

Szanowni Państwo

Uprzejmie informujemy i przypominamy, że wszystkie materiały naukowe to jest slajdy wyświetlane na ekranie jak i te które Państwo otrzymali w formie „skryptów” są własnością autorów.

Zostały nam udostępnione jedynie na nasze szkolenia i do Państwa prywatnego wykorzystania, natomiast dalsze ich udostępnianie i/lub powielanie tak w całości jak i w jakiegokolwiek części czy prowadzenie w oparciu o nie szkoleń jest objęte odpowiedzialnością karną.

Pragnąc uniknąć w przyszłości niejednoznacznych sytuacji prosimy o przestrzeganie powyższych ustaleń.

*

**

MAGAN - Podróże, Kongresy i Konferencje sp. z o.o.
ul. Krowoderska 59/6, 31-141Kraków

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY I ANTI-AGING

**5 – 6 PAŹDZIERNIKA 2018 R.
GDYNIA
HOTEL NADMORSKI UL. EJSMONDA 2**



ZJAZD ORGANIZOWANY PRZEZ

**POLSKIE TOWARZYSTWO MENOPAUZY I ANDROPAUZY
POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSZARZENIOWEJ
STOWARZYSZENIE LEKARZY MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSZARZENIOWEJ
POLSKIE TOWARZYSTWO GINEKOLOGII ESTETYCZNEJ I REKONSTRUKCYJNEJ
NARODOWĄ FUNDACJĘ ENDOKRYNOLOGII IM. W. HARTWIGA**

Uczestnicy otrzymują certyfikat z 14 punktami edukacyjnymi.

PROGRAM

5 PAŹDZIERNIKA 2018 - PIĄTEK

- 9.00** **Otwarcie Zjazdu**
- 9.15 - 10.00** **Wykład wprowadzający** – Prof. S. Zgliczyński
Starzenie się i związana z tym menopauza i zależny od wieku hipogonadyzm
- 10.15 - 12.15** **Sesja I – Leczenie menopauzy**
- 10.15 - 10.40 Standardy stosowania hormonalnego leczenia menopauzy
– Prof. T. Paszkowski
- 10.40 - 11.05 Badanie USG po menopauzie – Prof. R. Dębski
- 11.05 - 11.30 Hiperandrogenemia u kobiet po menopauzie – przyczyny, leczenie – Prof. W. Zgliczyński
- 11.30 - 11.55 Progesteron i allopregnanolon w nowym świetle
– Dr M. Bińkowska
- 11.55 - 12.15 Dyskusja
- 12.15 - 12.45 Przerwa na kawę
- 12.45 - 14.40** **Sesja II – Aktywność seksualna po 50-tce**
- 12.45 - 13.10 Seks po 50-tce a zdrowie – Prof. Z. Lew-Starowicz
- 13.10 - 13.35 Praktyczne zasady stosowania testosteronu u mężczyzn po 50-tce – Doc. M. Rabijewski
- 13.35 - 14.00 Czy androgeny poprawiają jakość życia u kobiet po menopauzie? – Dr E. Drozd-Styk
- 14.00 - 14.25 Antykoncepcja w okresie premenopauzy
– Prof. T. Paszkowski
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 - 15.30 Lunch

- 15.30 - 17.25** **Sesja III – Terapie lokalne w okresie okołomenopauzalnym**
- 15.30 - 15.55 Terapia lokalna w okresie okołomenopauzalnym
– Dr M. Bińkowska
- 15.55 - 16.20 Nieoperacyjne metody leczenia nietrzymania moczu
– Prof. A. Jakimiuk
- 16.20 - 16.45 Laser w ginekologii estetycznej i rekonstrukcyjnej – State of Art. 2018 – Prof. T. Paszkowski
- 16.45 - 17.10 Krwawienia okresu okołomenopauzalnego i pomenopauzalnego – Prof. R. Dębski
- 17.10 - 17.25 Dyskusja
- 17.25 - 18.00 Przerwa na kawę
- 18.00 - 19.30** **Sesja IV – Czy istnieją hormony młodości?**
- 18.00 - 18.25 DHEAS –hormonem młodości? – Doc. L. Papierska
- 18.25 - 18.50 Hormon wzrostu – czy można bezpiecznie stosować w medycynie przeciwstarzeniowej? – Dr J. Kozakowski
- 18.50 - 19.15 Witamina D3 jako wszechstronny hormon o działaniu przeciwstarzeniowym i przeciwnowotworowym – Doc. L. Papierska
- 19.15 - 19.30 Dyskusja
- 20.00 Kolacja z wykładowcami
dla osób zainteresowanych, informacja przy zgłoszeniu

6 PAŹDZIERNIKA 2018 – SOBOTA

- 9.00 - 11.20** **Sesja V – Otyłość i insulinooporność po menopauzie**
- 9.00 - 9.25 Metformina a przeciwdziałanie nowotworom
– Dr J. Kozakowski
- 9.25 - 9.50 Wpływ estrogenów na metabolizm – Dr M. Sendrakowska
- 9.50 - 10.15 Nietolerancje pokarmowe w otyłości – Dr M. Drobczyńska

- 10.15 - 10.40 Otyłość po 50-tce – Dr J. Kozakowski
- 10.40 - 11.05 Powikłania zatorowo-zakrzepowe leczenia hormonalnego menopauzy – Prof. D. Rachoń
- 11.05 - 11.20 Dyskusja
- 11.20 - 12.00 Przerwa na kawę
- 12.00 - 14.40 Sesja VI – Medycyna przeciwstarzeniowa**
- 12.00 - 12.25 Depresja okołomenopauzalna – Dr M. Bińkowska
- 12.25 - 12.50 Suplementy przeciwstarzeniowe w świetle potencjalnych interakcji z lekami – Dr P. Paśko
- 12.50 - 13.35 Nietolerancje pokarmowe w nawracających infekcjach, alergiach, chorobach autoimmunologicznych – Mgr D. Jankowska
- 13.35 - 14.00 Zaburzenia snu w okresie okołomenopauzalnym – Dr M. Bińkowska
- 14.00 - 14.25 Czy rzeczywiście możemy spowolnić proces starzenia? – Dr M. Sendrakowska
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 Zakończenie Zjazdu

SPONSORZY

Berlin-Chemie / Menarini Polska sp. z o.o.
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM sp. z o.o.
Mylan Healthcare sp. z o.o.

BIURO ORGANIZACYJNE

MAGAN - PODRÓŻE, KONGRESY I KONFERENCJE

31-141 Kraków ul. Krowoderska 59/6
tel./fax 12 632 43 88, tel. 692 277 506
e-mail: konferencje@magan.pl, www.magan.pl

Metformina a przeciwdziałanie nowotworom

Jarosław Kozakowski
Klinika Endokrynologii CMKP
Kierownik kliniki: Prof. dr hab. W. Zgliczyński

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metformina

Gallega officinalis

guanidyna
syntalina A, B

metformina
(dimetylobiguaniid)
fenformina
buformina

biganidy

Professor Jean Sterne at L'Hopital Laennec, Paris, France

Introduction of metformin ("glucophage") into clinical medicine
Metformin was synthesized from Gallega G. Ober, Natives in France (background: Paris) (Diabetes Mellitus 2004; 17: 1)

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metformina – lek przeciwcukrzycowy

- zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy (↓ glukoneogeneza, glikogenoliza)
- wpływ na tkankę mięśniową (↑ wrażliwości IR, ↑ pobierania glukozy i jej zużycia)
- opóźnienie jelitowego wchłaniania glukozy

Działanie pleiotropowe

- poprawa profilu lipidów osocza
- zmniejszenie stresu oksydacyjnego
- zwiększenie aktywny fibrynolitycznej

Adapted with permission from Bailey CJ, Feher MD, Therapies for Diabetes, Sherborne Gibbs, Birmingham UK, 2004

Source: Br J Diabetes Vasc Dis © 2006 Szwedzka Główna Ligi Lekarskiej

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

OBESITY AND DIABETES: THE INCREASED RISK OF CANCER AND CANCER-RELATED MORTALITY

Emily Jane Gallagher and Derek LeRoith

Association of diabetes with	Ref of cases	P value	Relative effect (95% CI) and 95% prediction intervals	Relative prediction intervals	95% prediction intervals
Prostate cancer incidence	135 970	95	No	0.61 (0.23 to 1.63)	0.41 to 0.9
Lung cancer incidence	207 546	95	No	1.03 (0.94 to 1.13)	0.79 to 1.37
Gastric cancer incidence	13 970	81	No	1.06 (0.89 to 1.26)	0.72 to 1.63
Total cancer incidence	38 010	79	No	1.11 (0.94 to 1.30)	0.89 to 1.35
Alcohol cancer incidence	2 044	6	No	1.16 (0.74 to 1.83)	0.51 to 2.67
Thyroid cancer incidence	1 230	6	No	1.16 (0.74 to 1.83)	0.51 to 2.67
Total cancer mortality	12 384	62	No	1.16 (0.94 to 1.43)	0.83 to 1.65
Ovarian cancer incidence	7 031	41	Yes	1.17 (0.93 to 1.47)	0.74 to 1.87
Breast cancer incidence	30 859	48	No	1.20 (1.04 to 1.38)	1.01 to 1.41
Colorectal cancer mortality	4 034	80	No	1.20 (0.93 to 1.55)	0.74 to 1.94
Endometrial cancer incidence	333	76	No	1.20 (0.78 to 1.85)	0.36 to 3.54
Bladder cancer mortality	4 442	81	Yes	1.24 (0.91 to 1.62)	0.47 to 3.15
Colon cancer incidence	44 690	48	No	1.27 (1.21 to 1.34)	1.07 to 1.51
Multiple myeloma incidence	3 051	85	No	1.27 (0.98 to 1.64)	0.54 to 2.36
Non-Hodgkin lymphoma incidence	17 753	81	No	1.27 (0.94 to 1.69)	0.69 to 2.34
Leukemia incidence	4 116	89	No	1.28 (0.95 to 1.73)	0.64 to 2.48
Genital cancer mortality	2 147	82	No	1.28 (0.84 to 1.95)	0.48 to 2.64
Esophageal cancer incidence	3 001	41	Yes	1.28 (1.13 to 1.46)	0.86 to 1.95
Bladder cancer incidence	56 876	95	Yes	1.30 (1.17 to 1.44)	0.81 to 1.91
Stomach cancer incidence	12 800	91	No	1.30 (1.05 to 1.62)	0.55 to 3.41
Gallbladder cancer incidence	3 811	31	No	1.33 (0.94 to 1.86)	0.39 to 2.37
ECG incidence	2 031	44	No	1.40 (1.29 to 1.52)	0.86 to 2.14
Pancreatic cancer incidence	32 445	80	No	1.50 (1.46 to 2.28)	0.87 to 3.34
ALL incidence	2 032	34	No	1.50 (1.29 to 1.68)	1.13 to 1.94
Endometrial cancer incidence	8 176	69	No	1.57 (1.21 to 2.07)	1.21 to 2.04
HCC incidence	7 170	87	Yes	2.10 (1.87 to 2.46)	0.61 to 8.62
HCC mortality	7 979	79	No	2.10 (1.47 to 3.01)	0.74 to 7.54

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

New Users of Metformin Are at Low Risk of Incident Cancer

A cohort study among people with type 2 diabetes

WYNIKI. Raka rozpoznano u 7,3% z 4085 osób stosujących metforminę w porównaniu z 11,6% spośród 4085 badanych z grupy porównawczej; ze średnim czasem do rozpoznania nowotworu wynoszącym odpowiednio 3,5 i 2,6 roku ($p < 0,001$). Nieskoorygowany hazard względny (95% CI) wystąpienia raka wynosił 0,46 (0,40-0,53). Po skorygowaniu względem płci, wieku, BMI, HbA_{1c}, stanu materialnego, palenia tytoniu oraz stosowania innych leków nadal stwierdzano istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia raka związane ze stosowaniem metforminy (0,63; 0,53-0,75).

WNIOSKI. Użytkownicy metforminy sugerują, że stosowanie metforminy może się wiązać ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka. Konieczne jest przeprowadzenie badania randomizowanego w celu oceny, czy metformina wywiera działania ochronne w populacji charakteryzującej się dużym ryzykiem wystąpienia raka.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia Libby G et al. Diabetes Care 2009; 6(3): 108-115

Diabetes and Cancer: A Consensus Report

Edward Giovannucci, MD, ScD¹; David M. Harlan, MD²; Michael C. Archer, MA, PhD, DSc³; Richard M. Bergstein, MD⁴; Susan M. Gaspur, PhD⁵; Laurel A. Habel, PhD⁶; Michael Pollak, MD⁷; Judith G. Regensteiner, PhD⁸; Douglas Yee, MD⁹

Abstract

Epidemiologic evidence suggests that cancer incidence is associated with diabetes as well as certain diabetes risk factors and treatments. This consensus statement of experts assembled jointly by the American Diabetes Association and the American Cancer Society reviews the state of science concerning 1) the association between diabetes and cancer incidence or prognosis; 2) risk factors common to both diabetes and cancer; 3) possible biologic links between diabetes and cancer risk; and 4) whether diabetes treatments influence the risk of cancer or cancer prognosis. In addition, key unanswered questions for future research are posed. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207-221. © 2010 by the American Diabetes Association and the American Cancer Society, Inc.

American Diabetes Association, American Cancer Society Consensus:
metformina zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Cancer Prev Res (Phila) 2010 September; 3(5): 1066-1076. doi:10.1158/1940-6207.CCR-10-0655

Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis

Regan M. Memmott¹, Jose R. Mercado¹, Colleen R. Maier¹, Shigeru Kawabata¹, Stephen D. Fox², and Phillip A. Dennis¹

¹Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD

²Laboratory of Proteomics and Analytical Technology, Science Applications International Corporation-Frederick, Inc., Frederick, MD

Abstract

Activation of the mTOR pathway is an important and early event in tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis, and therapies that target mTOR could be effective in the prevention or treatment of lung cancer. The biguanide metformin, which is widely prescribed for the treatment of type II diabetes, might be a good candidate for lung cancer chemoprevention because it activates AMPK, which can inhibit the mTOR pathway. To test this, A/J mice were treated with oral metformin after exposure to the tobacco carcinogen NNK. Metformin reduced lung tumor burden by up to 53% at steady-state plasma concentrations that are achievable in humans. mTOR was inhibited in lung tumors but only modestly. To test whether intraperitoneal administration of metformin might improve mTOR inhibition, we injected mice and assessed biomarkers in liver and lung tissues. Plasma levels of metformin were significantly higher after injection than oral administration. In liver tissue, metformin activated AMPK and inhibited mTOR. In lung tissue, metformin did not activate AMPK but inhibited phosphorylation of RSK, ERK, Akt, ERK, and mTOR. This suggested that metformin indirectly inhibited mTOR in lung tissue by decreasing activation of RSK, ERK, and Akt upstream of mTOR. Based on these data, we repeated the NNK-induced lung tumorigenesis study using intraperitoneal administration of metformin. Metformin decreased tumor burden by 72%, which correlated with decreased cellular proliferation and marked inhibition of mTOR in tumors. These studies show that metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis, and support clinical testing of metformin as a chemopreventive agent.

Keywords
metformin, AMPK, mTOR, chemoprevention, menopause - Gdynia

06.10.2018

Expert Reviews | 489.org

Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity

Roberto Romero, MD, DMSci, Offer Erez, MD, Mark Hartmann, PhD, Ed Maymon, MD, Bogdan Panahandeh, MD, PhD, Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH, PhD, Percy Peralta, MD, Bo Hyun Yoon, MD, PhD, Lawrence L. Goodman, PhD

Metformin is everywhere. Originally introduced in clinical practice as an antidiabetic agent, its role as a therapeutic agent is expanding to include treatment of prediabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, and polycystic ovarian disease. More recently, experimental studies and observations in randomized clinical trials suggest that metformin could have a place in the treatment or prevention of preeclampsia. This article provides a broad overview of the history of metformin in the treatment of diabetes mellitus and reviews the results of mechanistic studies of metformin in gestational diabetes mellitus as well as the treatment of obese, non-diabetic, pregnant women to prevent macrosomia. We highlight the results of a randomized clinical trial in which metformin administration in early pregnancy did not reduce the frequency of pre-gestational age infants, the primary endpoint but did decrease the frequency of preeclampsia in women who were obese. The mechanisms by which metformin may prevent preeclampsia include a reduction in the production of angiogenic factors (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) and soluble endothelin and the improvement of endothelial dysfunction, gradually through an effect on the mitochondria. Another potential mechanism whereby metformin may play a role in the prevention of preeclampsia is its ability to modify cellular homeostasis and energy disposition, mediated by rapamycin, a mechanistic target. Metformin has a molecular weight of 129 Daltons and therefore readily crosses the placenta. There is considerable evidence to suggest that the agent is safe during pregnancy. New findings on the role of metformin as a chemopreventive agent in the prevention of cancer and in prolonging life and protecting against aging is reviewed briefly. Herein, we discuss the mechanism of action and potential benefits of metformin.

Key words: type II diabetes mellitus (T2D), insulin resistance, large for gestational age (LGA), mTOR, macrosomia, mitochondria, nutritional sensing, soluble vascular growth factor (sVGF), soluble endothelin (sET), soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1)

Shouldn't its mechanism of action be to live longer and be healthier? Take metformin. "I don't want to get disease"—metformin is my friend. The good news for obstetricians is that preeclampsia has the potential to be added to this list. This could be quite important because preeclampsia affects approximately 3% to 9% of pregnancies worldwide, is a leading cause of maternal and perinatal morbidity and death, and imposes

Romero R et al. Am J Obst Gyn 2017; 217 (3): 282-302

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metformina a leczenie raka

Badania in vivo i in vitro na zwierzętach: metformina hamuje wzrost komórek raka sutka, endometrium płuc, wątroby, żołądka, raka rdzeniastego tarczycy, a także komórek z układu homeopoetycznego, np. ostrej białaczki szpikowej lub promielocytowej.

Mechanizmy:

- zmniejszenie stężenia insuliny (hamowanie hiperinsulinemii)
- wpływ na metabolizm glukozy, białek i lipidów komórek nowotworowych
- zahamowanie cyklu komórkowego
- efekt cytostyczny
- indukowanie apoptozy

Liczne badania wskazują na wzrost skuteczności chemioterapii (cisplatylna, karboplatyna, dokсорubicyna, paclitaxel) po podaniu metforminy w odniesieniu do linii komórek nowotworów sutka, endometrium, jajnika.

Metformina zapobiega także efektom ubocznym chemioterapii, np. ototoksyeczności indukowanej cisplatiną czy kardiotoxyczności w trakcie leczenia dokсорubicyną.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

EPIDEMIOLOGY/HEALTH SERVICES RESEARCH

Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes

ZODIAC-16

Ge W, Di LINDMAN, md^{1,2}, NANNI KLEPNER, md^{1,2}, NORRIS J J VAN HATTEN, md^{1,2}, KLAUS H GERNER, md^{1,2}, RUPA S GANU, md, msc^{1,2}, HENK G. BEJA, md, msc, phd^{1,2,3}

OBJECTIVE—Several studies have suggested an association between specific diabetes treatment and cancer mortality. We studied the association between metformin use and cancer mortality in a prospectively followed cohort.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—In 1996 and 1999, 1,353 patients with type 2 diabetes were enrolled in the ZodiAC (ZodiAC Diabetes project Integrating Available Care) (ZODIAC) study in the Netherlands. Vital data was assessed in January 2009. Cancer mortality rate was evaluated using standardized mortality rates (SMRs), and the association between metformin use and cancer mortality was evaluated with a Cox proportional hazards model, taking possible confounders into account.

RESULTS—Median follow-up time was 9.0 years, average age at baseline was 68 years, and average A1C was 7.9% of the patients. 370 died, of which 122 died of malignancy. The SMR for cancer mortality was 1.47 (95% CI 1.22–1.76) in patients taking metformin compared with patients not taking metformin as baseline. The adjusted hazard ratio (HR) for cancer mortality was 0.43 (95% CI 0.23–0.80), and the HR with every increase of 1 g of metformin was 0.50 (95% CI 0.36–0.69).

CONCLUSIONS—In general, patients with type 2 diabetes are at an increased risk for cancer mortality. In our group, metformin use was associated with lower cancer mortality compared with no use of metformin. Although the drugs cannot provide a conclusive causality, our results suggest a protective effect of metformin on cancer mortality.

Diabetes Care 33:322–326, 2010

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

- badanie prospektywne
- 1353 pacjentów, Holandia
- spadek umieralności z powodu raka o 57%

Diabetes Care 2010; 33:1066–1076

Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure

A. K. Berkner, A. K. Sauer, J. S. Thompson, J. A. Rohlfing

OBJECTIVE

We investigated the relationship between glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes patients, hypothesizing a decreased risk of cancer mortality with metformin use and a dose risk gradient for insulin therapy.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

This was a population-based cohort study using administrative data from the Rochester Health Care. We identified new users of metformin or sulfonylureas in January 1995, 15 December 1996, and 15 December 1998. In each subsequent study year, we used the 15 December 1998, 15 December 2000, and 15 December 2002 data to assess the HR of death from cancer, accounting for time-varying exposure to metformin, sulfonylureas, and combination therapy.

RESULTS

We identified 10,369 new users of metformin or sulfonylureas. The average follow-up was 5.4 (1.9) years, during which 4,077 cancer cases occurred. Adjusting for age, sex, and diabetes duration, the adjusted HR of cancer mortality was 0.69 (95% CI 0.49–0.96) compared with sulfonylurea monotherapy use, adjusted HR for combination therapy was 0.72 (0.49–1.06), 1.12 (0.76–1.65), and 0.48 (0.34–0.67) for metformin, sulfonylurea, and combination therapy, respectively, compared with sulfonylurea monotherapy use. We observed a similar risk gradient among the combination therapies. Our results suggest protection from cancer mortality with metformin use, and that combination therapy with metformin and sulfonylurea is associated with a lower risk of cancer mortality.

CONCLUSIONS

Our study confirmed that type 2 diabetes was associated with poorer prognosis after incident cancer, but that the association varied according to diabetes therapy used. Our study also confirmed that metformin use was associated with a lower risk of cancer mortality in comparison with sulfonylurea monotherapy use and in comparison with a combination therapy.

Diabetes Care 33:1066–1076, 2010

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

- badanie retrospektywne
- 10 309 chorych, nowo przyjmujących metforminę lub SU
- spadek umieralności z powodu raka o 20% u stosujących metforminę w porównaniu do SU

EPIDEMIOLOGY/HEALTH SERVICES RESEARCH

Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes

Impact of metformin on survival

Curie J, Carter, md¹, Chen B, Patel, md¹, Sam-Johnson, md^{1,2}, Erwin AM, Gale, md^{1,2}, Jovanis A, Jovanis, md^{1,2}, Mouton, md^{1,2}

OBJECTIVE—Type 2 diabetes is associated with an increased risk of overall type of cancer, and with reduced survival after cancer diagnosis. We examined the hypothesis that survival after a diagnosis of solid tumor cancer is reduced in those with diabetes when compared with those without diabetes, and that treatment with metformin attenuates survival after cancer diagnosis.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—Data were obtained from >350 U.K. primary care practices in a retrospective cohort study. All individuals with or without diabetes who developed a first tumor after January 1980 were identified and records were followed to December 2008. Diabetes was further stratified by treatment regimen. Cox proportional hazards models were used to compare all-cause mortality from all causes and from specific causes.

RESULTS—Of 111,408 eligible individuals, 8,302 (7.5%) had type 2 diabetes. Cancer rates were increased in those with diabetes compared with those without diabetes (20.9/100,000 vs. 17.6/100,000). Mortality was increased in those with type 2 diabetes and prostate cancer (1.91 (95% CI 1.72–2.10) and 1.33 (95% CI 1.17–1.49) and prostate cancer (1.91 (95% CI 1.72–2.10) and 1.33 (95% CI 1.17–1.49) compared with those without diabetes (1.00)). Mortality was increased relative to nondiabetics in those on monotherapy with sulfonylureas (1.33 (95% CI 1.17–1.49) and 1.33 (95% CI 1.17–1.49) compared with those on metformin (0.85 (95% CI 0.78–0.93)).

CONCLUSIONS—This study confirmed that type 2 diabetes was associated with poorer prognosis after incident cancer, but that the association varied according to diabetes therapy used. Our study also confirmed that metformin use was associated with a lower risk of cancer mortality in comparison with sulfonylurea monotherapy use and in comparison with a combination therapy.

Diabetes Care 35:299–304, 2012

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

- umieralność większa wśród chorych z cukrzycą
- metformina poprawa wsk. umieralności

Metformina a rak wątroby

Table 3—Adjusted* survival by cancer site in people exposed versus not exposed to metformin immediately before and after cancer diagnosis

Cancer site	Metformin (immediately before cancer diagnosis)				Metformin (<3 months after cancer diagnosis)			
	Cases	Deaths	HR (95% CI)	P	Cases	Deaths	HR (95% CI)	P
All cancer	112,408	46,382	0.899 (0.814–1.093)	0.036	94,363	33,444	0.903 (0.815–1.001)	0.074
Bladder	6,643	2,555	0.888 (0.556–1.417)	0.619	5,954	2,114	0.958 (0.643–1.426)	0.834
Breast	25,575	5,124	0.963 (0.675–1.373)	0.856	24,186	4,671	0.967 (0.695–1.345)	0.846
Colorectum	14,673	6,274	0.882 (0.666–1.167)	0.427	12,443	4,733	0.881 (0.669–1.163)	0.370
Liver	1,460	1,039	0.462 (0.241–0.930)	0.024	919	514	0.932 (0.507–1.715)	0.823
Lung	12,467	9,511	0.834 (0.665–1.055)	0.115	7,345	5,204	0.767 (0.590–0.997)	0.048
Ovary/Endometrium	5,863	2,223	0.480 (0.283–0.814)	0.007	5,021	1,661	0.423 (0.233–0.767)	0.005
Pancreas	2,308	1,820	1.256 (0.853–1.849)	0.247	1,142	891	0.652 (0.301–1.414)	0.118
Prostate	16,641	5,359	1.266 (0.967–1.658)	0.086	15,480	4,819	1.232 (0.967–1.571)	0.091
Other cancers	26,778	12,477	0.894 (0.747–1.070)	0.224	21,973	8,887	0.899 (0.727–1.087)	0.252

*Can model specification: age, sex, smoking history, Townsend index of deprivation, Charlson comorbidity index, number of primary care contacts (in time-limited), and year of diagnosis.

Currie CJ, et al. Diabetes Care 2012; 35: 299-304

- badanie kohortowe
- 1 460 chorych na cukrzycę, z rakiem wątroby
- włączenie metforminy w chwili rozpoznania – zmniejszenie śmiertelności o 53%

Metformina a rak jajnika

Relationship of Type II Diabetes and Metformin Use to Ovarian Cancer Progression, Survival, and Chemoresensitivity

Abstract

OBJECTIVE—To estimate whether metformin use by ovarian cancer patients with type II diabetes was associated with improved survival.

METHODS—We reviewed data from the Diabetes and Ovarian Cancer Study, a retrospective cohort study of ovarian cancer patients with type II diabetes who were treated and followed in a single institution retrospective cohort. Factors of interest were metformin use, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and chemoresensitivity. Diabetes criteria were confirmed using laboratory or self-reported medication. The primary exposure analyzed was history of type II diabetes and diabetes medication. The primary outcomes were progression-free and overall survival.

RESULTS—Of the 141 ovarian cancer patients included in the study, 217 did not have diabetes, 24 were type II diabetes patients who did not use metformin, and 116 were type II diabetes patients who used metformin. The progression-free survival at five years was 51% for diabetes patients who used metformin compared to 27% for the non-diabetic patients and 19% for the diabetes patients who did not use metformin (P < .001). The overall survival at 5 years was 67%, 37%, and 23% for the diabetes patients who used metformin, the non-diabetic patients, and the diabetes patients who did not use metformin, respectively (P < .001). The patients with diabetes received the same treatment for ovarian cancer as the patients without diabetes. The association of metformin use and increased progression-free survival, but not overall survival, remained significant after controlling for established clinic-pathologic parameters.

CONCLUSION—In this ovarian cancer cohort, the patients with type II diabetes who used metformin had longer progression-free survival, despite receiving similar treatment for ovarian cancer.

341 chorych z rakiem jajnika

- 5-letnie przeżycie DM+Met – 63% DM – 23% ND – 37%
- dodanie metforminy zmniejszenie częstości nawrotów o 68% nieznamienista redukcja umieralności z powodu raka

Metformina a rak sutka

Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1013 breast cancer patients with diabetes

Abstract

The purpose of this study was to investigate the clinical, pathological, and prognostic characteristics of breast cancer patients with diabetes. In total, the study included 1013 breast cancer patients with diabetes and 423 breast cancer patients without diabetes. Patients with diabetes were further divided into the metformin and non-metformin subgroups. The percentage of clinically advanced patients (P < 0.001), older patients (P < 0.001), and non-responders (P < 0.001) as well as the percentage of patients with cardiovascular complications (P < 0.001), negative ER (P < 0.001), expression, or low Ki67 expression (P < 0.001) tended to be higher in the diabetes group. In addition, these patients had less pathological response (P < 0.001), more lymph node metastases (P < 0.001), and a lower percentage of those who received adjuvant chemotherapy regimens (P < 0.001). The diabetes group was further divided into the metformin and non-metformin subgroups, and the non-metformin subgroup was significantly different from the metformin subgroup in terms of the median survival time (P < 0.001), and the 5-year survival rates were 51.1% and 52.2%, respectively. As shown in the multivariate survival analysis using Cox regression model, compared with the control group, the metformin subgroup was associated with breast mortality risk HR 0.52, 95% CI 0.34–0.80, P < 0.002, whereas the non-metformin subgroup was associated with higher mortality risk HR 1.56, 95% CI 1.04–2.35, P < 0.001. In conclusion, the diabetes group was associated with poor prognosis. Compared with the control group, the metformin subgroup was associated with better clinical outcomes, while non-metformin subgroup was poor prognosis. The selection of different chemotherapy drugs may impact the prognosis of breast cancer patients with diabetes.

Keywords: Breast cancer; Diabetes; Metformin

Fig 2. a The overall survival rates in the diabetic and the control groups. b The overall survival rates in the metformin group, the non-metformin subgroup, and control groups.

Metformina a rak endometrium

Metformin Use and Endometrial Cancer Survival

Abstract

Objective—Insulin resistance and diabetes are risk factors for the development of uterine cancer. Although greater progression-free survival among diabetic patients with ovarian and breast cancer using metformin have been reported, no studies have assessed the association of metformin use with survival in women with endometrial cancer (EC).

Methods—We conducted a single-institution retrospective cohort study of all patients treated for uterine cancer from January 1999 through December 2009. Demographic, medical, social, and survival data were abstracted from medical records and the national death registry. Overall survival (OS) was estimated using Kaplan-Meier methods. Cox models were used to estimate multivariate analysis. All statistical tests were two-sided.

Results—Of 165 patients, 114 (12%) had diabetes and were treated with metformin, 134 (16%) were diabetic but did not use metformin, and 275 (17%) had no diabetes with endometrial cancer. OS was observed in diabetes with non-metformin EC who used metformin time in diabetic cases not using metformin, and non-metformin EC cases without diabetes (log-rank test (p=0.02)). This association remained significant (hazard ratio = 0.54, 95% CI 0.30–0.97, p=0.04) after adjusting for age, clinical stage, grade, chemotherapy treatment, relative treatment and presence of hypertension in multivariate analysis. No association between metformin use and OS in diabetes with endometrial cancer was observed.

Conclusion—Diabetic EC patients with non-metformin therapy who used metformin had lower risk of death from uterine EC who did not use metformin. These data suggest that metformin might be used as adjuvant therapy for non-metformin EC.

985 chorych

- poprawa przeżycia po metforminie, ale u chorych z podtypem „nonendometroid”
- możliwe, że skuteczność zależy od typu histologicznego

Metformina a rak jelita grubego

Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer

Abstract

Patients with type II diabetes mellitus (DM) have an increased risk of adenomatous colorectal (CRC) polyps and CRC cancer. The use of the anti-hyperglycemic agent metformin is associated with a reduced incidence of cancer-related deaths. We retrospectively evaluated the medical records of 4758 patients seen at a single institution and determined that 424 patients were identified by their physicians as having type II DM and CRC cancer. Data were subsequently analyzed determining the subjects' age, body mass index (BMI), and disease date of diagnosis, stage site of cancer, treatment, and survival. Using a multivariable Cox regression model adjusted for age, sex, race, BMI, and initial stage of disease, we demonstrated that type II diabetic patients treated with metformin had a 30% improvement in overall survival (OS) when compared with diabetic patients treated with other diabetic agents.

Conclusion: Colorectal cancer patients with DM treated with metformin as part of their diabetic therapy appear to have a superior OS. *British Journal of Cancer* (2012) **106**, 1374–1378. doi:10.1038/bjc.2012.177

poprawa przeżycia po metforminie ogółem – 40%

Metformina a rak trzustki

Metformin Use is Associated with Better Survival of Diabetic Patients with Pancreatic Cancer

Abstract

Purpose—Accumulating evidence suggests that metformin has antineoplastic activity. The aim of this study was to determine whether metformin use has a survival benefit in patients with pancreatic cancer.

Experimental Design—We conducted a retrospective study of diabetic patients with pancreatic cancer treated at MD Anderson Cancer Center. Information on diabetes history including treatment modalities and clinical outcome of pancreatic cancer was collected using personal interviews and medical record review. Survival analysis was carried out using a Kaplan-Meier plot, log-rank test, and Cox proportional hazards regression models.

Results—Among the 102 patients identified, there was no significant difference in demographic or major clinical characteristics between the patients who had received metformin (n=117) and those who had not (n=195). The 5-year overall survival rate was 30% for the metformin group and 15% for the non-metformin group (P=0.004, log-rank). The median overall survival time was 15 months for the metformin group, and 11 months for the non-metformin group (P=0.004, log-rank test). Metformin users had a 27% lower risk of death (hazard ratio 0.73, confidence interval 0.58–0.92, P=0.004) as compared to non-metformin users (P=0.004). Metformin use was significantly associated with longer survival in patients with non-metformin disease only.

Conclusions—One finding that deserves to be investigated with improved outcomes of diabetic patients with pancreatic cancer should be confirmed in independent studies. Future research should prospectively evaluate metformin as a supplemental therapy in this population.

poprawa przeżycia po metforminie ogółem – 32%

Metformin Therapy and Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review

Monica Franchini¹, Giuseppe Lucheno², Emanuela Lepore³, Giovanni F. M. Strigoli^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, Fabio Pellegrini¹, Antonio Nicolucci¹

Abstract

Background: Diabetes treatments were related with either an increased or reduced risk of cancer. There is ongoing debate about a potential protective action of metformin. To summarize evidence on the association between metformin and cancer, we conducted a meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials.

Methods: Data source: MEDLINE and EMBASE (January 1995–April 2012). We searched randomized studies comparing metformin and other hypoglycemic agents and observational studies exploring the association between metformin and cancer. Outcomes were cancer mortality, all-cause mortality, and specific cancers.

Results: Of 2307 citations identified, 12 randomized controlled trials (21 595 patients) and 41 observational studies (1126 386 patients) met our inclusion criteria. Observational studies found a significant association of exposure to metformin with the risk of cancer death (18 studies, 24 415 patients, OR 0.82, 95% CI 0.73–0.92), all malignancies (11 studies, 601 236 patients, OR 0.73, 95% CI 0.63–0.84), liver (9 studies, 12 742 patients, OR 0.54, 95% CI 0.19–0.82), colorectal (12 studies, 871 365 patients, OR 0.83, 95% CI 0.74–0.92), pancreas (9 studies, 847 248 patients, OR 0.86, 95% CI 0.76–0.98), stomach (10 studies, 129 721 patients, OR 0.85, 95% CI 0.64–0.91), and endometrial cancer (2 studies, 10 006 patients, OR 0.85, 95% CI 0.68–0.98). No significant difference of risk was observed in randomized trials. Cancer incidence was also lower among cancer-free women using versus not using metformin. Conclusions/interpretation: Results suggest that metformin might be associated with a significant reduction in the risk of cancer and cancer-related mortality. Randomized trials specifically designed to evaluate the efficacy of metformin as an anticancer agent are warranted.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

meta-analiza

28 671 pacjentów

- redukcja umieralności z powodu raka u przyjmujących metforminę
- badania obserwacyjne – 35%
- RCT – brak znacimności

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Breast Cancer Res Treat. 2011 Aug;128(3):783-94. doi: 10.1007/s10549-011-1612-1. Epub 2011 Jun 8.

Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial.

Hadad S¹, Iwamoto T, Jordan L, Purdie C, Bray S, Baker L, Jellena G, Dehoro S, Hardie DG, Pusztai L, Moulder-Thompson S, Dewar JA, Thompson AM.

Abstract

Metformin may reduce the incidence of breast cancer and enhance response to neoadjuvant chemotherapy in diabetic women. This trial examined the effects of metformin on Ki67 and gene expression in primary breast cancer. Non-diabetic women with operable invasive breast cancer received pre-operative metformin. A pilot cohort of eight patients had core biopsy of the cancer at presentation, a week later (without treatment; internal control), then following metformin 500-mg o.d. for 1 week increased to 1-g b.i.d. for a further week continued to surgery. A further 47 patients had core biopsy at diagnosis were randomized to metformin (the same dose regimen) or no drug, and 2 weeks later had core biopsy at surgery. Ki67 immunohistochemistry, transcriptome analysis on formalin-fixed paraffin-embedded cores and serum insulin determination were performed blinded to treatment. Seven patients (7/32, 21.9%) receiving metformin withdrew because of gastrointestinal upset. The mean percentage of cells staining for Ki67 fell significantly following metformin treatment in both the pilot cohort (P = 0.041, paired t-test) and in the metformin arm (P = 0.027, Wilcoxon rank test) but was unchanged in the internal control or metformin control arms. Messenger RNA expression was significantly downregulated by metformin for PDE3B (phosphodiesterase 3B, cGMP-inhibited; a critical regulator of cAMP levels that affect activation of AMP-activated protein kinase, AMPK), confirmed by immunohistochemistry, SRSF3, TP53 and CDC14. By ingenuity pathway analysis, the tumour necrosis factor receptor 1 (TNFR1) signaling pathway was most affected by metformin; TGFβ and MEKK were upregulated and cdc42 downregulated; mTOR and AMPK pathways were also affected. Gene set analysis additionally revealed that p53, BRCA1 and cell cycle pathways also had reduced expression following metformin. Mean serum insulin remained stable in patients receiving metformin but rose in control patients. This trial presents biomarker evidence for anti-proliferative effects of metformin in women with breast cancer and provides support for therapeutic trials of metformin.

PMID: 21655990
DOI: 10.1007/s10549-011-1612-1

55 kobiet z rakiem sutka rozpoznanym na podstawie biopsji metformina do czasu operacji
spadek Ki67; zmiana przesyłania sygnału TNFα, zmniejszenie ekspresji p53, BRCA1

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Breast Cancer Res Treat. 2012 Oct;135(3):821-30. doi: 10.1007/s10549-012-2223-1. Epub 2012 Aug 30.

Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study.

Niraula S¹, Dowling RJ, Ennis M, Chang MC, Done SJ, Hood N, Escallon J, Leong WL, McCready DR, Reedijk M, Stambolic V, Goodwin PJ.

Abstract

Metformin may exert anti-cancer effects through indirect (insulin-mediated) or direct (insulin-independent) mechanisms. We report results of a neoadjuvant "window of opportunity" study of metformin in women with operable breast cancer. Newly diagnosed, untreated, non-diabetic breast cancer patients received metformin 500 mg tid after diagnostic core biopsy until definitive surgery. Clinical (weight, symptoms, and quality of life) and blood (fasting serum insulin, glucose, homeostasis model assessment (HOMA), C-reactive protein (CRP), and leptin) attributes were compared pre- and post-metformin as were terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) and Ki67 scores (our primary endpoint) in tumor tissue. Thirty-nine patients completed the study. Mean age was 51 years, and metformin was administered for a median of 18 days (range 13–40) up to the evening prior to surgery. 51% had T1 cancers, 38% had positive nodes, 85% had ER and/or PgR positive tumors, and 13% had HER2 overexpressing or amplified tumors. Mild, self-limiting nausea, diarrhea, anorexia, and abdominal bloating were present in 50, 50, 41, and 32% of patients, respectively, but no significant decreases were seen on the EORTC30-QLQ function scales. Body mass index (BMI) (-0.5 kg/m²), weight (-1.2 kg, p < 0.0001), and HOMA (-0.21, p = 0.047) decreased significantly while non-significant decreases were seen in insulin (-4.7 pmol/L, p = 0.07), leptin (-1.3 ng/mL, p = 0.15) and CRP (-0.2 mg/L, p = 0.35). Ki67 staining in invasive tumor tissue decreased (from 36.5 to 33.5%, p = 0.016) and TUNEL staining increased (from 0.56 to 1.05, p = 0.004). Short-term preoperative metformin was well tolerated and resulted in clinical and cellular changes consistent with beneficial anti-cancer effects; evaluation of the clinical relevance of these findings in adequately powered clinical trials using clinical endpoints such as survival is needed.

PMID: 22933030
DOI: 10.1007/s10549-012-2223-1 [Indexed for MEDLINE]

39 kobiet z operacyjnym rakiem sutka metformina 3 x 500 mg od biopsji do operacji
spadek Ki67, wzrost liczby komórek podlegających apoptozie

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Lancet Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2593-600. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70769-1. Epub 2012 May 7.

Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial.

Bonanni B¹, Puntoni M, Cazzaniga M, Puneri G, Serrano D, Guerrieri-Gonzaga A, Genitori A, Trabucca MS, Galimberti V, Veronesi P, Johansson H, Aristarco V, Bassi F, Luini A, Lazzaroni M, Varricchio C, Viale G, Bruzzi P, Decensi A.

Abstract

PURPOSE: Metformin is associated with reduced breast cancer risk in observational studies in patients with diabetes, but clinical evidence for antitumor activity is unclear. The change in Ki-67 before pretreatment biopsy and post-treatment surgical specimen has prognostic value and may predict antitumor activity in breast cancer.

PATIENTS AND METHODS: After tumor biopsy, we randomly allocated 200 nondiabetic women with operable breast cancer to either metformin 850 mg/biweek per day (n = 100) or placebo (n = 100). The primary outcome measure was the difference between arms in Ki-67 after 4 weeks adjusted for baseline values.

RESULTS: Overall, the metformin effect on Ki-67 change relative to placebo was not statistically significant, with a mean proportional increase of 4.0% (95% CI, -5.6% to 14.4%) 4 weeks apart. However, there was a different drug effect depending on insulin resistance (homeostasis model assessment [HOMA] index > 2.8, fasting glucose [mmol/L] × insulin [mU/L]/22.5; P(interaction) = .045), with a nonsignificant mean proportional decrease in Ki-67 of 10.5% (95% CI, -26.1% to 8.4%) in women with HOMA more than 2.8 and a nonsignificant increase of 11.1% (95% CI, -0.6% to 24.2%) with HOMA less than or equal to 2.8. A different effect of metformin according to HOMA index was noted also in luminal B tumors (P(interaction) = .05). Similar trends to drug effect modifications were observed according to body mass index (P = .143), waist/hip girth-ratio (P = .058), moderate alcohol consumption (P = .005), and C-reactive protein (P = .080).

CONCLUSION: Metformin before surgery did not significantly affect Ki-67 overall, but showed significantly different effects according to insulin resistance, particularly in luminal B tumors. Our findings warrant further studies of metformin in breast cancer with careful consideration to the metabolic characteristics of the study population.

PMID: 22564993
DOI: 10.1200/JCO.2011.39.3769 [Indexed for MEDLINE]

200 kobiet bez cukrzycy z operacyjnym rakiem sutka
spadek Ki67, ale tylko u pacjentek z opornością insulinową (HOMA > 2,8)

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metformina – działanie przeciwnowotworowe

hamowanie RCC-1
+ ATP/AMP
aktywacja AMPK
wpływ na ekspresję genów glikoneogenezę, lipogenezy, syntezy białek, angiogenezy

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Metformina – działanie przeciwnowotworowe

Główne działanie: hamowanie aktywności czynników wzrostowych i procesów metabolicznych w komórkach nowotworowych

Działanie insulinozależne

- insulina i IGF – ważne czynniki wzrostowe, mające receptory na wszystkich komórkach nowotworowych

Działanie insuliniezależne

- aktywacja AMPK – hamowanie glikolizy aerobowej
- hamowanie syntezy ATP – zmniejszanie zasobów energetycznych komórek
- hamowanie aktywności syntetazy kwasów tłuszczowych (FAS), kluczowego enzymu w syntezie tłuszczów, wykazującego b często nadekspresję w komórkach nowotworowych
- hamowanie stanu zapalnego - często ważnego inicjatora i promotora karcynogenezy (aktywacja AMPK - zahamowanie produkcji zapalnych cytokin)
- ograniczenie wzrostu guza i powstawania przerzutów – hamowanie migracji komórek nabłonkowych, wpływ na aktywność VEGF i PAI-1

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Podsumowanie

Metformina jest znanym od dawna skutecznym lekiem w terapii cukrzycy t. 2. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na potencjalną skuteczność tego leku w prewencji i leczeniu nowotworów, co powoduje zainteresowanie nim jako środkiem do wykorzystania w onkologii.

Pomocne są tu badania podstawowe, które pozwalają wyjaśnić mechanizmy działania metforminy na poziomach komórkowym i molekularnym.

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Will Metformin Become the 1st Anti-Aging Drug?

Dziękuję za uwagę

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

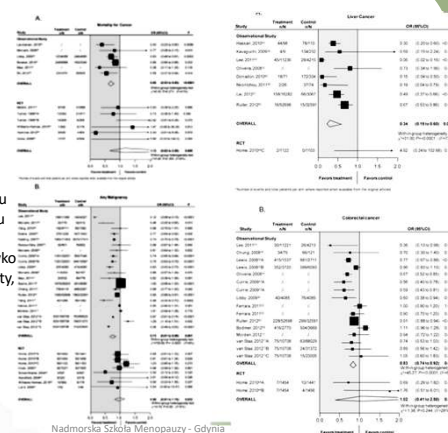
meta-analiza

18 badań obserwacyjnych

561 836 chorych

27% spadek ryzyka rozwoju jakiegokolwiek nowotworu


choć, brak wpływu na ryzyko rozwoju raka sutka, prostaty, płuc, jajnika



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HORMONALNE LECZENIE MENOPAUZY

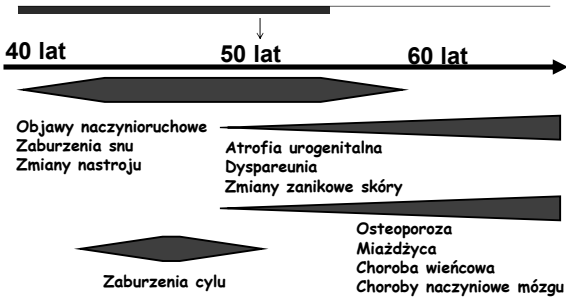


Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

MENOPAUZA



40 lat 50 lat 60 lat

Objawy naczynioruchowe
Zaburzenia snu
Zmiany nastroju

Atrofia urogenitalna
Dyspareunia
Zmiany zanikowe skóry

Zaburzenia cylu

Osteoporoza
Miażdżyca
Choroba wieńcowa
Choroby naczyniowe mózgu

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

ROLA ESTROGENÓW W ORGANIZMIE KOBIETY

- CENTRALNY SYSTEM NERWOWY
- UKŁAD KRAŻENIA
- UKŁAD KOSTNY
- UKŁAD MOCZOWO – PŁCIOWY
- SKÓRA
- METABOLIZM GLUKOZY
- GOSPODARKA ENERGETYCZNA

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

NIEDOBÓR ESTROGENÓW A ZDROWIE

- Objawy okołomenopauzalne
- Układ krążenia
- Układ kostno – stawowy
- Atrofia urogenitalna
- Zaburzenia metabolizmu węglowodanów
- Zaburzenia gospodarki energetycznej ustroju
- Zaburzenia metabolizmu mózgu

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

pamiętaj

Objawy wypadowe to nie tylko uderzenia gorąca i poty !!!!!

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

SKALA GREENE'A

Ocena objawów okresu przekwitania

- kołatanie serca
- nerwowość
- trudności w zasypianiu
- nadmierna pobudliwość
- napady lęku
- trudności w koncentracji
- uczucie zmęczenia lub braku energii
- utrata zainteresowań
- uczucie przygnębienia
- ataki płaczu
- drażliwość

06.10.2018 Wykład przygotowany na zlecenie Nadmorskiej Szkoły Menopauzy - Gdynia

SKALA GREENE'A c.d.

- zawroty głowy i omdlenia
- uczucie napięcia
- drętwienia, mrowienia
- bóle głowy
- bóle mięśni i stawów
- utrata czucia w rękach lub stopach
- trudności w oddychaniu
- uderzenia gorąca
- nocne poty
- utrata zainteresowania życiem płciowym

06.10.2018
Effect of the quality of life of women in the menopause. Szkoła Menopauzy - Gdynia
 Droszdzi A, Fawcett J. Ginekol Pol. 2004 May;75(5):373-81.
 koi Pol. 2004 May;75(5):373-81.

HTM a KARDIOPROTEKCJA

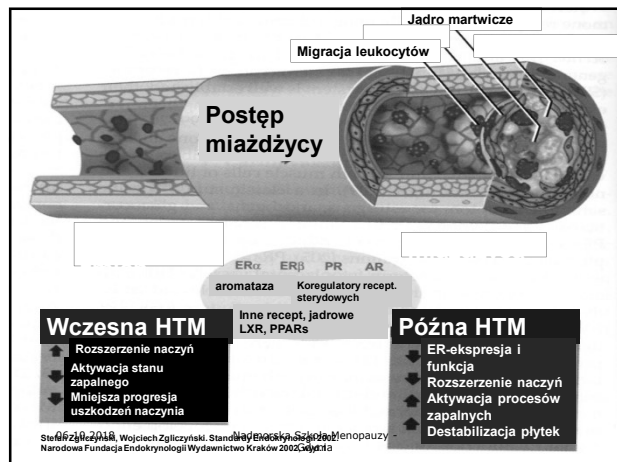
- Estrogeny zapobiegają narastaniu złogów w naczyniach krwionośnych we wczesnym etapie miażdżycy
- Estrogeny wywierają działanie destabilizacyjne, gdy w blaszkach miażdżycowych obecne już są zmiany degeneracyjne

06.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
 Clarkson T. 10 Światowy Kongres Menopauzy, Berlin 2002.

Korzystny wpływ estrogenów na ryzyko chorób układu krążenia

- Poprawa profilu lipidowego
- Poprawa wrażliwości na insulinę
- Efekt antyoksydacyjny
- Bezpośredni wpływ na śródbłonek

06.10.2018
Stefan Zgliczynski, Wojciech Zgliczynski. Szkoła Menopauzy - Gdynia
 Narodowa Fundacja Endokrynologii Wydawnictwo Kraków 2002, wyd. 1



HTM A CZĘSTOŚĆ ZŁAMAŃ

HTM redukuje częstość złamań pozakręgowych u kobiet u których rozpoczęto leczenie przed 60 r.ż. RR 0.67 (po 60 r.ż. RR 0.88)

06.10.2018
Torgerson D, Bell-Syer S. Szkoła Menopauzy - Gdynia

Skóra, chrząstka i tkanka łączna

- Estrogeny mają wpływ na stan tkanki łącznej.
- Wzrost zapaleń kostno-stawowych u kobiet po menopauzie wskazują, że estrogeny odgrywają ważną rolę w homeostazie chrząstki.
- Degradacja chrząstki i konieczność chirurgicznej wymiany stawu zdarza się rzadziej u kobiet stosujących HTM.

06.10.2018
2016 IMS Recommendations. Climacteric 2016;19:109-50.
 Gdynia

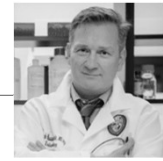
HTM A SKÓRA

Niedobór estrogenów wpływa na metabolizm komórek skóry prowadząc do zmian w:

- zawartości kolagenu → zmniejsza się elastyczność skóry
- spadek aktywności syntetazy kwasu hialuronowego i stężenia hydrofilnych glikozaminoglikanów
 - zmniejszenie zawartości wody
 - spadek napięcia skóry
 - suchość skóry
 - powstawanie zmarszczek

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Estrogeny a metabolizm



ENDOCRINE REVIEWS

June 2013, number 03

F. Mauvais- Jarvis, D. J Clegg, A. Hevener

„Rola estrogenów w kontroli równowagi energetycznej i metabolizmu glukozy”

ENDOCRINE REVIEWS

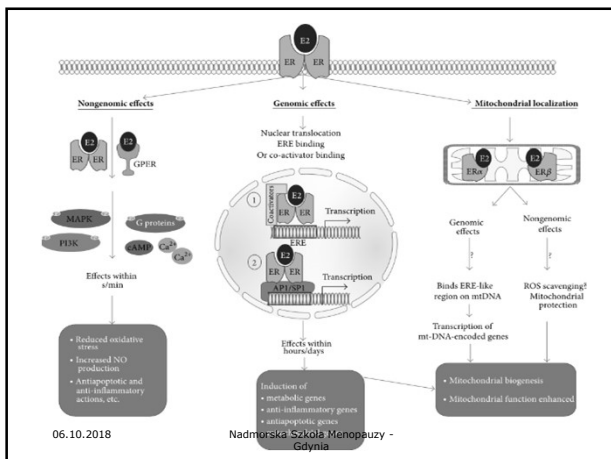
June 2017, number 03

F. Mauvais- Jarvis, J.Manson, J. Stevenson

„Hormonalne leczenie menopauzy w cukrzycy typu 2: dowody, mechanizmy i zastosowania kliniczne”

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



pamiętaj

Estrogeny zwiększają insulinowrażliwość !!

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

WYDZIELANIE I KLIRENS INSULINY PO PODANIU PRZEZSKÓRNYM ESTRADIOLU U KOBIET PO MENOPAUZIE

- Estradiol reguluje ekspresję ERα i ERβ w śródbłonku naczyń, adipocytach, myometrium.
- Estradiol zwiększa wychwyt glukozy poprzez wpływ na fosforylację seryny i transporter glukozy - GluT4 poprzez ERα
- Po menopauzie zmienia się stosunek ERα i ERβ na korzyść receptora typu beta

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

WYDZIELANIE I KLIRENS INSULINY PO PODANIU PRZEZSKÓRNYM ESTRADIOLU U KOBIET PO MENOPAUZIE

- Fakty:
 - Estradiol odgrywa ważną rolę w homeostazie glukozy wpływając na sekrecję i klirens insuliny
 - **Estradiol zwiększa wychwyt glukozy** poprzez wpływ na **fosforylację seryny** i transporter glukozy - **GluT4** poprzez **ERα**
 - Po menopauzie sekrecja i klirens insuliny obniżają się

Pytanie:

Czy podanie estradiolu zwiększa sekrecję i klirens insuliny u kobiet po menopauzie?

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

0851-072X/09/033.009
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Copyright © 1999 by The Endocrine Society

Vol. 84, No. 7
Printed in U.S.A.

The Effect of Estradiol and a Combined Estradiol/Progestagen Preparation on Insulin Sensitivity in Healthy Postmenopausal Women

A. C. DUNCAN, H. LYALL, R.N. ROBERTS, J. R. PETRIE, M. J. PERERA, S. MONAGHAN, D. M. HART, J. M. C. CONNELL, AND M. A. LUMSDEN

Department of Obstetrics and Gynecology, Queen Mother's Hospital (A.C.D., H.L., R.N.R., M.J.P., S.M., D.M.H., M.A.L.), Yorkhill, Glasgow, United Kingdom G3 8SJ; and the Department of Medicine and Therapeutics, Western Infirmary (J.R.P., J.M.C.C.), Glasgow, United Kingdom G11 8NT

- 22 zdrowe kobiety po chirurgicznie wywołanej menopauzie
- randomizowana, podwójnie ślepa próba z placebo
- estradiol 50µg+ 1mg NETA / placebo
- czas obserwacji - 6 tygodni
- insulinowrażliwość mierzono metoda klampu

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

WYDZIELANIE I KLIRENS INSULINY PO PODANIU PRZEZSKÓRNYM ESTRADIOLU U KOBIET PO MENOPAUZIE

FIG. 4. Association of the change in GDR in response to E_2 and years since menopause.

FIG. 3. Individual GDRs during CON and EST conditions. Mean (\pm SE) GDR values are offset from the individual responses.

OSEK: HTZ zwiększa wrażliwość na insulinę

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

ORIGINAL ARTICLE
Endocrine Care

Insulin Secretion and Clearance after Subacute Estradiol Administration in Postmenopausal Women

Rachael E. Van Pelt, Robert S. Schwartz, and Wendy M. Kohrt
Department of Medicine, Division of Geriatric Medicine, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Denver, Colorado 80262

- **WNIOSKI:**
 - Zużycie tkankowe glukozy zwiększa się po podaniu estradiolu
 - Im dłuższy czas, który upłynął od menopauzy, tym słabszy efekt estradiolu na zwiększenie tkankowego zużycia glukozy

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Jak ocenić insulinooporność?

- Wskaźnik HOMA: norma 1 (max do 2)
- Krzywa cukrowa/insulinowa: wartość insuliny na czczo powinna być jednocyfrowa a w profilu po 1 godzinie lub 2 godzinach nie powinna przekraczać 100
- Powiększony obwód talii świadczy o insulinooporności (u kobiet >80 cm)

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

ESTROGENY A GOSPODARKA ENERGETYCZNA

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia


pamiętaj

Estrogeny mają wpływ na rozkład tkanki tłuszczowej i przeciwdziałają przyrostowi masy ciała !!!

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

MENOPAUA A SKŁAD CIAŁA


- Estrogeny promują gromadzenie tkanki tłuszczowej typu gynoidalnego
- Niedobór estrogenów sprzyja gromadzeniu tkanki tłuszczowej brzusznej
- Po menopauzie niezależnie od masy ciała ulega zmianie rozkład tkanki tłuszczowej: zmiana wskaźnika WHR, zwiększenie tkanki tłuszczowej trzewnej



06.10.2018 The emergence of The Metabolic Syndrome with Menopause. Molly C. Carr, JCEM, 2003,88, 2404

Estrogeny a tkanka tłuszczowa

- Estrogeny zmniejszają akumulację białej tkanki tłuszczowej przez zahamowanie procesu lipogenezy, obniżając ekspresję genów czynników działających w procesie lipogenezy (CoA, LPL, PPAR)



06.10.2018 The emergence of The Metabolic Syndrome with Menopause. Molly C. Carr, JCEM, 2003,88, 2404

Wzrost masy ciała

- Zmiany hormonalne towarzyszące menopauzie związane są ze wzrostem brzusznej i całkowitej tkanki tłuszczowej, **też u kobiet szczupłych.**
- Zdrowa dieta, unikanie nadmiaru kalorii oraz aktywność fizyczna to ważne składowe sprzyjające utrzymaniu masy ciała.
- Terapia estrogenowa ma korzystny wpływ na gromadzenie się brzusznej tkanki tłuszczowej, gdyż redukuje ogólny przybór tkanki tłuszczowej, poprawia wrażliwość na insulinę i zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy t.2.

06.10.2018 2016 IMS Recommendations. Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia, 10:109-50.

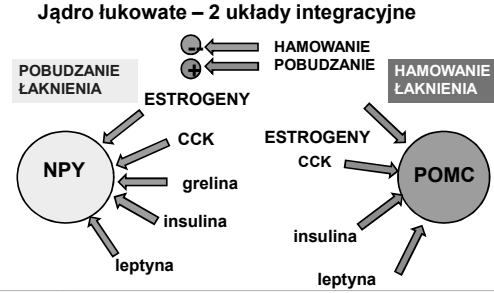
pamiętaj

Estrogeny hamują ośrodek łaknienia (neuropeptyd Y w podwzgórzu) i pobudzają ośrodek wydatkowania energii (układ proopiomelanokortyny) i zapobiegają w tym mechanizmie przybieraniu na wadze

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Regulacja łaknienia

Jądro łukowate – 2 układy integracyjne



POBUDZANIE ŁAKNIENIA (NPY) and HAMOWANIE ŁAKNIENIA (POMC) are regulated by ESTROGENY, CCK, grelina, insulina, and leptyna.

06.10.2018 The emergence of The Metabolic Syndrome with Menopause. Molly C. Carr, JCEM, 2003,88, 2404

Wpływ estrogenów na gospodarkę energetyczną poprzez podwzgórze

- ER α : jądro brzuszno-przyśrodkowe, łukowate, pole przedwzrokowe
- Estrogeny działają na neurony POMC - wyrzut proopiomelanokortyny i przez rec. melanokortyny 3 i 4 (rec. MC3 i MC4) wywołują efekt kataboliczny
- Zwierzęta po ovariectomii: zwiększenie przyjmowania pokarmu z równoczesnym zmniejszeniem wydatku energii (aktywności fizycznej)
- Podanie estrogenów zmniejsza przyjmowanie pokarmów i zwiększa wydatek energii

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Wpływ estrogenów na gospodarkę energetyczną poprzez podwzgórze

- Estrogeny obniżają NPY
ER α / ER β wyższy – NPY niższe
ER α / ER β niższy – NPY wyższe
- Estrogeny zwiększają aktywność leptyny w mózgu i wrażliwość na leptynę (egzogenne też!)

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HORMONALNA TERAPIA MENOPAUZY (HTM) A CUKRZYCA

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

NISKODAWKOWA HTM insulinooporność i insulinowrażliwość

- 1mg E2 + 0.5 mg NETA
- ocena po 3, 6 i 12 miesiącach
- wskaźnik insulinooporności HOMA: stężenie glukozy na czczo (mmol/l) x stężenie insuliny na czczo (μ U/ml)
- wskaźnik insulinowrażliwości Quicki: $1/\log$ stężenie glukozy na czczo (mg%) + \log stężenie insuliny na czczo (μ U/ml)

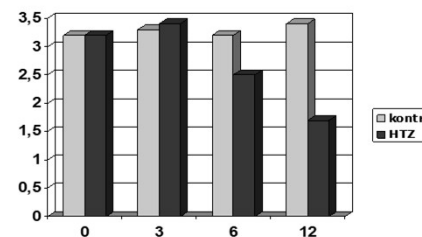
Gapys D., Stopińska - Głuszek U., Zgliczyński S. Endokrynologia Polska 2003; 1, 54,41-47

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

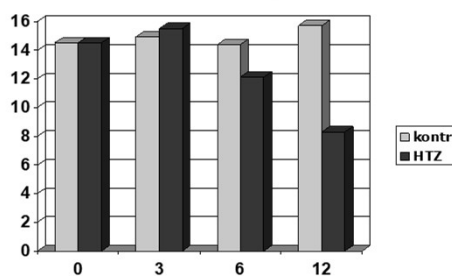
NISKODAWKOWA HTM a insulinooporność

- **Wskaźnik HOMA**



Gapys D., Stopińska - Głuszek U., Zgliczyński S. Endokrynologia Polska 2003; 1, 54,41-47

NISKODAWKOWA HTM a insulinemia



Gapys D., Stopińska - Głuszek U., Zgliczyński S. Endokrynologia Polska 2003; 1, 54,41-47

WPŁYW 17 β ESTRADIOLU NA METABOLIZM GLUKOZY I LIPIDY U KOBIET Z CUKRZYCĄ

średnia wartość	2 mg 17 β E2- 6 tyg	2 mg 17 β E2 – 3 mies
Glukoza (mmol/l)	bz	spadek o 2,6
HbA1c (%)	spadek o 0,6	spadek o 1,2
Insulina (pmol/l)	bz	spadek o 12
Cholesterol (mmol/l)	spadek o 0,28	spadek o 0,5
LDL-chol (mmol/l)	spadek o 0,48	spadek o 1,14
HDL-chol (mmol/l)	wzrost o 0,27	wzrost o 0,23
Trójglicerydy (mmol/l)	wzrost o 0,05	wzrost o 0,24
VLDL-chol (mmol/l)	spadek o 0,07	bz

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Palin SL., Diabetes Research and Clinical Practice 54, 2001, 67

HTM A CUKRZYCA

- 2 mg 17β estradiolu poprawia metabolizm glukozy u kobiet z cukrzycą typu 2
- 1 mg 17β estradiolu nie ma wpływu na metabolizm glukozy u kobiet z cukrzycą typu 2
- dodatek NETA nie pogarsza metabolizmu glukozy

06.10.2018 Palani SL., Diabetes Research and Clinical Practice 54, 2001, 67

Hormone Replacement Therapy and Its Relationship to Lipid and Glucose Metabolism in Diabetic and Nondiabetic Postmenopausal Women

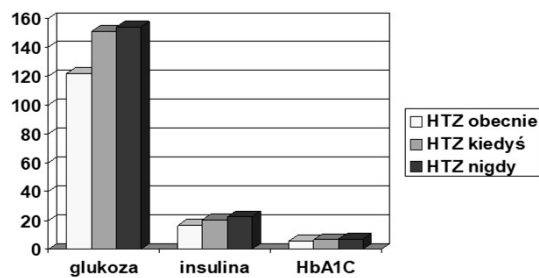
Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)

- 830 kobiet po menopauzie z cukrzycą
- 3 grupy: I - HT aktualnie, II - HT w przeszłości, III – nigdy
- W grupie I obserwowano najniższe średnie poziomy: glikemii i insulinemii na czczo, cholesterolu oraz najwyższe poziomy HDL-C i apoA
- Kobiety z cukrzycą stosujące HT mają lepszy profil lipidowy i kontrolę glikemii niż kobiety które nigdy nie stosowały HT

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HTM U KOBIET Z CUKRZYCĄ



06.10.2018 Crespo G., Diabetes Care, 2002, vol. 25, no. 10, 1675

WPLYW HTM NA METABOLIZM GLUKOZY

- 2029 kobiet z chorobą wieńcową
- obserwacja - 4,1 lat
- CEE + 2.5 MPA lub placebo

wyniki:

u kobiet z chorobą wieńcową HT redukuje częstość występowania cukrzycy o 35 %

06.10.2018 Kanaya A., Annals of Internal Medicine, 2003

ESTROGENY A MÓZG

06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Estrogeny a czynności poznawcze

- zwiększenie aktywności ruchowej
- zwiększenie zdolności uczenia się, kojarzenia i koncentracji uwagi
- poprawa pamięci krótkotrwałej
- zwiększenie percepcji w zakresie: słuchu, węchu, dotyku, wzroku

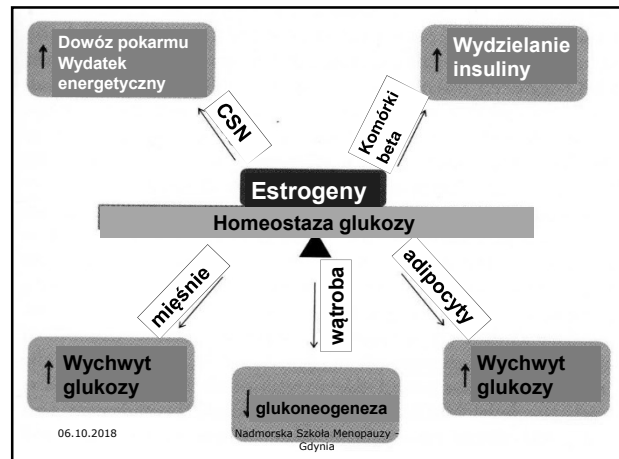
06.10.2018 Gazzani A. et al. Contraception and hormone therapy: sex steroids and the brain Eur J Contracept Reprod Health Care. 1998

Estrogeny a demencja

Okres czasu w którym możliwe jest odwrócenie upośledzenia pamięci spowodowane niedoborem estrogenów jest ograniczony

U kobiet po 65 roku życia, u których okres niedoboru estrogenów był dłuższy niż 10 lat stosowanie HTZ nie daje korzyści z punktu widzenia czynności poznawczych

06.10.2018 Pauline Anderson et al. JAMA 2003; 289:1601-10 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Czas wdrożenia terapii hormonalnej a ryzyko choroby Alzheimera.

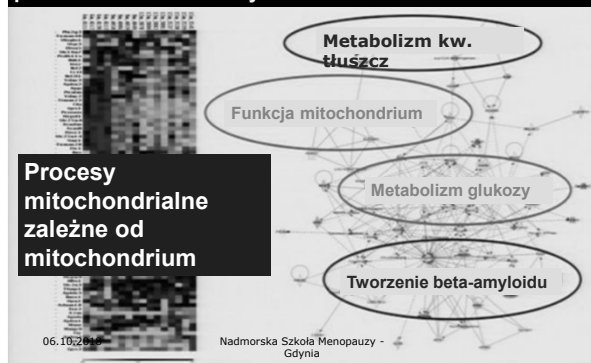
•ISTNIEJE **krytyczny okres ROZPOCZĘCIA TERAPII HORMONALNEJ**, który zapewnia obniżenie ryzyka choroby Alzheimera (AD).

•Rozpoczęcie terapii **do 5 lat po menopauzie obniża ryzyko AD o 30 % (HR - 0.7)**

• Ryzyko to pozostaje obniżone jeśli leczenie hormonalne jest stosowane **10 lub więcej lat (HR - 0.63)**

06.10.2018 Pauline Anderson et al. Finding Women's Hormonal Care: the results of a clinical demonstration project. J Am Geriatr Soc. 2012 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Starzenie mózgu jest związane z przesunięciem procesów bioenergetycznych i ekspresją genów związanych z powstawaniem beta-amyloidu



ESTROGENY A MÓZG

Estrogeny regulują **system bioenergetyczny mózgu**:

- Regulują metabolizm glukozy
- Mają wpływ na substraty transporterów
- Wpływają na proces fosforylacji oksydacyjnej

Niedobór estrogenów prowadzi do **stanu hipometabolicznego mózgu** i wykorzystywania lipidów jako źródła energii

Doświadczenia na zwierzętach: brak estrogenów u myszy: obniżenie metabolizmu glukozy, pogorszenie funkcji mitochondriów, zwiększenie ilości amyloidu

06.10.2018 Berga et al. Endocrine News (October 2014) Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Uwaga !

WAŻNY JEST CZAS ROZPOCZĘCIA HORMONALNEJ TERAPII MENOPAUZY: do 10 lat po OM lub do 60 r.ż.

~~5 lat~~

06.10.2018 2016 IMS Recommendations. Climacterium 2016;19:109-50. Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

CZAS TRWANIA HTM

- HTZ stosowane u młodych pomenopauzalnych kobiet przez **15-30 lat** skutkuje zniważoną poprawą jakości życia i znacznie zmniejsza koszty związane z leczeniem chorób wieku starszego.
- Osiągalne dowody wskazują, że **długoterminowa terapia hormonalna** daje wiele korzyści jeśli rozpoczęta jest u młodszych pomenopauzalnych kobiet.

06.10.2018 Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. Salpeter SR et al. Am J Med. (2009)

ESTROGENY ZMNIEJSZAJĄ RYZYKO :

- Chorób krążenia
- Cukrzycy typu 2
- Zespołu metabolicznego
- Choroby Alzheimera, Parkinsona



Przedwczesnej śmierci

06.10.2018 Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. Salpeter SR et al. Am J Med. (2009)

Jakie są bezwzględne przeciwwskazania do zastosowania systemowej HTM?

W świetle najnowszych rekomendacji bezwzględne przeciwwskazania do stosowania HTM stanowią:

- 1) ciąża,
 - 2) nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy,
 - 3) wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej,
 - 4) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
 - 5) przebyty zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa,
 - 6) przebyty udar mózgu,
 - 7) aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby,
 - 8) estrogenozależna choroba nowotworowa, czynna lub przebyta.
- Przeciwwskazaniem do podawania progestagenów jest opłoniak mózgu.



06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

CZYNNIKI RYZYKA RAKA SUTKA

- brak ciąży w wywiadzie 1.9
- pierwsza ciąża po 30 roku życia 1.9
- rak sutka w wywiadzie rodzinnym 1.7
- otyłość (BMI > 29.7) 1.5
- nadużywanie alkoholu (>5g/dobę) 1.2
- stosowanie hormonalnej terapii > 5 lat 1.1

06.10.2018 Mørch L. Clinical Gynecology and Endocrinology (8th edn) Wolters Kluwer 2011;667-668.

DOI: 10.5114/pm.2014.43078
Prz Menopauzalny 2014; 18(1): 1-12

Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society – state of knowledge as of December 2013

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat hormonalnej terapii menopauzy – stan wiedzy na grudzień 2013 roku



Uaktualnienie 2018

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Hormonalna terapia menopauzalna w pytaniach i odpowiedziach – poradnik dla lekarzy różnych specjalności.

Małgorzata Bińkowska, Romuald Dębski Tomasz Paszkowski, Magdalena Sendrakowska, Violetta Skrzypulec-Plinta, Wojciech Zgliczyński

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Jakie są wskazania do zastosowania HTM

1. Objawy menopauzalne a szczególnie umiarkowane i nasilone objawy wazomotoryczne.
2. Objawy tzw. urogenitalnego zespołu menopauzalnego – najczęściej suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, nykturia, parcia nagłe, nawracające stany zapalne pochwy i pęcherza moczowego.
3. Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna i wczesna menopauza – leczenie powinno być kontynuowane co najmniej do ukończenia 51. roku życia.



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Jakie są wskazania do zastosowania HTM c.d.

4. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie, szczególnie do 60. roku życia. Postępowanie skuteczne zarówno w prewencji utraty masy kostnej (również przy zastosowaniu dawek ultraniskich), jak i zmniejszeniu częstości złamań, w tym kręgosłupa i szyjki kości udowej (dawka standardowa), wyłącznie w okresie podawania estrogenów. Po przerwaniu leczenia obserwuje się przyspieszenie utraty masy kostnej typowe dla okresu menopauzy.



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Jakie są wskazania do zastosowania HTM

5. **Protekcja zaburzeń ogólnoustrojowych** związanych z niedoborem estrogenów, nasilających się w okresie pomenopauzalnym. **Zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, pod warunkiem rozpoczęcia terapii w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie kilku pierwszych lat po ostatniej miesiączce.**



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Jak HTM wpływa na mózg?

Wszystkie struktury i funkcje mózgu są estrogenowrażliwe. Estrogeny działają ochronnie na neurony. To ostatnie działanie estrogenów polega na zmniejszaniu stresu oksydacyjnego, wspieraniu formowania nowych neuronów i synaps oraz wpływie na zdolności przebudowy i naprawy struktur mózgu lub jego uszkodzeń. Estrogeny regulują system bioenergetyczny mózgu – estradiol zwiększa wychwytywanie glukozy i podtrzymuje w mózgu proces wykorzystania energii z glukozy. Przy niedoborze estrogenów wytwarza się tzw. stan hipometaboliczny mózgu, co oznacza jego niedostateczne zaopatrzenie w glukozę i konieczność czerpania energii z przemian lipidów, sprzyjające rozwojowi choroby Alzheimera.



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Jak wpływa HTM na metabolizm?

Estradiol zwiększa tzw. wychwyt glukozy przez różne tkanki – po podaniu tego hormonu zwiększa się wrażliwość na insulinę. U kobiet z cukrzycą stosujących leczenie hormonalne w okresie menopauzy stężenia glukozy, insuliny i lipidów są bardziej prawidłowe niż u kobiet nie stosujących hormonów.

Estrogeny odgrywają znaczącą rolę w gospodarce energetycznej organizmu także poprzez wpływ na neurony w podwzgórze: pobudzają ośrodek hamowania łaknienia i hamują ośrodek łaknienia. Mają wpływ na rozkład tkanki tłuszczowej. Kobiety z niedoborem estrogenów przybierają na wadze i dochodzi u nich do przebudowy tkanki tłuszczowej na korzyść tkanki brzusznej. niedobór estrogenów powoduje wzrost masy ciała po menopauzie.



06.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Jaka HTM ?

INDYWIDUALIZOWANA

- Zależna od wieku kobiety i wieku menopauzy.
- Zależna od rodzaju menopauzy.
- Odpowiednia do nasilenia objawów naczynioruchowych lub/i innych objawów menopauzalnych.
- Poprawiająca jakość życia kobiety, z uwzględnieniem preferencji pozamedycznych.
- Modyfikowana w zależności od czasu ich ustępowania.
- Uwzględniająca obecność i rodzaj czynników ryzyka naczyniowego – modyfikowany skład, dawka i droga podania.

2016 IMS Recommendations. Climacteric 2016; 19: 109-50.

Otyłość po 50-ce

Jarosław Kozakowski
Klinika Endokrynologii CMKP
Kierownik kliniki: Prof. dr hab. W. Zgliczyński

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość

Otyłość jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej, zwiększającą ryzyko rozwoju wielu chorób cywilizacyjnych, w tym: układu sercowo-naczyniowego, metabolicznych i nowotworów.

Kozakowski J. Algorytm postępowania diagnostycznego i terapeutycznego PTE, 2014

BMI = 18,5-24,9 kg/m² - norma
 BMI = 25,0-29,9 kg/m² - nadwaga
 BMI = 30,0-34,9 kg/m² - otyłość I^o
 BMI = 35,0-39,9 kg/m² - otyłość II^o
 BMI ≥ 40,0 kg/m² - otyłość III^o (obrzyzmia)

Otyłość może być: - centralna, typu androidalnego (brzuszna, trzewna)
 - gęstość ciała, typu gynooidalnego
 - mieszana

Otyłość jako choroba

Obesity as a Disease

Today, the AMA adopted policy that recognizes obesity as a disease requiring a range of medical interventions to advance obesity treatment and prevention.

"Recognizing obesity as a disease will help change the way the medical community tackles this complex issue that affects approximately one in three Americans," said AMA board member Patrice Harris, M.D.

June 18, 2013 AMA Adopts New Policies on Second Day of Voting at Annual Meeting

Otyłość jest obecnie najczęściej wstępującą chorobą metaboliczną, osiągającą według *World Health Organization* (WHO) rozmiary epidemii i będącą w krajach rozwiniętych oraz rozwijających się największym problemem zdrowotnym."

ESMO, PTBO, Tsigois C et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008; 1 (2): 106-16

Otyłość w świecie

od r 1980 liczba osób otyłych w świecie uległa podwojeniu

65% ludzi żyje w krajach, w których nadwaga/otyłość stanowią większy problem zdrowotny niż niedożywienie

koszty zdrowotne otyłości wynoszą ok 2 mld £ rocznie

2014 Men
Average BMI (kg/m²)

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Prevalence of Obesity by Age

Source of data: 1991-2001 Prevalence of Obesity Among U. S. Adults, by Characteristic; Behavioral Risk Factor Surveillance System; Self-reported data.

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość w Polsce

BMI a wiek, Polacy w 2008 roku

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Eurostat

Tkanka tłuszczowa a wiek

Wpływ wieku na zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [2]

Wiek	Prawidłowy odsetek masy tkanki tłuszczowej
Noworodek	12%
6 miesięcy	25%
10 lat	18%
18 lat mężczyzna	10-15%
18 lat kobieta	15-20%
Powyżej 30 lat	Wzrost zawartości
Powyżej 50 lat	Spadek beztłuszczowej masy ciała (LBM, lean body mass)

www.fmr.viamedica.pl

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość - patofizjologia

Zasadniczą przyczyną nadwagi i otyłości jest nadmiar energii przyswajanej w stosunku do wydatkowanej. Jest to spowodowane:

- nadmiernym spożyciem pokarmów o dużej gęstości energetycznej, bogatych w tłuszczce
- niedostateczną aktywnością fizyczną w następstwie siedzącego trybu życia (zmiana warunków pracy), zmiany form transportu i postępującej urbanizacji.

Zmiany w zakresie sposobów odżywiania i trybu życia są często efektem wpływu zmian zachodzących w otoczeniu i zmian społecznych towarzyszących rozwojowi oraz braku polityki wspomaganie w takich dziedzinach jak zdrowie, rolnictwo, transport, planowanie urbanistyczne, technologia żywienia, otoczenie, dystrybucja, marketing i edukacja.

WHO, Obesity and overweight, fact sheet, updated June 2016

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość - patofizjologia

Przyczyną otyłości jest długo utrzymujące się zaburzenie regulacji bilansu energetycznego, skutkujące nadmiernym przyswajaniem energii w stosunku do zapotrzebowania organizmu i do jej wydatkowania. Jest ono wynikiem współdziałania czynników genetycznych i epigenetycznych a także środowiskowych, głównie nieprawidłowego sposobu odżywiania i niedostatecznej aktywności fizycznej.

Kozakowski J. Algorytm postępowania diagnostycznego i terapeutycznego PTE 2014

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Przyczyny otyłości

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość: rola hormonów

Niedoczynność tarczycy

- o hormony tarczycy – regulacja metabolizmu
 - stymulacja termogenezy
 - nasilenie metabolizmu aminokwasów, lipidów, węglowodanów
 - pobudzenie wytwarzania energii w nerkach, mięśniach i wątrobie
 - pobudzenie termogenezy i produkcji ATP w mitochondriach
- o niedobór:
 - o zmniejszenie łaknienia
 - o spowolnienie przemiany materii (o 35-45%)

umiarkowane zwiększenie masy ciała (mimo zmniejszonego łaknienia)

częstość występowania a wiek:
u kobiet ogółem/po 75 rż: 7,6%/17%; u mężczyzn ogółem/po 65 rż: 1,3%/6,2%

05 niedoczynność subkliniczna: 24% kobiet, 16% mężczyzn (badanie populacyjne Colorado)

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość: rola hormonów

Niedobór hormonu wzrostu

- o hormon wzrostu – działanie lipolityczne

Niedobór - otyłość brzuszna - zaburzenia lipidowe

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Kozakowski J i wsp. Korzyzny wpływ uzupełniania niedoboru hormonu wzrostu u starszych...Pol Mer Lek 1999; 33(6): 131-4

Otyłość: rola hormonów

Niedobór testosteronu - hipogonadyzm

Testosteron

- o aktywność anaboliczna
- o hamowanie akumulacji triglicerydów w tkance tłuszczowej

Niedobór

- o otyłość brzuszna i gynoidalna
- o zaburzenia lipidowe
- o zaburzenia gospodarki węglowodanowej

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Rabiejewski M et al, Skuteczność i bezpieczeństwo HTZ testosteronem u starszych... Endokrynol Pol 2003; 3 (54): 293-300

Otyłość: rola hormonów

Niedobór estrogenów - menopauza

- o często wzrost masy ciała - otyłość brzuszna
- o etiologia nie w pełni poznana
 - niedobór estrogenów
 - zaburzenia aktywności peptydów regulacyjnych, lub
 - indywidualna zmiana stylu życia
- o zaburzenia metaboliczne
- o niedobór witaminy D

Hormonalne leczenie zastępcze

- o zmniejszenie odkładnia się tłuszczu trzewnego
- o redukcja insulinooporności
- o spadek ryzyka cukrzycy t. 2

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość - skutki zdrowotne

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

BMI a umieralność

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość zdrowa metabolicznie ?

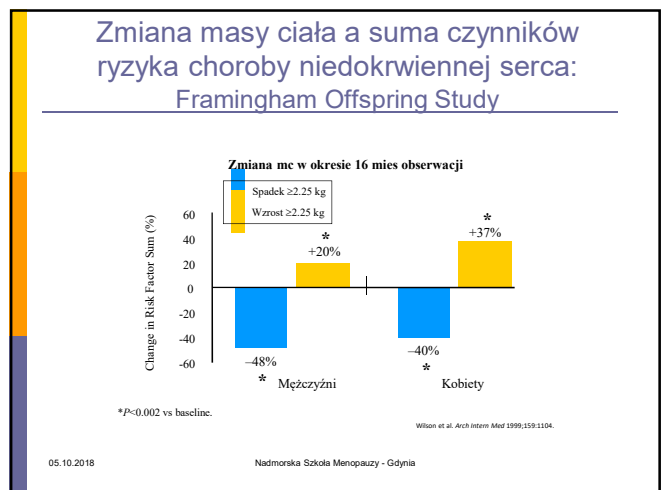
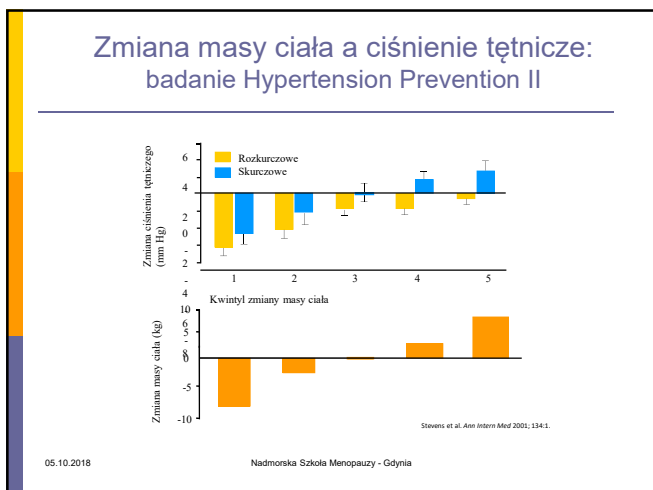
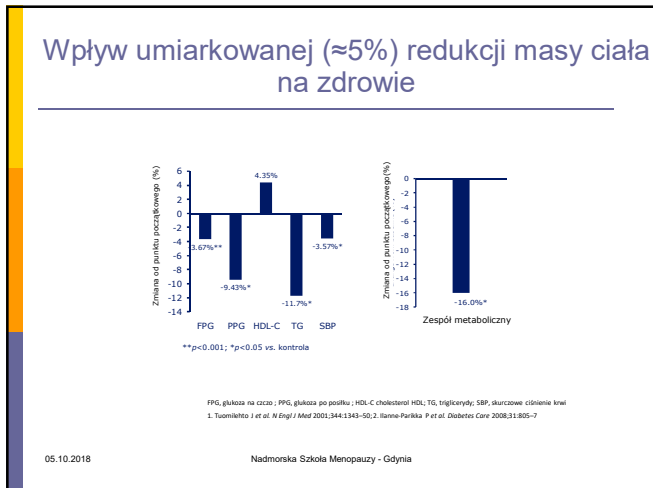
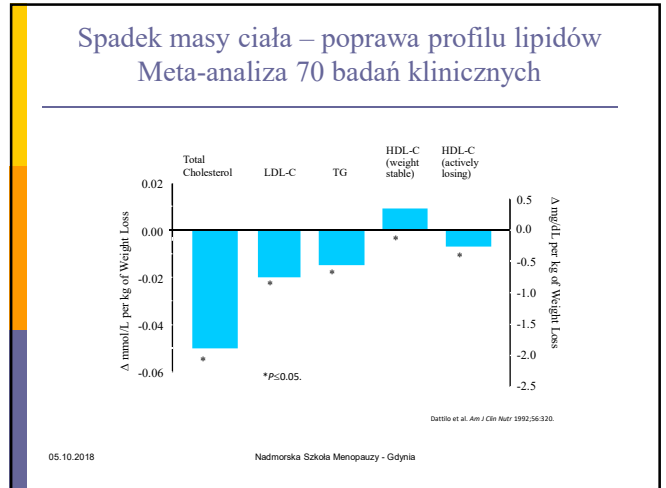
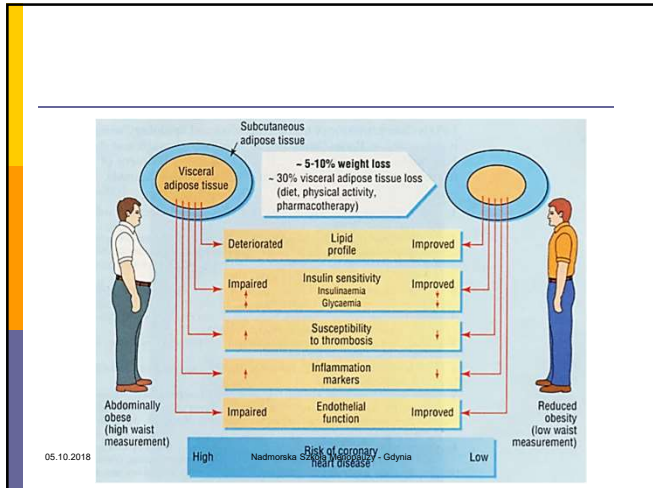
05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Blüher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood... Metabolism 2014; 63: 1084-92

Metabolicznie zdrowa otyłość: również wzrost ryzyka rozwoju CVD i umieralności z powodu tych chorób

Table 3—The association of BMI/metabolic health status with all-cause and CVD mortality

	Definitions of metabolic health				
	ATP-III (27)	Wildman (12)	Karelis (28)	Matsuda (13,29)	HOMA (11)
All-cause mortality					
MH-NW*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MH-OW	0.94 (0.69–1.27)	1.12 (0.79–1.59)	0.98 (0.66–1.44)	0.77 (0.49–1.22)	0.96 (0.77–1.24)
MHO	1.81 (1.16–2.84)	2.11 (1.21–3.67)	1.86 (1.02–3.41)	2.30 (1.13–4.70)	1.08 (0.67–1.74)
MA-NW	1.03 (1.18–2.23)	1.88 (1.33–2.74)	1.41 (1.02–1.99)	0.90 (0.69–1.35)	1.12 (0.72–1.74)
MA-OW	1.47 (1.11–1.95)	1.91 (1.12–2.03)	1.34 (0.99–1.82)	1.04 (0.75–1.44)	1.17 (0.87–1.59)
MAO	2.01 (1.43–2.83)	2.23 (1.58–3.15)	2.05 (1.44–2.92)	1.57 (1.08–2.28)	2.14 (1.56–2.94)
CVD mortality					
MH-NW*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MH-OW	1.03 (0.55–1.91)	1.43 (0.70–2.90)	1.26 (0.61–2.59)	0.46 (0.17–1.28)	1.16 (0.74–1.80)
MHO	2.49 (1.05–5.91)	2.05 (0.58–7.21)	1.26 (0.29–5.56)	1.89 (0.43–8.33)	1.04 (0.41–2.66)
MA-NW	2.11 (1.16–3.84)	2.34 (1.26–4.35)	1.33 (0.71–2.48)	0.74 (0.39–1.40)	0.54 (0.19–1.52)
MA-OW	2.30 (1.37–3.88)	2.24 (1.25–4.00)	1.55 (0.87–2.78)	1.14 (0.64–2.05)	1.15 (0.66–1.99)
MAO	2.94 (1.56–5.56)	3.57 (1.89–6.89)	2.75 (1.44–5.28)	1.75 (0.89–3.41)	2.63 (1.51–4.60)


05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Algorytm - procedury terapeutyczne (1)

- 1/ modyfikacja stylu życia
 - a/ Żywność: indywidualizowane, zapewniające wszystkie niezbędne składniki.
 - reguła ogólna dotycząca kaloryczności: dobowe zapotrzebowanie – 600 kcal/d
 - Schematy odżywiania:
 - z umiarkowanym ograniczeniem kalorii: >1200 kcal/d dla kobiet i >1400 kcal/d dla mężczyzn, ale poniżej indywidualnego zapotrzebowania energetycznego organizmu
 - niskokaloryczne (LDL): 1000-1200 kcal/d dla kobiet, 1200-1400 kcal/d dla mężczyzn
 - bardzo nisko kaloryczne (VLDL): 450-800 kcal/dobę, dla kobiet i mężczyzn, w szczególnych przypadkach, do 3 tyg, pod nadzorem lekarza
 - b/ Aktywność fizyczna: początkowo przez 30 min w większość dni tygodnia, stopniowo wydłużana
 - c/ Terapia behawioralna - w razie potrzeby
- 2/ leczenie farmakologiczne – do rozważenia jako leczenie wspomagające modyfikację stylu życia gdy BMI ≥ 30 kg/m² lub gdy BMI ≥ 27 kg/m² i współistnieją co najmniej dwa powikłania otyłości
 - orlistat 3 x 120 mg
 - metformina 1-3 x dz 500 m, gdy otyłość i insulinoporność/zaburzenia tolerancji glukozy
 - bupropion + naltrexon
 - liraglutyn 3mg/d sc

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Kozakowski J. Algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego PTE, 2014

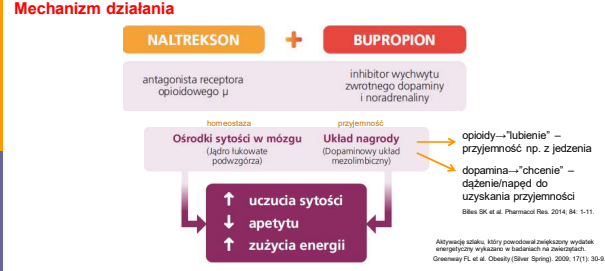


naltrexon chlorowodorek bupropionu chlorowodoru

naltrexon + bupropion

- Każda tabletkę zawiera:
 - 8 mg chlorowodoru naltrexonu, (co odpowiada 7,2 mg naltrexonu) oraz
 - 90 mg chlorowodoru bupropionu, (co odpowiada 78 mg bupropionu)

Mechanizm działania



Biles SK et al. Pharmacol Res. 2014; 84: 1-11.
Abyć nieć żółtko, który powodował zwiększony wydostanie energii przykładać w badaniach na zwierzętach.
Greenway FL et al. Obesity (Silver Spring). 2009; 17(1): 30-9.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mysimba, ostatnia aktualizacja 06.2017
http://www.mysimba.pl/infocenter/strona/EPAR_-_Produkt_informacyjny/0036877/VC500185580.pdf, (dostęp 12.10.2017).
Mysimba – streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/0036877/VC500185583.pdf (dostęp 12.10.2017).

Algorytm - procedury terapeutyczne (2)

- 3/ leczenie operacyjne (bariatryczne) - do rozważenia gdy BMI ≥ 40 kg/m² lub gdy BMI ≥ 35 kg/m² i współistnieją co najmniej dwa powikłania otyłości a inne sposoby leczenia zawiodły
 - operacje restrykcyjne (np. pionowa gastroplastyka)
 - operacje omijające
 - operacje mieszane, restrykcyjno-omijające (np. RYGB)
- 4/ leczenie powikłań i chorób związanych z otyłością

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Kozakowski J. Algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego PTE, 2014

Leczenie otyłości u starszych - kontrowersje

Korzyści	Zagrożenia
poprawa funkcji ruchowych	spadek masy mięśni (FM 75%, FFM 25%)
poprawa jakości życia	obniżenie BMD
zmniejszenie ryzyka chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ch. n. s., zawały)	

Zasadniczy sposób postępowania: modyfikacja stylu życia
 Żywność: umiarkowana restrykcja kaloryczności, wysokowartościowe białko (1g/kg cc), suplementacja wapnia i wit. D
 Regularna aktywność fizyczna

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Myths, Presumptions, and Facts about Obesity

Krisa Casazza, Ph.D., R.D., Kevin B. Fontaine, Ph.D., Arne Astrup, M.D., Ph.D., Laurel L. Smith, Ph.D., Andrew W. Brown, Ph.D., Michele M. Borusan Brown, Ph.D., Nalini Durani, M.D., M.P.H., Gareth Dunton, Ph.D., E. Michael Fossler, Ph.D., Steven B. Heymsfield, M.D., Kerry McInerney, M.S., Tegan Maitra, M.S., Raj Malar-Chen, Ph.D., P. A. Hensley, Sc.D., M.P.H., Russell Pate, Ph.D., Barbara J. Rolls, Ph.D., Bala Krishna Srin, Ph.D., Daniel L. Smith, Jr., Ph.D., Diana M. Thomas, Ph.D., and David B. Allison, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND: Many beliefs about obesity persist in the absence of supporting scientific evidence. Some of these beliefs are not only incorrect but also potentially harmful. We identified and classified obesity-related myths and presumptions. We also identified facts that are well supported by evidence, with an emphasis on those that have practical implications for public health, policy, or clinical recommendations.

RESULTS: Using literature searches of popular media and scientific literature, we identified, reviewed, and classified obesity-related myths and presumptions. We also identified facts that are well supported by evidence, with an emphasis on those that have practical implications for public health, policy, or clinical recommendations.

CONCLUSIONS: We identified seven obesity-related myths concerning the effects of small sustained increases in energy intake or expenditure, establishment of realistic goals for weight loss, rapid weight loss, weight-loss readmission, physical-education classes, breast-feeding, and energy expended during sexual activity. We also identified six presumptions about the purported effects of regularly eating breakfast, early childhood experiences, eating fruits and vegetables, weight cycling, working, and the built (i.e., human-made) environment. Finally, we identified nine evidence-supported facts that are relevant for the formulation of sound public health, policy, or clinical recommendations.

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Facts and scientifically unsupported beliefs about obesity are pervasive in both scientific literature and the popular press. (Cited by the National Institutes of Health.)

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Przekonania - poglądy, które utrzymują się mimo braku danych naukowych na określony temat

Mity - rozpowszechnione twierdzenia, które uznawane są za prawdziwe mimo wyników badań wskazujących na to, że prawdziwe nie są.



05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Fakt 1. „Podłoże genetyczne nie jest naszym przeznaczeniem”

Badania wykazują, że umiarkowane zmiany środowiskowe mogą sprzyjać utracie masy ciała tak samo jak najbardziej skuteczne środki farmaceutyczne. Wyzwaniem pozostaje określenie tych kluczowych czynników środowiskowych.

Fakt 2. W walce z otyłością skuteczne są różne rodzaje diet, ale najważniejsza jest redukcja ilości dostarczanej energii

Spożywanie większej ilości warzyw lub pamiętanie o jedzeniu codziennie śniadania pomoże w odchudzaniu tylko wtedy, jeśli towarzyszy im zmniejszenie ogólnej ilości dostarczanych kalorii (energii).

Fakt 3. i 4. Regularny wysiłek fizyczny jest dobry dla zdrowia, nawet jeśli nie doprowadza do zmiany masy ciała. Wysiłek tylko w odpowiedniej „dawce” pomaga w długofalowym utrzymaniu pożądanej wagi

Taki wysiłek pozwala zminimalizować szkodliwe dla zdrowia efekty otyłości, nawet jeśli nie uzyskuje się zmiany masy ciała. Nie liczy się tylko uczestnictwo w takich programach lub indywidualnie prowadzonych ćwiczeniach – chodzi także o to, aby ten wysiłek osiągnął odpowiedni poziom, czyli o jego „dawkę”.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Fakt 5. Tylko kontynuacja działań prowadzących do zmniejszenia masy ciała sprzyja utrzymaniu niższej wagi

Otyłość – wg najnowszej wiedzy – jest przewlekłym schorzeniem, które wymaga ciągłego leczenia, aby utrzymać zmniejszenie masy ciała. Cel ten osiągniemy tylko dzięki konsekwencji i kontynuowaniu leczenia praktycznie do końca życia.

Fakt 6. W walce z otyłością u dzieci bardzo ważne jest zaangażowanie rodziców

Jest to wniosek z badań, w których porównywano programy walki z otyłością prowadzone w szkołach z tymi, w które zaangażowani byli rodzice i które odbywały się w domu dziecka. Te drugie przynosiły lepsze rezultaty, co oczywiście nie oznacza, że należy zrezygnować z programów „szkolnych”.

Fakt 7. Dzięki produktom zastępującym posiłek zmniejszenie masy ciała jest większe niż w przypadku holistycznego podejścia do diety

To wniosek z badań porównujących programy wykorzystujące pozornie holistyczne podejście do diety (których podstawą jest m.in. zachowanie równowagi, różnorodności i umiarkowania) z programami wykorzystującymi produkty zastępujące posiłek. Dzięki stosowaniu tych drugich osiągnano większe zmniejszenie masy ciała.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Fakt 8. Niektóre środki farmaceutyczne mogą pomóc w zmniejszeniu masy ciała i w jego utrzymaniu

W oczekiwaniu na dokładniejsze i pełniejsze wyniki dotyczące wpływu zmian środowiskowych oraz indywidualnych zachowań na zapobieganie i leczenie otyłości możemy skorzystać ze środków farmaceutycznych. Leki te – jak twierdzą autorzy na podstawie danych z piśmiennictwa – są umiarkowanie skuteczne w leczeniu otyłości.

Fakt 9. U niektórych pacjentów zabieg bariatryczny prowadzi do długotrwałej utraty masy ciała, zmniejszenia częstości występowania cukrzycy i zgonów

Według wielu badań operacje bariatryczne u osób ze znaczną otyłością są nie tylko sposobem walki z otyłością, ale także zabiegiem zmieniającym i – w niektórych przypadkach – ratującym życie chorych.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Przekonanie 1. Regularne spożywanie śniadania chroni przed otyłością

W dwóch randomizowanych kontrolowanych próbach klinicznych nie wykazano wpływu rezygnacji ze śniadania na masę ciała.

Przekonanie 2. Wczesne dzieciństwo jest okresem nabierania nawyków, które wpływają na naszą masę ciała przez całe życie

BMI pozostaje zwykle w podobnym zakresie na siatce centylowej od niemowlęctwa aż po starość, ale na podstawie badań sugeruje się, że ma to raczej związek z określonym genotypem niż z nawykami nabytymi we wczesnym dzieciństwie.

Przekonanie 3. Spożywanie większej ilości owoców i warzyw doprowadzi do zmniejszenia wagi lub mniejszego przyrostu masy ciała niezależnie od innych zmian

Jeśli zwiększeniu spożycia owoców i warzyw nie towarzyszą inne zmiany stylu życia, zmiana masy ciała nie nastąpi (może się nawet zwiększyć).

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Przekonanie 4. Cykliczne zmiany masy ciała (efekt jo-jo) wiążą się ze zwiększoną umieralnością

Wyniki badań obserwacyjnych wskazujące na to, że efekt jo-jo wiąże się ze zwiększoną umieralnością, były prawdopodobnie zakłócone przez wpływ ogólnego stanu zdrowia uczestników.

Przekonanie 5. Podjadanie w ciągu dnia przyczynia się do otyłości

Nawet w badaniach obserwacyjnych uzyskiwano sprzeczne wyniki na temat związku między podjadaniem a zwiększeniem BMI. W randomizowanych próbach klinicznych w ogóle nie stwierdzono takiego powiązania.

Przekonanie 6. Strefa zabudowana (dostępność parków i chodników) wpływa na częstość występowania otyłości

Wszystkie badania wskazujące na związek otoczenia (dostępność parków i chodników) z otyłością były badaniami obserwacyjnymi. Poza tym ich wyniki nie były spójne.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Mit 1. Małe, ale długotrwałe zmiany liczby spożywanych kalorii lub wydatkowania energii doprowadzą do większych i długofalowych zmian masy ciała

Opiera się na zasadzie, że kumulacyjny deficyt lub przyrost ilości wydatkowanej/przyjmowanej energii o 3500 kcal oznacza zmianę masy ciała o 0,45 kg. Najnowsze badania wskazują jednak, że ten spadek/wzrost masy ciała jest dużo mniejszy.

Mit 2. Duże znaczenie przy odchudzaniu ma wyznaczenie realistycznych celów

Skuteczność wyznaczania realistycznych celów w programie odchudzania nie jest potwierdzona przez dane empiryczne, w których nie obserwuje się stałej, ujemnej korelacji pomiędzy „ambitnymi” celami a ukończeniem programu lub zmniejszeniem masy ciała.

Mit 3. Duże i szybkie zmniejszenie masy ciała wiąże się z gorszymi długofalowymi wynikami dotyczącymi odchudzania

W metaanalizie randomizowanych prób klinicznych porównujących szybkie i wolniejsze zmniejszenie masy ciała nie wykazano znaczących różnic (względem zmniejszenia masy ciała) pomiędzy tymi podejściami ocenianymi w dłuższym czasie (≥ 1 roku).

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Mit 4. Przed rozpoczęciem odchudzania ważne jest określenie stopnia gotowości do zmiany zachowań

W próbach klinicznych wykazuje się, że stopień gotowości do przeprowadzenia zmian stylu życia nie pozwala przewidzieć, jaka będzie wielkość utraty masy ciała czy stopień stosowania się pacjentów do zaleceń.

Mit 5. Zajęcia wychowania fizycznego – w obecnej formie – odgrywają istotną rolę w ograniczaniu lub zapobieganiu otyłości u dzieci

W badaniach dotyczących wpływu zajęć wychowania fizycznego na BMI uzyskiwano sprzeczne rezultaty w różnych grupach wiekowych i przy podziale na płeć. W dwóch metaanalizach wykazano brak wpływu na BMI zintensyfikowanych, szkolnych programów promujących aktywność fizyczną.

Mit 6. Karmienie piersią chroni przed późniejszą otyłością

Wbrew wcześniejszym twierdzeniom WHO, w badaniach z dobrą kontrolą czynników zakłócających oraz w dużych próbach klinicznych z długim okresem obserwacji nie przedstawiono przekonujących danych na temat wpływu karmienia piersią na otyłość.

Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Otyłość – fakty, przekonania i mity

Mit 7. Podczas stosunku seksualnego spalamy od 100 do 300 kcal

Obliczono, że podczas stosunku seksualnego mężczyzna o wadze 70 kg w wieku 30-35 lat traci około 21 kcal.

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Casazza K et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. N Engl J Med 2013; 368(5): 446-54

Dziękuję za uwagę



05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Analiza post-hoc 4 badań COR

Przegląd włączonych badań

	301 ¹ N=1742	303 ² N=1496	302 BMOD ³ N=793	304 T2DM ⁴ N=505
Badanie	56 tygodni, kontrola placebo, 4-tygodniowy okres zwiększania dawki			
Populacja	BMI 30–45 kg/m ² BMI 27–45 kg/m ² (z chorobami współistniejącymi)			T2DM*, BMI 27–45 kg/m ²
Dieta i ćw. fizyczne	Dieta i ćwiczenia fizyczne		Intensywna BMOD**	Dieta i ćw. fizyczne
Dawka i randomizacja	NB16 & NB32 1:1:1	NB32*** 2:1	NB32 3:1	NB32 2:1

*T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus - cukrzyca typu 2
 **BMOD: Behavior Modification - zmiana stylu życia (spotkania z dietetykiem, psychologiem i trenerem wys. fiz.)
 ***Włączając analizę dawki NB48 (w zależności od masy ciała) - doświadczenie żywieniowe + 180 min tygodniowej aktywności fizycznej (pienizszych 6 mies.), następnie 360 min/tydzień (miesiące 7-12)
 Dieta i ćw. fizyczne - dieta z deficytem 500 kcal/d i zwiększoną aktywnością fizyczną
 NB 16 - naltrexon 16mg SR, Bupropion 360mg/dzień
 NB 32 - naltrexon 32mg SR, Bupropion 360 mg/dzień
 05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
 1 Greenway FL et al. Lancet. 376:595-605, 2010. 2. Apovian CM et al. Obesity. 21:935-943, 2013. 3. Wadden TA et al. Obesity. 19:110-120, 2011. 4. Hollander et al. Diabetes Care. 35:4022-4029, 2013. Fujoka K et al. Int J Obes (Lond). 2016; 40(9): 1369-75

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w trakcie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)

Dr hab. n. med. Dominik Rachoń, prof. nadzw.

Kierownik Zakładu Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

06.10.2018



Of course, women like "Premarin"

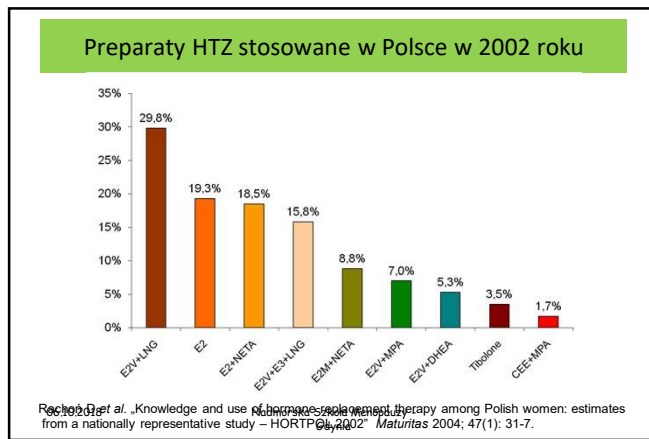
Husbands, too, like "Premarin"

Badanie WHI (ramię E+P): Bezwzględne ryzyko, wystąpienia różnych schorzeń w grupie kontrolnej i stosującej CEE wraz z MPA w przeliczeniu na 10 000 kobiet rocznie

	CEE+MPA	Grupa kontrolna	Ryzyko względne
ChNS	37*	30	Wzrost o 29%
Udar	29*	21	Wzrost o 41%
Zakrzepica żył głębokich	26*	13	Wzrost o 107%
Zator płucny	16*	8	Wzrost o 113%
Inwazyjny rak sutka	38*	30	Wzrost o 26%
Rak jelita grubego	10	16*	Spadek o 37%
Złamania sz.k.u.	10	15*	Spadek o 34%

*p<0.05

Rossouw J et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.



Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis

Średni okres obserwacji wyniósł 5.6 lat Wiek kobiet: 50-79 lat	CEE+MPA (n=8 506)	Placebo (n=8 102)	HR (95% CI)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	167 (3.5 na 1000/rok)	76 (1.7 na 1000/rok)	2.06 (1.57-2.70)
Zakrzepica żył głębokich	123 (2.6 na 1000/rok)	59 (1.3 na 1000/rok)	1.95 (1.43-2.67)
Zatorowość płucna	86 (1.8 na 1000/rok)	38 (0.8 na 1000/rok)	2.13 (1.45-3.11)

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia JAMA. 2004;292:1573-1580

ORIGINAL INVESTIGATION

Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus

Średni okres obserwacji wyniósł 7.1 lat Wiek kobiet: 50-79 lat	CEE (n=5 310)	Placebo (n=5 429)	HR (95% CI)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	111 (3.0 na 1000/rok)	86 (2.2 na 1000/rok)	1.32 (0.99-1.75)
Zakrzepica żył głębokich	85 (2.3 na 1000/rok)	59 (1.5 na 1000/rok)	1.47 (1.06-2.06)
Zatorowość płucna	52 (1.4 na 1000/rok)	39 (1.0 na 1000/rok)	1.37 (0.90-2.07)

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

CLIMACTERIC 2008;11:273-279

Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolism

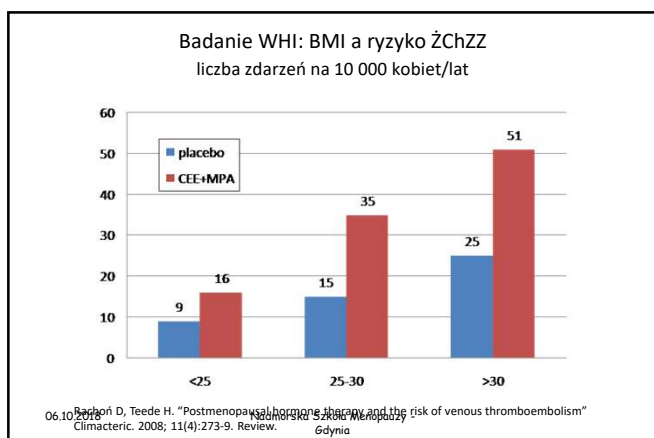
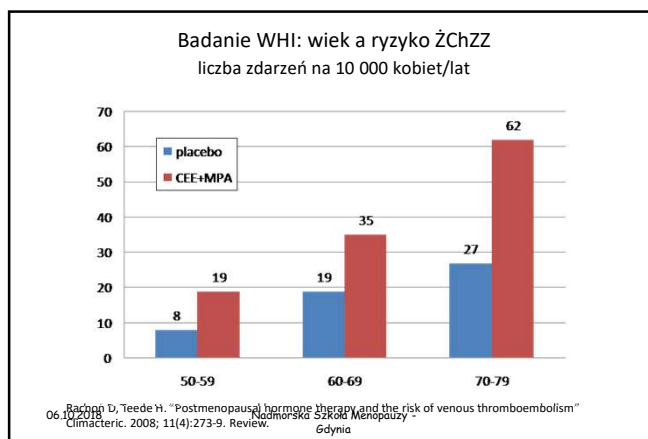
D. Rachon^{a,*} and H. Teede^b

^aThe Jean Hailes Foundation for Women's Health, Monash Institute of Medical Research, Monash University, Melbourne, Australia; ^bDepartment of Clinical Nutrition, Medical University of Gdańsk, Poland

Key words: WOMEN'S HEALTH; MENOPAUSE; HORMONE REPLACEMENT THERAPY; ESTROGENS; PROGESTOGENS; VENOUS THROMBOEMBOLISM

ABSTRACT
Venous thromboembolism (VTE) is an important determinant of the benefit-to-risk profile of postmenopausal hormone replacement therapy (HRT). Women's health practitioners who prescribe HRT to their patients are often more concerned about the thromboembolic complications than the risk of breast malignancy. This is in contrast to their patients who are eligible and considering commencing hormonal treatment where breast cancer is often the primary concern. This review summarizes the data on the actual HRT-related VTE risk and factors influencing it. It also provides practical guidelines which should support women's choice of HRT ensuring informed choice on HRT for women.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



HTZ a ryzyko ŻChZZ

United Kingdom's General Practice Research Database

Table 2 Current use of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism

HRT exposure	Cases* n = 23 505	Controls* n = 231 562	Crude rate ratio	Adjusted rate ratio (95% CI)
No use ¹	19 849 (84.4)	201 985 (87.2)	1.00	1.00 (Reference)
Tibolone	148 (0.6)	1651 (0.7)	0.94	0.92 (0.77-1.10)
Estrogen	1004 (4.3)	7851 (3.4)	1.37	1.32 (1.23-1.42)
Oral	729 (3.1)	5105 (2.2)	1.53	1.49 (1.37-1.63)
Patch	273 (1.2)	2721 (1.2)	1.07	1.01 (0.88-1.16)
Estrogen-progestogen	1375 (5.8)	10 420 (4.5)	1.43	1.48 (1.39-1.58)
Oral	1277 (5.4)	9342 (4.0)	1.48	1.54 (1.44-1.65)
Patch	92 (0.4)	1043 (0.5)	0.95	0.96 (0.77-1.20)
Progestogen	19 (0.1)	104 (0.0)	1.95	1.90 (1.14-3.17)
Past use	1107 (4.7)	9520 (4.1)	1.24	1.11 (1.04-1.19)

Badanie retrospektywne: kobiety w wieku 50-79 lat
W sumie 955 582 kobiet wśród których 23 505 przypadków ŻChZZ
Okres od 1.01.1987 do 1.03.2008 (United Kingdom's General Practice Research Database)

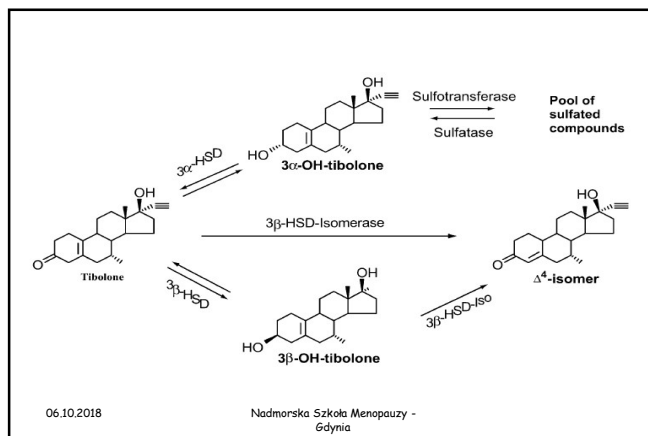
Regoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Thrombolysis 2010; 8: 979-86.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Table 1 Characteristics of the 23 505 case patients with venous thromboembolism and 231 562 control subjects from the General Practice Research Database*

Characteristics	Cases (n = 23 505)	Controls (n = 231 562)
Age (years) – mean ± SD	65.9 ± 8.5	65.8 ± 8.5
Body weight – n (%)		
Obese	6619 (28.2)	42 120 (18.2)
Non-obese	11 611 (49.4)	13 1129 (56.6)
Unknown	5275 (22.4)	58 313 (25.2)
Variouse veins	4846 (20.6)	21 610 (9.3)
Smoking status – n (%)		
Current smoker	3606 (15.3)	35 830 (15.5)
Never smoked	12 479 (53.1)	122 659 (53.0)
Former smoker	3832 (16.3)	31 174 (13.5)
Unknown	3588 (15.3)	41 899 (18.1)
Immobilization in the month before index date – n (%)	41 (0.2)	77 (0.0)
Surgery in the month before index date – n (%)	1117 (4.8)	617 (0.3)
Trauma or fracture in the month before index date – n (%)	258 (1.1)	216 (0.1)
Cancer or diagnosed cancer in the year before index date – n (%)	1843 (7.8)	3272 (1.4)
Hypertension – n (%)	7571 (32.2)	66 153 (28.6)
Cardiovascular or cerebrovascular disorders – n (%)	1851 (7.9)	7868 (3.4)
Myeloproliferative syndromes – n (%)	48 (0.2)	113 (0.05)
Inherited thrombophilia – n (%)	14 (0.1)	67 (0.0)
Screening for inherited thrombophilia – n (%)	155 (0.7)	970 (0.4)
Obesity – n (%)	15 (0.1)	37 (0.0)
Tamoxifene – n (%)	870 (3.7)	3063 (1.3)
NSAID – n (%)	10 283 (43.7)	68 756 (29.7)

Repozycja Dell’Omiello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.



Wpływ tibolonu na zdrowie kobiet w wieku 60-85 lat z rozpoznaną osteoporozą

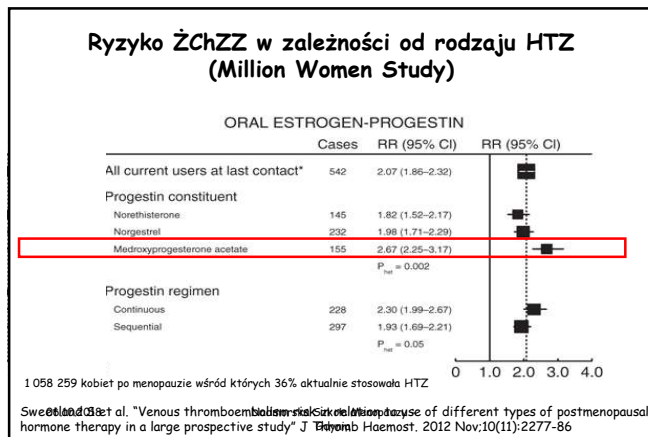
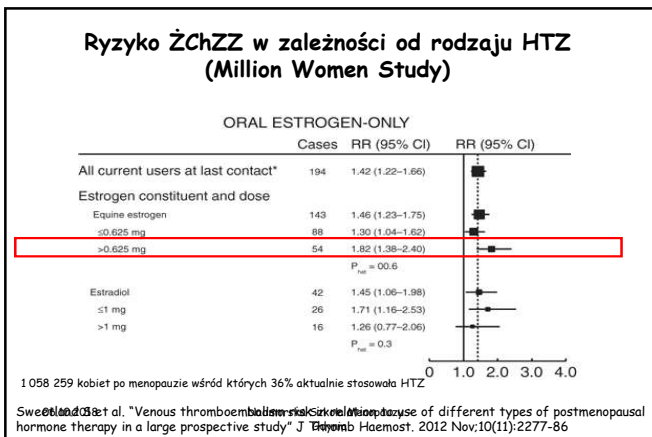
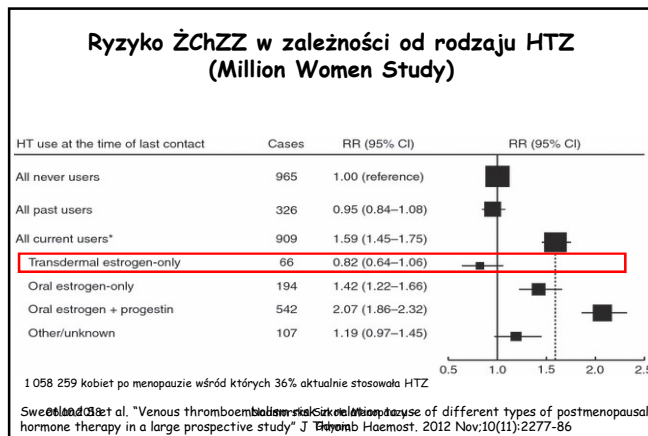
Table 2. Major Outcomes.*

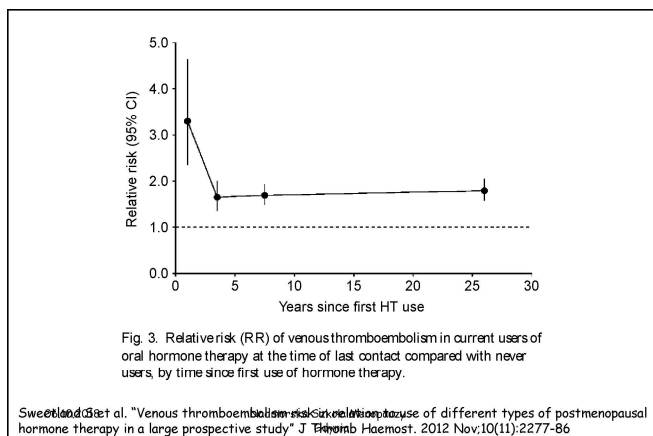
Outcome	Tibolone (N = 2249)		Placebo (N = 2397)		Relative Hazard (95% CI)	P Value	Difference in Tibolone Group (95% CI)
	no. of events	no. of cases per 1000 person-years	no. of events	no. of cases per 1000 person-years			
New vertebral fracture	70	10.9	126	19.6	0.55 (0.41 to 0.74)	<0.001	-8.6 (-12.9 to -4.4)
Nonvertebral fracture†	122	19.5	166	26.3	0.74 (0.58 to 0.93)	0.01	-6.9 (-12.2 to -1.6)
Breast cancer	6	0.9	19	2.8	0.32 (0.13 to 0.80)	0.02	-1.9 (-3.4 to -0.5)
Colorectal cancer	2	0.6	13	1.9	0.33 (0.06 to 0.60)	0.02	-1.4 (-2.4 to -0.4)
Stroke (ischemic or hemorrhagic)	28	4.3	13	1.9	2.19 (1.14 to 4.23)	0.02	2.3 (0.4 to 4.3)
Coronary heart disease	22	4.1	20	3.0	1.37 (0.77 to 2.45)	0.24	1.1 (-0.3 to 3.2)
Venous thromboembolism	5	0.8	9	1.3	0.57 (0.19 to 1.69)	0.31	-0.4 (-1.7 to 0.3)

* The analysis includes all patients who received at least one dose of a study drug. Patients could have more than one event.
 † Values may not equal numerical differences because of rounding.
 ‡ The analysis of nonvertebral fracture included all patients in the intention-to-treat analysis (2059 patients in the tibolone group and 2087 in the placebo group).

Cummings SR et al. „The effects of tibolone in older postmenopausal women” *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia





Jak duże jest rzeczywiste ryzyko rozwoju ŻChZZ u kobiet po menopauzie stosujących różne formy HTZ przez okres 5 lat ???(Million Women Study)

- 1 kobieta na 475 stosujących doustny E2
- 1 kobieta na 390 stosujących doustny E2 z NETA
- 1 kobieta na 250 stosujących doustny E2 z MPA
- 1 kobieta na 660 kobiet nie stosujących HTZ
- Ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących E2 drogą przezskórną jest takie same jak wśród kobiet nie stosujących HTZ

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Częstość występowania wrodzonej trombofilii

Rodzaj zaburzenia	Ogólna populacja
Niedobór AT III	0,02%
Niedobór białka C	0,2%
Niedobór białka S	1%
Czynnik V Leiden	1-15%*
Mutacja genu protrombiny 20210 G A	2,3%

Lopaciuk i wsp. 1993 i 1997
Herman i wsp. 1996
Bykowska i wsp. 2000

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis

Mary Cushman, MD, MSc
Lewis H. Kuller, MD
Reas Proutos, PhD
Rebecca J. Rodabough, MS
Bruce M. Psaty, MD, PhD
Randall S. Stafford, MD, PhD
Steven Sidney, MD
Fris R. Rosendaal, MD, PhD
for the Women's Health Initiative Investigators

Context Postmenopausal hormone therapy increases the risk of venous thrombosis. It is not known whether other factors influencing thrombosis add to this risk.

Objective To report final data on incidence of venous thrombosis in the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin clinical trial and the association of hormone therapy with venous thrombosis in the setting of other thrombotic risk factors.

Design, Setting, and Participants Double-blind randomized controlled trial of 16,608 postmenopausal women between the ages of 50 and 79 years, who were enrolled in 1993 through 1998 at 40 US clinical centers with 5.6 years of follow-up; and a nested case-control study. Baseline gene variants related to thrombotic risk were measured in the first 147 women who developed thrombosis and in 243 controls.

Intervention Random assignment to 0.625 mg/d of conjugated equine estrogen plus 2.5 mg/d of medroxyprogesterone acetate, or placebo.

Main Outcome Measures Centrally validated deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

Results Venous thrombosis occurred in 167 women taking estrogen plus progestin (3.5 per 1000 person-years) and in 76 taking placebo (1.7 per 1000 person-years); hazard ratio (HR), 2.06 (95% confidence interval [CI], 1.57-2.70). Compared with women between the ages of 50 and 59 years who were taking placebo, the risk associated with hormone therapy was higher with age: HR of 4.28 (95% CI, 2.38-7.72) for women aged 60 to 69 years and 7.46 (95% CI, 4.32-14.38) for women aged 70 to 79 years. Compared with women who were of normal weight and taking placebo, the risk associated with taking estrogen plus progestin was increased among overweight and obese women: HR of 2.80 (95% CI, 2.08-3.84) and 5.61 (95% CI, 3.12-10.11), respectively. Factor V Leiden enhanced the hormone-associated risk of thrombosis with a 6.69-fold increased risk compared with women in the placebo group without the mutation (95% CI, 3.09-14.49). Other genetic variants (prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, factor XIII Val34Leu, PAI-1 4G/5G, and factor V HR2) did not modify the association of hormone therapy with venous thrombosis.

Conclusions Estrogen plus progestin was associated with doubling the risk of venous thrombosis. The association of hormone therapy with venous thrombosis was increased with age, overweight, obesity, and factor V Leiden.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Table 5. Association of Genetic Variants With Venous Thrombosis

Genetic Variant	No. (%) of Controls	No. (%) of Cases	OR (95% CI)*
Factor V Leiden			
GG	455 (95.4)	119 (88.2)	1.0
GA	21 (4.4)	17 (12.3)	2.6 (1.3-5.2)
AA	1 (0.2)	2 (1.4)	7.5 (0.6-87.8)
Prothrombin 20210			
GG	459 (95.8)	133 (86.4)	1.0
AG	20 (4.2)	5 (3.6)	0.9 (0.3-2.2)
AA	0	0	
MTHFR			
CC	204 (42.5)	70 (50.4)	1.0
CT	213 (44.4)	56 (40.3)	0.9 (0.5-1.2)
TT	63 (13.1)	13 (9.4)	0.6 (0.3-1.2)
Factor XIII			
GG	285 (53.5)	75 (52.2)	1.0
GT	192 (40.3)	60 (43.5)	1.1 (0.7-1.7)
TT	30 (6.3)	6 (4.3)	0.6 (0.3-1.7)
PAI-1			
4G/4G	119 (25.4)	37 (26.6)	1.0
4G/5G	248 (50.9)	68 (49.3)	0.8 (0.5-1.2)
5G/5G	102 (21.7)	33 (23.9)	1.0 (0.6-1.6)
Factor V HR2			
AA	421 (88.4)	124 (89.5)	1.0
AG	52 (10.9)	13 (9.4)	0.8 (0.4-1.6)
GG	3 (0.6)	1 (0.7)	1.0 (0.1-10.1)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.
*Adjusted for age, year of randomization, prior venous thrombosis, and treatment assignment.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Żeby zapobiec jednemu zdarzeniu ŻChZZ wśród kobiet stosujących doustną E+P HTZ należałoby przebadać aż 795 kobiet w kierunku mutacji cz. V Leiden

JAMA. 2004;292:1573-1580

Received: 3 November 2017 | Accepted: 5 March 2018
DOI: 10.1002/rth2.12100

ORIGINAL ARTICLE

Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: The Women's Health Initiative

Mary Cushman MD, MSc¹ | Joseph C. Larson MS² | Fris R. Rosendaal MD, PhD³ | Susan R. Heckbert MD, PhD⁴ | J. David Curb MD^{5†} | Lawrence S. Phillips MD^{6,7} | Alison E. Baird MBBS, PhD, MPH⁸ | Charles B. Eaton MD, MS^{9,10} | Randall S. Stafford MD, PhD¹¹

Abstract

Background: Oral menopausal hormone therapy causes venous thrombosis but whether biomarkers of thrombotic risk can identify women at risk is unknown.

Methods: We completed a nested case-control study in the two Women's Health Initiative hormone trials; 27 347 women aged 50-79 were randomized to hormone therapy (conjugated equine estrogen with or without medroxyprogesterone acetate) or placebo. With 4 years follow-up, biomarkers were measured using stored baseline samples prior to starting treatment, and one year later in 215 women who developed thrombosis and 867 controls.

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:310-319.

CUSHMAN et al.

TABLE 2 Odds ratio (95% CI) of VT by categories of baseline biomarkers*

	Odds Ratio*	(95% CI)
Procoagulant factors		
Prothrombin >P90, ug/mL	0.6	(0.4, 1.2)
Factor VIII > P75, %	1.3	(0.9, 1.9)
Factor IX >P90, %	0.9	(0.5, 1.5)
von Willebrand factor >P75, %	1.3	(0.9, 1.9)
Fibrinogen >P90, mg/dL	0.7	(0.4, 1.2)
D-dimer >P75, ug/mL	2.8	(2.0, 4.0)
Fragment 1.2 > P90, nmol/L	1.9	(1.2, 3.1)
Anticoagulant factors		
Protein C >P5, %	1.8	(0.9, 3.8)
Total protein S >P5, %	1.9	(0.9, 4.1)
Free protein S >P5, %	3.2	(1.6, 6.2)
Antithrombin >P5, %	1.7	(0.9, 3.2)
Fibrinolytic factors		
PAI-1 > P90, ng/ml	0.9	(0.5, 1.7)
PAP >P90, nmol/L	2.4	(1.5, 3.8)
Inflammation factor		
C-reactive protein >P75, mg/L	1.2	(0.8, 1.7)
Number of abnormal biomarkers		
0-1	1.0	(ref)
2-3	2.9	(1.0, 8.3)
4-5	7.8	(1.7, 35.1)

Największy związek wykazano pomiędzy podwyższonym stężeniem d-dimerów (>75 percentyla-Q4 czyli >540ug/L) -> OR 6.0 (95% CI 3.6-9.8) -> 6 krotny wzrost ryzyka ŻChZZ

Autorzy badania wskazują na potencjalną możliwość zastosowania oznaczeń stężenia d-dimerów przed włączeniem doustnej HTZ celem zmniejszenia ryzyka ŻChZZ

Czyli nie włączając doustnej HTZ kobietom ze stężeniem d-dimerów >540ug/dl zmniejszyliśmy ryzyko wystąpienia u nich ŻChZZ z 6% do 3%.

Aby więc zapobiec jednemu zdarzeniu ŻChZZ wywołanej doustną HTZ to musimy przebadac co najmniej 33 kobiet (1/0.03).

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:310-319

Every patient who complains of such classic menopausal symptoms as hot flashes has every fatigability, tachycardia, insomnia, headache. Frequently, these symptoms of declining ovarian function are not identified as such because they occur long before or even prior after menopause onset. The patient exhibiting these symptoms may be expected to respond to estrogen therapy. "Premarin" provides the complete equine estrogen complex as it and distinctive "sense of well-being" in addition and solution. "Premarin" estrogen is available in tablet and liquid form.

"sense of well-being" ... "Premarin" will not only effectively control menopausal symptoms but, in addition, "it gives to the patient a feeling of well-being ..."

"PREMARIN" in the menopause

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

CRAVEN
"A"

Will not affect your throat

06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

- Wnioski: HTZ a ryzyko ŻChZZ**
- Ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących doustną HTZ jest 2-4 krotnie większe w porównaniu do kobiet jej nie stosujących (2-4 przypadki na 660 kobiet na przestrzeni 5 lat)
 - Ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących doustną HTZ zdaje się nie zależeć od dawki E2 ale od rodzaju zastosowanego gestagenu (octan medroksyprogesteronu > noretisteron)
 - E2 podawany drogą przezskórną nie zwiększa ryzyka ŻChZZ
 - Tibolon także zdaje się NIE zwiększać ryzyka ŻChZZ
 - Ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących doustną HTZ można zniwelować poprzez indywidualizację terapii
 - Nie zaleca się natomiast wykonywania badań w kierunku wrodzonych trombofilii przed rozpoczęciem doustnej HTZ
- 06.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Sprawozdanie

Uprzejmie informujemy, że w konferencji

Nadmorska Szkoła Menopauzy i Anti-Aging

która odbyła się w dniach 5 – 6 października 2018 r w Gdyni w Hotelu Nadmorski **uczestniczyło około 219 osób** (w tym 194 słuchaczy – 101 ginekologów, 45 internistów i 46 lekarzy różnych specjalizacji; 16 wykładowców i 9 przedstawicieli firm farmaceutycznych). Wśród uczestników - nauczyciele akademickie ze stopniami i tytułami naukowymi.

- wygłoszono 25 25 minutowych wykładów podczas 6 sesji naukowych. Każda sesja kończyła się dyskusją.
- slajdy z wykładów – po ich opracowaniu będą dostępne dla uczestników.
- tradycyjne "teczki konferencyjne " zawierały pakiety reklamowe dostarczone przez firmy oraz zeszyt i długopis.
- uczestnicy otrzymali certyfikat z 14 –ma punktami edukacyjnymi.

Sponsorami konferencji były 3 Firmy Farmaceutycznych

- **Berlin-Chemie / Menarini Polska sp. z o.o.**
- **Przedsiębiorstwo Frmaceutyczne LEK-AM sp. z o.o.**
- **Mylan Healthcare sp. z o.o.**

Konferencja posiadała **Certyfikat Infarmy nr 718.**

Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że ze względu na bezpieczeństwo uczestników oraz wystawców wstęp na teren konferencji posiadali jedynie jej uczestnicy a organizatorzy zobowiązani byli do egzekwowania okazywania identyfikatorów