmiące piersią) (**silne**). Co ważne, brak mlekokotu **nie wyklucza hiperprolaktynemii** (**silne**)
- Utrata libido i/lub niepotność, nowo pojawiające się nieregularne miesiączki lub jej brak, jak również zaburzenia erekcji i/lub hipogonadyzm hipogonadotropowy wymagają badania w kierunku **hiperprolaktynemii** (**silne**)
- Gruczolaki wydzielające prolaktynę wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem otyłości i zespołu metabolicznego (**łabe**)
Otyłość 4x częściej w PRL-oma niż w gruczolakach przysadki nieczynnych

Peric, B. et al. Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: could DHEA-S and growth hormone be the missing link? *Endocr. Res.* **41**, 200–206 (2016).

nature reviews endocrinology
Volume 19 | December 2023 | 722–740

<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-6>

Consensus statement

Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement

Stephan Petersenn^{1,2}, Maria Fliser³, Felipe F. Casanueva⁴, Andrea Giustini⁵, Nienke Biemans⁶, Beverly M. K. Biller⁷, Marcello Bronstein⁸, Philippe Chanson⁹, Hidenori Fukuda¹⁰, Monica Gadella¹¹, Yona Greenman¹², Mark Gurnell¹³, Ken K. Y. Ho¹⁴, Jürgen Honninger¹⁵, Adriana G. Ioachimescu¹⁶, Ursula B. Kaiser¹⁷, Niki Karavitaki¹⁸, Laurence Katznelson¹⁹, Maya Lodeh²⁰, Dominique Maitte²¹, Hans J. Marcus²², Ann McCormack²³, Mark Molitch²⁴, Christopher A. Ma²⁵, Sebastian Niggler²⁶, Alberto M. Pereira²⁷, Rosendo Pivonello²⁸, Kåreem Post²⁹, Gerald Kaverot³⁰, Roberto Salvatore³¹, Susan L. Samson³², Rian Shimon³³, Joana Spencer-Segal³⁴, Grelisa Villa³⁵, John Wass³⁶ & Shihmo Mahmood³⁷

Wytyczne:

2006 Pituitary Society

2011 Pituitary Society & Endocrine Society

2023 Oba Towarzystwa delegowały 36 ekspertów z 13 krajów o różnych systemach opieki zdrowotnej,

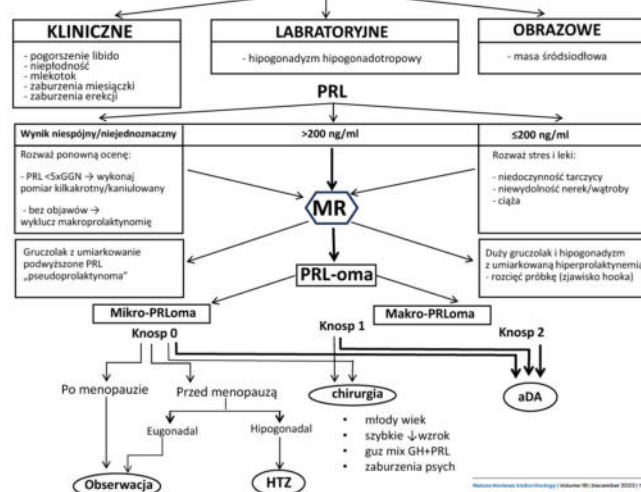
Dokument: 18 str., w oparciu o 192 publikacje

Zalecenia:

łabe: w oparciu o dowodu b. niskiej / niskiej jakości

silne: oparte na dowodach średniej / wysokiej jakości

WSKAZANIA DO OZNACZENIA PRL



PRZYZYNY ↑PRL

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- U pacjentów z hiperprolaktynemią, ze stężeniem **PRL niższym niż 5-krotność górnej granicy normy (GGN)** lub w przypadku podejrzenia wpływu stresu, należy **powtórzyć badanie albo przeprowadzić pomiar PRL kilkakrotnie/kaniulowany** (**silne**)
- **Wielkość gruczolaka przysadki i stężenie PRL w surowicy korelują ze sobą**, rozbieżność powinna skłonić do rozważenia innych możliwych przyczyn (**silne**)
- Należy wykluczyć hiperprolaktynemię polekową (**silne**)
- W łagodnej hiperprolaktynemii należy wykluczyć: pierwotną niedoczynność tarczycy, niewydolność nerek i niewydolność wątroby (**silne**)
- Nie należy pomijać ciąży jako przyczyny hiperprolaktynemii (**silne**)

Nowe zalecenia dotyczące leczenie prolaktynoma

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

PRL-oma POWIKŁANIA

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

Hipogonadyzm

- Kobiety z hiperprolaktynemią, mikroprolaktynoma i prawidłową czynnością gonada można jedynie obserwować (słabe)
 - Jeśli nie jest pożądana ciąża, leczenie kobiet w okresie przedmenopauzalnym z mikroprolaktynoma powinno uwzględniać możliwość jedynie HTZ bez innych interwencji (**silne**)
 - OC można stosować u kobiet z hiperprolaktynemią leczonych aDA, ale mogą one zmniejszać skuteczność terapii aDA i mogą przyczyniać się do utrzymywania się mlekotoku (słabe)
 - Kobiety po menopauzie z mikroprolaktynoma, u których zwykle stwierdza się łagodne do umiarkowanego podwyższenie PRL, **mogą nie wymagać interwencji** i można je zaobserwować na podstawie corocznej oceny PRL (słabe)
 - U mężczyzn z utrzymującym się hipogonadyzmem trwającym dłużej niż 6 mc w trakcie leczenia prolaktynoma należy rozważyć **terapię zastępczą testosteronem** (słabe). Należy zachować **ostrożność** w przypadku dużych gruczolaków przysadki ze względu na możliwość ich wzrostu (słabe). Wskazania do testosteronu należy oceniać co 6 mc na podstawie stężenia PRL, ponieważ oś gonadotropowa może powrócić do normy i bieżąca suplementacja może nie być już konieczna (słabe)
 - Pacjenci z utrzymującym się hipogonadyzmem hipogonadotropowym pomimo leczenia aDA i prawidłowym PRL, którzy pragną zachować płodność, wymagają leczenia gonadotropinami (**silne**)
- ### Osteoporoza
- Zwiększone ryzyko złamań jest konsekwencją kliniczną prolaktinoma (**silne**)
 - Lekarze powinni rozpocząć badanie morfometryczne za pomocą zwykłego zdjęcia rentgenowskiego u pacjentów z prolaktinoma i bólem pleców lub spadkiem wzrostu (**silne**)

POSTĘPOWANIE w PRL-oma

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

Agoniści dopaminy (aDA)

- **Terapia aDA jest wysoce skuteczna** w obniżaniu PRL, łagodzeniu klinicznych skutków hiperprolaktynemii i zmniejszaniu wielkości gruczolaka (**silne**)
- **Kabergolina jest preferowanym aDA** ze względu na długi okres półtrwania, wysoką skuteczność i dobrą tolerancję (**silne**). Bromokryptyna i chinagolid są rzadziej stosowane
- Kabergolinę stosuje się jako podstawową terapię u pacjentów z prolaktynoma. W przypadku mikroprolaktynoma i makroprolaktynoma zlokalizowanego w **siodle tureckim** (stopień 0 i 1 Knospa) - przed rozpoczęciem leczenia - należy omówić z pacjentem - w ramach zespołu wielodyscyplinarnego - możliwość wyleczenia i ryzyko **operacji** (**silne**)
- Pacjenci z prolaktinoma stopnia Knosp 2 powinni być leczeni kabergoliną (**silne**)
- Pacjenci z opornością lub nietolerancją na leczenie innymi aDA powinni przejść na kabergolinę (**silne**)
- W rozmowie z pacjentami należy podkreślać potrzebę długotrwałego leczenia aDA i ograniczone szanse na trwałe wyleczenie (**silne**)
- U kobiet, które nie myślą o macierzyństwie zaleca się stosowanie mechanicznej antykoncepcji na początku leczenia aDA, ponieważ ciąża może nastąpić przed ponownym wystąpieniem miesiączki (słabe)

POSTĘPOWANIE w PRL-oma

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

CHIRURGIA

- **Chirurgiczna resekcja** mikroprolaktynoma i dobrze odgraniczonych makroprolaktynoma (**stopień 0 i 1 w skali Knospa**) przez **doświadzonego neurochirurga daje dużą szansę na wyleczenie**, jest opłacalna i pozwala uniknąć długotrwałego leczenia agonistami dopaminy. Należy zatem omówić operację przeprowadzoną przez doświadzonego neurochirurga od oper. przysadki wraz z jako opcję pierwszego rzutu w tej podgrupie pacjentów (**silna**)
- **Leczenie farmakologiczne jest preferowaną** opcją leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z małą szansą na remisję chirurgiczną (**stopień Knospa2**) (**silna**)
- U pacjentów z szybko postępującą utratą wzroku spowodowaną efektem masy śródsiowej lub udarem można zalecić operację zamiast leczenia zachowawczego (słabe)
- Operację można zaproponować pacjentom, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na długoterminową terapię aDA (słaba)
- Młody wiek kobiet może sprzyjać wyborowi leczenia chirurgicznego, aby uniknąć konieczności leczenia aDA przez wiele dziesięcioleci (słaby)

PRL-oma a CIĄŻA

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- Pacjentki z prolaktinoma rozważające zajście w ciążę powinny zostać poinformowane zarówno o możliwościach leczenia farmakologicznego, jak i chirurgicznego (**silne**)
- Kompleksowe badanie wykonane na krótko przed ciążą dostarcza wyjściowych informacji o stężeniu PRL, polu widzenia i wielkości gruczolaka (słaby)
- Pacjentki pragnące zachować po operacji płodność operacji przysadki należy poinformować o: o potencjalnym ryzyku niedoczynności przysadki (**silne**)
- Zamiast hormonalnych form antykoncepcji należy stosować **antykoncepcję mechaniczną**, aby potwierdzić skuteczność leczenia przed ciążą i ustalić regularność mies. (słabe)
- Aby zmniejszyć narażenie rozwijającego się płodu na terapię aDA, leczenie agonistami dopaminy należy przerwać natychmiast po potwierdzeniu ciąży (**silne**)
- U pacjentek z dużymi makroprolaktynoma, kontynuacja leczenia aDA w czasie ciąży jest również opcją (**silną**)
- Chociaż bromokryptyna może zmniejszać narażenie płodu ze względu na jej krótszy okres półtrwania, większość ośrodków preferuje obecnie kabergolinę ze względu na coraz większą liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa (słabe).

PRL-oma a CIĄŻA

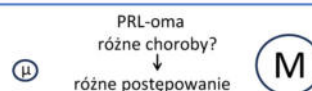
nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- W makroprolaktynoma odpowiedź gruczolaka na leczenie agonistami dopaminy powinna zostać potwierdzona przed zapłodnieniem (**silna**). U osób, u których nie występuje zmniejszenie guza, przed poczęciem należy rozważyć operację (**silna**)
- Ciąża u pacjentek z **mikroprolaktynoma** przebiega zwykle bez powikłań i pacjentki należy **monitorować klinicznie co 3 miesiące** (**silne**)
- U pacjentek z **makroprolaktynoma** występuje ryzyko istotnego powiększenia się gruczolaka i udaru w czasie ciąży. Pacjentki powinny być monitorowane **co miesiąc i pytane o obj. masy**, a co 3 miesiące należy ocenić **poła widzenia** (**silne**)
- Pacjentki, u których podejrzewa się klinicznie istotny wzrost gruczolaka w czasie ciąży, powinny mieć MR bez gadolinu (**silny**)
- U pacjentek z **klinicznie istotnym wzrostem gruczolaka** należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia aDA, które zostało przerwane w momencie poczęcia (**silny**)
- U pacjentek z powiększonym gruczolakiem, który nie reaguje na wznowienie leczenia agonistą dopaminy, należy rozważyć operację przysadki lub poród, jeśli ciąża jest dostatecznie zaawansowana (**silna**)
- PRL nie należy oceniać w kierunku gruczolaka wzrostu w czasie ciąży (**silny**)
- Karmienie piersią zwykle nie jest przeciwwskazane i może być dozwolone przez pewien czas w zależności od tego, czy konieczne jest ponowne wprowadzenie leczenia w celu kontroli masy ciała (**silne**)

PRL-oma PODSUMOWANIE

nature reviews endocrinology
Konsensus w PRL-oma 2023

- U większości pacjentów **agoniści dopaminy są wysoce skuteczni** w normalizowaniu PRL i zmniejszaniu masy guza. Rzadko występuje oporność na kabergolinę. Niemniej jednak, ze względu na niekorzystne skutki długotrwałego leczenia agonistami dopaminy, uzasadnione jest zbadanie **alternatywnych strategii leczenia** zachowawczego, takich jak leczenie chirurgiczne.
- PRL-oma to gruczolaki **częstsze** niż dotychczas sądzono (połowa gruczolaków przysadki) **Istotne** znaczenie dla postępowania ma stężenie PRL (rozpoznanie PRL-oma gdy PRL 10xGGN) i **wielkość guza** (w mikroprolaktynoma postępowanie bardziej zachowawcze) **Częściej** w wybranych przypadkach **postępowanie radykalne** (operacja w mikroprolaktynoma, radiochirurgia w guzach agresywnych)



- ? oper. wyleczenie
- aDA kontrola przebiegu ↑ PRL
- bez leczenia po menopauzie
- szybciej RTG - terapia/temozolamid
- aDA kontrola przebiegu ↑ PRL i guza



Dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak, prof. UMLUB

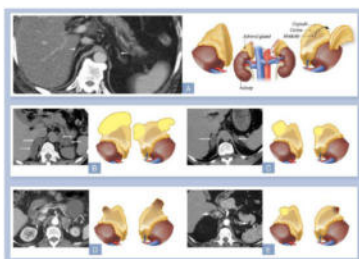


Oddział Endokrynologiczny z Zakładem
Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii Ziemi
Lubelskiej im Św. Jana z Dukli
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

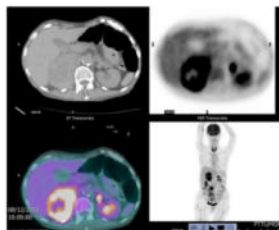


Kluczowe etapy oceny

- A) Obustronne, gładkie kontury nadnerczy bez ogniskowych guzków ani powiększenia.
- B) Obustronna hiperplazja nadnerczy z wieloma guzkami oraz przerostem tkanek lewego nadnercza pomiędzy guzkami
- C) Obustronne gruczolaki nadnerczy.
- D) Dwie morfologicznie podobne, ale nie będące gruczolakami zmiany: obustronne przerzuty do nadnerczy z raka płuc
- E) Dwa morfologicznie różne guzy: po prawej gruczolak bępowz w lipid, po lewej ochromochromoma.



OBRAZOWANIE ZMIAN NADNERCZY



- Najbardziej niezawodna metoda
- Służą do oceny gęstości tkanek (w jednostkach HU)
- Analiza „wypływania kontrastu” = washoutu kontrastowego”:
 - Łagodne zmiany (np. gruczolaki) - szybki wychwyt kontrastu i szybkie wypływanie
 - Zmiany złośliwe - wolniejszy washout

- Ocena przesunięcia chemicznego:
 - Gruczołaki bogate w lipidy tracą intensywność sygnału w obrazach „out-of-phase” w porównaniu do „in-phase”
 - Zmiany złośliwe i pheochromocytoma zachowują intensywność sygnału

- Wysoka czułość w wykrywaniu zmian metabolicznych.
- FDG-PET/CT:
 - Umożliwia jednoczesne obrazowanie metaboliczne i anatomiczne.
 - Wykorzystywana do wykrywania raka kory nadnerczy, pheochromocytoma oraz przerzutów

- Obrazowanie z użyciem metomidatu

Wskazania do stosowania technik obrazowych

- Dimitra Argyro Vassiliadi,
- ¹
- Danae Anastasia Delivanis,
- ²
- Olga Papalou,
- ¹
- and Stylianos Tsouroulis
- ^{1,4}

Dimitra Argyro Vassiliadi,¹ Doreen Anastasia Delivanis,² Olga Papalou,¹ and Stylianos Tsouroulis^{1,4}

- ↑10-krotnie
- 15-20% - zmiany obustronne
- heterogeniczność
- większość przypadków wykrycie w KT kłp i j. brzusznej
- większość w średnim wieku
- średni rozmiar 2,5 - 2,8 cm
- obustronne guzaki - wyższe ryzyko łagodnego autonomicznego wydzielania kortyzolu (MACS)
- wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność



Table 2. Etiology of bilateral adrenal tumors and their prevalence based on references (4-12)

Causes of bilateral adrenal masses	Prevalence in patients with adrenal tumours
Adrenal leiomas	
Adrenal tumours	
Bilateral adenomas	12%-18%
Bilateral macronodular adrenocortical disease	1.2%-4%
Bilateral pheochromocytoma	1%-5%
Bilateral adrenocortical carcinoma	1%
ACTH-dependent hyperplasia	
Cushing disease/ectopic ACTH	N/A
Cushing syndrome	
Congenital adrenal hyperplasia	5%-5.9%
Gluco-corticoid resistance syndrome	<1%
Nonadrenal tumours	
Bilateral metastasis	~2%
Bilateral lymphomas	1%
Bilateral myeloidplasmas	<1%
Neuroblastoma	<1%
Ganglioneuroma	<1%
Schwannoma	<1%
Infections	
Tuberculosis	3%
Histoplasmosis	<1%
Blastomycosis	<1%
Parasitic cysts	<1%
Infiltrative	
Amphibiosis	<1%
Sarcoidosis	<1%
Adrenal hemorrhage	<1%

1. Ocena kliniczna: wywiad, objawy, czynniki ryzyka
2. Ocena hormonalna: czy zmiany produkują hormony w sposób autonomiczny?
3. Obrazowanie: czy zmiana jest łagodna czy złośliwa?

- każda zmiana ogniskowa powinna być oceniana osobno przy użyciu tego samego protokołu obrazowania, jak w przypadku zmian jednostronnych
- różne metody obrazowania

Practice Guideline > Eur J Endocrinol. 2023 Jul 20;189(1):G1-G42. doi: 10.1093/ajem/nd066

European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnach^{1,2}, Stylianos Tsagarakis³, Massimo Terzolo⁴, Antoine Tabarin⁵, Anju Sahdev⁶, John Newell-Price^{7,8}, Iris Pelma⁹, Ljiljana Marina¹⁰, Kerstin Lorenz¹¹, Irina Bancos¹², Wiebke Ah^{13,14}, Olaf M. Dekkers^{9,15}

[Full Text Links](#)

OXFORD
ACADEMIC
From Staff Text
and Online, **Aspirer** TO

ACKNOWLEDGMENTS

44 Cite

☐ Collections

100

Metody obrazowania

- Tomografia komputerowa: Ocena zawartości lipidów - podstawa różnicowania między łagodnym (wysoka zawartość lipidów) a potencjalnie złośliwym (niska zawartość lipidów)
- MRI: preferowane w przypadku narażenia na promieniowanie i alergii na kontrast jodowy. Może dostarczyć podobnych informacji jak KT bez kontrastu w odniesieniu do zawartości tłuszczu w zmianie
- KT: gęstość przeglądowa
 - < 10 HU wyklucza nowotwór złośliwy z wysoką czułością (100%; 95% CI), ale słabą swoistością (72%; 95% CI)
 - > 10 HU są uważane za nieokreślone, niosąc ze sobą ryzyko złośliwości, chociaż większość z nich jest ostatecznie łagodna
 - > 20 HU : zwiększa swoistość w diagnozowaniu raka kory nadnerczy (ACC) przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej czułości
- niewiele przypadków przerzutów do nadnerczy i bardzo niewiele ACC w HU w zakresie od 10 do 20

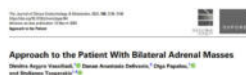
© Polymer News, 2022. 24 114410/107-020. doi: 10.1002/polb.54004

Clinical, Pathophysiologic, Genetic, and Therapeutic Progress in Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia

Andrew Bartholomew¹, Isabelle Boulikas², Lucie Buge³, Harry Clouston⁴, Peter Edwards⁵,
David L. Jones⁶

Dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak, prof. UMLUB

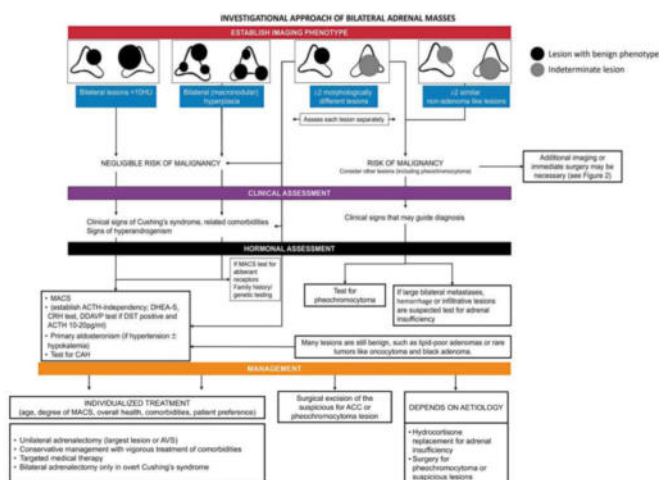
Ocena kliniczna i hormonalna



Danae A. Delivanis, Anu Sharma, Oksana Hamidi, Meera Shah, Irina Bancos

Ocena kliniczna i hormonalna

- ocenę MACS za pomocą 1mg-DST
 - bardzo ważna interpretacja wyników
 - kortyzol po deksametazonie ≤ 50 nmol/l (1,8 μ g/dl) wyklucza MACS
 - potencjalne fałszywie dodatnie (np. lek zakłócający), dodatkowa ocena hormonalna i obecność istotnych chorób współistniejących
- kortyzol o północy lub w DZM
- poranny pomiar ACTH:
 - ma kluczowe znaczenie nie tylko dla diagnozy MACS (stłumiony lub niski normalny)
 - pozwala wykluczyć zależność od ACTH (łagodna choroba Cushinga lub rzadziej ektopowy zespół ACTH).
- utrzymująca się stymulacja ACTH może prowadzić do obustronnego guzkowego przerostu kory nadnerczy
- Bardzo ważne udokumentowanie niezależności od ACTH - zwłaszcza w przypadku łagodnej hipersekrekcji kortyzolu, gdyż poranne poziomy ACTH nie są ani stłumione, ani istotnie podwyższone (tj. między 10 a 20 pg/ml)
- Test z CRH i wysokimi dawkami (8 mg) DST
- test deksametazon-CRH może skutkować nieprawidłowym rozpoznaniem CS zależnego od ACTH, ponieważ znaczna liczba pacjentów z obustronnymi incydentaloma nadnerczy może wykazywać pozytywną odpowiedź



- kompleksowa ocena kliniczna pod kątem objawów nadmiaru hormonów
- ocena biochemiczna - pod kątem pierwotnego aldosteronizmu, guza chromochłonnego, jawnego CS, MACS
- ocena przebiegu ACC: pomiar hormonów płciowych i prekursorów hormonów płciowych i steroidowych, najlepiej z profilowaniem multisteroidowym za pomocą tandemowej spektrometrii mas
- ocena pod kątem niewydolności nadnerczy
- pierwotny aldosteronizm – u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewyjaśnioną hipokaliemią, aldosteron/reńina
- guz chromochłonny: pomiar wolnych metanefryn w osoczu lub frakcjonowanych metanefryn w moczu, jest wymagany, gdy co najmniej 1 ze zmian w nadnerzach wykazuje cechy, które odbiegają od tych typowych dla łagodnych gruczolaków (tj. wysoka gęstość >10 HU lub zmiany niejednorodne)

[illegible]

European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Maria Krasnowska¹, Sylwia Trzaskowska², Marzena Fenclo³, Annette Schmitt⁴, Anna Sallies⁵, Julia Nowak-Wójcik⁶, Izabela Wójcik⁷, Liliana Marjono⁸, Karolina Jurek⁹, Anna Borek¹⁰, Wiesław Juch¹¹, Chafik Dabbas¹²

European Journal of Endocrinology, 2023, 189, G1–G42
<https://doi.org/10.1093/ejend/vad066>
 Advance access publication 15 June 2023
 Clinical Practice Guideline



European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht,^{1,2,*} Stylianos Tsagarakis,³ Massimo Terzolo,⁴ Antoine Tabarin,⁵ Anju Sahdev,⁶ John Newell-Price,^{7,8} Iris Pelsma,⁹ Ljiljana Marina,¹⁰ Kerstin Lorenz,¹¹ Irina Bancos,¹² Wiebke Arit,^{13,14} and Olaf M. Dekkers^{9,16}

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii (ESE) i Europejskiej Sieci ds. Badania Guzów Nadnerczy przedstawiają 4-opcyjny schemat, oparty na wynikach obrazowania, badań hormonalnych i strategii badawczych w różnych scenariuszach klinicznych

Skategoryzowane fenotypy obrazowania obejmują:

- obustronne gruczolaki nadnerczy
- obustronny makroguzkowy (makronodularny) przerost
- 2 morfologicznie podobne zmiany ogniskowe nadnerczy niepodobne do gruczolaków
- 2 morfologicznie różne zmiany ogniskowe nadnerczy

Pacjenci spoza tych kategorii powinni otrzymać zindywidualizowany plan leczenia, zwłaszcza w ramach wielodyscyplinarnych zespołów

Obustronne gruczolaki nadnerczy

- najczęstszy fenotyp
- wykrywany przypadkowo
- pojedyncza zmiana w KT z <10 HU - brak ryzyka złośliwości
- pozostała tkanka nadnerczy normalna/prawidłowa lub zanik
- częstsze występowanie MACS
- głównym celem diagnostycznym - wykluczenie MACS i Z.Cona w przypadkach nadciśnienia tętniczego
- ze względu na niską gęstość w obrazowaniu, ocena pod kątem zmian wydzielających catecholaminy generalnie nie jest zalecana
- Biorąc pod uwagę związek między MACS i chorobami współistniejącymi wytyczne zalecają badanie przesiewowe tych pacjentów pod kątem nadciśnienia i cukrzycy typu 2, a wyższe stopnie MACS wymagają badania przesiewowego w kierunku złamań kręgow
- Rutynowe badania w kierunku genetycznych lub nieprawidłowej ekspresji receptora nie jest zalecane ze względu na ich rzadki związek z tym fenotypem obrazowania

European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Marlin Isenhardt^{1,2}, Syllianos Tsagaralis³, Massimo Iorio⁴, Arminie Udwin⁵, Angus Sahlin⁶,
John Newell-Pruce⁷, Ido Pefanis⁸, Lijiang Ma⁹, Kostas Liotou¹⁰, King Ransick¹¹,
Mehmet Ayar¹², David Gauthier^{13,14}

Dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak, prof. UMLUB

5.6.1 Patients with bilateral adrenal incidentalomas

Obrazowanie

- Obrazowanie**
- Zazwyczaj oba nadnercza zawierają jeden wyraźny i jednoznaczny gruczolak (HU < 10).
 - Pozostałe fragmenty nadnerczy są normalne/prawidłowe lub zanikowe

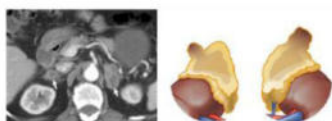
Ocena hormonalna

- W przypadku objawów, lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu, zaleca się dodatkowy pomiar podstawowego 17-OH progesteronu w celu wykluczenia CAH.

Konsekwencje kliniczne

- Konsekwencje kliniczne
 - U pacjentów z MACS postępowanie powinno opierać się na zaleceniach zawartych w punktach R.3.3-9.
 - W wybranych przypadkach można rozważyć jednostronną adrenalectomię dominującej zmiany, stosując podejście indywidualne, uwzględniając wiek, stopień nadmiaru kortyzolu, ogólny stan zdrowia oraz preferencje pacjenta

5.6.1 Patients with bilateral adrenal incidentalomas



Obrazowanie

- Obie zmiany nadnerczy wykazują podobne wartości w CT bez wzmocnienia i/lub z wzmocnieniem (HU), a także w MRI lub FDG-PET.
- Charakterystyka obrazowa nie jest typowa dla gruczolaków.

Ocepa hormonalpa

- W przypadku naciekających zmian (np. chłoniaki, przerzuty) lub obustronnych krwotoków należy wykluczyć niewydolność nadnerczy.

Konsekwencje kliniczne

- W przypadku podejrzenia pheochromocytoma badanie genetyczne dla genów związanych z PPGL jest obowiązkowe.
- Jeśli istnieje podejrzenie zmian złośliwych, należy rozważyć biopsję.

J. Jackson Shaw 2003 vol 31, para 307, F. 338, vol 31 F. 338 para 307

Clinical, Pathophysiologic, Genetic, and Therapeutic Progress in Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia

Arline Barthelot¹, Isabelle Bourdeau², Lucas Broyer¹, Fanny Chaussegange², Peter Karmaliy²,
Rodolphe Lacroix²

© World Bank 2000. May 22101894-62. doi: 10.1007/s40000-003-9132-6

The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses

William F Young Jr¹, Hendrick de Plessis, Geoffrey B Thompson, Chae S Grant, David B Tolley, Melanie L Richards, Dana Erickson, Aileen Wila, Anthony W Skarson, J Aidan Carney, Charles F Aldous, Paul C Cawston

- Wybór nadnercza do usunięcia nie ma jasnego kryterium, często wycięcie największego nadnercza, szczególnie w PBMA
- Niektóre badania wskazują na wysoką specyficzność scyntygrafii nadnerczy w precyzyjnym określaniu miejsca nadmiaru kortyzolu
- Jednak w wielu przypadkach guz i scyntygrafia nadnerczy mają tendencję do korelowania z największym nadnerczem
- Objawy po jednostronnej adrenalectomii obejmują długoterminowe wyniki i nawrót kontralateralny, co skłania do rozważenia dodatkowej operacji oszczędzającej nadnercza lub terapii medycznej
- Częściowa adrenalectomia kontroluje hiperkortyzolizm bez ryzyka wystąpienia przełomu nadnerczowego
- Farmakoterapia: inhibitory steroidogenezy lub antagoniści receptora glukokortykoidowego są obciążające, ale wymagają dalszych badań

Obrazowanie:

- **Typ rozlany (diffuse):** brak wyraźnych guzków.
• **Typ makroguzkowy (macronodular):** wiele guzków (HU < 10), pozostała tkanka nadnerczowa podrobiona

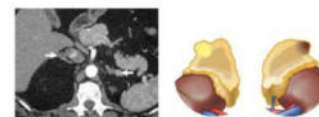
Diagnostyka hormonalna:

- W przypadku podejrzenia wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH):
 - Pomiar 17-OH progesteronu.
 - Szczególnie ważne przy objawach hiperandrogenizmu.

Konsekwencje kliniczne:

- w przypadku **ACTH-niezależnego łagodnego autonomicznego nadmiaru kortyzolu (MACS)**: rozwój diagnostyki genetyczną w kierunku patologicznych wariantów **ARMC5**.
- w przypadku **MACS**: możliwość jednostronnej adrenalectomii po stronie dominującej
- Decyzja oparta na wieku, stopniu nadmiaru kortyzolu, stanie ogólnym oraz preferencjach

5.6.1 Patients with bilateral adrenal incidentalomas



Obrazowanie

- Wyraźne różnice w wyglądzie zmian ogniskowych nadnerczy na CT (bez wzmocnienia i/lub z wzmocnieniem), MRI lub FDG-PET.
- Przynajmniej jedna zmiana posiada cech niecharakterystyczne dla gruczolaka.

Oscena hormonalna

- Standardowa ocena hormonalna wystarczająca (zgodnie z sekcją 5.3).

Konsekwencje kliniczne

- Wymagana szczegółowa diagnostyka w celu określenia etiologii zmian.

1. Obustronne zmiany ogniskowe są realnym wyzwaniem praktyki klinicznej
2. Każda zmiana ogniskowa powinna być oceniana osobno przy użyciu tego samego protokołu obrazowania, jak w przypadku zmian jednostronnych
3. Należy wykonać stosowną ocenę kliniczną hormonalną i obrazową
4. Postępowanie terapeutyczne wymaga stratyfikacji czynników ryzyka i uzależnione jest od wielu czynników, w dużej liczbie przypadków wymaga indywidualizacji terapii

Keywords: *Emotion, Social support, Loneliness, Depression, Anxiety, Health-related quality of life*

European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.

Martin Fassnacht^{1,2}, Stylianos Tsagarakis³, Massimo Terzolo⁴, Antoine Tabarin⁵, Arpa Sahdev⁶, John Kenneth Pryor^{7,8}, Ido Suster⁹, Eljanna Kucinas¹⁰, Kenneth Lemoine¹¹, Irina Bancaru¹², Shihoko Itoh^{13,14}, Gieda M. Cookson¹⁵

OXFORD
ACADEMIC
APPLIED TO



Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli - COZL

3.2 tys. oby

Dziękuję za Uwagę

NOTATKI

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

XXIII ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA ENDOKRYNOLOGICZNEGO GDAŃSK 2025 11-13 września

prof. dr hab. n. med. **Beata Kos-Kudła**
Przewodnicząca Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. **Renata Świątkowska-Stodulska**
Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego

