

NOWINY LEKARSKIE

**DWUMIESIĘCZNIK NAUKOWY UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

MEDICAL NEWS

**A BIMONTHLY SCIENTIFIC JOURNAL PUBLISHED BY
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
POLAND**

**Rok założenia 1889
Founded in**

**4
2010
(79)**

ISSN 0860-7397

**Indeksowane w/Indexed in:
Index Copernicus, Polska Bibliografia Lekarska
Pełne teksty prac/Full texts on line:
<http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl>**

REDAKTOR NACZELNY*EDITOR IN CHIEF*

prof. dr hab. Marian Grzymisławski

SEKRETARZ REDAKCJI*EDITORIAL SECRETARY*

mgr Danuta Węglewska

SEKRETARIAT*SECRETARY*

mgr Grażyna Dromirecka

dr med. Włodzimierz Szczepaniak

mgr Danuta Węglewska

KOMITET REDAKCYJNY*EDITORIAL BOARD*

prof. dr hab. Maria Borysewicz-Lewicka (Poznań)

prof. dr hab. Grzegorz H. Bręborowicz (Poznań)

prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz (Poznań)

prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska
(Bydgoszcz)

prof. Wolfgang Dick (Mainz – Niemcy)

prof. dr hab. Leon Drobnik (Poznań)

prof. dr hab. Janusz Gadzinowski (Poznań)

prof. dr hab. Wojciech Golusiński (Poznań)

prof. dr hab. Witold Jurczyk (Poznań)

prof. dr hab. Jacek Juszczyk (Poznań)

prof. dr hab. Halina Karoń (Poznań)

prof. dr hab. Ryszard Koczorowski (Poznań)

prof. UM dr hab. Tomasz Kościński (Poznań)

prof. Odded Langer (Nowy Jork – USA)

prof. dr hab. Leszek Lewandowski (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Linke (Poznań)

prof. Tadeusz Maliński (Athens – USA)

prof. UM dr hab. Roman K. Meissner (Poznań)

prof. dr hab. Michał Musielak (Poznań)

prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław)

mgr Aniela Piotrowicz (Poznań)

mgr Bogdan Poniedziałek (Poznań)

prof. dr hab. dr h.c. Antoni Pruszewicz (Poznań)

prof. dr hab. Kazimierz Rzymyński (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Słowiński (Poznań)

prof. dr hab. Bruno Szczygieł (Warszawa)

prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz (Poznań)

prof. UM dr hab. med. Jacek Szmaja (Poznań)

prof. dr hab. Roman Szulc (Poznań)

prof. Kai Taeger (Regensburg – Niemcy)

prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz (Poznań)

prof. dr hab. Witold Woźniak (Poznań)

Korekta: Alicja Strzelecka-Żyromska

Korekta tekstów w j. ang.: Jan Jaroszewski

Skład i łamanie: Barbara Guździół

Warunki prenumeraty:

Prenumeratę „Nowin Lekarskich” prowadzi gł. specjalista ds. promocji wydawnictw uczelnianych mgr Bogumiła Strzelczak – Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Dąbrowskiego 79, tel./fax (61) 854-72-02. Abonament na rok 2010 wynosi 192,00 zł (32,00 zł za 1 zeszyt). Przedpłat związanych z abonamentem „Nowin Lekarskich” należy dokonywać na konto: Citibank Handlowy Warszawa, Oddział w Poznaniu 56 1030 1247 0000 0000 4771 8000; z dopiskiem „Nowiny Lekarskie”. Pojedyncze egzemplarze można nabyć w Punkcie Sprzedaży Wydawnictw Naukowych – ul. Przybyszewskiego 37a.

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIwersytetu Medycznego

IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

tel./fax (61) 854-71-51

Ark. wyd. 8,6. Ark. druk. 7,1. Papier kreda 115 g/m², 64 x 90.

Zam. nr 4/12.

WYDAWCA*PUBLISHER*Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu© Copyright by Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**ADRES (ADDRESS):**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych
i Dietetyki

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

tel./fax (61) 869-13-14

<http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl>**ISSN 0860-7397**

SPIS TREŚCI (CONTENTS)

Prace oryginalne (Original papers)

- Katarzyna Jończyk-Potoczna, Małgorzata Warzywoda, Piotr Sosnowski, Aleksandra Lisowska, Joanna Goździk-Spychalska, Andrzej Pogorzelski, Wojciech Skorupa, Alina Minarowska, Andrzej Antczak, Maciej Biczysko, Sylwia Stężowska-Kubiak, Anna Miśkiewicz-Chotnicka, Jarosław Walkowiak: Przydatność ultrasonografii w ocenie miąższu trzustki u chorych na mukowiscydozę (*Applicability of ultrasonography in assessment of pancreatic parenchyma in cystic fibrosis patients*) 265
- Katarzyna Jończyk-Potoczna, Piotr Sosnowski, Małgorzata Warzywoda, Sylwia Stężowska-Kubiak, Aleksandra Lisowska, Agata Nowicka, Andrzej Pogorzelski, Wojciech Skorupa, Alina Minarowska, Andrzej Antczak, Maciej Biczysko, Anna Miśkiewicz-Chotnicka, Jarosław Walkowiak: Funkcja zewnętrznydzielnicy i morfologia trzustki u chorych na mukowiscydozę (*Exocrine pancreatic function and pancreatic morphology in cystic fibrosis patients*) 269
- Paweł Burchardt, Jakub Żurawski, Witold Nowak, Anna Goździcka-Józefiak, Tomasz Grotowski, Rafał Link, Tomasz Siminiak: Istotnie wyższe poziomy insulinoподобnego czynnika wzrostu 1 u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych (*Significantly higher serum IGF-1 levels in patients with advanced coronary arteriosclerosis*) 273
- Krzysztof Durkalec-Michalski, Joanna Suliborska, Zbigniew Krejpcio, Paweł Bogdański: Palenie tytoniu a poziom wybranych składników mineralnych we krwi pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (*Smoking and level of selected minerals in serum of patients with primary hypertension*) 279
- Jacek Karczewski, Marek Karczewski, Artur Kostrzewa, Krzysztof Wiktorowicz: Wpływ wybranych statyn na obwodowe limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+FOXP3+ w warunkach *in vivo* (*The effect of selected statins on peripheral regulatory T cells CD4+CD25+FOXP3+ in vivo*) 285

- Włodzimierz Płotek, Sylwia Trambacz, Dagmara Witkowska: Olfaction and cognitive status of the elderly patients qualified for coronary artery bypass grafting (*Ocena węchu i funkcji poznawczych pacjentów zakwalifikowanych do pomostowania aortalno-wieńcowego*) 288
- Magdalena Owecka, Tomasz Kulczyk, Marta Dyszkiewicz-Konwińska: Określenie lokalizacji zatrzymanych kłów na podstawie tomografii komputerowej z promieniem stożkowym (*The evaluation of impacted canines in cone beam computed tomography (CBCT)*) 294
- Piotr Kordel, Mirosław Przastek, Krzysztof Kordel: European Union enlargement and the process of doctor migration. Poland's case (*Rozszerzenie Unii Europejskiej a proces migracji lekarzy na przykładzie Polski*) 298
- Joanna Nawrocka-Rohnka: Dogoterapia jako metoda wspomaganie rehabilitacji dziecka z zaburzeniami rozwoju (*Dogtherapy as a method of supporting rehabilitation for child with disorder of development*) 304

Prace pogładowe (Review papers)

- Dorota Sikorska, Przemysław Kwiatkowski, Krzysztof Pawlaczyk, Andrzej Oko, Stanisław Czekański: Nowe trendy w leczeniu cukrzycowej choroby nerek ze szczególnym uwzględnieniem terapii nadciśnienia tętniczego (*New trends in the treatment of diabetic kidney disease with particular emphasis on treatment of hypertension*) 311
- Jacek Hermann, Jacek Szymeja, Maciej Borejsza-Wysocki, Tomasz Kościński, Michał Drews: Rak jelita cienkiego – wyzwanie diagnostyczne (*Small bowel cancer – challenging differentiation diagnosis*) 317
- Angelika Kargulewicz, Hanna Stankowiak-Kulpa, Marian Grzymisławski: Leczenie żywieniowe niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*Nutritional treatment of nonalcoholic fatty liver disease*) 320

(cd.na str. 3 okładki)

(cd. ze strony 4 okładki)

Maja Matthews-Kozanecka, Arleta Głowacka: Świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniach klinicznych i planowanym leczeniu – aspekty etyczno-prawne (<i>Informed consent to participate in clinical trials and the planned treatment – ethical and legal aspects</i>)	330
Oliwia Jakubowicz: Kiła – realne zagrożenie – Część II (<i>Syphilis – Real Threat – Part II</i>)	334

Spis prac publikowanych w „Nowinach Lekarskich” w roku 2009 (<i>Index of papers Published in "Medical News" in 2009</i>)	337
Indeks nazwisk autorów prac publikowanych w „Nowinach Lekarskich” w roku 2009 (<i>The list of authors of all the papers published in "Medical News" in 2009</i>)	343

DOROTA SIKORSKA, PRZEMYSŁAW KWIATKOWSKI, KRZYSZTOF PAWLACZYK, ANDRZEJ OKO, STANISŁAW CZEKALSKI

NOWE TRENDY W LECZENIU CUKRZYCOWEJ CHOROBY NEREK ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF DIABETIC KIDNEY DISEASE WITH PARTICULAR EMPHASIS ON TREATMENT OF HYPERTENSION

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Oko

Streszczenie

Cukrzycowa choroba nerek rozwija się u około jednej trzeciej chorych na cukrzycę typ 1 i typu 2, stanowiąc jedno z najpoważniejszych powikłań cukrzycy. Podstawowym warunkiem uzyskania dobrych efektów leczenia cukrzycowej choroby nerek jest wielokierunkowa terapia skierowana przeciwko wszystkim czynnikom wpływającym na powikłania cukrzycy. Terapia wieloczynnikowa obejmuje utrzymanie optymalnej glikemii, gospodarki lipidowej, wartości ciśnienia tętniczego i redukcję białkomoczu. Do osiągnięcia wyżej wymienionych celów konieczne jest stosowanie wielolekowej farmakoterapii, jak też modyfikacji stylu życia. Najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych z cukrzycową chorobą nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego, wśród których istotnym czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie tętnicze.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzycowa choroba nerek, cukrzyca typu 1 i typu 2, nadciśnienie tętnicze, leczenie wielokierunkowe w cukrzycy.

Summary

Diabetic kidney disease develops in around one third of patients suffering from type 1 and type 2 diabetes, constituting one of the most severe complications regarding diabetes. The principal condition for the achievement of satisfactory effects of treatment is multidirectional therapy targeted against all the factors having impact upon the complications of diabetes. Multi-factorial therapy involves the maintaining of optimum glycemia, lipid economy, value of blood pressure and reduction of proteinuria. In order to achieve the above-mentioned purposes, it is necessary to apply multi-drug pharmacotherapy, as well as to undertake modifications in lifestyle. The most frequent cause of deaths in patients with diabetic kidney disease involves cardiovascular diseases, in case of which an additional relevant risk factor consists in hypertension.

KEY WORDS: diabetic kidney disease, diabetes mellitus, hypertension, multi-drug therapy.

Wstęp

Cukrzycowa choroba nerek (CChN) jest jednym z najpoważniejszych powikłań cukrzycy, rozwijającym się u około jednej trzeciej chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 [1]. Jednak można przyjąć, że histologiczne cechy uszkodzenia nerek, takie jak pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych, występują w przebiegu cukrzycy u wszystkich chorych [2]. Aktualne kryteria rozpoznania CChN obejmują [3]: występowanie utrzymującej się makroalbuminurii (lub białkomoczu powyżej 0,5 g/dobę) lub występowanie utrzymującej się mikroalbuminurii przy współistniejącej retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2, a w typie 1 cukrzycy uwzględniając co najmniej 10-letni czas trwania choroby.

Przed postawieniem rozpoznania CChN należy zawsze rozważyć inne przyczyny przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza gdy współistnieją dodatkowe okoliczności, takie jak: nieobecność retinopatii cukrzycowej, gwałtowne obniżanie się wartości wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR-glomerular filtration rate), szybko zwiększająca

się albuminuria lub zespół nerczycowy, oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, aktywny osad moczu, objawy innych chorób ogólnoustrojowych [3].

Obserwuje się stopniowy wzrost częstości występowania zarówno cukrzycy, jak i przewlekłej choroby nerek, a CChN stanowi najczęstszą przyczynę rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i konieczności rozpoczynania leczenia nerkozastępczego. Według obecnych danych szacunkowych na cukrzycę choruje 7% populacji Stanów Zjednoczonych. Zwiększającą się częstość występowania PChN można wiązać ze wzrostem liczby zachorowań na cukrzycę, którego z kolei przyczyną jest otyłość [4].

Pomimo postępu w zakresie wczesnej diagnostyki, działań nefroprotektoryjnych, farmakoterapii, a także leczenia nerkozastępczego śmiertelność wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek nadal utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie. Główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów są choroby układu krążenia, a ważnym współistniejącym czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie tętnicze [5]. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się 2-krotnie częściej u chorych na cukrzycę niż w populacji ogólnej [6]. Nadciś-

nienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie skurczowe wynoszące 140 mmHg lub wyższe i/lub ciśnienie rozkurczowe 90 mmHg lub wyższe u osoby nie przyjmującej leków hipotensyjnych. Do postawienia takiego rozpoznania wymaga się stwierdzenia podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w kilku pomiarach, w różnym czasie, w standardowych warunkach [7]. Współistnienie nadciśnienia tętniczego kształtuje się odmiennie u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2. U chorych na cukrzycę typu 1 w początkowym okresie choroby wartości ciśnienia tętniczego mieszczą się zazwyczaj w granicach prawidłowych. U około 30–35% chorych, u których najprawdopodobniej występuje predyspozycja genetyczna, dochodzi do rozwoju wczesnej albuminurii z towarzyszącym wzrostem wartości ciśnienia tętniczego [8]. U pozostałych 65–70% chorych na cukrzycę typu 1 początkowo nie występuje albuminuria i wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych kształtują się podobnie lub są nawet niższe niż w populacji ogólnej. Wczesne stadium CChN ujawnia się u osób predysponowanych zwykle po 5 latach trwania choroby, osiągając szczyt zapadalności po 15–18 latach od rozpoznania cukrzycy typu 1. W naturalnym przebiegu cukrzycowej choroby nerek nasilającej się albuminurii towarzyszy wzrost wartości ciśnienia tętniczego [9].

U chorych na cukrzycę typu 2, która z reguły ujawnia się po 40. roku życia, często na długo przed rozpoznaniem przebiegając subklinicznie, nadciśnienie tętnicze już w momencie rozpoznania występuje dwukrotnie częściej niż wśród osób nie chorujących na cukrzycę [6]. Przyjmuje się, że poza nieokreśloną dokładnie predyspozycją genetyczną czynnikami ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 są: insulinooporność i hiperinsulinemia z ich konsekwencjami, jak np. dysfunkcja śródbłonna i bezpośredni wpływ insuliny na nerki [6]. W każdym przypadku nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą typu 2 należy wykluczyć wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego, jak: miażdżycowe zwężenie tętnic nerkowych lub współistniejąca niecukrzycowa choroba nerek, gdyż częstość przypadków nadciśnienia wtórnego może sięgać 20–30% i wymaga wówczas innego postępowania terapeutycznego [6].

Leczenie wieloczynnikowe

Podobnie jak w wielu innych chorobach, najlepsze wyniki w terapii CChN można uzyskać, gdy leczenie zostaje wdrożone odpowiednio wcześnie. Jednym z warunków optymalnego leczenia jest więc wczesne rozpoznanie CChN m.in. dzięki badaniom przesiewowym w kierunku mikroalbuminurii u wszystkich chorych na cukrzycę, w cukrzycy typu 1 rozpoczynając od 5. roku po rozpoznaniu choroby, a w cukrzycy typu 2 tuż po postawionej diagnozie [10]. Podstawowym warunkiem osiągnięcia dobrych rezultatów leczenia u chorych z CChN jest terapia wielokierunkowa skierowana przeciwko wszystkim czynnikom wpływającym na uszkodzenie nerek i układu sercowo-naczyniowego [10]. Terapia wie-

loczynnikowa obejmuje utrzymanie optymalnych wartości glikemii, gospodarki lipidowej, ciśnienia tętniczego, a także redukcję białkomoczu. Do osiągnięcia wyżej wymienionych celów konieczne jest stosowanie wielolekowej farmakoterapii, jak i odpowiedniej diety oraz modyfikacji stylu życia [10].

Kontrola glikemii

W aktualnych wytycznych sprecyzowano, że docelowe poziomy hemoglobiny glikowanej (HbA1c) charakteryzującej stopień wyrównania glikemii powinny wynosić poniżej 7%, a według aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nawet poniżej 6,5% [11]. Dla osiągnięcia takich wartości docelowych konieczna jest intensyfikacja postępowania hipoglikemizującego przy współpracy diabetologa, której omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania.

Wyniki wielu badań klinicznych dowodzą, że dobra kontrola glikemii, rozpoczęta w momencie rozpoznania cukrzycy, pozwala spowolnić progresję CChN – opóźnia pojawienie się mikroalbuminurii i zapobiega progresji białkomoczu, hamuje także przerost kłębuszków nerkowych i zjawisko hiperfiltracji charakterystyczne dla CChN [12].

Skuteczne leczenie hipoglikemizujące zapobiega także rozwojowi innych przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym powikłań sercowo-naczyniowych [10]. W badaniu DCCT wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 1 intensywna insulinoterapia, pozwalająca na osiągnięcie stężeń HbA1c na poziomie ok. 7,2% wiązała się z hamowaniem progresji albuminurii [13].

Również u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią dowiedziono, że intensywne leczenie hipoglikemizujące i lepsza kontrola glikemii wiąże się z działaniem nefroprotekcijnym [14]. Upatruje się także bezpośredniego korzystnego wpływu leków hipoglikemizujących na nerki. Stosunkowo dobrze poznano rolę tiazolidynodionów w leczeniu CChN.

W porównaniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi troglitazon, pioglitazon czy rosiglitazon pozwalają na podobne wyrównanie glikemii, ale wydaje się, że dodatkowo wykazują silniejsze działanie nefroprotekcyjne, prawdopodobnie poprzez hamowanie ekspresji transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) w macierzy kłębuszków nerkowych i w efekcie redukcję białkomoczu, zmniejszanie hiperfiltracji [15].

Ostatnio zainteresowanie wzbudziła nowa grupa leków – inhibitory specyficznych kotransporterów sodowo-glukozowych (SGLT2) odgrywających podstawową rolę w mechanizmach reabsorpcji glukozy w cewce proksymalnej nerki. Modulowanie aktywności tych kotransporterów może stanowić potencjalny cel terapeutyczny u chorych na cukrzycę, zmniejszając reabsorpcję zwrotną glukozy w cewkach nerkowych i zwiększając wydalanie glukozy z moczem, a co za tym idzie poprawiając kontrolę glikemii. Trwają prace nad oceną zastosowania tych leków i ich potencjalnego działania nefroprotekcijnego [16].

Kontrola gospodarki lipidowej

Optymalna regulacja parametrów gospodarki lipidowej u chorych na cukrzycę powinna stanowić jedno z zadań terapeutycznych. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-cholesterol) w stadium 1-4 CChN powinny wynosić poniżej 100 mg/dl, a wartości poniżej 70 mg/dl stanowią docelową opcję terapeutyczną. Chorzy wykazujący stężenie LDL-cholesterolu powyżej 100 mg/dl powinni być poddani leczeniu hipolipemizującemu z zastosowaniem statyn oraz w razie konieczności innymi lekami mającymi zastosowanie w terapii hipolipemizującej według ogólnie przyjętych standardów [1]. Leczenie statynami w tej grupie chorych przynosi korzyści w ochronie przed rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego, będących najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych z CChN. Co więcej – u chorych na cukrzycę typu 2 powikłaną mikroalbuminurią wyniki niektórych badań wskazują na korzystny wpływ statyn na zmniejszenie albuminurii i hamowanie progresji przewlekłej choroby nerek [17, 18]. Postuluje się również nefroprotektoryjny wpływ fibratów [15]. Za najbardziej prawdopodobny mechanizm korzystnego wpływu fibratów na nerki uważa się redukcję proliferacji mezangium poprzez hamowanie ekspresji TGF- β , co potwierdzono w przypadku klofibratu [19]. Przypuszcza się także, że fibraty mogą także zwiększać reabsorpcję albumin w kanalikach nerkowych [15]. Wydaje się więc, że leczenie hipolipemizujące (zarówno z zastosowaniem statyn, jak i fibratów) oprócz korzystnego wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego może także wywierać bezpośrednio korzystny wpływ na nerki.

Redukcja białkomoczu

Ostatnio coraz większe znaczenie w terapii CChN uzyskują działania lecznicze ukierunkowane na redukcję białkomoczu (docelowo do wartości poniżej 0,3 g/dobę). Standardem postępowania mającego na celu redukcję albuminurii jest wdrożenie farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron przy użyciu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-angiotensin converting enzyme) i/lub antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB-angiotensin II receptor blocker), czyli tych samych grup leków, które stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego [20]. W badaniu HOPE, wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE powoduje istotne zmniejszenie wydalania albumin w moczu w porównaniu z *placebo* [21]. Udowodniono także rolę ARB w redukcji białkomoczu. W badaniu RENAAL obejmującym chorych z cukrzycą typu 2 dowiedziono, że leczenie losartanem istotnie zmniejszyło wydalanie albumin w moczu [22]. W licznych badaniach klinicznych potwierdzono także addytywne korzystne działanie inhibitora ACE i ARB na zmniejszenie albuminurii. Mettanaliza obejmująca 10 badań, do której włączono

315 osób z CChN, wykazała istotną redukcję białkomoczu przy łącznym stosowaniu tych leków [23]. Jednocześnie wyniki nowszego badania ONTARGET kwestionują korzyści łącznego stosowania inhibitorów ACE i ARB, gdyż wśród chorych otrzymujących łącznie oba leki obserwowano wyższe ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i wyższą śmiertelność [24]. Dowiedziono, że u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią leczenie skierowane na zmniejszenie wydalania albumin w moczu obniża ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego [25]. Zarówno w badaniu HOPE jak i LIFE dowiedziono, że zmniejszenie albuminurii (przez stosowanie inhibitora ACE lub ARB) przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z *placebo* [26, 27]. U chorych na cukrzycową chorobą nerek zastosowanie znalazły także leki będące antagonistami aldosteronu: spironolakton i eplerenon. Leki te oprócz działania hipotensyjnego znalazły szczególne zastosowanie w leczeniu CChN. Oba należy stosować bardzo ostrożnie u chorych z wartościami GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² [28]. U chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą albuminurią leczonych inhibitorem ACE, dołączenie spironolaktonu (w dawce 25 mg na dobę) wpływa na zmniejszenie albuminurii i wskaźnika masy lewej komory serca [29]. Podobne korzystne efekty lecznicze można osiągnąć poprzez stosowanie eplerenonu, który wykazuje przy tym mniej działań niepożądanych niż spironolakton [28, 30]. Pewne nadzieje wiąże się również z potencjalnym nefroprotektoryjnym działaniem wprowadzonych ostatnio do leczenia inhibitorów reniny (aliskiren), jednakże konieczne są potwierdzone wyniki długotrwałych kontrolowanych badań klinicznych [31].

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2 istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii, dlatego powinno być jak najwcześniej rozpoznane i leczone. U osób bez cukrzycy leczenie nadciśnienia tętniczego ma na celu głównie redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę innym istotnym celem jest ograniczenie ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy szczególnie ze strony nerek. Nie ma jednoznacznych dowodów do jakich docelowych wartości ciśnienia tętniczego należy dążyć u chorych na cukrzycę [32]. Do tej pory proponowano, aby w tej grupie chorych z powodu dużego ryzyka sercowo-naczyniowego dążyć do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg [7]. Jednak korzyści z takiego postępowania nie zostały jednoznacznie udowodnione. W badaniu ACCORD BP wykazano, że obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, do wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg nie przynosi większych korzyści niż obniżanie go do wartości poniżej

140 mmHg [33]. Stąd obecna zmiana stanowiska dla docelowych wartości ciśnienia tętniczego w cukrzycy do poziomu, takiego jak w populacji ogólnej. Jakkolwiek nie ma jednoznacznych danych uzasadniających rozpoczęcie leczenia farmakologicznego u chorych na cukrzycę z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, to jednak rozsądne wydaje się zalecanie zastosowania leków hipotensyjnych w tej sytuacji, szczególnie gdy występują subkliniczne objawy uszkodzenia narządowego a zwłaszcza nerek, np. mikroalbuminuria [7]. Należy pamiętać, że wczesne rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego jest o wiele skuteczniejsze niż wdrażanie go u chorych na cukrzycę, u których występują już powikłania [32]. Na terapię nadciśnienia tętniczego składa się zarówno leczenie farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne. U chorych z cukrzycą już od momentu rozpoznania należy stosować leczenie farmakologiczne, zalecając od początku łącznie oba te elementy terapii [32]. Leczenie niefarmakologiczne polega na modyfikacji stylu życia, m.in.: zaprzestaniu palenia tytoniu, redukcji masy ciała, zwiększeniu aktywności fizycznej, zmianie diety [32]. W leczeniu farmakologicznym nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, podobnie jak w populacji ogólnej, stosuje się najczęściej 5 głównych grup leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora dla angiotensyny II (ARB), diuretyki, blokery kanałów wapniowych, β -blokery [32]. Już samo obniżenie wartości ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od innych korzystnych efektów terapeutycznych stosowanych leków, dlatego wszystkie te podstawowe grupy leków mogą być brane pod uwagę w terapii nadciśnienia tętniczego w cukrzycy [32]. Jednak u chorych z cukrzycą jednym z leków powinien być (przy braku przeciwwskazań do ich stosowania) bloker układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – ACEI lub ARB, ponieważ leki z tej grupy zmniejszają ryzyko wystąpienia i progresji CChN [7]. Jeśli lek z jednej grupy nie jest tolerowany należy zmienić go na lek z drugiej grupy [32]. Działania niepożądane obserwuje się częściej w trakcie stosowania ACEI niż ARB [32]. Wdrażając leki blokujące układ RAA należy po kilku dniach skontrolować stężenia kreatyniny i potasu, gdyż w rzadkich przypadkach może dojść do upośledzenia czynności nerek lub rozwoju hiperkaliemii [32]. Leki z tych grup należy stosować ostrożnie u chorych z upośledzoną czynnością nerek [32]. Wiele badań klinicznych wskazuje na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ACEI lub ARB u chorych z cukrzycą. W badaniu HOPE wykazano działanie nefroprotecyjne ramiprilu [21], podobnie w badaniu RENAAL dowiedziono, że stosowanie losartanu opóźnia progresję PChN [22]. Dlatego u chorych na cukrzycę zaleca się jako leki pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego ACEI lub ARB [7]. Jak wykazano szczególnie leki wywierają nieco inne efekty lecznicze dlatego tak ważny jest indywidualny wybór preparatu dla danego chorego [34]. W przypadku chorych na cukrzycę do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia

tętniczego konieczne jest zazwyczaj leczenie skojarzone z użyciem kilku leków [7]. Wykazano, że połączenie 2 leków hipotensyjnych z jakichkolwiek grup wywiera znacznie silniejszy efekt terapeutyczny niż podwojenie dawki jednego leku, wywierając przy tym mniej działań niepożądanych [35]. W wielu badaniach stwierdzono przewagę leczenia skojarzonego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [36]. Zatem dołączenie leku z innej grupy do leku przepisanego w pierwszej kolejności należy traktować jako zlecaną strategię leczenia [7]. Jeżeli to tylko możliwe należy preferować preparaty złożone, ze względu na uproszczony schemat leczenia i w związku z tym większą liczbę chorych stosujących się do zaleceń lekarskich [7]. Wiele opublikowanych badań odnosi się do zalet i wad poszczególnych połączeń dwulekowych w nadciśnieniu tętniczym. Liczne badania poświęcone są połączeniu leku moczopędnego z ACEI lub ARB. W badaniu ADVANCE dowiedziono, że łączne stosowanie leczenia skojarzonego perindopremem i indapamidem jest bardzo korzystne, gdyż zmniejsza ryzyko powikłań cukrzycy, zwłaszcza rozwoju lub postępu CChN [37]. Ostatnie badania dostarczyły także danych na temat połączenia leków blokujących układ RAA z antagonistami wapnia. Wykazano, że zarówno monoterapia candesartanem, jak i leczenie skojarzone z amlodypiną pozwalało na zadowalającą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, jednak łączne zastosowanie ARB i antagonisty wapnia przynosiło dodatkowe korzyści zmniejszając ryzyko progresji CChN [38]. W badaniu ACCOMPLISH porównywano efekty lecznicze połączenia ACEI (benazeprylu) z amlodypiną oraz ACEI z hydrochlorotiazylem analizując m.in. ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu tym wykazano korzystniejsze działanie leczenia skojarzonego ACEI z antagonistą wapnia niż z diuretykiem [39]. Na podstawie nowych badań klinicznych wydaje się, że blokery kanałów wapniowych nowej generacji, takie jak benidypina czy azelnidypina wykazują jeszcze silniejsze działanie nefroprotecyjne i powinny znaleźć zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z CChN [40]. Na podstawie powyższych badań w leczeniu nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych zaleca się więc zastosować antagonistę wapnia jako drugi lek, jeśli za pomocą leku blokującego układ RAA nie osiągniemy zadowalających efektów leczenia. Bloker kanału wapniowego może zostać również włączony jako trzeci lek u chorych stosujących już ACEI lub ARB oraz diuretyk. Wieloośrodkowe badanie z randomizacją wykazało istotnie większy efekt hipotensyjny terapii trójlekowej (walsartanem, amlodypiną i hydrochlorotiazylem) w porównaniu do terapii dwulekowej, ponadto leczenie takie było dobrze tolerowane przez chorych [41]. Dopiero jako czwarty lek powinno się zalecać stosowanie β -blokerów – z wyjątkiem chorych ze szczególnymi wskazaniami kardiologicznymi do ich stosowania. W dalszej kolejności powinny być dołączane α -adrenolityki i inne leki hipotensyjne [32]. U niektórych chorych z cukrzycą mogą istnieć wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu np. spirono-

laktanu lub eplerenonu ze względu na ich korzystne działanie na redukcję białkomoczu i działanie nefroprotekcyjne [29, 30]. Pomimo stosowania wielolekowej terapii u części chorych nie udaje się uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Ostatnio dużo uwagi poświęca się terapii nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie hipotensyjne. Sugeruje się, że chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym cechuje duża sodowrażliwość i podkreśla się znaczenie ograniczenia dowozu sodu w diecie u takich chorych [7]. Duże zainteresowanie wywołało opublikowane w 2009 r. badanie oceniające skuteczność zabiegowej metody leczenia nadciśnienia tętniczego, polegającej na odnerwieniu nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Metoda ta oprócz regulacji wartości ciśnienia tętniczego może powodować także zmniejszenie insulinooporności [42]. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem tej metody. Pomimo tak wielu możliwości terapeutycznych i dużego zasobu leków hipotensyjnych u wielu chorych nie udaje się uzyskać dobrej kontroli wartości ciśnienia tętniczego, co istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą [6].

Podsumowanie

W ostatnim czasie obserwuje się stale stopniowy wzrost częstości występowania cukrzycy. Cukrzycowa choroba nerek rozwija się u około jednej trzeciej chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, stanowiąc najczęstszą przyczynę rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Pomimo postępu w zakresie działań leczniczych śmiertelność wśród chorych z CChN utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie, a najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów pozostają choroby układu krążenia. Zapewnienie optymalnego leczenia i minimalizacja śmiertelności w tej grupie chorych stanowi więc ogromne wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności. Jednym z warunków optymalnego leczenia CChN jest odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie, ponieważ jest ono o wiele skuteczniejsze niż wdrażanie terapii u chorych, u których występują już powikłania. Kolejnym podstawowym warunkiem osiągnięcia dobrych rezultatów leczenia u chorych z CChN jest terapia wielokierunkowa skierowana przeciwko wszystkim czynnikom wpływającym na powikłania cukrzycy. Terapia wieloczynnikowa obejmuje utrzymanie optymalnej glikemii, gospodarki lipidowej, a także redukcję białkomoczu. W ostatnim czasie podkreśla się szczególną rolę skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego, będącego niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Do osiągnięcia wyżej wymienionych celów konieczne jest stosowanie wielolekowej farmakoterapii, jak i modyfikacji stylu życia. Pomimo tak wielu możliwości terapeutycznych i dużego zasobu stosowanych leków u wielu chorych nie udaje się uzyskać dobrych efektów leczenia, co wymaga dalszych poszukiwań skutecznego sposobu na optymalizację leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą, a przede wszystkim

wskazuje na konieczność dobrej współpracy między lekarzem i pacjentem.

Piśmiennictwo

1. Moczulski D., Krolewski A.: Poszukiwanie genów dla nefropatii cukrzycowej. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2000, 4, 5-9.
2. Raddbill B., Murphy B., LeRoith D.: Powody i strategie wczesnego rozpoznawania i leczenia cukrzycowej choroby nerek. *Med. po Dypl.*, 2010, 4, 73-84.
3. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Recommendation for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 49, (Suppl. 2), 12-154.
4. Hahr A.J., Molitch M.E.: Diabetes, Cardiovascular Risk and Nephropathy. *Cardiol. Clin.*, 2010 Aug, 28(3), 467-475.
5. Stenvinkel P., Carrero J., Axellson J. et al.: Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3, 505-521.
6. Czekalski S., Oko A., Pawlaczyk K.: Leczenie nadciśnienia współistniejącego z cukrzycą. *Przew. Lek.*, 2003, 6, 1, 125-131.
7. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbsiz A.: Nadciśnienie tętnicze – postępy 2009. *Med. Prakt.*, 2010, 2 (228), 44-63.
8. Czekalski S.: How to diagnose and how to interpret microalbuminuria in the diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11, 1509-1511.
9. Krolewski A., Warram J., Christlieb A. et al.: The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am. J. Med.*, 1985, 78, 785-794.
10. Czekalski S.: Optymalizacja leczenia cukrzycowej choroby nerek. *Przew. Lek.*, 2009, 5, 41-46.
11. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007 r. *Diabetol. Prakt.*, 2007, 8, Supl. A.1-49.
12. Shields J., Maxwell A.P.: Managing diabetic nephropathy. *Clin. Med.*, 2010, 10, 5, 500-504.
13. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 977-986.
14. Levin S.R., Coburn J.W., Abaira C. et al.: Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1478-1485.
15. Pupek-Musialik D., Bogdański P., Dytfeld J.: Otyłość i zespół metaboliczny – ważne czynniki uszkodzenia nerek. *Przew. Lek.*, 2007, 1, 21-27.
16. Vallon V., Sharma K.: Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2010 Sep, 19(5), 425-431.
17. Lam K.S., Cheng I.K., Janus E.D. et al.: Cholesterol lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 1995, 38, 604-609.
18. Tonolo G., Melis M.G., Formato M. et al.: Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol

- in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30, 980-987.
19. Wilmer W.A., Dixon C.L., Hebert C. et al.: PPAR-alpha ligands inhibit H2O2-mediated activation of transforming growth factor-beta1 in human mesangial cells. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2002 Dec, 4(6), 877-884.
 20. Czekalski S.: Jak chronić nerki i serce u chorych na cukrzycę i kiedy rozpocząć leczenie nerkozastępcze? *Przew. Lek.*, 2007, 1, 46-52.
 21. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000 Jan 22, 355(9200), 253-259.
 22. Eijkelkamp W., Zhang Z., Remuzzi G. et al.: Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 1540-1546.
 23. Jennings D.L., Kalaus J.S., Coleman C.I. et al.: Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet. Med.*, 2007, 24(5), 486-493.
 24. Düsing R., Sellers F.: ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors in combination: a review of their role after the ONTARGET trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2009, 25(9), 2287-2301
 25. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(5), 383-393
 26. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. et al.: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 134(8), 629-636.
 27. Ibsen H., Wachtell K., Olsen M.H. et al.: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int., Suppl.* 2004, (92), S56-8.
 28. Czekalski S.: Optymalizacja leczenia cukrzycowej choroby nerek. *Przew. Lek.*, 2009, 5, 41-46.
 29. Sato A., Hayashi K., Naruse M. et al.: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*, 2003, 41, 64-68.
 30. Kang K.S., Ko G.J., Lee M.H. et al.: Effect of eplerenone, enalapril and their combination treatment on diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24(1), 73-84.
 31. Parving H, Persson F, Lewis J.: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(23), 2433-2446.
 32. Moczulski D.: Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy. *Med. po Dypl.*, 2010, 6, 62-68.
 33. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2010 Apr 29, 362(17), 1575-1585.
 34. Siragy H.M.: Comparing Angiotensin II Receptor Blockers on Benefits Beyond Blood Pressure. *Adv. Ther.*, (2010) 27(5), 257-284.
 35. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al.: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.*, 2009 Mar, 122(3), 290-300.
 36. Sweileh W.M., Sawalha A.F., Zyoud S.H. et al.: Patterns of anti-hypertensive therapy in diabetic patients with and without reduced renal function. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2010 Jul, 21(4), 652-659.
 37. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J. et al.: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9590), 829-840.
 38. Okura T., Kojami M., Machina H. et al.: Effects of up-titration of candesartan versus candesartan plus amlodipine on kidney function in type 2 diabetic patients with albuminuria. *J. Hypertens.*, (2011), 1-6.
 39. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(23), 2417-2428.
 40. Hayashi K., Homma K., Wakino S. et al.: T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection. *Keio J. Med.*, 2010, 59(3), 84-95.
 41. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T. et al.: Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertens.* 2009, 54(1), 32-39.
 42. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009, 373(9671), 1275-1281.

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. 0618671961, fax. 06118691688
e-mail: kpawlac@amp.edu.pl

RAK JELITA CIENKIEGO – WYZWANIE DIAGNOSTYCZNE

SMALL BOWEL CANCER – CHALLENGING DIFFERENTIATION DIAGNOSIS

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Michał Drews

Streszczenie

Rak jelita cienkiego należy do rzadkich nowotworów. Ponad połowa zmian występuje w dwunastnicy, a pozostałe pojawiają się w jelicie czczym i nieco rzadziej w krętym. Niedokrwistość, krwawienie do przewodu pokarmowego, biegunka oraz bóle brzucha należą do najczęściej spotykanych, niespecyficznych objawów klinicznych nowotworu. Ze względu na rzadkość występowania, lokalizację utrudniającą badanie, podstępny przebieg oraz niespecyficzny obraz kliniczny, rak jelita cienkiego jest najczęściej rozpoznawany z opóźnieniem w stadium zaawansowanym, często dopiero śródoperacyjnie. Rokowanie w tej chorobie jest przez to niepewne, a pięcioletnie przeżycia ocenia się na 25 do 40%. Dlatego wydaje się, że pacjenci z niejasnymi, niespecyficznymi objawami brzuszными powinni być poddani bardziej agresywnej diagnostyce przewodu pokarmowego. Współcześnie stosuje się szereg metod diagnostycznych w przypadku podejrzenia zmian w jelicie cienkim do których zalicza się badanie kontrastowe jelita cienkiego, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, metody endoskopowe, w tym kapsułkę endoskopową, arteriografię i scyntyografię. Największą dokładnością charakteryzuje się jednak rezonans magnetyczny, chociaż jego koszt jest wysoki, a dostępność ograniczona.

SŁOWA KLUCZOWE: rak jelita cienkiego, niedokrwistość, częściowa niedrożność jelit, rezonans magnetyczny.

Summary

Small bowel cancer is a rare malignancy. Whereas over half of the lesions occur in the duodenum, other tumors develop in the jejunum and the ileum, respectively. Anemia, digestive tract bleeding, diarrhea and vague abdominal pains are the most common non specific signs of the neoplasm. Low prevalence, difficult examination, insidious course of the disease and paucity of non-specific symptoms contribute to the higher rate of advanced cases at the time of diagnosis, frequently recognized during laparotomy. Therefore, prognosis in small bowel cancer is poor and overall 5-year survival rate is estimated at 25 to 40%. More aggressive diagnostic approach might be necessary in the patients with vague and non-specific abdominal symptoms. There are various diagnostic methods in small bowel diseases available today such as small bowel follow-through, computed tomography, magnetic resonance imaging, endoscopic methods including video capsule endoscopy, arteriography and scintigraphy. Dynamic magnetic resonance imaging is at present the most accurate method of the small bowel evaluation, despite the high costs and limited availability of that method.

KEY WORDS: small bowel cancer, anemia, partial bowel obstruction, magnetic resonance.

Wprowadzenie

Rak rozwija się wyjątkowo rzadko w jelicie cienkim, ale jednocześnie stanowi prawie połowę nowotworów złośliwych występujących w tym odcinku przewodu pokarmowego. Podobna zachorowalność dotyczy w jelicie cienkim rakowiaków, natomiast zdecydowanie rzadziej występują mięsaki, guzy stromalne oraz chłoniaki. Należy pamiętać, że chociaż guzy złośliwe stanowią zaledwie 10% wszystkich nowotworów jelita cienkiego, to jednak większość objawowych guzów jest złośliwa [1]. Zmiany rozrostowe jelita cienkiego pojawiają się najczęściej między 5. a 6. dekadą życia, z równą częstością u obu płci [2]. Ponad połowa zmian rozwija się w dwunastnicy, a pozostałe pojawiają się w jelicie czczym i nieco rzadziej w krętym [1]. Choroba Leśniowskiego i Crohna, polipowatość rodzinna oraz wrodzony niepolipowaty rak jelita grubego zwiększają ryzyko zachorowania na raka jelita cienkiego. Natomiast u chorych na ten typ nowotworu mogą częściej występować synchroniczne lub metachroniczne guzy w innych odcinkach przewodu pokarmowego [3, 4].

Niedokrwistość, krwawienie do przewodu pokarmowego, biegunka oraz bóle brzucha należą do najczęściej spotykanych, niespecyficznych objawów klinicznych nowotworu. W bardziej miejscowo zaawansowanych przypadkach guz objawia się w postaci „ostrego brzucha” albo z powodu niedrożności mechanicznej, albo przedziurawienia jelita. Przyczyną niedrożności może być wgłobienie, zamknięcie światła jelita lub skręt [2].

Ze względu na rzadkość występowania, lokalizację utrudniającą badanie, podstępny przebieg oraz niespecyficzny obraz kliniczny, rak jelita cienkiego jest najczęściej rozpoznawany z opóźnieniem w stadium zaawansowanym, często dopiero śródoperacyjnie. Dlatego rokowanie w tej chorobie jest niepewne, a pięcioletnie przeżycia ocenia się na 25 do 40% [5]. Stosuje się szereg metod diagnostycznych w celu rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania nowotworu do których należą: badanie kontrastowe jelita cienkiego, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, metody endoskopowe, w tym kapsułka endoskopowa oraz arteriografia i scyntygrafia [6].

Dotychczas nie wprowadzono standardowego postępowania leczniczego ze względu na rzadkie występowanie choroby i przez to brak reprezentatywnej grupy pacjentów. Niemniej radykalne wycięcie jelita z marginesem onkologicznym i regionalnymi węzłami chłonnymi pozostaje podstawową metodą leczenia. Prowadzi się badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności nowych, bardziej agresywnych programów skojarzonego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii wielolekowej [7, 8].

Spostrzeżenie własne

Chora, lat 77, została przyjęta do Kliniki Chirurgii z powodu podejrzenia złośliwej zmiany rozrostowej w jelicie cienkim celem leczenia operacyjnego. W dniu przyjęcia chora zgłaszała ogólne złe samopoczucie, narastające w ostatnich miesiącach osłabienie, szybką męczliwość, duszność wysiłkową oraz okresowe zawroty głowy, uczucie dyskomfortu i niestałe, miernie nasilone, rozlane bóle brzucha. Badanie przedmiotowe brzucha wykazało wzdęcie brzucha, rozlaną bolesność, żywą perystaltykę z okresowym przelewaniem i podwyższone tony. Wywiad u chorej obejmował okres około 24 miesięcy. Była wielokrotnie hospitalizowana w oddziałach chorób wewnętrznych. Nawracająca, nie poddająca się leczeniu preparatami żelaza, niedokrwistość mikrocytarna wymagała częstych transfuzji krwi. W wyniku przeprowadzanej w różnych ośrodkach diagnostyki, u pacjentki oprócz niedokrwistości syderopenicznej, stwierdzono chorobę niedokrwinną serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, torbiele nerek, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, uchyłkowość esicy, tętniaka aorty brzusznej, obustronne guzy nadnerczy oraz zwężenie końcowej pętli jelita cienkiego. Wobec tak wielu schorzeń mogących powodować niedokrwistość mikrocytarną i być przyczyną zgłaszanych dolegliwości, pomimo przeprowadzonych wielu specjalistycznych badań (badania laboratoryjne, parazytologiczne, radiologiczne, endoskopowe) trudno było postawić ostateczne rozpoznanie i wdrożyć skuteczną terapię. W ciągu 2 miesięcy poprzedzających hospitalizację w Klinice Chirurgii, dolegliwości bólowe brzucha zaczęły się nasilać, pojawiły się okresowe wzdęcia brzucha oraz zaburzenia wypróżnienia z domieszką śluzu lub krwi, co skłoniło prowadzącego gastroenterologa do ponownego przebadania przewodu pokarmowego. Ponieważ w wykonanej wcześniej kolonoskopii rozpoznano wyłącznie uchyłki esicy, pacjentkę skierowano na enterografię rezonansu magnetycznego z doustnym i dożylnym podaniem środka cieniującego. Stwierdzono guzowatą zmianę o wymiarach 31 x 50 x 52 mm, wychodzącą z pętli jelita czczego na wysokości talerza biodrowego prawego. Zmiana ta znacznie zwężała światło jelita i ulegała wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Badanie uwidoczniło także pojedyncze powiększone do 10 mm węzły chłonne w tej okolicy. W opinii wykonującego badanie radiologa, zmiana najprawdopodobniej miała charakter rozrostowy, jednak nie można było wykluczyć procesu zapalnego. Chora w odległej przeszłości przeżyła wycięcie

pęcherzyka żółciowego z powodu kamicy i całkowite wycięcie macicy z powodu mięśniaków. Po wykonaniu niezbędnych konsultacji specjalistycznych (kardiologicznej, endokrynologicznej i anestezjologicznej) oraz wykluczeniu guzów chromochłonnych oraz innych guzów hormonalnie czynnych nadnerczy (metanefryna, normetanefryna, kortyzol, dobowe wydalanie elektrolitów z moczem), chorą poddano laparotomii z cięcia środkowego.

W trakcie operacji stwierdzono guz jelita czczego około 1 m za więzadłem Treitza. Wykonano odcinkową resekcję jelita cienkiego wraz z guzem i marginesem onkologicznym tkanek zdrowych oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Ciągłość przewodu pokarmowego odtworzono wykonując zespolenie jelitowo-jelitowe koniec do końca, jednowarstwowo. Zamknięto ubytek w krezce, wypłukano jamę otrzewnej i warstwowo zamknięto brzuch pozostawiając dren w zatoce Douglasa. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjentkę, bez dolegliwości, w stanie ogólnym zadowalającym, wypisano do domu w 8. dobie po zabiegu.

Badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne preparatu operacyjnego wykazało nabłonkowe pochodzenie zmiany (Adenocarcinoma male differentiatum partim mucinosum G3) o pierwotnym jelitowym pochodzeniu zmiany (CEA+) i braku komponenty neuroendokrynnej (CD56-). Ponadto Ki67(+) stwierdzono w 80–90% komórek. Naciek nowotworowy obejmował całą grubość ściany, przechodząc na tkankę tłuszczową krezki jelita (Aster-Coller B2, pT3N0).

Omówienie

Rak jelita cienkiego, ze względu na rzadkość występowania, lokalizację utrudniającą badanie, podstępny przebieg oraz niespecyficzny obraz kliniczny jest rozpoznawany z opóźnieniem w stadium zaawansowanym, często dopiero śródoperacyjnie. Dlatego wyniki leczenia choroby są zdecydowanie gorsze w porównaniu z wynikami leczenia nowotworów rozwijających się w innych częściach przewodu pokarmowego. Niedokrwistość, krwawienie do przewodu pokarmowego, biegunka oraz bóle brzucha należą do najczęściej spotykanych, niespecyficznych objawów klinicznych nowotworu [1, 2]. Zwykle pacjentów z takimi objawami kwalifikuje się do badania endoskopowego górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, które wykazują niespecyficzne zmiany zapalne lub zwyrodnieniowe, które maskują i opóźniają właściwe rozpoznanie choroby.

Dlatego wydaje się, że pacjenci z niejasnymi, niespecyficznymi objawami brzuszными powinni być poddani bardziej agresywnej diagnostyce przewodu pokarmowego. Natomiast w przypadku rozpoznania nowotworu jelita cienkiego należy dokładnie przebadać pozostałe odcinki przewodu pokarmowego ze względu na możliwość występowania synchronicznych zmian rozrostowych. Stosuje się różne metody diagnostyczne w celu rozpoznania choroby, do których należą badanie kontrastowe jelita cienkiego, tomografia komputerowa (KT), rezonans magnetyczny

(MR), metody endoskopowe w tym kapsułka endoskopowa, oraz arteriografia i scyntygrafia, z których dwie ostatnie wykorzystuje się w przypadku krwawienia do przewodu pokarmowego z niejasnego źródła [6].

Do podstawowych metod diagnostycznych w przypadku podejrzenia zmian w jelicie cienkim należy badanie z podwójnym kontrastem, które wykonuje się po doustnym podaniu siarczanu baru, w różnych pozycjach ciała pacjenta w celu możliwie dokładnego prześledzenia przebiegu poszczególnych pętli jelit. Głównym ograniczeniem „pasażu jelit” jest miejscami niedokładne wypełnienie światła przewodu pokarmowego przez środek cieniujący oraz nakładanie się na siebie pętli jelit. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny z kontrastem doustnym i dożylnym przewyższają dokładnością tradycyjne radiologiczne badanie „pasażu jelit”. Umożliwiają ocenę poszczególnych warstw jelita, zmian przyściennych oraz narządów mięsaszowych pod kątem obecności ewentualnych przerzutów odległych [6]. Podstawowym warunkiem poprawnego wykonania badania jest wypełnienie światła jelita środkiem kontrastującym, ponieważ zapadnięte jelito może sugerować patologiczne pogrubienie ściany lub maskować jego zmiany. Dokładniejsze wypełnienie światła jelita uzyskuje się podając kontrast przez sondę żołądkową w porównaniu z drogą doustną. W pierwszym przypadku mówimy o enteroklizie, a w drugim o enterografii. Poza tym enterografia może być niewykonalna w przypadku częściowej niedrożności jelit z powodu konieczności wypicia dużej objętości środka kontrastowego przed badaniem. Rezonans magnetyczny przewyższa dokładnością KT ze względu na większą rozdzielczość w zakresie tkanek miękkich. Jego dodatkową zaletą jest brak promieniowania jonizującego. Dynamiczna odmiana MR ułatwia z kolei zróżnicowanie zwężeń organicznych i czynnościowych. Wadą MR jest duży koszt oraz jego mała dostępność [9]. Różnego typu metody endoskopowe przewyższają dokładnością badania radiologiczne, ponieważ umożliwiają bezpośrednią ocenę zmian w jelicie z możliwością pobrania wycinka do badania histopatologicznego i/lub usunięcie zmian wczesnych. Należą jednak do metod inwazyjnych zarówno endoskopia z podwójnym balonem, jak również enteroskopia śródoperacyjna. Poza tym są to badania wyjątkowo specjalistyczne, a ich dostępność jest ograniczona. Badanie kapsułką endoskopową jest co prawda nieinwazyjne, pozwala na ocenę przebiegu jelita cienkiego na całej długości, ale dokładność metody chociażby pod względem lokalizacji zmian jest niezadowalająca. Poza tym dość słabo nadaje się do diagnostyki guzów jelita, ponieważ jego zwężenie stanowi przeciwwskazanie do zastosowania kapsułki [10].

Piśmiennictwo

1. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J.L., Vigneau F.D.: The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann. Epidemiol.*, 2009, 19, 58-69.
2. Zouhairi M.E., Venner A., Charabaty A. et al.: Small bowel adenocarcinoma. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2008, 9, 388-399.
3. Offerhaus G.J., Giardiello F.M., Krush A.J. et al.: The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 1992, 102, 1980-1982.
4. Lashner B.A.: Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1992, 37, 1179-1184.
5. Howe J.R., Karnell L., Menck H.R., Scott-Conner C.: Adenocarcinoma of the small bowel review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer*, 1999, 86, 2693-2706.
6. Korman M.U.: Radiologic evaluation and staging of small intestine neoplasms. *Eur. J. Radiol.*, 2002, 2, 193-205.
7. Coco C., Rizzo G., Manno A. et al.: Surgical treatment of small bowel neoplasms. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2010, 14, 327-333.
8. Trikudanathan G., Dasanu C.A.: Evolving pharmacotherapeutic strategies for small bowel adenocarcinoma. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2010, 11, 1695-1704.
9. Fidler J.L., Guimaraes L., Einstein D.M.: MR imaging of the small bowel. *Radiographics*, 2009, 29, 1811-1825.
10. Pasha S.F., Leighton J.A., Das A. et al.: Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6, 671-676.

Adres do korespondencji:

Jacek Hermann
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel.: 061 8691275, fax 0618691684

ANGELIKA KARGULEWICZ, HANNA STANKOWIAK-KULPA, MARIAN GRZYMISŁAWSKI

LECZENIE ŻYWIENIOWE NIEALKOHOLOWEJ STŁUSZCZENIOWEJ CHOROBY WĄTROBY

NUTRITIONAL TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby stanowi istotny problem kliniczny oraz społeczny współczesnej cywilizacji. Obecny, nagły wzrost liczby pacjentów z NAFLD mobilizuje do poszukiwania optymalnych metod leczenia, zwracając szczególną uwagę na zmniejszenie masy ciała oraz zmianę zwyczajów żywieniowych. Modyfikacja stylu życia, w tym odpowiednie postępowanie dietetyczne odgrywa istotną rolę w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Znanych jest wiele odmiennych rekomendacji żywieniowych stosowanych w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Najbardziej optymalnym modelem żywieniowym jest dieta śródziemnomorska, która charakteryzuje się wysoką podażą błonnika pokarmowego oraz jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Niniejszy przegląd diet stosowanych w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby ma na celu przedstawienie korzyści oraz zagrożeń wynikających z wdrożenia poszczególnych modeli żywieniowych.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, dieta.

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease occurs currently as a significant clinical and social problem. The sudden increase of patients with NAFLD causes that scientists search for optimal course of treatment, including weight loss and dietetic modifications. Lifestyle alteration including dietary approach plays a substantial role in a treatment of NAFLD. There are known plenty of different dietary recommendations in a treatment of nonalcoholic fatty liver disease. The most optimal dietary concept is the Mediterranean diet, characterized by a high consumption of dietary fiber and monounsaturated fatty acids. This paper is a review of different dietary approaches used in a treatment of nonalcoholic fatty liver disease and presents its advantages and risks.

KEY WORDS: nonalcoholic fatty liver disease, diet.

Wstęp

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) stanowi istotny problem kliniczny oraz społeczny współczesnej cywilizacji. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej NAFLD dotyczy 20–30% osób dorosłych, z kolei częstość występowania NAFLD u osób z cukrzycą typu II wynosi od 10 do 75% [1, 2]. Obecny, nagły wzrost liczby pacjentów z NAFLD mobilizuje do poszukiwania optymalnych metod leczenia, zwracając szczególną uwagę na zmniejszenie masy ciała oraz zmianę zwyczajów żywieniowych. Istnieją dowody wskazujące, że stan odżywienia oraz kompozycja składników odżywczych w całodziennej racji pokarmowej odgrywają znaczącą rolę w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [3].

Znanych jest wiele odmiennych rekomendacji żywieniowych, które zalecane są w prewencji oraz leczeniu poszczególnych elementów patogenetycznych niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Dotychczas nie przedstawiono optymalnego podejścia żywieniowego przydatnego w zapobieganiu oraz łagodzeniu objawów NAFLD. Przeprowadzono niewiele badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu stosowania różnego rodzaju diet na przebieg NAFLD. Niniejszy przegląd diet stosowanych w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby ma na

celu przedstawienie korzyści oraz zagrożeń wynikających z wdrożenia poszczególnych modeli żywieniowych.

Zalecenia Amerykańskiego Departamentu Rolnictwa (ang. US Department of Agriculture, USDA)

Człowiek powinien dostarczać do organizmu odpowiednią ilość energii, dostosowaną do wzrostu, masy ciała oraz poziomu aktywności fizycznej. Zaleca się spożywanie żywności różnorodnej, obejmującej artykuły pochodzące ze wszystkich grup produktów spożywczych. Dieta powinna obfitować w produkty z pełnego ziarna. Wskazane jest spożywanie 9 lub więcej porcji warzyw oraz owoców na dzień. Spożycie mięsa, ryb, białka pochodzenia roślinnego, mleka i produktów mlecznych powinno być dostosowane do indywidualnego zapotrzebowania energetycznego. Tłuszcze oraz słodczyce powinny być spożywane okazjonalnie.

Rekomendacje żywieniowe USDA nie obejmują zaleceń dietetycznych dla osób z zaburzeniami metabolicznymi, w tym również dla chorych z NAFLD. Zalecenia USDA dotyczące spożycia węglowodanów są nieodpowiednie dla pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, u których nadmierna podaż cukrów prostych może nasilić kumulację lipidów w obrębie wątroby oraz pogor-

szyć przebieg choroby [4]. W badaniu przeprowadzonym przez Solgę wykazano, że dieta wysokowęglowodanowa (50–65% całkowitego zapotrzebowania energetycznego) wpływa na zwiększenie wykładników stanu zapalnego, co z kolei sprzyja rozwinięciu stłuszczenia wątroby powikłanego procesem zapalnym (NASH) [5].

deficyt kaloryczny powinien wynosić 100 kcal/dzień w stosunku do zalecanego zapotrzebowania energetycznego. Wskazane jest również wykonywanie co najmniej 2000 kroków na dzień w ramach zwiększania poziomu aktywności fizycznej.

Tabela 1. Dieta wg USDA – zawartość składników odżywczych [4, 5, 6]
Table 1. Diet according to USDA – nutrient content [4, 5, 6]

DIETA wg USDA	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	55–65
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	20–35
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 10
Cholesterol [mg/dzień]	< 300
Błonnik [g/dzień]	20–30
Sód [mg/dzień]	< 2300

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 2. Wpływ diety wg USDA na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 2. The influence of diet according to USDA on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	-	-	↓	↑	-	↓

CRP – białko C reaktywne

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości

TG – trójglicerydy

Amerkańskie Stowarzyszenie Dietetyczne (ang. *American Dietetic Association, ADA*)

Podstawowe wytyczne ADA w zakresie żywienia zdrowych, dorosłych osobników są zgodne z rekomendacjami USDA. Amerykańskie Stowarzyszenie Dietetyczne oferuje także corocznie aktualizowany podręcznik na temat zasad terapii żywieniowej poszczególnych zaburzeń metabolicznych (*Manual of Nutritional Therapy*). Podręcznik ten może być używany przez zarejestrowanych dietetyków w celu komponowania diet dla pacjentów ze schorzeniami dietozależnymi.

W podręczniku zawarte są informacje na temat zaleceń żywieniowych dla pacjentów z zespołem metabolicznym. U pacjentów z otyłością zaleca się deficyt kaloryczny na poziomie 500–1000 kcal na dzień w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego w celu redukcji masy ciała o 1–2 kg na tydzień [7]. U osób z zaburzeniami metabolicznymi bez współistniejącej otyłości

Zgodnie z zaleceniami ADA, należy ograniczyć podaż tłuszczu w całodziennej racji pokarmowej. Tłuszcze charakteryzują się wysoką gęstością energetyczną, równocześnie dostarczając niskie poczucie sytości [8]. Amerykańskie Stowarzyszenie Dietetyczne postuluje zmniejszenie udziału nasyconych kwasów tłuszczowych oraz kwasów tłuszczowych typu trans. Zaleca się wzrost spożycia kwasów tłuszczowych wielonienasyconych (w postaci stanoli i steroli roślinnych) oraz jednonienasyconych.

Rekomendacje ADA, obejmujące wytyczne w zakresie żywienia pacjentów z zespołem metabolicznym nie zawierają zaleceń żywieniowych, które pozwoliłyby na zmniejszenie poziomu insulinooporności [4]. Podaż węglowodanów na poziomie 55–65% całkowitego zapotrzebowania energetycznego zwiększa ryzyko progresji prostego stłuszczenia wątroby w kierunku NASH [9].

Tabela 3. Dieta wg ADA dla zdrowych osób dorosłych – zawartość składników odżywczych [4]
Table 3. Diet according to ADA for healthy adults – nutrient content [4]

DIETA wg ADA	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	55–65
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	20–30
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 10
Cholesterol [mg/dzień]	< 300

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 4. Wpływ diety wg ADA na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 4. The influence of diet according to ADA on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	↑	-	↓		-	-

CRP – białko C reaktywne

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości

TG – trój glicerydy

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *American Heart Association, AHA*)

Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego obejmują zalecenia dotyczące unikania kwasów tłuszczowych typu trans, zmniejszenia spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych oraz ograniczenia podaży cholesterolu do 300 mg/dzień. Zaleca się spożycie świeżych ryb morskich dwa razy w tygodniu. Wskazany jest również udział tłuszczu w diecie na poziomie 25–35% całodziennego zapotrzebowania energetycznego. AHA zaleca rezygnację

z tłuszczów o stałej konsystencji oraz zwiększenie udziału w diecie olejów roślinnych [10].

Należy unikać cukrów prostych oraz uwzględnić w diecie większe ilości warzyw, owoców oraz produktów z pełnego ziarna. Do wskazanych produktów węglowodanowych należą: otręby, mąka owsiana, jęczmień, żyto, pszenżyto, kukurydza, prażona kukurydza, gryka, proso, sorgo, kwinoa, ryż brązowy, ryż dziki oraz kasza pszena. Z kolei ograniczyć należy sacharozę, fruktozę, glukozę, maltozę, dekstrozę, syrop kukurydziany oraz miód.

Tabela 5. Dieta wg AHA – zawartość składników odżywczych [4]
Table 5. Diet according to AHA – nutrient content [4]

DIETA wg AHA	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	50–60
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	25–35
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 7
Cholesterol [mg/dzień]	< 300
Błonnik [g/dzień]	25
Sód [mg/dzień]	< 2400

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 6. Wpływ diety wg AHA na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 6. The influence of diet according to AHA on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (steżenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	-	↓	↓	↑	↓	↓

CRP – białko C reaktywne
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości
TG – trójglicerydy

Korzystny wpływ, wynikający ze stosowania zaleceń żywieniowych AHA przez pacjentów z NAFLD oraz NASH wiąże się z ograniczeniem w jadłospisie zawartości kwasów tłuszczowych nasyconych oraz typu trans, ilości cholesterolu oraz produktów obfitujących w fruktozę [4].

Zawartość węglowodanów w diecie na poziomie 50–60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego jest nieodpowiednia, ponieważ może przyczynić się do zwiększenia poziomu insulinooporności oraz wzrostu częstości występowania otyłości [11]. Cukrowce powinny stanowić 40–50% całodziennego zapotrzebowania energetycznego pacjentów z NAFLD/NASH [11, 12, 13].

Dieta śródziemnomorska

Wyniki badań populacyjnych dostarczają dowodów, że stosowanie śródziemnomorskiego modelu żywienia wpływa na poprawę profilu lipidowego, zwiększa insulino-wrażliwość, poprawia funkcjonowanie endotelium oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [4, 14]. Metaanaliza obejmująca 50 badań klinicznych z udziałem ponad 500 000 uczestników potwierdziła korzystny wpływ diety śródziemnomorskiej w leczeniu poszczególnych elementów składowych zespołu metabolicznego [15]. W badaniach klinicznych podkreśla

się fakt, że stosowanie diety śródziemnomorskiej w istotny sposób wpływa na obniżenie poziomu trójglicerydów, których kumulacja przyczynia się do rozwinięcia procesu stłuszczenia wątroby [16]. W swoim badaniu Jones wykazała, że stosowanie śródziemnomorskiego sposobu żywienia pozwala na zmniejszenie obwodu talii oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowa suplementacja diety śródziemnomorskiej środkami spożywczymi obfitującymi w fitosterole, jak na przykład ekstrakt z chmielu i akacji, przyczynia się do obniżenia poziomu homocysteiny, zapobiegając rozwojowi zmian miażdżycowych [17].

Śródziemnomorski model żywienia polega na zwiększeniu ilości spożywanych warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych, orzechów, roślin strączkowych oraz oliwy z oliwek. Dozwolone są niewielkie ilości drobiu, czerwonego mięsa, ryb oraz czerwonego wina. Dieta śródziemnomorska obfituje w jednonienasycone kwasy tłuszczowe i błonnik, a zalecane produkty spożywcze charakteryzują się niskim indeksem glikemicznym. Stosowanie śródziemnomorskiego modelu żywienia jest korzystnym rozwiązaniem dla pacjentów z NAFLD ze względu na wysoki udział w diecie produktów bogatobłonnikowych i białka pochodzenia roślinnego oraz niskie spożycie węglowodanów prostych o wysokim indeksie glikemicznym [4].

Tabela 7. Dieta śródziemnomorska – zawartość składników odżywczych [4]
Table 7. Mediterranean Diet – nutrient content [4]

DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	55
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	30
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 10
Zawartość MUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość PUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	5
Cholesterol [mg/dzień]	200

MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe
PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe
SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 8. Wpływ diety śródziemnomorskiej na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
 Table 8. The influence of Mediterranean Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑	↓

CRP – białko C reaktywne
 HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości
 LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości
 TG – trójglicerydy

Dieta Ornisha

Dieta Ornisha jest stosowana w celu prewencji oraz leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Program żywieniowy wg Ornisha polega na radykalnej zmianie stylu życia. Plan obejmuje zwiększenie aktywności fizycznej, korzystanie z technik relaksacyjnych oraz stosowanie niskotłuszczowej, bogatobłonnikowej diety wegetariańskiej. Zalecenia żywieniowe obejmują nielimitowaną ilość spożywanych warzyw, owoców, zbóż i fasoli. Szczególnie zalecane są produkty obfitujące w bioflawonoidy, izoflawony, genisteinę oraz sulforafan. Przykładem są czarne borówki, zawierające antocyjany o korzystnym wpływie na procesy myślowe, pomidory, obfitujące w likopen oraz imbir zawierający związek o nazwie gingerol, który wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi [18]. Dozwolone są ograniczone ilości beztłuszczowych produktów mlecznych oraz niskotłuszczowe produkty otrzymywane przemysłowo, takie jak ubogotłuszczowe napoje na bazie jogurtu. Należy wyeliminować mięso, ryby, orzechy, awokado, oliwę, cukier oraz alkohol.

Dieta Ornisha nie jest optymalnym postępowaniem żywieniowym dla pacjentów z NAFLD. Zalecenia żywieniowe obejmują wyeliminowanie olejów oraz ryb będących źródłem wielonienasyconych oraz jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które wpływają korzystnie na przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

Kwasy tłuszczowe omega-3 oraz MUFAs przyczyniają się do obniżenia poziomu insulinooporności, poprawy profilu lipidowego oraz zmniejszenia procesu zapalnego [19]. Ponadto, produkty otrzymywane na skalę przemysłową, dozwolone w diecie Ornisha zawierają znaczne ilości cukrów prostych, których nadmierne spożycie powoduje wzrost magazynowania trójglicerydów w wątrobie u pacjentów z NAFLD.

Zawartość węglowodanów na poziomie 70–75% całodziennego zapotrzebowania energetycznego zwiększa ryzyko insulinooporności i progresji prostego stłuszczenia wątroby w kierunku NASH [11]. Dieta wysokowęglowodanowa oraz niskotłuszczowa może przyczynić się do obniżenia poziomu cholesterolu LDL oraz ciśnienia tętniczego krwi, ale istnieje również ryzyko niekorzystnego oddziaływania na poziom cholesterolu frakcji HDL oraz wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy krwi [20].

Tabela 9. Dieta Ornisha – zawartość składników odżywczych [4]
 Table 9. Ornish Diet – nutrient content [4]

DIETA ORNISHA	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	70–75
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	10
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15–20
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 1
Cholesterol [mg/dzień]	5

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 10. Wpływ diety Ornisha na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 10. The influence of Ornish Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	↑	↓	↓	↑	↓	↓

CRP – białko C reaktywne
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości
TG – trójglicerydy

Dieta Atkinsa

Dieta Atkinsa jest modelem żywieniowym, w którym spożycie tłuszczu i białka kształtuje się na wysokim poziomie, natomiast udział węglowodanów w diecie jest znikomy (20 g/dobę). W diecie dominuje spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu. Sposób żywienia wg Atkinsa eliminuje warzywa liściaste oraz oleje roślinne. Znacznemu ograniczeniu podlegają również pełnoziarniste produkty zbożowe oraz owoce [21].

Długoterminowe stosowanie diety Atkinsa potęguje ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, zwiększa poziom cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w surowicy krwi oraz wykazuje niekorzystny wpływ na funkcjonowanie nerek [22, 23, 24]. Stosowanie niskowęglowodanowej diety z wysoką zawartością tłuszczu oraz białka pochodzenia zwierzęcego zwiększa również ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych [23]. Dieta Atkinsa

prowadzi do nagłej utraty masy ciała oraz wprowadza organizm w stan ketozy, co pogarsza przebieg niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [4].

W badaniu przeprowadzonym na 307 osobach otyłych wykazano, że nie ma istotnych różnic statystycznie w poziomie redukcji masy ciała u pacjentów stosujących dietę niskowęglowodanową (20 g/dobę) z nielimitowaną ilością tłuszczu i białka oraz niskotłuszczową (tłuszcz < 30% całkowitego zapotrzebowania energetycznego) ze spożyciem węglowodanów na poziomie 55% całkowitego zapotrzebowania energetycznego przez okres dwóch lat.

Ponadto w grupie osób stosujących dietę niskotłuszczową zaobserwowano korzystny wpływ na stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi, w odróżnieniu do grupy stosującej dietę niskowęglowodanową [25]. Model żywienia wg Atkinsa nie jest również zalecany dla pacjentów z współistniejącą hiperurykemią ze względu na zbyt wysoką zawartość białka.

Tabela 11. Dieta Atkinsa – zawartość składników odżywczych [4]
Table 11. Atkins Diet – nutrient content [4]

DIETA ATKINS' A	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 20
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	55–65
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	25–30
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	20
Zawartość MUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	10
Cholesterol [mg/dzień]	300–600
Błonnik [g/dzień]	5

MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe; SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 12. Wpływ diety Atkinsa na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 12. The influence of Atkins Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	↑	↓	-	↑	↓	↑	↑

CRP – białko C reaktywne; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; TG – trójglicerydy

Dieta Zone

Celem diety Zone jest poprawa gospodarki węglowodanowej organizmu. Zaleca się spożywanie częstszych, ale mniejszych objętościowo posiłków. Ilość węglowodanów w diecie kształtuje się na poziomie 40% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Tłuszcz powinien stanowić 20–30% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, natomiast białko 40%. Konieczna jest także suplementacja diety olejem rybnym w ilości 4 g/dzień. Dieta Zone pozwala na redukcję masy ciała, wzrost insulinowrażliwości oraz zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Stosowanie diety Zone przez okres 12 miesięcy pozwala na poprawę profilu lipidowego poprzez wzrost cholesterolu frakcji HDL oraz obniżenie lipoprotein LDL i stężenia trójglicerydów w surowicy krwi [26].

Zwiększona podaż jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, spożycie oleju rybiego oraz konsumpcja bogatobłonnikowych produktów o niskim indeksie glikemicznym stanowią istotne elementy postępowania dietetycznego u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Dieta Zone jest niewskazana dla pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami nerek, ze względu na wysoki udział

białka w diecie (40% całkowitego zapotrzebowania energetycznego) [4].

Dieta South Beach

Głównym założeniem diety South Beach jest dobór produktów charakteryzujących się niskim indeksem glikemicznym oraz wysoką zawartością MUFAs. Dieta składa się z trzech faz. W pierwszej fazie należy wyeliminować owoce, ziemniaki, ryż, chleb, makaron, cukier, ciasta oraz alkohol. Produktami dozwolonymi są: mięso, drób, ryby, jaja, skorupiaki, warzywa, ser oraz orzechy. W drugiej fazie jadłospis wzbogaca się w węglowodany bogatobłonnikowe charakteryzujące się niskim indeksem glikemicznym. Dodatkowo, dietę suplementuje się włóknem pokarmowym w postaci łusek nasion babki płesznik (Psylli Semen) w celu osiągnięcia uczucia sytości. W trzeciej fazie zawartość tłuszczu w diecie zwiększa się do poziomu 40–60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego.

Wybrane elementy diety South Beach, takie jak: niski indeks glikemiczny spożywanych produktów, wysoka zawartość błonnika oraz jednonienasyconych kwasów tłuszczowych są wskazane dla pacjentów z NAFLD. Acz-

Tabela 13. Dieta Zone – zawartość składników odżywczych [4]
Table 13. Zone Diet – nutrient content [4]

DIETA ZONE	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	40
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	20–30
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	40
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	12
Zawartość MUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	10
Zawartość PUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	5
Cholesterol [mg/dzień]	200–300
Błonnik [g/dzień]	15

MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe

PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 14. Wpływ diety Zone na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 14. The influence of Zone Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	↑	-	-	↓	-	↓

CRP – białko C reaktywne

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości

TG – trójglicerydy

kolwiek długotrwałe stosowanie diety South Beach może prowadzić do powstania niedoborów witamin B1, D oraz E, a także deficytu składników mineralnych (miedź, potas oraz cynk) [27]. Szybka utrata masy ciała, która często występuje w pierwszej fazie stosowania diety oraz wysoka zawartość tłuszczu w trzeciej fazie są czynnikami dyskwalifikującymi dietę South Beach dla pacjentów z NAFLD [4]. Ponadto udział białka w diecie na poziomie 33% całkowitego zapotrzebowania energetycznego jest niewskazany dla pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek.

spożywcym o niskiej wartości odżywczej przypisano większą ilość „punktów”, w związku z czym mogą być konsumowane w mniejszych ilościach.

W drugiej opcji zamiast koncentrowania się na „liczeniu punktów”, osoba stosująca dietę skupia się na konsumpcji żywności charakteryzującej się wysoką wartością żywieniową, z wykluczeniem produktów o niskiej gęstości odżywczej. W badaniu z udziałem 29.000 osób z nadwagą oraz otyłością wykazano redukcję masy ciała na poziomie 2,8 kg w ciągu 12 tygodni stosowania diety

Tabela 15. Dieta South Beach – zawartość składników odżywczych [4]
Table 15. South Beach Diet – nutrient content [4]

DIETA SOUTH BEACH	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	10–28
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	39–62
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	28–33
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	12
Zawartość MUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	10
Zawartość PUFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	5
Cholesterol [mg/dzień]	200–300
Błonnik [g/dzień]	15

MUFA – jednonienasycone kwasy tłuszczowe
PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe
SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 16. Wpływ diety South Beach na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 16. The influence of South Beach Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	-	-	↓	↓	-	↓

CRP – białko C reaktywne
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości
TG – trójglicerydy

Dieta wg Weight Watchers

Dieta wg Weight Watchers oferuje dwie strategie postępowania, które mają na celu ograniczenie ilości przyjmowanych kalorii w połączeniu z intensywnym uczestnictwem w grupach wsparcia. Pierwsza strategia polega na konsumpcji pożywienia w ciągu dnia z zamiarem nieprzekroczenia ilości dozwolonych „punktów”. Artykuły spożywcze o wysokiej wartości odżywczej, w postaci warzyw oraz owoców są warte mniej „punktów”, z kolei produktom

wg Weight Watchers [28]. Spośród badanych 33% osiągnęło redukcję masy ciała sięgającą $\geq 5\%$ rzeczywistej masy ciała.

Zaletą diety wg Weight Watchers jest poczucie wsparcia psychologicznego, które uczestnicy otrzymują podczas regularnych spotkań. W długoterminowych badaniach wykazano jednak, że stopień przestrzegania zaleceń żywieniowych w diecie wg Weight Watchers jest niski [4]. Ponadto, wysoka podaż węglowodanów jest nieodpowiednia dla pacjentów z NAFLD ze względu na ryzyko rozwoju insulinooporności i nasilenia cech stłuszczenia wątroby.

Tabela 17. Dieta wg Weight Watchers – zawartość składników odżywczych [4].
Table 17. Weight Watchers Diet – nutrient content [4]

DIETA wg WEIGHT WATCHERS	
Zawartość węglowodanów [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	55–65
Zawartość tłuszczu [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	20–30
Zawartość białka [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	15
Zawartość SFA [% całkowitego zapotrzebowania energetycznego]	< 10
Cholesterol [mg/dzień]	< 300
Błonnik [g/dzień]	20–30

SFA – nasycone kwasy tłuszczowe

Tabela 18. Wpływ diety wg Weight Watchers na wybrane istotne wskaźniki u pacjentów z NAFLD [4]
Table 18. The influence of Weight Watchers Diet on certain ratings essential for patients with NAFLD [4]

Masa ciała	Obwód w talii	Stłuszczenie	Wrażliwość na insulinę	Zapalenie (stężenie CRP)	Cholesterol całkowity	TG	HDL	LDL
↓	↓	-	↑	↓	↓	↓	↑	↓

CRP – białko C reaktywne

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości

TG – trójglicerydy

Podsumowanie

Analizując wpływ stosowania różnych diet na wybrane wskaźniki u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby, można zauważyć, że najbardziej optymalnym modelem żywieniowym jest dieta śródziemnomorska. Śródziemnomorski model żywienia, przyjęty przez pacjentów z NAFLD, pozwala na zmniejszenie cech stłuszczenia wątroby. Poprawie ulegają parametry profilu lipidowego, poprzez wzrost cholesterolu frakcji HDL oraz spadek stężenia lipoprotein LDL. Dieta śródziemnomorska przyczynia się również do zmniejszenia procesu zapalnego, a także jest skuteczna w leczeniu poszczególnych elementów patogenetycznych zespołu metabolicznego, będącego niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby.

Diety zgodne z zaleceniami Amerykańskiego Departamentu Rolnictwa, Amerykańskiego Stowarzyszenia Dietetycznego oraz Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz dieta Ornisha nie są optymalnym rozwiązaniem w leczeniu żywieniowym pacjentów z NAFLD. Powyższe diety charakteryzują się wysoką zawartością węglowodanów w całodziennej racji pokarmowej, co może nasilać proces lipogenezy oraz stymulować syntezę trójglicerydów, prowadząc do nadmiernej kumulacji związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów [2, 11].

Diety Atkinsa, Zone oraz South Beach charakteryzują się wysoką zawartością białka, co może być szkodliwe dla pacjentów ze współistniejącą hiperurykemią i/lub chorobami nerek [4]. Wysoka zawartość tłuszczu w diecie, zwłaszcza pochodzenia zwierzęcego powoduje wzrost stresu oksydacyjnego w mitochondrium endoplazmatycznym oraz przyczynia się do uszkodzenia komórek wątrobowych. Dieta bogatotłuszczowa (dieta Atkinsa) nasila insulinoporność i potęguje ryzyko rozwoju zaburzeń lipidowych. Ponadto diety Atkinsa oraz South Beach prowadzą do nagłej utraty masy ciała, która nie jest zalecana dla pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby z uwagi na możliwość nasilenia cech stłuszczenia komórek wątrobowych oraz pogorszenia przebiegu choroby [29, 30].

Piśmiennictwo

1. Byrne C., Olufadi R.: Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.*, 2009, 116, 539-564.
2. Nseir W., Nassar F.: Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 21, 2579-2588.
3. Le K.A., Bortolotti M.: Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 477-482.
4. Zivkovic A.M., German J.B.: Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86, 285-300.

5. Solga S., Alkhouraishe A.R.: Dietary composition and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2004, 49, 1578-1583.
6. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services; Dietary guidelines for Americans; 2010.
7. Position of the American Dietetic Association: Weight management. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2002, 102, 8, 1145-1155.
8. Position of the American Dietetic Association: Weight management. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2009, 109, 2, 330-346.
9. Baba et al.: Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 21, 191-198.
10. Lichtenstein A.H., Appel L.J.: Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 2006, 114, 82-66.
11. York L. W., Puthalappattu S.: Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009, 29, 365-379.
12. Bellentani S., Grave R.D.: Behavior therapy for non-alcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*, 2008, 47, 2, 746-754.
13. Adams L.A., Angulo P.: Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad. Med. J.*, 2006, 82, 315-322.
14. Bullo M., Lamuela-Raventos R.: Mediterranean diet and oxidation: Nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011.
15. Kastorini C.M., Miljonis H.M.: The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57, 11, 1299-1313.
16. Miller M., Stone N.J.: Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123, 2292-2333.
17. Jones J. L., Fernandez M. L.: A Mediterranean-style low-glycemic-load diet improves variables of metabolic syndrome in women, and addition of a phytochemical-rich medical food enhances benefits on lipoprotein metabolism. *J. Clin. Lipid.*, 2011, 5, 3, 188-196.
18. Ornish D.: Mostly plants. *Am. J. Cardiol.*, 2009, 104, 7, 957-958.
19. Assy N., Nassar F.: Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 15, 1809-1815.
20. De Souza R.J., Swain J.F.: Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88, 1, 1-11.
21. Halton T.L., Liu S.: Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 339-346.
22. Miller M., Beach W.: Comparative effects of three popular diets on lipids, endothelial function and C-reactive protein during weight maintenance. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2009, 109, 4, 713-717.
23. Gimenez-Perez G.: Diets for maintenance of weight loss. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 8, 780-781.
24. Abete I., Astrup A.: Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr. Rev.*, 2010, 68, 4, 214-231.
25. Foster G.D., Wyatt H.R.: Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 153, 3, 147-157.
26. Walker C., Reamy B. V.: Diets for cardiovascular disease prevention: what is the evidence? *Am. Fam. Physician.*, 2009, 79, 7, 571-578.
27. Calton J.B.: Prevalence of micronutrient deficiency in popular diet plans. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 2010, 7, 24, 1-9.
28. Ahern A.L., Olson a. D.: Weight watchers on prescription: An observational study of weight change among adults referred to Weight Watchers by the NHS. *BMC Public Health*, 2011, 11, 1.
29. Dudzik D., Knaś M.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH) – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Med. Sci. Hepatol.*, 2008, 8, 48-58.
30. Raszeja-Wyszomirska J., Ławniczak M.: Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby – nowe spojrzenie. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, 24, 144, 568-571.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Hanna Stankowiak-Kulpa
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel./fax: 061 8691314

ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIACH KLINICZNYCH I PLANOWANYM LECZENIU – ASPEKTY ETYCZNO-PRAWNE

INFORMED CONSENT TO PARTICIPATE IN CLINICAL TRIALS AND THE PLANNED TREATMENT – ETHICAL AND LEGAL ASPECTS

¹Katedra Nauk Społecznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Michał Musielak
²Klinika Ortodoncji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Teresa Matthews

Streszczenie

Wstęp. W dzisiejszych czasach, w dobie intensywnego rozwoju cywilizacji, lekarze stają w obliczu różnych dylematów natury etycznej. Obowiązkiem lekarza jest pomoc pacjentowi – drugiemu człowiekowi oraz przestrzeganie jego praw. Lekarz medycyny, w tym lekarz dentysta powinien poinformować pacjenta o wszystkich możliwościach leczenia, o korzyściach i skutkach ubocznych każdego z nich. To pacjent powinien świadomy podejmować decyzję o swoim leczeniu, bo ma do tego prawo.

Cel. Celem pracy było wykazanie konieczności pobierania od pacjenta świadomej zgody na planowane leczenie oraz badania kliniczne.

Material i metody. Na podstawie piśmiennictwa, doświadczeń w pracy z pacjentem i zajęć ze studentami.

Wnioski. Świadoma zgoda pacjenta jest koniecznym warunkiem w celu podjęcia leczenia ze względów etyczno-moralnych i prawnych. Każda terapia jest związana z pewnym poziomem ryzyka, jeżeli skutki uboczne mogą wystąpić istotne jest, żeby lekarz zdawał sobie z tego sprawę i przygotował na to pacjenta. Medyk nie ma prawa decydować za swojego pacjenta. Powinien mu umożliwić, poprzez dokładne i zrozumiałe omówienie możliwości leczenia, świadome podjęcie decyzji.

SŁOWA KLUCZOWE: świadoma zgoda, eksperyment medyczny, prawa pacjenta, kodeks deontologiczny.

Summary

Introduction. Nowadays, in the era of intensive development of civilization, doctors are faced with various ethical dilemmas. The duty doctor is to help the patient – other human beings and respect their rights. The medical doctor including the dentist should advise patients about all treatment options, the benefits and side effects of each. Patient should be aware of to make a decision about their care, because he/she has the right to do so.

Aim. The aim of this study was to demonstrate the need to collect from the patients informed consent to the planned treatment and clinical research.

Materials and methods. Based on literature, experience in working with patients and teaching students.

Conclusion. Informed consent is a prerequisite for medical treatment on ethic-moral and legal grounds. Each therapy is associated with a risk level, if the side effects may occur, it is important that the physician is aware of this matter and prepares patient for this. The doctor has no right to decide for the patient. He should be allowed, by precise and comprehensible discussion of treatment options, to make an informed decision.

KEY WORDS: informed consent, medical experiment, patient rights, Deontological Code.

W leczeniu medycznym, tak samo jak w leczeniu stomatologicznym, bardzo istotnym elementem jest uzyskanie od pacjenta akceptacji na proponowany przez lekarza plan leczenia. Udzielenie świadomej i dobrowolnej zgody jest konieczne, czasami jednak zdarza się tak, że ten element jest pomijany, co wiąże się z ograniczeniem autonomii chorego człowieka. W połowie lat 50-tych pojawił się wyrażenie „świadomej zgody” (ang. informed consent), którą pacjent musi wyrazić na jakiegokolwiek działania medyczne proponowane przez lekarza. Jednym z najstarszych dokumentów dotyczących dopuszczalności leczenia i przeprowadzania eksperymentów medycznych jest, tzw. Kodeks Norymberski (1947 rok), który zawierał 10 zasad dopuszczalności wykonywania eksperymentów na ludziach. W ko-

deksie podkreślano między innymi bezwarunkową konieczność zgody, dobrowolnie, swobodnie wyrażonej, niewymuszonej i w pełni świadomie udzielonej przez osobę poddającą się badaniom i doświadczeniom, a gwarancją cofnięcia zgody w każdym czasie. Termin ten jest ochroną autonomii pacjenta, który ma prawo do świadomego decydowania i współuczestniczenia w procesie terapeutycznym. W każdym badaniu naukowym nadrzędnym warunkiem powinno być dobro człowieka chorego. Niestety zawarte w tym Kodeksie normy okazały się niewystarczające i zrodziła się potrzeba ich modyfikacji [1, 2]. Wszecznym i powszechnie obowiązującym dokumentem jest deklaracja helsińska (1964 rok), w której także podkreślono świadomą i dobrowolną zgodę wyrażoną przez pacjenta pełnoletniego

i zdolnego psychicznie do podjęcia decyzji na udział w eksperymencie medycznym. Warunek ten jednak może zostać spełniony dopiero po przekazaniu pacjentowi pełnej i zrozumiałej informacji dotyczącej metody, zakresu, celów, osiągniętych korzyści i ewentualnego ryzyka. Ważną informacją dla poddanego badaniom jest fakt, że w każdej fazie trwania badania może swoją zgodę wycofać bez jakichkolwiek konsekwencji. W niniejszej deklaracji dokonano rozdziału między eksperymentem klinicznym (diagnostycznym lub terapeutycznym) prowadzonym w celu uzyskania bezpośrednich korzyści przez badanego, a eksperymentem naukowo-badawczym (nielecnicznym), którego celem jest poszerzenie wiedzy medycznej. Rozpoczęcie przez badacza realizacji doświadczenia biomedycznego poprzedzone jest przedłożeniem projektu badawczego specjalnemu komitetowi (komisji bioetycznej) i dopiero po uzyskaniu aprobaty może rozpocząć jego realizację [1, 3, 4]. W naszym kraju wymóg ten został także określony w zasadach etycznych i prawnych. Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej (art. 19, ust. 1, pkt 3), według której pacjent ma prawo do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub ich odmowy, po uzyskaniu odpowiedniej informacji od lekarza [5]. Natomiast ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty (art. 31, ust. 1) mówi, iż „lekarz ma obowiązek udzielać pacjentowi lub jego ustawowemu przedstawicielowi przystępnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania, bądź zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu”. Ust. 5 „obowiązek lekarza określony w ust. 1 dotyczy także pacjentów, którzy ukończyli lat 16” [6]. Informacja musi zawierać wszystkie elementy, które mogą wpływać na obiektywność podejmowanej decyzji. Dzięki pełnej informacji, którą lekarz przekazuje pacjentowi w sposób jasny i zrozumiały jest on zdolny do wyrażenia zgody, świadomej zgody. Ale w momencie, kiedy terapia wiąże się z zabiegiem operacyjnym albo z metodą leczenia czy diagnostyki stwarzającej podwyższone ryzyko dla badanego zgoda powinna być wyrażona na piśmie. Często o tym fakcie także się zapomina, ale nie uzyskanie jej na piśmie nie jest traktowane jako błąd, ale w razie jakichkolwiek ewentualnych roszczeń pacjenta jest to element obronny.

Prawo do samostanowienia w zakresie leczenia jest chronione w licznych przepisach prawnych, jeżeli ktoś poddaje pacjenta procedurom medycznym bez uzyskania od niego zgody lub z przekroczeniem wcześniej ustalonego planu leczenia, może być pociągnięty do odpowiedzialności np. Kodeks Karny w art. 192 mówi, iż „Kto wykonuje zabieg leczniczy bez zgody pacjenta, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2” [7]. Dlatego postawy etyczne i zawodowe przyszłego personelu medycznego kształtowane są już od początku studiów, gdzie na zajęciach z etyki, bioetyki, psychologii i na każdych zajęciach klinicznych studenci, przyszli lekarze nauczani są odpowiedniej postawy i sposobu rozmowy z pacjentem [8]. Każde zajęcia dydaktyczne z udziałem pacjenta, na których jest

on badany, leczony lub prezentowany na wykładzie powinny odbywać się za jego zgodą. Według możliwości należy zachować jego anonimowość [9].

Przykładem na konieczność zgody pacjenta, a w tym przypadku opiekuna były wizyty studentów stomatologii w przedszkolu przeprowadzane w ramach zajęć z ortodontacji na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Dzieci badane były pod kątem stomatologicznym, ortodontycznym i logopedycznym. Wszystkie badania odbywały się pod nadzorem asystentów. Studenci uczyli się pracy z dziećmi. Aby uczestniczyć w takich zajęciach każdy student i asystent musiał wcześniej przedłożyć w przedszkolu zaświadczenia o przebyciu odpowiednich badań sanitarno-epidemiologicznych. Oczywiście, aby dziecko mogło być zbadane każdy rodzic musiał wyrazić zgodę, wszyscy rodzice zostali poinformowani o formie i zakresie wizyt, większość taką zgodę wyraziła.

Podobne badania zostały wykonane w województwie zachodniopomorskim na dzieciach niesłyszących i słabosłyszących w specjalnych placówkach szkolno-wychowawczych przez pracowników Zakładu Stomatologii Dziecięcej i Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Na badania te uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej oraz pisemną zgodę rodziców i opiekunów, po pisemnej informacji o celu i sposobie przeprowadzania badań [10].

Kto jest uprawniony do wyrażania świadomej zgody? Zgodę wyraża sam pacjent, czyli osoba pełnoletnia i całkowicie autonomiczna – jest to tzw. „zgoda własna”. Natomiast w sytuacji, kiedy pacjent samodzielnie nie może podejmować decyzji, zgoda jest wyrażana przez inną osobę tzw. pełnomocnika, przedstawiciela ustawowego, rodzica albo opiekuna prawnego i wtedy mówimy o „zgodzie zastępczej”. Osoba niezdolna do podjęcia samodzielnej decyzji to taka, która jest np. ubezwłasnowolniona, w stanie ograniczającym jej zdolność do decydowania (np. pod wpływem substancji odurzających, w depresji lub nieprzytomna) czy małoletnia do 16. roku życia. Może się zdarzyć tak, że oprócz zgody pełnomocnika lekarz będzie także potrzebował zgody osoby małoletniej albo ubezwłasnowolnionej i będziemy mieli wtedy do czynienia ze „zgodą równoległą”. Warunkiem w takiej sytuacji jest świadomość tej osoby, musi ona działać ze świadomością, czyli musi rozumieć przekazywane jej przez lekarza informacje i być zdolna wypowiedzieć się na temat proponowanych działań medycznych, wyrazić swoją zgodę albo sprzeciw. Lekarz musi uzyskać świadomą akceptację albo też odmowę od pełnomocnika i danego pacjenta. Zgoda udzielona lekarzowi/badaczowi na eksperyment medyczny powinna być wyrażona na piśmie, jeżeli z jakichś powodów jest to niemożliwe to może być udzielona ustnie w obecności dwóch świadków z adnotacją dokonaną w dokumentacji medycznej [1, 3, 4].

Planując wykonanie eksperymentu medycznego pracownicy Zakładu Periodontologii i Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej AM we Wrocławiu również po-

prosil o zgodę pacjentów. Celem ich badań było określenie potencjału antyoksydacyjnego niestymulowanej śliny mieszanej u pacjentów z zapaleniem przyzębia oraz rakiem płaskonabłonkowym dna jamy ustnej. W badaniach uczestniczyło 47 pacjentów, były to osoby, które wyraziły świadomą zgodę, zostały zapoznane z zakresem i sposobem przeprowadzenia badań oraz podpisały dokumentację zatwierdzoną przez Komisję Bioetyczną Akademii Medycznej we Wrocławiu [11]. Naukowcy z tej Akademii zajmowali się również badaniami oceniającymi stężenia tlenu azotu w ślinie. Jak każdy eksperyment naukowy, tak i ten musiał mieć akceptację Komisji Bioetycznej. Zgoda pacjentów również była konieczna, każdy z nich podpisał formularz po zapoznaniu się ze sposobem przeprowadzania badań [12].

Innym przykładem prowadzenia eksperymentów, które wcześniej wymagały pisemnej, świadomej zgody pacjenta była próba niemieckich naukowców z Dreżna. Przeprowadzili oni badania oceniające skuteczność 0,1% płukanki dwuglukonianu chlorheksydyny, przestrzegając zasad etycznych deklaracji z Helsinek, ustaw Republiki Federalnej Niemiec oraz zasad komitetu etycznego wydziału medycyny Uniwersytetu w Dreżnie. Pacjent brał udział w badaniu po uzyskaniu pełnych informacji i świadomym wyrażeniu zgody oraz uznaniu go przez lekarzy za zdolnego do współpracy [13].

Bardzo często zastosowanie nowych metod leczenia niesie ze sobą wiele pytań i wątpliwości. Czy wprowadzona metoda, początkowo o wiele droższa, przyniesie lepszy efekt leczenia? Wielu lekarzy, lekarzy stomatologów, ortodontów ma obawy przed wprowadzaniem innowacyjnych metod leczenia. Nowe nie zawsze znaczy lepsze, ale lekarz powinien cały czas poszerzać swoją wiedzę i rozwijać umiejętności. Z tego typu problemem borykali się na przykład ortodonta wprowadzający po raz pierwszy w swoich gabinetach implanty ortodontyczne. Dzięki zastosowaniu miniimplantów w ortodontacji pojawiły się nowe możliwości, wiele wad dotąd leczonych długo i z niezadowalającymi wynikami, obecnie leczy się z powodzeniem. Przez stosowanie takiej metody lekarz ortodonta uzyskuje lepsze wyniki, gdyż ma możliwość pełnej kontroli tego, co się dzieje w jamie ustnej i może przewidzieć efekt terapii [14].

W ortodontacji jednym z trudniejszych do leczenia przypadków może być sprowadzenie zęba zatrzymanego. W takich przypadkach wymagana jest współpraca ortodonta i chirurga stomatologicznego. Przykład takiego zintegrowanego postępowania ortodontyczno-chirurgicznego opracowali lekarze z Kliniki Ortodontji, Pracowni Radiologii Stomatologicznej oraz Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Zadaniem lekarzy było przeprowadzenie leczenia ortodontyczno-chirurgicznego zatrzymanego siekacza przyśrodkowego w szczęcie z dilaceracją. Jest to deformacja polegająca na zagięciu korzenia w stosunku do korony, co w rezultacie powoduje jego zatrzymanie. Leczenie takich zębów jest niepewne, dlatego często się je usuwa. Postępowanie ortodontyczne jest trudne i zwią-

zane z ryzykiem powikłań, dlatego ten przypadek jest kolejnym potwierdzającym fakt, iż zgoda pacjenta na leczenie jest niezbędna. To pacjent świadomy ryzyka, jakie jest związane z tą metodą musi podjąć decyzję [15]. Podobnie jest w przypadku zatrzymanych kłów, gdzie istotnym czynnikiem wpływającym na powodzenie i czas leczenia jest wiek pacjenta. Obserwacje pod tym kątem prowadzili pracownicy z Zakładu Ortodontji i Zakładu Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku. Im dziecko jest młodsze, tym krótszy czas i mniej skomplikowane metody leczenia. Pacjenci starsi mają o wiele mniejsze szanse na właściwe sprowadzenie kłów do łuku, niemożliwe bez ingerencji chirurgicznej. O tym fakcie pacjent powinien być poinformowany przed rozpoczęciem leczenia [16].

Pracownicy Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Katedry Stomatologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi postanowili porównać skuteczność laserowej i klasycznej metody plastyki wędzidełka wargi górnej, dolnej i języka. W zależności od umiejscowienia wędzidełka i wieku pacjenta może to być problem ortodontyczny, logopedyczny lub protetyczny. Leczenie laserem jest od dawna stosowane, a jednak wciąż budzi emocje i wątpliwości ze strony pacjentów. Pacjenci zostali poinformowani o zaletach i wadach obydwu metod i wyrazili zgodę na leczenie. Chorem przedstawiono plan leczenia oraz wytłumaczono możliwości wykonania zabiegu metodą klasyczną i techniką laserową. Wszyscy dorośli pacjenci wyrazili pisemną zgodę na leczenie laserem, a w przypadku dzieci zgodę wyrażali rodzice lub opiekunowie. Badacze postępowali zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej. Zasady te zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [17].

Leczenie ortodontyczne aparatami stałymi cienkołukowymi to stałe oddziaływanie na zęby małymi siłami, w czym przewyższają one aparaty ruchome. Leczenie takie trwa dłuższy okres i może wywoływać zmiany w miazdze. Nie są to jedyne zmiany, jakie zachodzą w strukturze zębów, pacjent decydując się na takie leczenie ortodontyczne powinien być ich świadomy. Przed rozpoczęciem badania wyjaśniono ochotnikom cel i sposób pomiarów perfuzji krwi w miazdze oraz uzyskano świadomą zgodę, projekt badawczy uzyskał także akceptację Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu [18].

Lekarz powinien umieć rozmawiać z pacjentem, tłumaczyć tok postępowania terapeutycznego w jasny i zrozumiały dla każdego sposób. Jakość komunikacji pomiędzy lekarzem a chorem ma ogromny wpływ na świadomość pacjenta i na satysfakcję z przeprowadzonego leczenia. Medyk powinien wykazać się zrozumieniem dla potrzeb pacjenta. Komunikacja w relacjach pacjent-lekarz jest bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na zadowolenie chorego z wykonanej przez lekarza pracy [19].

W różnych dziedzinach medycyny spotykamy się ze świadomą zgodą pacjenta na leczenie. Każdy eksperyment

medyczny musi mieć zgodę komisji etycznej, a każdy pacjent powinien świadomie wyrazić zgodę na badanie i ewentualne leczenie. Tak też było w przypadku badań przeprowadzonych w Niepublicznym Zakładzie Opieki Alergologicznej i Laryngologicznej w Woli, gdzie wykonano pełne badania laryngologiczne i alergologiczne (endoskopową ocenę polipów, TK zatok, badanie alergologiczne z testami „prick”, spirometrią oraz cytologię złuszczeniową błony śluzowej nosa). Zwracano uwagę na stosowanie przez chorych w dotychczasowym ewentualnym leczeniu glikokortykosteroidów donosowych celem określenia ich wpływu na nawrotowość polipów nosa. Pacjenci wypełnili specjalnie opracowaną kartę badania i wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w projekcie [20].

Waga świadomej zgody uwidacznia się również w momencie postawienia przed pacjentem pytania, czy zgadza się on na zabieg w znieczuleniu ogólnym. Na takie pytanie musiał odpowiedzieć w formie pisemnej każdy pacjent decydujący się na udział w eksperymencie prowadzonym przez lekarzy anesteziologów i chirurgów szczękowo-twarzowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Celem przeprowadzanych zabiegów było porównanie czynności psychomotorycznych pacjentów po znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym lub wziewnym do usunięcia trzecich zębów trzonowych. Lekarze stwierdzili, że obydwie metody są bezpieczne po zastosowaniu się do obowiązujących zasad postępowania [21].

Problem moralnego i etycznego zachowania lekarza w stosunku do pacjenta znany jest od wieków. Niewątpliwie świadoma zgoda pacjenta na leczenie, zwłaszcza eksperymentalne jest konieczna, jest to poszanowanie autonomii badanego. Pacjent ma prawo do samodzielnego, świadomego decydowania o swoim losie, a lekarz ma prawny i moralny obowiązek mu to umożliwić. Na straży interesów i dobra pacjenta stoi także Komisja Bioetyczna, która ma obowiązek opiniowania każdego przedkładanego projektu badawczego.

Piśmiennictwo

1. Brzeziński T.: Etyka lekarska. PZWL, Warszawa 2001, 100-113, 230-235.
2. Beauchamp T., Childress J.: Zasady etyki medycznej. Książka i Wiedza, Warszawa 1996, 131-194.
3. Czarkowski M., Różyńska J.: Świadoma zgoda na udział w eksperymencie medycznym. NIL, Warszawa 2008, 13-57.
4. Muszala A.: Encyklopedia bioetyki. Powlen, Radom 2009, 181-187, 683-687.
5. Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2007 r., Nr 14, poz. 89).
6. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 (Dz. U. 2005 r., Nr 226, poz. 1943 z późn. zm.).
7. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997r. Kodeks Karny (Dz. U. 1997 r., Nr 88, poz. 553 ze zm.).
8. Matthews-Kozanecka M., Fryś A., Rzymska I.: Rola nauczania etyki w kształtowaniu postaw zawodowych przyszłych lekarzy dentystrów – badania ankietowe. *Dent. Forum*, 2010, 1, 41-43.

9. Fiszer U.: Często spotykane dylematy etyczno-prawne w praktyce neurologa. *Pol. Przegląd Neurol.*, 2010, tom 6, supl. A.
10. Wieczkowska I., Lisiecka K.: Stan narządu żucia dzieci niesłyszących i słabosłyszących w województwie zachodniopomorskim. *Dent. Med. Probl.*, 2009, 2, 177-184.
11. Konopka T., Gmyrek-Marciniak A., Kozłowski Z. i wsp.: Potencjał antyoksydacyjny śliny u pacjentów z zapaleniem przyzębia i rakiem płaskonabłonkowym dna jamy ustnej. *Dent. Med. Probl.*, 2006, 43, 354-362.
12. Kozłowski Z., Konopka T., Karolewska E. i wsp.: Ocena stężenia tlenków azotu w ślinie pacjentów chorych na raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej i przewlekłe zapalenie przyzębia. *Dent. Med. Probl.*, 2009, 1, 55-62.
13. Richter R., Bruhn G., Netuschil L. i wsp.: Badanie *in vivo* skuteczności płukanki zawierającej 0,1% dwuglukozyanu chlorheksydy. *Dent. Med. Probl.*, 2003, 1, 29-36.
14. Miedzik M., Syryńska M., Sporniak-Tutak K.: Implanty w ortodoncji – nowe możliwości leczenia – na podstawie piśmiennictwa. *Czas. Stomatol.*, 2006, 9, 662-669.
15. Zabel M., Kulczyk T., Pernak A.: Leczenie ortodontyczno-chirurgiczne pacjentki z zatrzymanym w szczęce przyśrodkowym zębem siecznym z dilaceracją. *Czas. Stomatol.*, 2006, 12, 882-890.
16. Szarmach I.J., Waszkiel D., Marczuk-Kolada G.: Wpływ wieku badanych na przebieg i czas sprowadzania zatrzymanych kłów w szczęce do łuku zębowego. *Czas. Stomatol.*, 2006, 2, 118-125.
17. Grzesiak-Janus J., Janus A., Ratajczak-Gruda M.: Porównanie skuteczności metod klasycznych z techniką laserową plastyki wędzidelka wargi górnej, dolnej i języka. *Dent. Med. Probl.*, 2004, 1, 39-43.
18. Szumielewicz M., Matthews-Brzozowska T., Dudek K.: Reakcja miazgi zębów siecznych i kłów szczęki na przyłożoną siłę ortodontyczną u pacjentów z II klasą Angle’a. *Dent. Med. Probl.*, 2009, 4, 431-436.
19. Makacewicz S., Panek H., Dąbrowa T. i wsp.: Satisfakcja pacjenta z modelu kompleksowej opieki stomatologicznej. *Dent. Med. Probl.*, 2006, 3, 409-414.
20. Ślifirski A.J., Fal A.M.: Glikokortykosteroidy w terapii polipów nosa – wpływ na ich nawrotowość i obraz cytologiczny. *Alergol. Info*, 2008, 5-6; 144-151.
21. Gaszyński T., Tokarz A., Wieczorek A. i wsp.: Ocena porównawcza czynności psychomotorycznych po znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym lub wziewnym do zabiegów chirurgicznego usunięcia zatrzymanych trzecich zębów trzonowych w systemie chirurgii jednego dnia. *Czas. Stomatol.*, 2006, 4, 272-278.

Adres do korespondencji:

Arleta Głowacka
Klinika Ortodoncji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań
adres mailowy: klinika.ortodoncji@ump.edu.pl,
tel./fax: 618547068

OLIWIA JAKUBOWICZ

KIŁA – REALNE ZAGROŻENIE – CZĘŚĆ II

SYPHILIS – REAL THREAT – PART II

Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Streszczenie

W rozpoznaniu kiły bardzo istotną rolę odgrywają wyniki badań laboratoryjnych, potwierdzających zakażenie *Treponema pallidum*. Ponadto bierze się pod uwagę obraz kliniczny oraz dokładnie zebrany wywiad epidemiologiczny. Lekiem z wyboru w leczeniu kiły pozostaje penicylina, której dawkowanie i czas terapii zależą od postaci oraz czasu trwania choroby. W drugiej części artykułu dotyczącego kiły przedstawiono w sposób bardzo szczegółowy metody diagnostyczne choroby oraz najnowsze zalecenia dotyczące terapii.

SŁOWA KLUCZOWE: kiła, diagnostyka laboratoryjna kiły, leczenie.

Summary

In syphilis diagnosis an important role is linked to results of laboratory tests, confirming infection with *Treponema pallidum*. Moreover the clinical picture and carefully gathered epidemiology research are being taken into account. The drug of choice is penicillin, while dosing and time of therapy depend on the form and the duration of the disease. In the second part of article regarding syphilis the diagnostics methods of diseases and the newest recommendations concerning therapy were presented in very detailed way.

KEY WORDS: syphilis, laboratory diagnostics of syphilis, treatment.

Diagnostyka

Rozpoznanie kiły opiera się na obrazie klinicznym, dokładnie zebranych wywiadzie epidemiologicznym oraz wynikach badań laboratoryjnych, potwierdzających zakażenie krętkiem bladym. Diagnostyka bezpośrednia kiły pozwala na wykazanie obecności *T. pallidum* w skórze lub w innych tkankach, natomiast podstawę diagnostyki pośredniej choroby stanowi wykrywanie przeciwciał przeciwko krętkom bladym w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przypadku obecności sączących zmian kiły I i II okresu oraz kiły wrodzonej wczesnej bezpośrednią metodę identyfikacji krętków białych z wyboru stanowi badanie w ciemnym polu widzenia mikroskopu świetlnego. Ograniczenia metody dotyczą zmian chorobowych umiejscowionych w obrębie jamy ustnej lub w okolicy odbytu. Związane jest to z obecnością w tych okolicach krętków saprofitycznych oraz trudnościami w odróżnieniu ich od patogennych *T. pallidum*. Alternatywę stanowi metoda immunofluorescencji bezpośredniej, zalecana w przypadkach klinicznego podejrzenia kiły i ujemnych wyników badań serologicznych. W przypadku trudności w interpretacji wyników badań serologicznych można zastosować bardzo czułe badanie zakaźności materiału pobranego od chorego dla królika doświadczalnego (rabbit infectivity testing – RIT) lub metody amplifikacji kwasów nukleinowych (polymerase chain reaction – PCR). Dodatkowo wyniki uzyskane przy zastosowaniu tych metod stanowią najbardziej wiarygodne potwierdzenie kiły [1–14].

W diagnostyce serologicznej choroby zastosowanie znajdują dwie grupy odczynów:

- niekrętkowe (klasyczne, nieswoiste), które za pomocą antygenów lipidowych wykrywają reaginy kiłowe (RPR – rapid plasma reagin card; USR – unheated serum reagin test oraz VDRL – Venereal Disease Research Laboratory)
- krętkowe (swoiste), za pomocą których wykrywamy przeciwciała przeciwko krętkom bladym np. TPHA (*Treponema pallidum* haemagglutination assay); FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) czy TPI (*Treponema pallidum* immobilization test) [1–2].

Odczyny niekrętkowe wykrywają przeciwciała przeciwlipidowe klasy IgG i IgM, tworzące się w odpowiedzi na lipidy krętka i znajdują zastosowanie głównie w badaniach przesiewowych choroby. Czułość wszystkich odczynów niekrętkowych jest podobna i zmienna w poszczególnych okresach choroby, dla kiły I okresu wynosi ona 80%, dla kiły II okresu i utajonej wczesnej – 100%, natomiast dla kiły utajonej i objawowej późnej – 71%. Dodatkowo wyniki odczynów pojawiają się w 5–6 tygodniu zakażenia, a ich miano szybko wzrasta. Miano VDRL powyżej 1:16 sugeruje czynną postać zakażenia, niskie (1:8) natomiast może utrzymywać się przez wiele lat po leczeniu kiły późnej. Jeżeli miano nie ulega obniżeniu po leczeniu kiły objawowej wczesnej w okresie 3 miesięcy lub w przypadku kiły utajonej wczesnej po 6–12 miesiącach należy podejrzewać rozwój kiły układu nerwowego. Odczyny klasyczne znajdują zastosowanie w monitorowaniu skuteczności leczenia – czterokrotny wzrost ich miana sugeruje niepowodzenie terapeutyczne lub reinfekcję.

Falszywie dodatnie wyniki odczynów klasycznych, czyli odczyny biologicznie mylne dotyczą około 1% pacjentów i występują m.in. w chorobach autoimmunologicznych, w świeżym zawale mięśnia sercowego oraz w czasie ciąży. Wyniki fałszywie ujemne mogą wystąpić w zakażeniu HIV oraz u 1–2% chorych na kiłę II okresu, u których wysoki poziom przeciwciał uniemożliwia reakcję sklączkowania (tzw. reakcja prozonalna), jednak po rozcieńczeniu surowicy uzyskuje się wówczas wyniki dodatnie [1–2, 9, 11–12, 15–18].

Odczyny krętkowe znajdują zastosowanie w diagnostyce kiły jako odczyny weryfikujące, potwierdzające wyniki odczynów niekrętkowych. Jako antygeny wykorzystuje się w nich antygeny naturalne krętka (żywe lub utrwalone komórki *T. pallidum*, fragmenty krętków rozbitych za pomocą ultradźwięków), a w najnowszych używa się białka uzyskanego metodą rekombinacji w komórkach *Escherichia coli* lub syntetycznie. W praktyce w naszym kraju najczęściej używa się odczynu immunofluorescencji krętków – FTA, jego modyfikacji absorpcyjnej – FTA-ABS oraz odczynu biernej hemaglutynacji – TPHA. W kile II okresu i późniejszych stadiach choroby swoistość i czułość odczynów FTA-ABS i TPHA jest bardzo wysoka i wynosi od 94 do 100%. W najwcześniejszym okresie choroby wartość diagnostyczna odczynu immunofluorescencji jest większa niż odczynu hemaglutynacji. Wynika to z szybkiej pozytywizacji odczynu – już w pierwszym tygodniu trwania objawu pierwotnego, a nawet pod koniec okresu wylegania. Po leczeniu miano odczynów spada, ale mogą one pozostać trwale dodatnie [1–2, 5, 14–16].

Odczyn FTA – wykrywa przeciwciała skierowane przeciw białkowemu antygenowi grupowemu, wspólnemu dla rodziny *Spirochetaceae* i z tego powodu nie znajduje zastosowania w diagnostyce kiły. Z powodzeniem stosowany jest natomiast w ocenie dynamiki procesu chorobowego oraz kontroli wyników leczenia. Wstępna absorpcja badanej surowicy antygenami uzyskanymi z krętków hodowlanych pozwala na usunięcie przeciwciał skierowanych przeciwko krętkom saprofitycznym, co zdecydowanie zwiększa swoistość odczynu FTA-ABS, dzięki czemu jest on powszechnie stosowany w weryfikacji serologicznego rozpoznania kiły. W diagnostyce kiły wrodzonej oraz najwcześniejszych okresów zakażenia kiłowego stosowana jest modyfikacja odczynu – IgM FTA-ABS. Odczyn TPHA wysoką czułością w późniejszych okresach zakażenia zdecydowanie przewyższa inne odczyny kiłowe, stąd znajduje praktyczne zastosowanie w przypadkach wątpliwych. Technika odczynu unieruchamiania krętków (TPI) jest bardzo pracochłonna i kosztowna, i polega na zjawisku unieruchamiania, w obecności czynnego dopełniacza, żywych patogennych krętków, pasażowanych na jądrach króliczych. W ostatnim czasie wskazania do zastosowania odczynu TPI zostały bardzo ograniczone, jednak w naszym kraju odczyn ten pozostaje kryterium weryfikacji serologicznego rozpoznania kiły [1–2, 5, 14–16].

Odczyny immunoenzymatyczne zostały wprowadzone do diagnostyki kiły w połowie lat 70-tych XX wieku. Ich zasada opiera się na wykazaniu reakcji antygen-przeciwi-

ciało drogą inkubacji kompleksu z surowicą odpornościową sprzężoną z enzymem i umożliwia automatyzację wykonywania odczynów. Opisano wiele modyfikacji kiłowych odczynów immunoenzymatycznych, zależnie od użytego antygeny. Są one rekomendowane zarówno do badań przesiewowych, a także jako odczyny potwierdzające. Niestety wysoka cena ogranicza ich powszechne zastosowanie w naszym kraju [1–2, 5, 14–16].

Za pomocą odczynu Western-blot można wykryć swoiste przeciwciała przeciwko białkowym antygenom krętka. Wynik uważa się za dodatni, gdy w badanej surowicy obecne są przeciwciała przeciwko 3 spośród 4 antygenów krętka o masie cząsteczkowej 15, 17, 44,5 i 47 kDa [5, 14].

Leczenie

Antybiotykiem z wyboru w leczeniu kiły pozostaje penicylina. Dawkowanie i czas leczenia zależą od postaci oraz czasu trwania choroby [14]. Zgodnie z zaleceniami IUSTI (International Union Against Sexually Transmitted Infections) z 2008 roku w kile wczesnej objawowej oraz utajonej można zastosować jednorazową iniekcję domięśniową penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln jednostek, alternatywę stanowi 10–14-dniowa kuracja penicyliną prokainową w dawce 0,6 mln jednostek/dobę. W przypadku udowodnionej nadwrażliwości na penicylinę lub w razie odmowy leczenia parenteralnego zastosowanie znajdują antybiotyki alternatywne: doksy cycykina (200 mg/dobę), tetracyklina (4 x 500 mg), erytromycyna (4 x 500 mg) oraz azytromycyna (2 g). Trzy pierwsze leki powinny być stosowane przez okres 2 tygodni, w przypadku azytromycyny wystarczające jest zastosowanie jednorazowej dawki. W leczeniu kiły późnej utajonej, sercowo-naczyniowej i kilakowej leczenie penicyliną prokainową powinno trwać od 17 do 21 dni, natomiast leczenie alternatywne należy wydłużyć do 28 dni (doksy cycykina, tetracyklina, erytromycyna). Można także zastosować 3 iniekcje penicyliny benzatynowej po 2,4 mln jednostek (w 1., 8. i 15. dniu). W leczeniu kiły ośrodkowego układu nerwowego należy stosować penicylinę benzylową drogą dożylną w dawce 12–24 mln jednostek na dobę przez 18–21 dni lub penicylinę prokainową w iniekcjach domięśniowych w dawce 1,2–2,4 mln jednostek na dobę łącznie z doustnie podawanym probenecidem (4 x 500 mg/dobę) przez 10–17 dni. Terapię alternatywną stanowi 28-dniowe leczenie doksy cycykliną w dawce 2 x 200 mg na dobę. U kobiet ciężarnych w przypadku kiły wczesnej stosuje się jednorazową iniekcję penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln jednostek na dobę (można ewentualnie dawkę powtórzyć w 8 dniu) lub penicylinę prokainową w dawce 0,6–1,2 mln jednostek na dobę przez 10–14 dni. W leczeniu kiły późnej zastosowanie znajduje erytromycyna w dawce 4 x 500 mg przez 14 dni (dodatkowo leczenie doksy cycykliną po porodzie) albo ceftriakson 500 mg domięśniowo przez 10 dni.

W leczeniu kiły wrodzonej należy zastosować jeden z poniższych schematów:

- penicylina benzylowa 150 000 jednostek/kg m.c./dobę dożylnie przez 10–14 dni

- penicylina prokainowa 50 000 jednostek/kg m.c./dobę domięśniowo przez 10–14 dni
- penicylina benzatynowa 50 000 jednostek/kg m.c. domięśniowo w dawce jednorazowej (przy prawidłowym wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego).

Po zakończeniu leczenia wszyscy chorzy podlegają kontrolnym badaniom klinicznym oraz serologicznym. Czas obserwacji zależy od okresu choroby oraz od zachowania się odczynów [1–2, 19].

W przebiegu leczenia kiły mogą wystąpić następujące powikłania:

1. Wstrząs anafilaktyczny – jest to najostrejsza postać reakcji anafilaktycznej, będąca stanem zagrożenia życia. Jedną z najczęstszych przyczyn występowania wstrząsu stanowi penicylina.
2. Odczyn Jarischa, Herxheimera i Łukasiewicza – charakteryzuje się on wystąpieniem gorączki, zaostrzeniem zmian chorobowych, obrzękiem węzłów chłonnych, osłabieniem, bólami głowy, bólami mięśni oraz leukocytozą z limfopenią. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu pierwszych 12 godzin leczenia. Skórne objawy odczynu dotyczą blisko połowy chorych z reakcją gorączkową. Można zapobiegać wystąpieniu odczynu przez podanie glikokortykosteroidów 24 godziny przed włączeniem leczenia przeciwkłótkowego.
3. Reakcja pseudoanafilaktyczna (zespół Hoigne'a) – jest to zespół objawów neurologicznych, do rozwoju których dochodzi po domięśniowym podaniu penicyliny prokainowej. Patomechanizm reakcji pozostaje niejasny, prawdopodobnie związany jest z przedostawaniem się prokainy do drobnych naczyń, w następstwie czego dochodzi do powstania mikrozatorów lub toksycznym działaniem prokainy na tkankę mózgową. Objawy pojawiają się w kilkanaście sekund do kilku minut od podania leku. Zespół charakteryzuje się między innymi występowaniem panicznego lęku przed śmiercią, halucynacjami, parastezjami, omamami słuchowymi oraz wzrokowymi. Objawy utrzymują się zwykle około 15 min. W leczeniu zastosowanie znajdują leki sedatywne i przeciwdrgawkowe [1–2, 20].

Piśmiennictwo

1. Chodynicka B., Serwin A.B., Klepacki A.: Kiła. Choroby przenoszone drogą płciową. TF Mroczkowski (red.). Czelej, Lublin 2006, 245-330.
2. Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M.: Choroby przenoszone drogą płciową. Kiła. Braun-Falco Dermatologia. Gliński W. (red. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2010, tom I, 263-283.
3. Jabłońska S.: Kiła. Choroby weneryczne. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1962, 11-34.
4. Anderson J., Mindel A., Tovey S.J. et al.: Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. Diagnosis, treatment and follow-up. *Gnitourin Med.*, 1989, 65, 239-41.

5. Żaba R.: Postępy w diagnostyce kiły. *Prz. Dermatol.*, 2000, 88, 125-34.
6. Ficarra G., Carlos R.: Syphilis: The Renaissance of an Old Disease with Oral Implications. *Head and Neck Pathol.*, 2009, 3, 195-206.
7. Kent M.E., Romanelli F.: Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann. Pharmacother.*, 2008, 42, 22-36.
8. Jakubowicz O., Żaba R., Czarnecka-Operacz M.: Serological tests for syphilis performed in the Sexually Transmitted Diseases Diagnostic Laboratory in Poznań between 2000-2004. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2011, 28, 1, 30-35.
9. Jakubowicz O., Żaba R., Czarnecka-Operacz M.: Badania serologiczne w kierunku kiły wykonane w Pracowni Diagnostyki Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Poznaniu w latach 2005-2009. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2010, 27, 4, 275-281.
10. Bruisten S.M., Cairo I., Fennema H. et al.: Diagnosing genital ulcer disease in clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, the Netherlands. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, 39, 601-5.
11. Ratnam S.: The laboratory diagnosis of syphilis. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2005, 16, 45-51.
12. Seña A.C., White B.L., Sparling F.: Novel Treponema pallidum Serologic Tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *CID*, 2010, 51, 700-708.
13. Marangoni A., Moroni A., Accardo S., Cevenini R.: Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2009, 23, 1-6.
14. Serwin A.B., Chodynicka B.: Diagnostyka bezpośrednia kiły – współczesne standardy i kierunku badań. *Prz. Epidemiol.*, 2006, 60, 795-801.
15. Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H.: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 6, 241-48.
16. Egglestone S.I., Turner A.J.L.: Serological diagnosis of syphilis. *Commun. Dis. Public. Health*, 2000, 3, 158-62.
17. Hook E.W.III, Marra C.M.: Acquired syphilis in adults. *New. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1060-1068.
18. Alam F., Argiriadou A.S., Hodgson T.A. et al.: Primary syphilis remains a cause of oral ulceration. *Br. Dent. J.*, 2000, 189, 352-4.
19. 2008 European Guideline on the Management of Syphilis. www.iusti.org.
20. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D. i wsp.: Leksykon alergicznych chorób skóry i reakcji polekowych. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2009.

Adres do korespondencji:

lek. med. Oliwia Jakubowicz
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań,
e-mail: oliwia.jakubowicz@gmail.com

KATARZYNA JOŃCZYK-POTOCZNA¹, MAŁGORZATA WARZYWODA¹, PIOTR SOSNOWSKI², ALEKSANDRA LISOWSKA³, JOANNA GOŹDZIK-SPYCHAŁSKA⁴, ANDRZEJ POGORZELSKI⁵, WOJCIECH SKORUPA⁶, ALINA MINAROWSKA⁷, ANDRZEJ ANTCZAK⁸, MACIEJ BICZYNSKI⁹, SYLWIA STĘŻOWSKA-KUBIAK³, ANNA MIŚKIEWICZ-CHOTNICKA³, JAROSŁAW WALKOWIAK³

PRZYDATNOŚĆ ULTRASONOGRAFII W OCENIE MIĄŻSZU TRZUSTKI U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

APPLICABILITY OF ULTRASONOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF PANCREATIC PARENCHYMA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

- ¹Zakład Radiologii Pediatrycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan Pawlak
- ²Zakład Radiologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: dr hab. med. Piotr Sosnowski
- ³Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Cichy
- ⁴Katedra i Klinika Pneumonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel
- ⁵Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju
Kierownik: dr hab. Henryk Mazurek
- ⁶Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Kuś
- ⁷Zakład Anatomii Prawidłowej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Dzieciół
- ⁸Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. Zbigniew Kwias
- ⁹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Drews

Streszczenie

Wstęp. W przeszłości podkreślano potencjalne znaczenie i przydatność badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej w ocenie trzustki u pacjentów z mukowiscydozą (CF). W praktyce klinicznej pojawiło się szereg wątpliwości. Stąd celem pracy było określenie przydatności USG w ocenie zmian miąższu trzustki u chorych na CF.

Material i metody. Badaniami objęto 20 pacjentów bez biegunki tłuszczowej (PS) oraz 20 z biegunką tłuszczową (PI). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób (ZO). U wszystkich badanych wykonano USG jamy brzusznej.

Wyniki. Echogeniczność trzustki była istotnie statystycznie częściej identyczna jak wątroby w grupie ZO niż u wszystkich chorych na CF ($p < 0,000001$) oraz w grupach PI ($p < 0,0004$) i PS ($p < 0,0014$). Jednocześnie, częściej była znacznie większa niż wątroby u wszystkich chorych na CF i w grupie PI niż ZO (odpowiednio, $p < 0,000001$ i $p < 0,0046$); dla porównania grup PS i ZO wykazano pewną tendencję do występowania różnicy ($p < 0,096$). Takich różnic nie stwierdzono natomiast pomiędzy grupami PI i PS. Czułość i swoistość oraz wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego w różnicowaniu pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami na podstawie echogeniczności miąższu trzustki nie była satysfakcjonująca.

Wnioski. Ocena zmian morfologicznych miąższu trzustki w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej u chorych na mukowiscydozę cechuje się ograniczoną czułością i swoistością. Nie pozwala na różnicowanie chorych wydolnych i niewydolnych trzustkowo, a w wielu przypadkach także pacjentów i zdrowych osób.

SŁOWA KLUCZOWE: mukowiscydoza, biegunka tłuszczowa, ultrasonografia jamy brzusznej, echogeniczność trzustki.

Summary

Introduction. Potential significance and applicability of abdominal ultrasonography (US) in the assessment of pancreas in cystic fibrosis (CF) was underlined in the past. In clinical practice several doubts have appeared. Therefore, the aim of the present study was to assess US applicability in the assessment of pancreatic parenchyma in CF patients.

Material and methods. The study comprised 20 pancreatic sufficient (PS) and 20 pancreatic insufficient (PI) patients. Twenty healthy subjects (ZO) served as a control group. In all subjects abdominal US was performed.

Results. Pancreatic echogenicity was significantly more frequently equal to that of liver in HS than in CF patients ($p < 0.000001$), and PI ($p < 0.0004$) and PS ($p < 0.0014$) subgroups. It was more often increased in CF patients and PI subgroup than in HS ($p < 0.000001$ and $p < 0.0046$, respectively). The comparison of PS patients and HS revealed the tendency towards significance ($p < 0.096$). No differences between PI and PS subgroups were detected. The sensitivity and specificity as well as positive and negative predictive values in the differentiation between selected groups were not satisfactory.

Conclusions. The assessment of pancreatic parenchyma in abdominal ultrasonography in CF patients has limited sensitivity and specificity. It does not allow to differentiate between pancreatic insufficient and sufficient patients, and in many cases between patients and healthy subjects.

KEY WORDS: cystic fibrosis, steatorrhea, abdominal ultrasonography, pancreatic echogenicity.

Wstęp

Mukowiscydoza (ang.: cystic fibrosis – CF) jest najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki przebiegającego z biegunką tłuszczową. Proces zapalny toczący się w mięszu trzustki prowadzi do nieodwracalnych zmian morfologicznych i postępującej utraty funkcji zewnątrzwydzielniczej, a ostatecznie także i wewnątrzwydzielniczej narządu [1]. Niewątpliwie jednym z istotnych elementów oceny u chorego na CF powinna być ocena morfologii trzustki.

W przeszłości podkreślano potencjalne znaczenie i przydatność badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej w ocenie trzustki u pacjentów z CF [2–4]. W odniesieniu do morfologii narządu, powszechnie uważa się, iż u pacjentów z biegunką tłuszczową zastosowanie każdej z metod obrazowych pozwala na wiarygodną ocenę uszkodzenia mięszu trzustki, choć z praktycznego punktu widzenia nie wydaje się być prawdą. Chorzy na CF bez biegunki tłuszczowej niewątpliwie wydają się stanowić pewne wyzwanie diagnostyczne. Stąd celem pracy było określenie przydatności USG w ocenie zmian mięszu trzustki u chorych na CF.

Material i metody

Pacjenci

Badaniami objęto 20 pacjentów bez biegunki tłuszczowej (ang.: pancreatic sufficient – PS) oraz 20 z ciężką niewydolnością zewnątrzwydzielniczą narządu z biegunką tłuszczową (ang.: pancreatic insufficient – PI). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób (ZO) dobranych wg płci i wieku, z nieobciążonym wywiadem w kierunku chorób gastroenterologicznych (Tabela 1.).

Metody

U wszystkich badanych dokonano oceny zmian morfologicznych mięszu trzustki w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej. Porównania uzyskanych wyników pomiędzy badanymi grupami dokonano posługując się testem χ^2 (z poprawką Yatesa).

Wyniki

Ocena USG trzustki u chorych na CF pozwoliła na określenie jednorodności i echogeniczności mięszu trzustki (Tabela 2.). Echogeniczność mięszu była istotnie statystycznie częściej identyczna jak wątroby w grupie ZO niż u wszystkich chorych na CF ($p < 0,000001$) oraz w grupach PI ($p < 0,0004$) i PS ($p < 0,0014$). Jednocześnie, znacznie częściej była znacznie większa niż wątroby u wszystkich chorych na CF i w grupie PI niż ZO (odpowiednio, $p < 0,000001$ i $p < 0,0046$); dla porównania grup PS i ZO wykazano pewną tendencję do występowania różnicy ($p < 0,096$). Takich różnic nie stwierdzono natomiast pomiędzy grupami PI i PS.

Czułość i swoistość oraz wartość predykcyjna wyniku dodatniego (ang.: positive predictive value – PPV) i ujemnego (ang.: negative predictive value – NPV) tak przeprowadzonej analizy w różnicowaniu pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami na podstawie echogeniczności mięszu trzustki nie była satysfakcjonująca (Tabela 3. i 4.).

O ile swoistość i PPV, dla echogeniczności mięszu trzustki identycznej i większej vs znacznie większej od wątroby, w różnicowaniu pomiędzy ZO a PI i PS była wysoka, o tyle czułość i NPV były stosunkowo niskie. W porównaniu grup PI i PS wszystkie parametry były

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka badanych osób
Table 1. Basic characteristics of studied subjects

Parametr	PI	PS	ZO
Płeć (kobiety/mężczyźni)	10/10	13/7	10/10
Wiek (lata)	21,3 + 1,1	21,7 + 1,3	23,0 + 0,6
BMI (kg/m^2)	19,6 + 0,5	20,9 + 0,5	21,1 + 0,4
Elastaza-1 w stolcu ($\mu\text{g}/\text{g}$)*	11,7 + 0,7	624 + 66	790 + 65
Tłuszcze w stolcu (g/d)**	41,3 + 2,4	3,9 + 0,3	–

Wartości prawidłowe (5): *elastaza-1 $> 200 \mu\text{g}/\text{g}$ stolca, wydalanie tłuszczów $< 7 \text{ g}/\text{dobe}$

Tabela 2. Ocena mięszu trzustki badanych osób wg funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki

Table 2. The assessment of pancreatic parenchyma in studied subjects according to exocrine pancreatic function

Cechy mięszu		PI	PS	ZO
Jednorodność	Tak	19	19	20
	Nie	1	1	0
Echogeniczność w porównaniu do wątroby	Identyczna	2	3	14
	Większa	8	11	5
	Znacznie większa	10	6	1

Tabela 3. Przydatność oceny echogeniczności mięszu trzustki w różnicowaniu pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami – echogeniczność identyczna i większa vs znacznie większa od wątroby

Table 3. The usefulness of pancreatic assessment in the differentiation between selected studied groups – pancreatic echogenicity identical and increased in comparison to that of liver vs very increased

Cecha/grupy	PI vs PS	PI vs ZO	PS vs ZO
Czułość	50,0	50,0	30,0
Swoistość	70,0	95,0	95,0
PPV	62,5	90,9	85,7
NPV	58,3	65,5	57,6

Tabela 4. Przydatność oceny echogeniczności mięszu trzustki w różnicowaniu pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami – echogeniczność identyczna vs. większa i znacznie większa jak wątroby

Table 4. The usefulness of pancreatic assessment in the differentiation between selected studied groups – pancreatic echogenicity identical to that of liver vs increased and very increased

Cecha/grupy	PI vs PS	PI vs ZO	PS vs ZO
Czułość	90,0	90,0	85,0
Swoistość	15,0	70,0	70,0
PPV	51,4	75,0	73,9
NPV	60,0	87,5	82,4

niskie (Tabela 3.). Czułość i NPV dla echogeniczności mięszu trzustki identycznej vs większej i znacznie większej od wątroby, w różnicowaniu pomiędzy ZO a PI i PS była wysoka, natomiast swoistość i PPV były już nieco mniejsze. W porównaniu grup PI i PS wszystkie parametry, poza czułością, były niskie i bardzo niskie (Tabela 4.).

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu wykonano badanie USG jamy brzusznej oceniając echogeniczność mięszu trzustki u dorosłych chorych na CF i osób zdrowych. U pacjentów z CF stwierdzono bardzo częste (87,5%) występowanie podwyższonej echogeniczności badanego narządu (Tabela 2.). Jednakże zwiększenie echogeniczności mięszu trzustki stwierdzono także aż u 30% ZO. I chociaż pomiędzy chorymi na CF i ZO występowała istotnie statystyczna różnica częstości występowania echogeniczności trzustki większej, bądź znacznie większej niż wątroby, to jednak obserwowane różnice nie pozwalały na różnicowanie w pojedynczych przypadkach. Wartości predykcyjne wyniku dodatniego i ujemnego nie były w pełni satysfakcjonujące (Tabela 3. i 4.). Warto podkreślić, że nie wykazano istotnych odmienności obrazu USG pomiędzy chorymi PI a PS.

W latach 70. XX w. Willi i wsp. [2] wykonali USG jamy brzusznej u 24 dzieci i młodych dorosłych chorych na CF. U 6 pacjentów odnotowano wzmożoną echogeniczność trzustki, u 2 prawidłowy obraz narządu, a u 2 pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia trzustki stwierdzono brak echa i powiększenie głowy narządu. U 14 chorych właściwa ocena była niemożliwa. Uznano, że wzmożona echogeniczność narządu wynika z zastąpienia prawidłowej tkanki gruczołowej tkanką tłuszczową i włóknistą [6], co wcześniej opisywano u pacjentów z CF na podstawie licznych badań autopsyjnych [7].

W kolejnej pracy Philips i wsp. [3] ocenili echogeniczność mięszu trzustki u 20 chorych na CF. W grupie pediatrycznej w dwóch przypadkach stwierdzono prawidłową echogeniczność trzustki, u pozostałych 10 pacjentów wykazano wzmożenie lub znaczne wzmożenie jej echogeniczności (odpowiednio po 5 pacjentów). W grupie chorych dorosłych u 6 pacjentów stwierdzono wzmożoną, a u 1 bardzo wzmożoną echogeniczność narządu. U jednego pacjenta z aktywnym procesem zapalnym, trzustka była hipoechogeniczna.

Wilson-Sharp i wsp. [4] wykonali badanie USG jamy brzusznej u 39 dzieci chorych na CF i 11 rówieśników z infekcją układu oddechowego, uwidaczniając ją odpo-

wiednio u 27 i 9 badanych. Prawidłową echogeniczność mięszu trzustki stwierdzono u 3 (11,1%) chorych na CF i wszystkich badanych z grupy kontrolnej. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że nieprawidłowy obraz USG trzustki wykazano u 75% pacjentów z CF poniżej 5. roku życia, 95% powyżej 5. roku życia i u wszystkich chorych powyżej 5. roku życia z biegunką tłuszczową.

Swobodnik i wsp. [8] w grupie 18 chorych na CF z biegunką tłuszczową wykazali występowanie umiarkowane lub znacznie wzmożonej echogeniczności mięszu trzustki w badaniu USG jamy brzusznej. Dla porównania oceniono wygląd trzustki w grupie kontrolnej stwierdzając prawidłową (n = 14) lub nieznacznie wzmożoną (n = 4) echogeniczność narządu. Fiel i wsp. [9] dokonali pierwszego porównania przydatności klinicznej badań obrazowych trzustki – USG i MR, u chorych na CF. W badaniu USG u 1 pacjenta stwierdzono wzmożoną echogeniczność trzustki, która w obszarze ogona była niejednorodna. Poza tym, u 7 chorych stwierdzono wzmożoną echogeniczność narządu, a u 4 prawidłową.

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że nie u wszystkich dorosłych chorych na CF echogeniczność mięszu trzustki jest większa niż wątroby. Co więcej, taki obraz USG występuje u znaczącego odsetka osób zdrowych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach podkreślano bardzo dużą przydatność USG w ocenie trzustki w CF, dopiero Fiel i wsp. [9] zwrócili uwagę na pewne ograniczenia metody. Mały nacisk kładziono natomiast na swoistość metody, która zwłaszcza w populacji pediatrycznej wydawała się bardzo wysoka [4, 8]. Jednakże, jak wykazano w przeprowadzonym badaniu, w wieku dorosłym jest ona znacznie mniejsza. Ze względu na dostępność i niski koszt wykonania rutynowym badaniem przesiewowym w ocenie mięszu trzustki w CF jest klasyczne usg jamy brzusznej. Jednak czułość i swoistość tej metody, zwłaszcza w mniej nasilonych przypadkach przewlekłego zapalenia trzustki i przy braku stosownego doświadczenia osoby wykonującej, niewątpliwie jest ograniczona. Przy dobrej jakości sprzętu i dużym doświadczeniu ultrasonografisty (najlepiej radiolog dziecięcy) metoda jest niezwykle przydatna, co jest szczególnie istotne w polskich realiach.

Wnioski

Ocena zmian morfologicznych mięszu trzustki w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej u chorych na mukowiscydozę cechuje się ograniczoną czułością i swoistością. Nie pozwala na różnicowanie chorych wydolnych i niewydolnych trzustkowo, a w wielu przypadkach także pacjentów i zdrowych osób.

Piśmiennictwo

1. Wilschanski M., Durie P.: Patterns of GI disease in adulthood associated with mutation in the CFTR gene. *Gut*, 2007, 56, 1153-1156.
2. Willi U.V., Reddish J.M., Littlewood Teele R.: Cystic Fibrosis: Its Characteristic Appearance on Abdominal Sonography. *AJR*, 1980, 134, 1005-1010.
3. Phillips H.E., Cox K.L., Reid M.H. et al.: Pancreatic sonography in cystic fibrosis. *AJR*, 1981, 137, 69-72.
4. Wilson-Sharp R.C., Irving H.C., Brown R.C. et al.: Ultrasonography of the pancreas, liver, and biliary system in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child*, 1984, 59, 923-926.
5. Walkowiak J., Nousia-Arvanitakis S., Henker J. et al.: Indirect pancreatic function tests in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 40, 107-114.
6. Scheele G.A., Fukuoka S.I., Kern H.F. et al.: Pancreatic dysfunction in cystic fibrosis occurs as a result of impairments in luminal pH, apical trafficking of zymogen granule membranes, and solubilization of secretory enzymes. *Pancreas*, 1996, 12, 1-9.
7. Oppenheimer E.H., Esterly J.R.: Pathology of cystic fibrosis: review of the literature and comparison with one hundred and forty six autopsied cases. *Perspect. Pediatr. Pathol.*, 1975, 2, 241-278.
8. Swobodnik W., Wolf A., Wechsler J.G. et al.: Ultrasound characteristics of the pancreas in children with cystic fibrosis. *J. Clin. Ultrasound*, 1985, 13, 469-474.
9. Fiel S.B., Friedman A.C., Caroline D.F. et al.: Magnetic resonance imaging in young adults with cystic fibrosis. *Chest*, 1987, 91, 181-184.

Adres do korespondencji:

prof. Jarosław Walkowiak
I Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel.: 61 849 03 10, fax.: 61 848 33 62

KATARZYNA JOŃCZYK-POTOCZNA¹, PIOTR SOSNOWSKI², MAŁGORZATA WARZYWODA¹, SYLWIA STEŻOWSKA-KUBIAK³, ALEKSANDRA LISOWSKA³, AGATA NOWICKA⁴, ANDRZEJ POGORZELSKI⁵, WOJCIECH SKORUPA⁶, ALINA MINAROWSKA⁷, ANDRZEJ ANT CZAK⁸, MACIEJ BICZYSKO⁹, ANNA MIŚKIEWICZ-CHOTNICKA³, JAROSŁAW WALKOWIAK³

FUNKCJA ZEWNĄTRZWDZIELNICZA I MORFOLOGIA TRZUSTKI U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION AND PANCREATIC MORPHOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

¹Zakład Radiologii Pediatrycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan Pawlak

²Zakład Radiologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: dr hab. med. Piotr Sosnowski

³Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Cichy

⁴Katedra i Klinika Pneumonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel

⁵Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

Kierownik: dr hab. Henryk Mazurek

⁶Klinika Chorób Płuc

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Kuś

⁷Zakład Anatomii Prawidłowej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Dzieciół

⁸Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: prof. dr hab. med. Zbigniew Kwias

⁹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Drews

Streszczenie

Wstęp. Jak dotąd niewiele jest danych dotyczących zależności pomiędzy morfologią trzustki a jej funkcją zewnątrzwydzielniczą u chorych na mukowiscydozę (ang.: cystic fibrosis – CF), a dostępne dane są przeciwstawne. Stąd też celem pracy była ocena powyższej zależności.

Material i metody. Badaniami objęto 20 pacjentów bez biegunki tłuszczowej (BB) oraz 20 chorych z biegunką tłuszczową (ZB). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób (ZO). U wszystkich badanych dokonano oceny zmian morfologicznych mięszu trzustki w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) oraz oceny funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki (wydalanie tłuszczów i stężenie elastazy-1 w stolcu).

Wyniki. U wszystkich chorych niewydolnych trzustkowo stwierdzono niskie stężenie elastazy-1 w stolcu (< 30 µg/g stolca) oraz występowanie biegunki tłuszczowej (> 20 g/dobę). U wszystkich pacjentów wydolnych trzustkowo stężenia elastazy-1 były prawidłowe (> 200 µg/g stolca), a wydalanie tłuszczów w stolcu mieściło się w normie (największa wartość 5,5 g/dobę). Ocena mięszu trzustki w badaniu MR wypadła prawidłowo u wszystkich zdrowych ochotników; w grupie PS była prawidłowa u 17 badanych, występowanie niejednorodnego mięszu trzustki stwierdzono u 1 osoby, zwapnienia występowały u 1 osoby, również u 1 chorego zanotowano początki atrofii narządu. W grupie PI u 11 pacjentów stwierdzono stłuszczenie narządu, a u 9 jego zanik. W powyższej grupie statystycznie istotnie częściej występowało zarówno stłuszczenie ($p < 0,0004$ vs grupa ZO oraz $p < 0,0019$ vs grupa PS), jak i zanik ($p < 0,0025$ vs obydwie grupy).

Wnioski: Morfologia trzustki koreluje w bardzo ścisły sposób z jej funkcją zewnątrzwydzielniczą. Zanik i/lub stłuszczenia narządu stwierdza się prawie wyłącznie u chorych z biegunką tłuszczową.

SŁOWA KLUCZOWE: mukowiscydoza, funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki, biegunka tłuszczowa, rezonans magnetyczny, zanik trzustki, stłuszczenie trzustki.

Summary

Introduction. There are only few data describing the relation between pancreatic morphology and exocrine pancreatic function in cystic fibrosis (CF) patients and these available are contradictory. Therefore, the aim of the present study was to assess such a correlation.

Material & methods. The study comprised 20 CF pancreatic sufficient (PS) and 20 CF pancreatic insufficient (PI) patients. Twenty healthy subjects (ZO) served as a control group. In all subjects studied magnetic resonance imaging was performed and pancreatic function was assessed (fecal fat excretion and fecal elastase-1 concentration – fE1).

Results. In all PI patients low fE1 concentrations ($< 30 \mu\text{g/g}$ of stool) and steatorrhea ($> 20 \text{g/day}$) were noted. In all PS patients normal fE1 levels ($> 200 \mu\text{g/g}$ stool) and fecal fat excretion (the highest value 5.5g/day) were noted. MR imaging revealed normal pancreatic parenchyma in all HS and 17 PS patients. Non-homogenous parenchyma, calcifications and incipient organ atrophy were found respectively in 1 subject out of remaining three. Fatty replacement of pancreatic tissue and pancreatic atrophy was noted in 11 and 9 PI patients, respectively. In PI patients pancreatic steatosis (pancreatic steatosis: $p < 0.0004$ vs. HS and $p < 0.0011$ vs. PS) and organ atrophy ($p < 0.0031$ vs. HS and $p < 0.0064$ vs. PS) were more common.

Conclusions. Exocrine pancreatic function correlates to organ morphology. Total pancreatic steatosis and/or atrophy seem to appear exclusively in pancreatic insufficient CF patients.

KEY WORDS: cystic fibrosis, exocrine pancreatic function, steatorrhea, magnetic resonance, pancreatic atrophy, pancreatic steatosis.

Wstęp

Chociaż wydaje się, że u wszystkich chorych na mukowiscydozę (ang.: cystic fibrosis – CF) występują zaburzenia zewnątrzwydzielniczej sekrecji trzustkowej, to jednak ok. 85–90% chorych wykazuje kliniczną manifestację choroby – biegunkę tłuszczową. U większości chorych na CF, określenie wielkości wydalania tłuszczów w stolcu bądź wartości wskaźnika reabsorpcji tłuszczów w połączeniu z pomiarem stężenia elastazy-1 w stolcu pozwala na wiarygodną ocenę funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki [1]. W odniesieniu do morfologii narządu sugeruje się, iż u pacjentów z biegunką tłuszczową zastosowanie każdej z metod obrazowych pozwala na wiarygodną ocenę uszkodzenia mięszu trzustki [2, 3], choć nie wydaje się być to do końca prawdą. Niewątpliwie wyzwanie diagnostyczne stanowią chorzy na CF bez biegunki tłuszczowej. U tych pacjentów badanie ultrasonograficzne (USG) nie pozwala na w pełni wiarygodną ocenę uszkodzenia mięszu narządu; niewątpliwie dużo bardziej wiarygodne wydaje się być badanie rezonansu magnetycznego (NMR). Jak dotąd niewiele jest danych dotyczących zależności pomiędzy morfologią trzustki a jej funkcją zewnątrzwydzielniczą u chorych na CF, a dostępne dane są przeciwstawne [2, 4–6]. Stąd też celem pracy była ocena powyższej zależności.

Material i metody

Pacjenci

Badaniami objęto 20 pacjentów w przeszłości zdiagnozowanych jako niemających biegunki tłuszczowej (ang.:

pancreatic sufficient – PS) oraz 20 z ciężką niewydolnością zewnątrzwydzielniczą narządu z biegunką tłuszczową (ang. pancreatic insufficient – PI). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób (ZO) dobranych wg płci i wieku, z nieobciążonym wywiadem w kierunku chorób gastroenterologicznych (Tabela 1.).

Wśród chorych na CF w grupie PI dominowali chorzy będący homozygotami mutacji F508del ($n = 12$), 6 chorych było heterozygotami powyższej mutacji, a 1 pacjent był homozygotą mutacji dele 2,3. Dodatkowo stwierdzono obecność następujących mutacji: N1303K ($n = 2$), 2143delT ($n = 1$), G551D ($n = 1$), IVS21(+3insT) ($n = 1$). W grupie PS dominowali chorzy z genotypem F508del/3849+10kbC-T ($n = 14$), dodatkowo stwierdzono obecność następujących mutacji: F508del ($n = 2$), 3849+10kbC-T ($n = 1$), 2143delT ($n = 1$), G542X ($n = 1$), R553X ($n = 1$), R334W ($n = 1$), C225W ($n = 1$), 674T-G ($n = 1$).

Metody

U wszystkich badanych dokonano oceny zmian morfologicznych mięszu trzustki w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) oraz oceny funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Badanie wykonano z zastosowaniem aparatu (GE HDX 1.5T w sekwencjach T1 i T2). Do oceny czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki wykorzystano następujące parametry: nasilenie biegunki tłuszczowej (met. van de Kamera) [7], stężenia elastazy-1 w stolcu (ELISA) [8]. Porównania uzyskanych wyników pomiędzy badanymi grupami dokonano posługując się testem Chi2 (z poprawką Yatesa).

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka badanych osób
Table 1. Basic characteristics of studied subjects

		PI	PS	ZO
Płeć (kobiety/mężczyźni)		10/10	13/7	10/10
Wiek (lata)	$X_{\text{sr}} + \text{SEM}$	21,3 + 1,1	21,7 + 1,3	23,0 + 0,6
	mediana	19,7	22,0	22,6
	1–3 kwartył	18,5 – 25,0	20,1 – 26,6	21,2 – 24,0
BMI (kg/m^2)	$X_{\text{sr}} + \text{SEM}$	19,6 + 0,5	20,9 + 0,5	21,1 + 0,4
	mediana	19,0	20,8	21,1
	1–3 kwartył	18,0 – 20,5	19,4 – 22,7	19,8 – 22,4

Wyniki

U wszystkich chorych niewydolnych trzustkowo stwierdzono niskie stężenie elastazy-1 w stolcu ($< 30 \mu\text{g/g}$ stolca) oraz występowanie biegunki tłuszczowej (co najmniej 20 g/dobę w każdym przypadku). U wszystkich pacjentów wydolnych trzustkowo stężenia elastazy-1 były prawidłowe ($> 200 \mu\text{g/g}$ stolca), a wydalanie tłuszczów w stolcu mieściło się w normie (największa wartość $5,5 \text{ g/dobę}$) (Tabela 2.).

Tabela 2. Podstawowa charakterystyka funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki badanych osób
Table 2. Basic characteristics of exocrine pancreatic function in studied subjects

		PI	PS
Tłuszcze w stolcu (g/d)	$X_{\text{sr}} + \text{SEM}$	41,3 + 2,4	3,9 + 0,3
	mediana	41,0	3,8
	1–3 kwartył	33,9 – 48,9	3,1 – 4,9
Elastaza-1 w stolcu ($\mu\text{g/g}$)	$X_{\text{sr}} + \text{SEM}$	11,7 + 0,7	624 + 66
	mediana	11,0	554
	1–3 kwartył	6,5 – 14,0	455 – 845

W grupie osób zdrowych mediana i średnia (SEM) stężenia elastazy-1 w stolcu wynosiły odpowiednio 800 oraz $790 (65) \mu\text{g/g}$ stolca, a zakres wartości 1–3 kwartyła: $680\text{--}1038 \mu\text{g/g}$.

Ocena mięszu trzustki w badaniu MR wypadła prawidłowo u wszystkich zdrowych ochotników; w grupie PS była prawidłowa u 17 badanych, występowanie niejednorodnego mięszu trzustki zanotowano u 1 pacjenta, zwąpnienia zdiagnozowano u 1 osoby, podobnie jak początki atrofii. W grupie PI u 11 pacjentów stwierdzono stłuszczenie narządu, a u 9 jego zanik. W powyższej grupie statystycznie istotnie częściej występowało zarówno stłuszczenie ($p < 0,0004$ vs grupa ZO oraz $p < 0,0019$ vs grupa PS), jak i zanik ($p < 0,0025$ vs obydwie grupy).

Dyskusja

W opublikowanych dotychczas badaniach przedstawiono przeciwstawne wnioski dotyczące związku morfologii trzustki z jej funkcją zewnątrzwydzielniczą u chorych na CF [2, 4–6]. Jednakże sam sposób analizy sekrecji zewnątrzwydzielniczej, oparty o stare testy bądź subiektywną ocenę potrzeby suplementacji enzymatycznej, budzi istotne wątpliwości. Stąd też podejmując próbę oceny występowania zależności pomiędzy morfologią trzustki i jej funkcją zewnątrzwydzielniczą posłużono się najbardziej wiarygodnymi testami pośrednimi (wielkość wydalania tłuszczów w stolcu oraz stężenie elastazy-1 w stolcu). Morfologię narządu oceniono z zastosowaniem niezwykle wiarygodnej techniki MR.

Niewiele jest badań oceniających morfologię i funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki u chorych na CF jednocześnie. W 1938 roku Dorothy Anderson [9] opisała po raz pierwszy charakterystyczne zmiany występujące w trzustce w przebiegu CF, a samej chorobie nadała

nazwę „fibrocystic disease of pancreas”. Występowanie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u chorych na CF wynika z postępującego procesu degradacji mięszu narządu. Opisywane zmiany morfologiczne w trzustce w przebiegu choroby obejmują gromadzenie zagęszczonego śluzu w obrębie rozдутego światła przewodów trzustkowych. W efekcie blokady mechanicznej dochodzi do autolizy komórek gruczołowych oraz zaniku mięszu z zastępowaniem tkanki gruczołowej przez tłuszczową i włóknistą [10, 11]. Choroba trzustki w mukowiscydozie

ma charakter postępujący, zmiany nasilają się wraz z wiekiem, co znajduje odzwierciedlenie w zmniejszaniu się ilości tkanki gruczołowej w stosunku do ilości tkanki łącznej.

Willi i wsp. [12] odnotowali u 6 chorych na CF z typowym obrazem klinicznym wzmożoną echogeniczność trzustki w badaniu USG, a u 2 pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia trzustki stwierdzili brak echa i powiększenie głowy narządu. Autorzy uznali, że wzmożona echogeniczność narządu wynika z zastąpienia prawidłowej tkanki gruczołowej tkanką tłuszczową i włóknistą, co wcześniej opisywano u pacjentów z CF na podstawie licznych badań autopsyjnych. W kolejnych pracach, Philips i wsp. [2], Wilson-Sharp i wsp. [4] oraz Swobodnik i wsp. [5] udokumentowali podobne obserwacje. Główną obnotowaną zmianą był wzrost echogeniczności trzustki, od umiarkowanego do wyraźnego. Wyniki uzyskane przez dwie pierwsze grupy badaczy sugerowały ścisły związek morfologii i funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Swobodnik i wsp. [5] odnotowali brak zależności pomiędzy ultrasonograficzną morfologią trzustki a jej czynnością zewnątrzwydzielniczą. Możliwość porównań ograniczona jest przez różnorodność użytych testów oceniających funkcję trzustki.

W 1987 r. Fiel i wsp. [13] po raz pierwszy porównali przydatność kliniczną badań obrazowych trzustki – USG i MR w CF. W obrazach MR opisano homogenicznie hiperintensywne zmiany w zakresie trzustki. W 1990 r. Murayama i wsp. [14] przeprowadzili kolejne badanie oceniające przydatność MR w obrazowaniu trzustki u chorych na CF. 21 pacjentów podzielono na grupy w zależności od uzyskanego obrazu MR (A – prawidłowy obraz trzustki, B – obraz o niskiej intensywności, C – obraz o wysokiej intensywności) oraz wielkości suplementacji enzymatycznej (gr. 0 – bez podaży enzymów, gr. 1 – < 20 kapsulek/dobę, gr. 2 – > 20 kapsulek/dobę). Rozkład poszczególnych obrazów MR trzustki w odniesieniu do grup

zaawansowania klinicznego ocenionego wielkością suplementacji przedstawiał się następująco: w grupie A znalazło się dwóch pacjentów z gr. 0 i jeden z gr. 1, B – trzech pacjentów z gr. 1, C – 5 pacjentów z gr. 1 i 7 z gr. 2. W 1993 r. Heijerman i wsp. [15] skorelowali obrazy MR u 11 chorych na CF z wynikami testów czynnościowych trzustki. Autorzy podkreślili, że uzyskane obrazy MR trzustki (m.in. atrofia i stłuszczenie) nie odpowiadały wynikom ilościowych wykonanych testów.

King i wsp. [3] dokonali usystematyzowania obrazów MR trzustki u chorych na CF, powołując się na własne doświadczenia oraz doniesienia wcześniej cytowanych autorów. Jako najczęstsze obrazy MR wymieniono wzmocnienie intensywności sygnału w sekwencji T1 charakterystyczne dla stłuszczenia narządu oraz obniżenie intensywności sygnału w sekwencjach T1 i T2, odpowiadające włóknieniu trzustki. Podkreślono, że obraz całkowitego stłuszczenia trzustki (silne wzmocnienie intensywności sygnału w sekwencji T1) bardzo dobrze koreluje z klinicznie zaawansowaną chorobą trzustki.

W przeprowadzonych badaniach własnych w projekcie wykazano, że badanie MR pozwala na dokładne oszacowanie rozległości i zaawansowania zmian w trzustce (stopień zaniku i stłuszczenia), co stanowi ważny czynnik predykcyjny rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej tego narządu i stanowi o ocenie nasilenia ekspresji choroby. Badanie MR, wykonywane na obecnie dostępnym sprzęcie, wykazuje bardzo wysoki stopień korelacji zmian w miększu trzustki z funkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki. U wszystkich pacjentów z grupy PI stwierdzono stłuszczenie narządu lub jego zanik. W grupie PS początek atrofii trzustki stwierdzono tylko u jednego chorego.

Wnioski

Morfologia trzustki koreluje w bardzo ścisły sposób z jej funkcją zewnątrzwydzielniczą. Zanik i/lub stłuszczenia narządu stwierdza się prawie wyłącznie u chorych z biegunką tłuszczową.

Podziękowania

Analizę molekularną genu CFTR wykonano w ramach diagnostyki CF w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu (prof. Michał Witt) oraz Zakładzie Genetyki Człowieka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (prof. Jerzy Bal i dr Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska).

Na przeprowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Piśmiennictwo

1. Walkowiak J., Nousia-Arvanitakis S., Henker J. et al.: Indirect pancreatic function tests in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 40, 107-114.
2. Phillips H.E., Cox K.L., Reid M.H. et al.: Pancreatic sonography in cystic fibrosis. *AJR*, 1981, 137, 69-72.
3. King L.J., Scurr E.D., Murugan N. et al.: Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances. *Radiographics*, 2000, 20, 767-777.
4. Wilson-Sharp R.C., Irving H.C., Brown R.C. et al.: Ultrasonography of the pancreas, liver, and biliary system in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child*, 1984, 59, 923-926.
5. Swobodnik W., Wolf A., Wechsler J.G. et al.: Ultrasound characteristics of the pancreas in children with cystic fibrosis. *J. Clin. Ultrasound*, 1985, 13, 469-474.
6. Ferrozzi F., Bova D., Campodonico F. et al.: Cystic fibrosis: MR assessment of pancreatic damage. *Radiology* 1996, 198, 875-859.
7. Van de Kamer J.H., Bokkel Huinink H., Weyers H.A.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.*, 1949, 177, 347-355.
8. Walkowiak J.: Fecal elastase-1 test – clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children. *Eur. J. Pediatr.*, 2000, 159, 869-870.
9. Anderson D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am. J. Dis. Child*, 1938, 56, 344-399.
10. Scheele G.A., Fukuoka S.I., Kern H.F. et al.: Pancreatic dysfunction in cystic fibrosis occurs as a result of impairments in luminal pH, apical trafficking of zymogen granule membranes, and solubilization of secretory enzymes. *Pancreas*, 1996, 12, 1-9.
11. Wilschanski M., Durie P.: Patterns of GI disease in adulthood associated with mutation in the CFTR gene. *Gut*, 2007, 56, 1153-1163.
12. Willi U.V., Reddish J.M., Teele R.L. Cystic Fibrosis: Its Characteristic Appearance on Abdominal Sonography. *AJR*, 1980, 134, 1005-1010.
13. Fiel S.B., Friedman A.C., Caroline D.F. et al.: Magnetic resonance imaging in young adults with cystic fibrosis. *Chest*, 1987, 91, 181-184.
14. Murayama S., Robinson A.E., Mulvihill D.M.: MR imaging of pancreas in cystic fibrosis. *Pediatr. Radiol.*, 1990, 20, 536-539.
15. Heijerman H.G., Tjon a Tham R.T., Bakker W. et al.: Quantitative assessment of pancreatic function by magnetic resonance in cystic fibrosis. *Neth. J. Med.*, 1993, 43, 59-63.

Adres do korespondencji:

prof. Jarosław Walkowiak
I Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel.: 61 8490310, fax: 61 8483362

PAWEŁ BURCHARDT¹, JAKUB ŻURAWSKI², WITOLD NOWAK³, ANNA GOŹDZICKA-JÓZEFIAK⁴, TOMASZ GROTOWSKI⁵, RAFAŁ LINK⁵, TOMASZ SIMINIAK⁶

ISTOTNIE WYŻSZE POZIOMY INSULINOPODOBNEGO CZYNNIKA WZROSTU 1 U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ MIAŻDŻYCĄ NACZYŃ WIEŃCOWYCH

SIGNIFICANTLY HIGHER SERUM IGF-1 LEVELS IN PATIENTS WITH ADVANCED CORONARY ARTERIOSCLEROSIS

¹Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Oddział Kardiologiczno-Internistyczny
Szpital Wojewódzki w Poznaniu

²Katedra i Zakład Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Wydziałowa Pracownia Technik Molekularnych
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

⁴Zakład Wirusologii Molekularnej
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

⁵Szpital Rehabilitacyjno-Kardiologiczny w Kowanówku

⁶Zakład Profilaktyki Chorób Układu Krążenia
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) bierze udział w procesie powstawania blaszki miażdżycowej. Jego rola w procesie miażdżycowym naczyń wieńcowych nie jest jednoznaczna. Celem naszego projektu badawczego było określenie ogólnoustrojowych poziomów białka IGF-1 w zależności od stopnia zaawansowania stabilnej choroby niedokrwiennej serca u pacjentów poddawanych planowej angiografii naczyń wieńcowych.

Metodyka. Krew była pobierana od 101 kolejnych chorych, u których wykonywano badanie koronarograficzne. Krew następnie była odwirowywana celem izolacji surowicy. W surowicy oznaczano stężenia IGF-1 oraz poziomy IGFBP3/3 białko wiążące IGF-1/ metodą kolejno radioizotopową oraz radioimmunoizotopową. Krew była pobierana o godzinie 8.00, by wykluczyć dobowe wahania poziomów IGF-1. Miażdżycę oceniano pod względem ilości istotnie zwężonych tętnic wieńcowych. Dodatkowo celem ilościowej oceny miażdżycy tętnic wieńcowych wprowadzono skalę/ kalkulator Gensiniego. Protokół badania był zaakceptowany przez komisję bioetyczną.

Wyniki i wnioski. U pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych stwierdzono istotnie wyższe poziomy IGF-1 (IGF-1 215,05 [ng/ml] ± 71,26 [ng/ml], IGF-1/BMI 7,59 ± 2,83, IGFBP3 2115,86 [ng/ml] ± 738,45 [ng/ml]) w porównaniu do pacjentów bez zmian w tętnicach wieńcowych, bez zawału i z 0 punktów Gensiniego. (IGF-1 176,71 [ng/ml] ± 34,20 [ng/ml]*, IGF-1/BMI 6,340 ± 1,55, IGFBP3 2052,06 [ng/ml] ± 488,34 [ng/ml], *p = 0,04). Obserwowano jednocześnie istotnie statystycznie wyższe surowicze poziomy IGF-1 u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą wg skali Gensiniego (231,4 [ng/ml] ± 59,3 [ng/ml]) w porównaniu do osób z 0 punktów w tej skali (181,0 [ng/ml] ± 37,8 [ng/ml], p = 0,01). Być może wysokie poziomy białka IGF-1 stabilizując blaszkę miażdżycową w okresie kilku miesięcy poprzedzających badanie, uchroniły poddawanych badaniu pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych przed zawałem mięśnia sercowego. Zweryfikowanie obserwacji dotyczących związku IGF-1 z zaawansowanym procesem miażdżycowym będzie prawdopodobnie możliwe dopiero po wykluczeniu zmienności molekularnej w obrębie genu dla IGF-1 oraz w genie receptorowym dla IGF-1.

SŁOWA KLUCZOWE: promotor p1 genu IGF-1, CNS.

Summary

Background. Insulin-like Growth Factor (IGF-1) is suggested to be involved in the development of atherosclerosis. Its role in pathogenesis of CAD remains uncertain. Our goal was to evaluate IGF-1 circulating levels in group of patients undergoing diagnostic coronarography as well as to associate it with the progression of arteriosclerosis.

Methods. Blood samples were collected from 101 consecutive patients with stable angina scheduled for routine coronary angiography. Blood was centrifuged for serum isolation. The IGF-1 levels were measured by radio-immuno-assay techniques using commercial radiolabeled kits at 8.00 AM before catheterization, to avoid effect of daily-dependent IGF-1 release rhythm. The coronarography images were analyzed by quantitative coronary angiography (QCA) technique and the Gensini score was calculated for quantitation of arteriosclerotic changes. The protocol was accepted by bioethics committee.

Results and conclusion. We observed significantly higher IGF-1 serum levels in pts with advanced coronary arteriosclerosis (IGF-1 215.05 [ng/ml] ± 71.26 [ng/ml], IGF-1/BMI 7.59 ± 2.83, IGFBP3 2115.86 [ng/ml] ± 738.45 [ng/ml]) in comparison to pts with no changes in coronary arteries, without myocardial infarction history and with 0 Gensini score points (IGF-1 176.71 [ng/ml] ± 34.20 [ng/ml] *, IGF-1/BMI 6.340 ± 1.55, IGFBP3 2052.06 [ng/ml] ± 488.34 [ng/ml], * p = 0.04). In addition we noticed a significant increase of total serum IGF-1 levels in patients with high Gensini score (231.4 [ng/ml] ± 59.3 [ng/ml]) in comparison to those with 0 Gensini score points (181.0 [ng/ml] ± 37.8 [ng/ml],

$p = 0.01$). We speculate that increased IGF-1 serum levels may have preserved our patients within a few months before coronary angiography from myocardial infarction by arteriosclerotic plaque stabilization.

KEY WORDS: promoter *p1* of *IGF-1* gene, CAD.

Rola insulinopodobnego czynnika wzrostu 1(IGF-1) w procesie miażdżycowym naczyń wieńcowych nie jest jednoznaczna. IGF-1 syntetyzowany przez pobudzone komórki mięśni gładkich (VSMC) wzmacnia ich proliferację i migrację [1]. Działa także chemotaktycznie na makrofagi, nasilając ich lokalną koncentrację, co leży u podstawy procesu powstawania blaszki miażdżycowej [2]. Makrofagi pod wpływem IGF-1 zwiększają zdolność do pochłaniania LDL oraz do syntezy cytokin i innych czynników chemotaktycznych [2]. Stąd początkowo wysokie poziomy IGF-1 oraz jego receptora wiązano z niestabilną blaszką miażdżycową [3].

Obecnie zjawisko wzrostu lokalnej syntezy IGF-1, po i w trakcie ostrego zespołu wieńcowego wiąże się z funkcją zapobiegania niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego, która jest przyczyną pozawałowej niewydolności krążenia.

Bardzo niewiele wiadomo o zależnościach pomiędzy tkankowymi poziomami białek IGF-1, białek wiążących IGF (IGFBP), a ich stężeniami w surowicy. W jednej z niewielu prac [2] niskie ogólnoustrojowe poziomy IGF-1 i wysokie białka (3) wiążącego IGF-1(IGFBP3) uznano za bezpośredni czynnik ryzyka wieńcowego, co dodatkowo potwierdzają wyniki niektórych prospektywnych badań klinicznych [4].

Celem naszego projektu badawczego było określenie ogólnoustrojowych poziomów tego białka w zależności od stopnia zaawansowania stabilnej choroby niedokrwiennej serca. Był to zarazem pierwszy, wyjściowy etap dużego projektu naukowego w którym oceniano wpływ zmienności sekwencji regulatorowej genu IGF-1 na poziom ekspresji genu. Dodatkowo protokół obejmował także ocenę wpływ zmienności rejonu promotorowego p1 genu IGF-1 na zaawansowanie miażdżycy naczyń wieńcowych. Wyniki powyższej analizy są w trakcie weryfikacji.

Metodyka

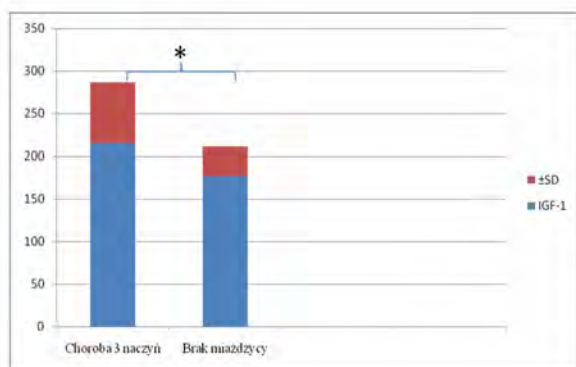
Krew pobierano od 101 kolejnych chorych, u których wykonywano badanie koronarograficzne. Do badania angiograficznego pacjenci byli kwalifikowani na podstawie dodatniej próby wysiłkowej oraz klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca. Grupa badanych pacjentów obejmowała 44 kobiety i 57 mężczyzn. Charakterystykę badanej grupy podano w tabeli 1. U 42 osób (25 kobiet i 17 mężczyzn) nie stwierdzono istotnych zmian w obrazie angiograficznym naczyń wieńcowych. Chorobę trzech naczyń stwierdzono łącznie u 22 osób (10 kobiet – 2 osoby powyżej 75. roku życia i 12 mężczyzn) (Rycina 1.). Celem ilościowej oceny miażdżycy tętnic wieńcowych wprowa-

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej
Table 1. Characteristics of the study group

Parametr	Średnie wartości \pm SD w grupie kobiet (n 44)	Średnie wartości \pm SD w grupie mężczyzn (n 57)	Średnie wartości \pm SD w grupie badanej (n 101)
Waga [kg]	72,7 \pm 14,0	82,8 \pm 13,8	78,47 \pm 14,7
Wzrost [cm]	159,2 \pm 6,9	171,6 \pm 6,7	166,3 \pm 9,1
BMI [kg/m ²]	28,6 \pm 4,5	28,07 \pm 4,05	28,3 \pm 4,2
Nadciśnienie	77,2% n=34	61,4% n=35	68,3% n=69
Cukrzyca	27,3% n=12	21% n=12	23,7% n=24
Papierosy	11,4% n=5	31,6% n=18	22,7% n=23
TC [mg/dl]	198,7 \pm 55,1	191,5 \pm 47,9	194,6 \pm 51,0
HDL [mg/dl]	53,3 \pm 16,3	45,2 \pm 13,6	48,7 \pm 15,3
LDL [mg/dl]	116,6 \pm 48,3	119,2 \pm 41,6	118,1 \pm 44,4
TG [mg/dl]	144,3 \pm 59,1	144,2 \pm 80,0	144,2 \pm 71,5
Lp(a) [g/l]	0,18 \pm 0,2	0,14 \pm 0,18	0,16 \pm 0,2
apoB-100 [g/l]	1,0 \pm 0,38	1,01 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3
apoA1 [g/l]	1,6 \pm 0,26	1,5 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2
IGF-1/BMI	6,6 \pm 1,9	7,6 \pm 2,6	7,15 \pm 2,3
IGF-1 [ng/ml]	183,7 \pm 47,25	207,9 \pm 61,9	197,5 \pm 57,1
IGFBP3 [ng/ml]	2205,1 \pm 666,2	2041,3 \pm 635,1	2112,6 \pm 650,7

BMI – indeks masy ciała, TC – cholesterol całkowity, HDL, LDL – frakcje lipoprotein, TG – trójglicerydy, Lp(a) – lipoproteina a, apoB – apoproteina B, apoA1 – apoproteina A1, IGF – insulinowy czynnik wzrostu

dzono skalę/kalkulator Gensiniego. Skala ta polega na przyporządkowaniu punktów za procent zwężenia światła tętnicy wieńcowej, które zostają pomnożone przez stały współczynnik odzwierciedlający istotność danego naczynia. Analiza obrazów angiograficznych, podobnie jak i określenie punktacji Gensiniego było przeprowadzane przez tego samego operatora.



Rycina 1. Porównanie poziomów IGF-1 w grupie pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych vs brak miażdżycy – opis grup w tekście

Figure 1. Comparison of IGF-1 levels in patients with advanced angina pectoris vs group without coronary heart disease – description of groups in the text

W surowicy oznaczano stężenia IGFBP3 oraz IGF-1 metodą kolejno radioimmunoizotopową oraz radiolizoto-

pową za pomocą odczynników firmy Biosource (Nivelles, Belgium). Uzyskane wyniki poddawano analizie statystycznej przy pomocy oprogramowania Statistica 7.0. Dla zmiennych zależnych: poziom białka IGF-1, IGFBP3 oraz dla zmiennych grupujących:

1) miażdżycą i 2) brak miażdżycy, zgodność z rozkładem normalnym sprawdzano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka. Przy rozkładzie normalnym zmiennych zależnych dla zmiennych grupujących do porównań stosowano test parametryczny T-Studenta (dla dwóch grup cech niepowiązanych), a dla rozkładu nieparametrycznego stosowano test Manna-Whitneya. Miażdżycę definiowano jako: a) chorobę trzech naczyń na podstawie wyniku badania angiograficznego b) zaawansowaną miażdżycę naczyń wieńcowych według skali Gensiniego (powyżej 95 centyla – 105 pkt.).

Brak miażdżycy definiowano jako brak zmian w obrazie angiograficznym naczyń wieńcowych (0 pkt. Gensiniego) oraz brak wywiadu zawałowego i rodzinnego obciążenia w zakresie choroby tętnic wieńcowych.

Protokół badania był zaakceptowany przez komisję bioetyczną.

Wyniki

W grupie pacjentów z zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych (choroba trzech naczyń oraz powyżej 95 centyla w skali nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych według Gensiniego), poziomy surowicze białka IGF-1 były wyższe niż w grupie pacjentów bez zmian w

Tabela 2. Charakterystyka grup zależności od stopnia zaawansowania miażdżycy tt. wieńcowych – na podstawie ilości naczyń zajętych przez proces miażdżycowy.

Table 2. Characteristics of the groups according to severity of coronary atherosclerosis – the number of arteries with significant stenosis

	Brak miażdżycy tętnic wieńcowych** ± SD (N 11)	Zaawansowana miażdżycą tętnic wieńcowych – choroba wielonaczyniowa (istotne hemodynamicznie zmiany w GPZ,GO oraz, PTW) ± SD (N 20)
Wiek [lata]*	56,3 ± 9,0	64,5 ± 9,1
Waga[kg]	78,8 ± 16,5	80,8 ± 16,4
Wzrost [cm]	163,8 ± 7,9	167,3 ± 11,3
BMI	29,2 ± 5,2	28,7 ± 3,9
Nadciśnienie %	66,6	80
Cukrzyca %	9,1	30
Palenie papierosów %	8,33	20
TC [mg/ml]	182,0 ± 36,6	199,0 ± 63,2
HDL [mg/ml]	49,6 ± 8,3	47,8 ± 16,8
LDL [mg/ml]	108,0 ± 32,2	120,2 ± 54,4
TG [mg/ml]	125,2 ± 44,4	153,5 ± 61,8
IGF-1/BMI kg/m ²	6,3 ± 1,5	7,6 ± 2,8
IGF-1 [ng/ml]*	176,7 ± 34,2	215,0 ± 71,3
IGFBP3[ng/ml]	2052,0 ± 488,3	2115,8 ± 738,4

Legenda: GPZ – gałąź przednia zstępująca od lewej tętnicy wieńcowej; GO – gałąź okalająca od lewej tętnicy wieńcowej; PTW – prawa tętnica wieńcowa; *p < 0,05

** Bez widocznych angiograficznie zwężeń w świetle tętnic wieńcowych (0 pkt w skali Gensiniego), bez obciążeń rodzinnych pod kątem choroby niedokrwiennej serca, bez zawału serca w wywiadzie

obrazie angiograficznym (pacjenci z 0 punktów w klasyfikacji Gensiniego, bez zawału mięśnia sercowego w wywiadzie, bez obciążonego wywiadu rodzinnego).

Dla choroby trzech naczyń i braku miażdżycy poziomy IGF-1 wynosiły kolejno $215,0 \pm 71$ vs $176,7 \pm 34,2$ ng/ml $p = 0,04$ (Rycina 1.). Dla zaawansowanej miażdżycy wg skali Gensiniego i braku miażdżycy poziomy IGF-1 wynosiły kolejno $231,4 \pm 59,3$ vs $181,0 \pm 37,8$ ng/ml $p = 0,01$. Analizę poszczególnych subgroup pod względem parametrów klinicznych przedstawiono w tabeli 2. i tabeli 3.

hamujących syntezę tego białka [8]. Niedobór IGF-1 może przyspieszać apoptozę komórek mięśniowych gładkich migrujących do śródbłonka jak znajdujących się w błonie środkowej naczynia. Prawdopodobnie przyczynia się to do destabilizacji blaszki [8]. Dlatego prawidłowa reakcja fizjologiczna polega być może właśnie na lokalnym, zachodzącym w ścianie naczynia wzroście stężenia IGF-1. Jeżeli w jakiś sposób proces ten ulega zaburzeniu, dochodzi do pęknięcia blaszki. Stężenie IGF-1 wzrasta dodatkowo w przypadkach ostrego niedokrwienia, korelując z poziomem troponiny I [9]. Insuli-

Tabela 3. Charakterystyka grup w zależności od stopnia zaawansowania miażdżycy tt. wieńcowych – na podstawie skali Gensiniego
Table 3. Characteristics of the groups according to severity of coronary atherosclerosis – the Gensini score

	Brak miażdżycy** ± SD (N 18)	Zaawansowana miażdżycy – powyżej 105 pkt. Gensiniego, mean value ± SD (N 9)
Wiek[lata]	56,8 ± 10,0	64,2 ± 10,6
Waga [kg]	77,2 ± 17,4	83,8 ± 10,8
Wzrost [cm]	164,2 ± 8,4	170,2 ± 9,0
BMI	28,4 ± 5,2	29,0 ± 3,3
Nadciśnienie %	64,7	77,8
Cukrzyca%	12,5	33,3
Palenie papierosów %	23,5	11,1
TC [mg/ml]	192,9 ± 38,6	184,4 ± 73,0
HDL [mg/ml] *	50,3 ± 10,5	41,4 ± 7,7
LDL [mg/ml]	116,5 ± 30,8	111,1 ± 59,7
TG [mg/ml]	132,3 ± 48,4	159,4 ± 59,6
IGF-1/BMI kg/m ²	6,5 ± 1,7	8,0 ± 2,3
IGF-1 [ng/ml]*	181,0 ± 37,8	231,4 ± 59,3
IGFBP3[ng/ml]	2377,2 ± 674,0	2062,1 ± 475,9

Legenda:

* $p < 0,05$

** Bez widocznych angiograficznie zwężeń w świetle tętnic wieńcowych (0 pkt w skali Gensiniego)

Dyskusja

Analizując dane literaturowe należy zwrócić uwagę, że IGF-1 wpływa na homeostazę ściany naczyniowej [1]. W świeżej blaszce w komórkach śródbłonka stwierdzono zmniejszoną ekspresję IGF-1 [5, 6] i jego receptora, w przeciwnieństwie do komórek warstwy mięśniowej, gdzie ekspresja ta pozostawała na prawidłowym lub nieznacznie wyższym poziomie [7, 8]. W zaawansowanej blaszce miażdżycowej, w warstwie śródbłonkowej, szczególnie w miejscach nacieczenia makrofagami i oksydowanym LDL, poziom IGF-1 i jego receptora był prawie nieoznaczalny. W warstwie mięśniowej dochodzi do nadekspresji białka IGF-1 i jego receptora [7, 8]. W niestabilnej blaszce (przed pęknięciem) w śródbłonku, o czym wcześniej wspomniano, poziom IGF-1 był nieoznaczalny, prawdopodobnie, dlatego że progresja stanu zapalnego wiąże się z syntezą wielu cytokin, w naturalny sposób

nopodobny czynnik wzrostu-1 aktywuje w ten sposób komórki progenitorowe i hamuje apoptozę kardiomiocytów, zapobiegając dylatacji i hipertrofii VSMC 2. Układ ten jest znany jako system PAAP (ciążowe białko osoczowe A)/IGF-1, charakterystyczny dla wczesnej odpowiedzi mięśniówki sercowej na niedokrwienie [9]. Niezależnie od powyższych obserwacji stwierdzono, że rozległość zawału mięśnia sercowego koreluje z podwyższonymi ogólnoustrojowymi stężeniami IGF-1 (choć i tutaj istnieją sprzeczności [10]). Opisywano również korelację z nasilającym wydzielanie IGF-1, hormonem wzrostu (GH) [11], szczególnie wśród osób, u których w okresie kilku miesięcy od zawału nastąpił zgon [12, 13]. Nie jest to zaskoczeniem, jeżeli weźmiemy pod uwagę kardioprotekcyjne zalety IGF-1 obejmujące własności antyapoptyczne i zapobiegające niekorzystnemu pozawałowemu remodelingowi lewej komory. Autorzy tych doniesień [12, 13] sugerują jednak, że być

może nadmierny wzrost osoczowych poziomów IGF-1 jest związany z brakiem odpowiedzi na hormon wzrostu. Wydaje się zatem, że wyniki naszych badań idealnie mogą potwierdzać te obserwacje i wyciągane z nich wnioski. Na podstawie wykazanych przez nas istotnie wyższych poziomów IGF-1 u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych trudno wyciągać wnioski co do roli tego białka w procesie arteriosklerozy. Związek wysokich ogólnoustrojowych poziomów IGF-1 z zaawansowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych nasuwa kilka możliwych hipotez tłumaczących to zjawisko. Po pierwsze, zależność ta może być spowodowana podwyższonym poziomem hormonu wzrostu, uwalnianym w odpowiedzi na niedokrwienie mięśnia sercowego. Po drugie, może być wynikiem zwiększonej ekspresji proteaz uwalniających IGF-1 z kompleksu ternarnego (IGF-1+ IGFBP3+ białko kwaso-labline /ALS)/2, również wydzielanych w odpowiedzi na niedokrwienie. Kolejną przyczyną może być też wzrost wątrobowej ekspresji genu IGF-1 pod wpływem mediatorów stanu zapalnego.

By udowodnić słuszność którejkolwiek z tych hipotez należałoby najpierw wykluczyć taką zmienność mutacyjną w samym genie lub rejonie regulującym jego ekspresję, która będzie wywierała wpływ na wzrost syntezy IGF-1. O ile sekwencja samego genu jest bardzo zachowawcza o tyle promotor 1 genu dla IGF-1 wykazuje dużą zmienność. We własnych badaniach [14, 15] molekularnych nie stwierdzono jednak zmian mutacyjnych w rejonie promotorowym genu IGF-1, które wykazywałyby statystyczny związek z podwyższonymi ogólnoustrojowymi poziomami IGF-1. Wyjątek stanowiły jedynie dwa bardzo rzadkie genotypy dla dwóch różnych polimorfizmów. Ze względu na sporadyczne występowanie tych genotypów w badanej populacji pacjentów można prawdopodobnie wykluczyć wpływ zmienności mutacyjnej w sekwencji promotorowej p1 genu IGF-1 na ogólnoustrojowy poziom IGF-1. Następnym realizowanym etapem projektu będzie ocena zmienności w genie receptorowym dla IGF-1, co pozwoli być może zweryfikować wpływ oddziaływania ligand – receptor na surowiczy poziom IGF-1. Brak lub upośledzone wiązanie IGF-1 będzie się wtórnie wiązało ze wzrostem jego stężeń osoczowych. Po zweryfikowaniu wpływu zmienności genetycznej planuje się w przyszłości określić izoformę ogólnoustrojowego białka IGF-1, co należy mieć nadzieję przybliży odpowiedź na pytanie dotyczące miejsca jego syntezy.

Mając świadomość ograniczeń, które niesie ze sobą samo badanie angiograficzne wydaje się, że pewną zaletą naszego projektu było określenie zaawansowanie miażdżycy nie tylko pod względem istotności pojedynczego zwężenia, ale również pod względem ilościowym (skala Gensiniego). Pacjenci z zaawansowaną miażdżycą nie odbiegali istotnie od osób z grupy kontrolnej pod względem parametrów mających wpływ na syntezę IGF-1 (waga, wiek – tabele 2., 3.). Należy podkreślić, że grupę kontrolną stanowili pacjenci bez istotnych

zmian w naczyniach wieńcowych z 0 punktów w skali Gensiniego, bez zawału w wywiadzie oraz bez obciążonego wywiadu rodzinnego pod kątem choroby niedokrwiennej serca. Idealną grupą kontrolną byłyby osoby spełniające powyższe kryteria, ale zdrowe. Trzeba zatem mieć na uwadze, że pacjenci z naszej grupy kontrolnej, pomimo braku wykładników angiograficznych miażdżycy naczyń wieńcowych spełniali jednak kryteria kwalifikujące ich do badania angiograficznego. Kryteria te stanowił dodatni wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej lub objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca.

Trudno sobie wyobrazić, aby lokalna synteza IGF-1 w ścianie naczynia wieńcowego mogła aż tak zwiększać poziomy ogólnoustrojowe tego białka. Można jedynie spekulować, że zwiększona ogólnoustrojowa pula IGF-1, wywołana przez nieznaną mechanizm, który ją wywołuje, zabezpiecza przed niekorzystnymi następstwami pęknięcia blaszki miażdżycowej. Stąd być może zaawansowane klinicznie schorzenie przebiegało pod postacią stabilnej postaci dusznicy. Żaden z pacjentów nie przeżył bowiem zawału serca w okresie trzech miesięcy poprzedzających badania (wysoki poziom IGF-1 utrzymuje się do 3 miesięcy po zawale serca) ani angioplastyki naczyń wieńcowych. Być może wysoki poziom ogólnoustrojowy IGF-1 u tych pacjentów był spowodowany powstawaniem ognisk miażdżycy również w innych naczyniach ustrojowych, co nie podlegało weryfikacji. Kolejnym ograniczeniem naszego protokołu był brak oznaczeń surowiczych poziomów GH.

Wnioski

Stwierdzone istotnie wyższe wartości insulino-podobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych (według kryterium ilości objętych procesem miażdżycowym naczyń oraz rozległości zmian) nie pozwalają wnioskować o roli powyższego białka w procesie rozwoju miażdżycy. Być może wysokie poziomy białka IGF-1 stabilizujące blaszkę miażdżycową w okresie kilku miesięcy poprzedzających badanie, uchroniły poddawanych badaniu pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych przed zawałem serca. Zweryfikowanie obserwacji dotyczących związku IGF-1 z zaawansowanym procesem miażdżycowym będzie prawdopodobnie możliwe dopiero po wykluczeniu zmienności molekularnej w obrębie genu dla IGF-1 oraz w genie receptorowym dla IGF-1.

Serdeczne podziękowania dla p. prof. dr. hab. Henryka Wysockiego za pomoc przy redagowaniu tekstu.

Praca wolna od konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Burchardt P., Goździcka-Józefiak A., Siminiak T.: IGF-1 – nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych? *Kard. Pol.*, 2006, 64, 1297-1302.
2. Delafontaine P., Song Y-H., Li Y.: Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding

- Proteins in Blood Vessels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 435-444.
3. Shablott M.J., Chen T.T.: Identification of a second insulin-like growth factor in a fish species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1992, 89(19), 8913-8917.
 4. Juul A., Scheike T., Davidsen M. et al.: Low serum insulin-like growth factor-1 is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*, 2002, 106, 939-944.
 5. Pell J.M., Saunders J.C., Gilmour R.S.: Differential regulation of transcription initiation from insulin-like growth factor-1 (IGF-1) leader exons and of tissue IGF-I expression in response to changed growth hormone and nutritional status in sheep. *Endocrinology*, 1993, 32, 1797-1807.
 6. Zarrilli R., Bruni C.C., Riccio A.: Multiple levels of control of insulin-like growth factor gene expression. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1994, 101, R1-R14.
 7. Okura Y., Brink M., Zhadi A.A. et al.: Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2001, 33, 1777-1789.
 8. Frystyk J., Ledet T., Moller N. et al.: Cardiovascular disease and insulin-like growth factor 1. *Circulation*, 2002, 106, 893-895.
 9. Dimmeler S., Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2003, 107, 3118-3120.
 10. Conti E., Andreotti F., Sciahbasi A. et al.: Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J. Am. Coll Cardiol.*, 2001, 38, 26-32.
 11. Friberg L., Werner S., Eggertsen G. Et al.: Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1547-1554.
 12. Delafontaine P.: Insulin-like growth factor 1 and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.*, 1995, 30, 825-834.
 13. Ledet T., Heickendorff L.: Growth hormone effect on accumulation of arterial basement-like material studied on rabbit aortic myomedial cell cultures. *Diabetologia*, 1985, 28, 922-927.
 14. Burchardt P., Goździcka-Józefiak A., Nowak W., Link R., Grotowski T., Wisniecka A., Siminiak T.: Presence of irregularity of P1 promoter in region between (-1115 to -784nt) of IGF-1 gene may indicate positive influence of on coronary arteries in group of patients with stable angina-preliminary data. *Heart Vessels*, 2009, 24(4):254-9.
 15. Burchardt P., Goździcka-Józefiak A., Zurawski J., Nowak W., Durzyńska J., Link R., Grotowski T., Siminiak T.: Are elevated levels of IGF-1 caused by coronary arteriosclerosis? *Mol. Clin. Anal. Protein J.*, 2010, 29, 8, 538-544.

Adres do korespondencji:

Paweł Burchardt
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
telefon: 867-19-16, 869-13-91, 869-13-94
fax: 869-16-89
e-mail: pab2@tlen.pl

PALENIE TYTONIU A POZIOM WYBRANYCH SKŁADNIKÓW MINERALNYCH WE KRWI PACJENTÓW Z PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

SMOKING AND LEVEL OF SELECTED MINERALS IN SERUM OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION

¹Katedra Higieny Żywienia Człowieka
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Jan Jeszka

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik

Streszczenie

Wstęp. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Liczne badania dowodzą istotnego wpływu palenia tytoniu zarówno w tej jednostce chorobowej, jak i w powstaniu oraz przebiegu innych schorzeń układu krążenia. Wpływając na homeostazę organizmu papierosy mogą przyczyniać się również do zaburzenia poziomu składników mineralnych w ustroju.

Cel pracy. Celem pracy była ocena wpływu palenia tytoniu na stężenie wybranych składników mineralnych w surowicy krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Metodyka. W badaniach uczestniczyło 33 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Dane dotyczące palenia tytoniu zebrano na podstawie odpowiedzi udzielonych w ankiecie autorskiej. Poziom wybranych składników mineralnych oznaczono w surowicy krwi, metodą spektrofotometrii atomowo-absorpcyjnej (AAS), przy użyciu aparatu Zeiss AAS-3.

Wyniki. Weryfikacja uzyskanych wyników wykazała, że palenie tytoniu nie wpływa na stężenie sodu i potasu we krwi. Stwierdzono różnice w stężeniu żelaza i miedzi we krwi pacjentów palących i niepalących. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym palących papierosy aktualnie i w przeszłości stężenie żelaza i miedzi w surowicy krwi było wyższe, aniżeli u osób niepalących. Nie stwierdzono z kolei znaczącego wpływu palenia tytoniu na poziom cynku w surowicy krwi osób z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na związek pomiędzy paleniem papierosów a stężeniem żelaza i miedzi we krwi pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

SŁOWA KLUCZOWE: pierwotne nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, składniki mineralne, surowica krwi.

Summary

Introduction. Hypertension is one of the main risk factor of cardiovascular diseases. Despite of medical sciences development the etiology of hypertension is not recognised. The environmental factors may play a great role in prevention and treatment of hypertension. Several researches have show a significant influence of smoking on development of hypertension and other cardiovascular diseases. Cigarettes influence the homeostasis of human organism and smoking may increase disorders of mineral metabolism.

Objective. The aim of the study was the estimation of influence of smoking on minerals concentration in serum of 33 patients with primary hypertension.

Methods. The study was carried out among 33 patients with primary hypertension. The results pertaining to the smoking were analysed based on the questionnaire. The content of minerals in serum was determined by the flame AAS method using the Zeiss AAS-3 spectrophotometer.

Results. The analysis of the data showed that smoking does not influence concentration of sodium and potassium in the serum. In this study differences were found between level of iron and copper in serum of smoking and not smoking patients. The higher concentration of iron and copper was observed in serum of smoking people than in serum of never smoking subjects. Smoking failed to influence concentration of zinc in serum of patients with hypertension.

Conclusions. The obtained results showed relationship between smoking and levels of iron and copper in serum of primary hypertension patients.

KEY WORDS: primary hypertension, smoking, minerals, serum.

Wstęp

Choroby układu krążenia są głównym powodem wysokiej zachorowalności i śmiertelności na świecie, wśród społeczeństw krajów rozwiniętych. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

jest nadciśnienie tętnicze. Z powodu globalnego rozprzestrzenienia stanowi ono jeden z podstawowych problemów społecznych, ekonomicznych i zdrowotnych. Uważa się, że na świecie na nadciśnienie tętnicze choruje ponad 1 mld osób, co stawia tę jednostkę chorobową w pierwszym szeregu współczesnych zagrożeń życia człowieka.

Właściwa prewencja i terapia nadciśnienia tętniczego powinna opierać się głównie na metodach niefarmakologicznych. Dotyczą one zwłaszcza konieczności zmiany stylu życia, opierającej się na racjonalnym odżywianiu, zwiększeniu poziomu aktywności fizycznej oraz przede wszystkim rezygnacji ze stosowania różnego rodzaju używek m.in. papierosów [1, 2, 3].

W przypadku tych ostatnich uważa się, że palenie tytoniu jest w dużej mierze odpowiedzialne za powstanie niekorzystnych zmian ciśnienia tętniczego, a także zwiększenie ryzyka pojawienia się schorzeń układu krążenia [4, 5, 6]. Każdorazowe zapalenie papierosa powoduje wzrost ciśnienia na 15–30 minut oraz obniża działanie pewnych leków hipotensyjnych [7, 8, 9].

Warto wspomnieć również, że wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym w skali globalnej palenie papierosów może dotyczyć nawet ponad 40% osób [10]. Badania wskazują, że oprócz bezpośredniego wpływu na wzrost ciśnienia tętniczego palenie tytoniu wpływa na zaburzenie profilu lipidowego, powodując przede wszystkim podwyższenie poziomu triglicerydów i obniżenie stężenia cholesterolu-HDL [5, 6]. Istotne jest także wywołane paleniem papierosów upośledzenie zdolności rozkurczowych śródbłonna tętniczek i tętnic [5, 6, 8].

Coraz częściej zwraca się także uwagę, że palenie papierosów, zaburzając homeostazę organizmu może oddziaływać na równowagę składników mineralnych w organizmie człowieka. Mogłoby to prowadzić do zmniejszenia ich szerokiego spektrum działania, wydającego się odgrywać znaczącą rolę w patogenezie i przebiegu nadciśnienia tętniczego m.in. poprzez możliwy ich wpływ na inhibicję niektórych enzymów, biorących udział w ekspresji tej jednostki chorobowej [11]. W regulacji ciśnienia krwi szczególnie interesująca może być rola mikroprzewodników.

W przypadku żelaza jego wysokie stężenie w surowicy krwi wydaje się pośrednio zwiększać ciśnienie tętnicze, poprzez jego prawdopodobny udział w przyspieszeniu powstania zmian miażdżycowych oraz zaburzeniu działania śródbłonna [12, 13, 14].

Niejednoznaczny w nadciśnieniu tętniczym jest również wpływ miedzi. Zaobserwowano jednak, że jej stężenie w krwi badanych chorych jest wyższe, aniżeli u osób zdrowych [8]. Ponadto wchodzi ona w interakcje z innymi mikroelementami jak Zn i Fe, co również może oddziaływać na organizm człowieka [15, 16, 17].

Z kolei, w przypadku cynku jego niedobory mogą prowadzić do uszkodzenia i zwiększenia przepuszczalności śródbłonna, co stymuluje powstanie zmian miażdżycowych, a także wzrost poziomu cholesterolu we krwi [18]. Większość badań nie wykazuje natomiast istotnych zależności między zawartością cynku a wartościami ciśnienia krwi [18]. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia dalszych badań znaczenia i roli składników mineralnych w nadciśnieniu tętniczym i wpływu czynników środowiskowych m.in. palenia tytoniu na stopień ich stężenia w organizmie.

Material i metody

Badania przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, z udziałem 33 pacjentów (17 kobiet i 16 mężczyzn) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, bez chorób współistniejących (m.in. cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, choroba nowotworowa, zaburzona funkcja nerek), w wieku $47,8 \pm 12,6$ lat. Pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Dane dotyczące charakterystyki palenia tytoniu przez pacjentów zebrano na podstawie odpowiedzi udzielonych w ankiecie autorskiej, dotyczącej stylu życia i stosowania używek przez respondentów.

Poziom wybranych składników mineralnych oznaczono w surowicy krwi. Surowicę rozcieńczono Tritonem X-100 (Merck) oraz wodą dejonizowaną. Stężenie pierwiastków – Fe, Cu i Zn oraz Na i K oznaczono metodą spektrofotometrii atomowo-absorpcyjnej (ASA), przy użyciu aparatu Zeiss AAS-3.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 6.0, wykorzystując test Mann-Whitneya, przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 514/06 z dnia 6 kwietnia 2006 r.

Wyniki

W tabeli 1. zamieszczono wyniki dotyczące charakterystyki palenia papierosów przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono, że mimo zaleceń zdrowotnych ponad 20% chorych deklaruowało palenie średnio 20 papierosów dziennie, od blisko 25 lat. Bardzo duży odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym palił papierosy w przeszłości – 73% respondentów. Uwagę zwraca również fakt, że osoby te przez ponad 18 lat wypalały średnio 24 papierosy dziennie (tabela 1).

W tabeli 2. i 3. zamieszczono dane, dotyczące stężenia wybranych składników mineralnych w surowicy krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od palenia papierosów. U badanych osób stwierdzono zgodne z normami diagnostycznymi wartości poziomów Na i K we krwi. Zaobserwowano z kolei istotnie wyższe ($p < 0,05$) stężenie żelaza ($1,25 \pm 0,76 \mu\text{g/ml}$ vs $0,98 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$) i miedzi ($0,99 \pm 0,27 \mu\text{g/ml}$ vs $0,8 \pm 0,33 \mu\text{g/ml}$) u chorych aktualnie palących, aniżeli u osób, które nigdy nie paliły papierosów. U 33% aktualnych palaczy stwierdzono stężenie żelaza w surowicy krwi przekraczające prawidłowe wartości referencyjne. Wartości zgodne z przyjętymi normami diagnostycznymi zaobserwowano natomiast u 75% osób nie palących tytoniu. Poziom miedzi poniżej normy zaobserwowano z kolei u 43% osób nigdy niepalących papierosów. Natomiast u niespełna 20% aktualnych palaczy i osób palących w przeszłości stężenie miedzi w surowicy krwi było ponadnormatywne.

Tabela 1. Charakterystyka palenia papierosów obecnie i w przeszłości
Table 1. The characteristics of cigarettes smoking nowadays and in the past

Wskaźnik Grupa	% badanych	Ilość papierosów na dzień [sztuk/dzień]		Czas palenia [lata]	
		ŚR ± SD	Mediana	ŚR ± SD	Mediana
Aktualnie palący	21	19,3 ± 12,0	20,0	24,5 ± 8,9	25,0
Aktualnie niepalący	79	-	-	-	-
Palący papierosy w przeszłości	73	23,8 ± 13,8	22,5	18,7 ± 10,3	17,5
Niepalący nigdy papierosów	27	-	-	-	-

Tabela 2. Stężenie Na i K we krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od charakterystyki palenia tytoniu*
Table 2. Concentration of Na and K in blood of patients with hypertension, depending on cigarettes smoking*

Grupa	Parametr	Na [mmol/l]	K [mmol/l]
		Aktualnie palący	ŚR ± SD
	Mediana	141	4,1
Poniżej normy	[% wyników]	-	-
W normie	[% wyników]	100	100
Powyżej normy	[% wyników]	-	-
Palący papierosy w przeszłości	ŚR±SD	141,6 ± 69,8	4,3 ± 0,4
	Mediana	141	4,2
Poniżej normy	[% wyników]	-	-
W normie	[% wyników]	100	100
Powyżej normy	[% wyników]	-	-
Niepalący nigdy papierosów	ŚR±SD	141,5 ± 1,8	4,3 ± 0,4
	Mediana	141,5	4,3
Poniżej normy	[% wyników]	-	-
W normie	[% wyników]	100	100
Powyżej normy	[% wyników]	-	-

Test Manna-Whitneya,

* – nieistotnie statystycznie

Tabela 3. Stężenie Fe, Cu i Zn we krwi pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od charakterystyki palenia tytoniu
Table 3. Concentration of Fe, Cu and Zn in blood of patients with hypertension, depending on cigarettes smoking

Grupa	Parametr	Fe [µg/ml]	Cu [µg/ml]	Zn [µg/ml]
		Aktualnie palący	ŚR ± SD	1,25 ± 0,76 ¹
	Mediana	0,92	0,97	1,04
Poniżej normy	[% wyników]	0	17	17
W normie	[% wyników]	67	67	50
Powyżej normy	[% wyników]	33	17	33
Palący papierosy w przeszłości	ŚR±SD	1,13 ± 0,77 ¹	1,0 ± 0,31 ²	1,14 ± 0,61
	Mediana	0,93	0,93	1,09
Poniżej normy	[% wyników]	14	19	22
W normie	[% wyników]	67	62	28
Powyżej normy	[% wyników]	19	19	50
Niepalący nigdy papierosów	ŚR±SD	0,98 ± 0,16 ¹	0,8 ± 0,33 ²	0,97 ± 0,28
	Mediana	1,0	0,95	1,10
Poniżej normy	[% wyników]	0	43	33
W normie	[% wyników]	75	57	33
Powyżej normy	[% wyników]	25	0	33

¹, ² - różnice istotne statystycznie przy p < 0,001, test Manna-Whitneya

Ciekawe wydają się być dane, dotyczące stężenia cynku w surowicy krwi osób z nadciśnieniem tętniczym. Poziom cynku zgodny z przyjętymi normami diagnostycznymi zaobserwowano jedynie u połowy aktualnych palaczy i około 30% osób palących w przeszłości i nigdy niepalących papierosów. U pozostałych osób zaobserwowano wartości zarówno za niskie (17% osób palących vs 22% palących w przeszłości vs 33% osób nigdy niepalących), jak i za wysokie (33% aktualnie palących vs 50% palących w przeszłości vs 33% osób niepalących) w stosunku do stężeń uznanych za prawidłowe. Średnio najniższe poziomy cynku w surowicy krwi stwierdzono u osób nigdy niepalących ($0,97 \pm 0,28 \mu\text{g/ml}$), z kolei najwyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy deklarowali, że aktualnie nie palą papierosów, ale palili w przeszłości ($1,14 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$).

Omówienie

Uważa się, że w nadciśnieniu tętniczym składniki mineralne mogą mieć istotne znaczenie w prewencji i terapii tej jednostki chorobowej. W tym celu wydaje się przydatne zalecenie kontroli poziomu tych składników w organizmie. Goch i wsp. [19] przeprowadzili badania stężenia pierwiastków w osoczu 202 osób z nadciśnieniem tętniczym oraz z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi, wśród których blisko połowa deklarowała palenie papierosów, a także grupy osób zdrowych (ponad 40% deklaroowało palenie papierosów). Podobnie, jak w badaniach, w niniejszej pracy autorzy zaobserwowali wyższe stężenie Fe u chorych z nadciśnieniem tętniczym, aniżeli u zdrowych badanych w grupie kontrolnej ($118,9 \pm 80,1 \text{ mg/dl}$ vs $106,9 \text{ mg/dl}$). Różnice między grupami w poziomie żelaza w osoczu krwi były jednak statystycznie nieistotne. W przypadku poziomu Cu w krwi dokonano natomiast odwrotnych obserwacji, niż w analizach do niniejszej. W osoczu grupy z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań stwierdzono bowiem niższe stężenie miedzi, aniżeli u osób zdrowych ($40,9 \pm 29,2 \text{ mg/dl}$ vs $51,3 \pm 33,9 \text{ mg/dl}$, $p < 0,05$). Z kolei w grupie z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi był on nieznacznie mniejszy, w porównaniu do grupy kontrolnej ($49,1 \pm 36,7 \text{ mg/dl}$). W innym badaniu, z udziałem 100 chorych z nadciśnieniem tętniczym (niepełna połowa pacjentów paliła papierosy) i 50 osób zdrowych (38% palaczy) Goch i wsp. [20] stwierdzili istotną różnicę ($p < 0,05$) w poziomie żelaza w osoczu krwi. Jego stężenie podobnie, jak w badaniach przeprowadzonych w niniejszej pracy, było wyższe w grupie z nadciśnieniem tętniczym, aniżeli u osób zdrowych ($129 \pm 68,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs. $102 \pm 56,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$). W przeciwieństwie do wykonanych analiz zaobserwowano z kolei znacząco niższy poziom Cu w osoczu krwi chorych, niż w grupie kontrolnej ($43,3 \pm 38,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $62,1 \pm 49,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$, $p < 0,05$). Podobne tendencje autorzy stwierdzili w przypadku poziomu cynku w osoczu krwi osób badanych i wchodzących w skład grupy kontrolnej ($19,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ vs $21,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Ponadto w grupie z nadciśnieniem tętniczym Goch i wsp. zaobserwowali niższe stężenie Na ($254 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs

$260 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$), Ca ($4,69 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $4,86 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$) i Mg ($1,41 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $1,53 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$). Różnice między grupami były nieistotne statystycznie. Uwagę zwraca jednak fakt znacząco większego ($p < 0,05$) stężenia pierwiastków toksycznych w osoczu krwi chorych na nadciśnienie tętnicze m.in. Pb ($17,8 \pm 9,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $13,0 \pm 8,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$), Cd ($0,046 \pm 0,0193 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $0,035 \pm 0,0243 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$), Al ($5,62 \pm 3,87 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs $4,04 \pm 3,48 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$) i Co ($0,46 \pm 0,72 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$ vs. $0,2 \pm 0,36 \mu\text{g}/100 \text{ ml osocza}$), co mogło mieć wpływ w etiopatogenezie niekorzystnych zmian ciśnienia tętniczego. Szczególnie istotny wydaje się jednak przedstawiony powyżej wysoki poziom żelaza w surowicy krwi osób z nadciśnieniem tętniczym, co jak zaobserwowano w niniejszych badaniach dotyczy w większym stopniu chorych palących papierosy. Wysoki poziom żelaza w surowicy krwi może bowiem wpływać negatywnie na funkcjonowanie układu krążenia, zwiększać niebezpieczeństwo miażdżycy tętnic [21] i ryzyko choroby wieńcowej [22]. Istnieją jednak również analizy wskazujące na brak związku między stężeniem żelaza we krwi a występowaniem choroby niedokrwiennej serca [23].

W przypadku badań wpływu palenia tytoniu na poziom wybranych składników we krwi 140 zdrowych osób Al-Numair [24] stwierdził, że ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe było istotnie wyższe u palaczy, aniżeli u osób niepalących. W przeciwieństwie do wyników niniejszej pracy zaobserwował niższe stężenie cynku w surowicy krwi osób palących papierosy. Ponadto zaobserwowano znacząco niższy poziom selenu, witaminy C oraz cholesterolu-HDL, aniżeli u osób niepalących. Z kolei podobnie jak w niniejszej pracy stwierdzono u palaczy zamiennie wyższe stężenie miedzi w surowicy krwi. Zaobserwowano również większe poziomy cholesterolu całkowitego, cholesterolu-LDL i triglicerydów, w porównaniu do osób niepalących. W powyższych badaniach niepalenie tytoniu w przeszłości deklaroowało jedynie 33,5% respondentów, natomiast blisko 60% osób nałogowo paliło znaczną ilość papierosów. Z kolei Ghayour-Mobarhan i wsp. [25] w badaniach ewentualnych czynników ryzyka wieńcowego stwierdzili brak związku między paleniem tytoniu a poziomem stężenia miedzi i cynku w surowicy krwi 2233 osób. Uwagę zwraca natomiast fakt, że autorzy zaobserwowali wyższe stężenie miedzi w surowicy krwi osób otyłych i z nadciśnieniem tętniczym, aniżeli zdrowych z prawidłową masą ciała ($p < 0,001$). Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację między poziomem miedzi we krwi a wskaźnikiem masy ciała ($r = 0,85$, $p < 0,001$) i ryzyka choroby wieńcowej w ciągu 10 lat ($r = 0,10$, $p < 0,01$). W analizach czynników wpływających na gospodarkę mineralną Benes i wsp. [26], zaobserwowali z kolei, podobnie jak w badaniach poczynionych w niniejszej pracy, znacząco wyższe stężenie miedzi we krwi u osób palących papierosy ($850 \mu\text{g/l}$ vs $830 \mu\text{g/l}$). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu palenia tytoniu na stężenie cynku we krwi u osób badanych. Podobne obserwacje przeprowadzili Zhang i wsp. [27] w badaniach z udziałem 890 zdrowych osób. Autorzy nie

stwierdzili bowiem związku między paleniem papierosów a stężeniem cynku i stosunkiem Zn/Cu w surowicy krwi. W przeciwieństwie do przedstawionych powyżej analiz, jak również wyników badań do niniejszej pracy, Zhang i wsp. zaobserwowali niższy poziom miedzi w surowicy krwi u osób palących papierosy.

W związku z nie do końca wyjaśnionym związkiem między paleniem tytoniu a poziomem składników mineralnych w nadciśnieniu tętniczym konieczne wydaje się dokładniejsze poznanie i rozważenie ich wzajemnego wpływu na wysokość ciśnienia krwi.

Wnioski

1. Wysoki odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym palił papierosy.

2. Palenie tytoniu nie wpływa na poziom sodu i potasu we krwi pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

3. U palących papierosy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stężenie żelaza i miedzi w surowicy krwi jest wyższe, aniżeli u osób niepalących.

4. Nie stwierdzono wpływu palenia tytoniu na poziom cynku w surowicy krwi osób z nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

- Chobanian A., Bakris G., Black H.R., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003, 289, doi:10.1001/jama.289.19.2560.
- European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2003, 21 (6), doi: 10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32.
- Faucii A.S., Brauwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D. et al.: Interna Harrisona wyd. 14. Wydawnictwo Czelej Sp. Zoo 2001.
- Głuszek J.: Niefarmakologiczne leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego – uwagi praktyczne. *Family Med. Prim. Care Rev.*, 2005, 7 (3), 667-672.
- Januszewicz W., Prejbisz A.: Leczenie nadciśnienia tętniczego ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi. *Świat Medycyny i Farmacji*, 2006, 7, 30-33.
- Rywik S.: Prewencja pierwotna i wtórna chorób układu krążenia. *Lekarz*, 2003, (5), 30, 32-34.
- Halawa B, Mazurek W.: Zmiana stylu życia w zapobieganiu i leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2004, 13 (5A), 67-71.
- Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Jastrzębski M.: Pierwotna prewencja nadciśnienia tętniczego u kobiet. *Folia Cardiol.*, 2001, 8 supl.D: 63 Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego "Choroby układu krążenia u kobiet", D25-D36.
- Zielińska-Więczkowska H., Wrońska I., Kędziora-Kornatowska K.: Styl życia a potrzeba edukacji zdrowotnej chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym. *Zdr. Publ.*, 2003, 113 (1/2), 160-163.
- Kara I.: Zaburzenia lipidowe, otyłość i cukrzyca wśród 40-letnich mieszkańców Poznania i województwa poznańskiego z nadciśnieniem tętniczym (NT) i chorobą niedokrwienną serca (CHNS) a zachowania niesprzajające zdrowiu. *Prz. Lek.*, 2005, 62 (supl. 3): VII Seminarium CINDI WHO, 51-54.
- Loyke H.F.: Copper and zinc in experimental hypertension. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1991, 29 (1), 45-49.
- Goch A.: Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego u chorych na chorobę niedokrwienną serca i nadciśnienie tętnicze. *Pol. Prz. Kardiol.*, 2005, 7 (4), 337-343.
- Ramakrishna G., Rolke T.W., Cooper L.T.: Iron and peripheral arterial disease: revisiting the iron hypothesis in a different light. *Vasc. Med.*, 2003, 8 (3), 203-210.
- Say A.E., Gursurer M., Yazicioglu M.V., Ersek B.: Impact of body iron status on myocardial perfusion, left ventricular function, and angiographic morphologic features in patients with hypercholesterolemia. *Am. Heart J.*, 2002, 143 (2), 257-264.
- Goch A., Goch Jan H.: Zawartość makro- i mikroelementów we włosach osób z nadciśnieniem tętniczym. *N.T.* 2004, 8 (3), 177-184.
- Goch A.: Rola miedzi w chorobach układu krążenia. *Pol. Prz. Kardiol.*, 2003, 5 (3), 325-329.
- Tubek S.: Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol. Trace Elem. Res.*, 2006, 114 (1-3), 1-5.
- Goch A., Goch J.H.: Cynk w chorobach układu krążenia. *Pol. Prz. Kardiol.*, 2004, 6 (2), 209-213.
- Goch A.: Rola makroelementów i mikroelementów w patogenezie nadciśnienia tętniczego: rozprawa habilitacyjna. Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Wydział Wojaskowo-Lekarski. Łódź 2005.
- Goch A.: Stężenie pierwiastków w osoczu u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2005, 114 (4), 947-952.
- Kiechl S., Willeit J., Egger G., Poewe W., Oberhollenzer F., et the Bruneck Study Group: Body Iron Stores and the Risk of Carotid Atherosclerosis. *Circulation*, 1997, 96 (10), 3300-3307.
- Sun Q., Ma J., Rifai N., Franco O.H., Rexrode K.M., Hu F.B.: Excessive Body Iron Stores Are Not Associated with Risk of Coronary Heart Disease in Women. *J. Nutr.*, 2008, 138 (12), 2436-2441.
- Reunanen A., Takkunen H., Seppänen R., Aromaa A.: Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J. Intern. Med.*, 1995, 238 (3), 223-230.
- Al-Numair K.S.: The influence of cigarette smoking on vitamin C, trace elements and lipid profile of healthy, Sudi adult males. *J. Food Agr. Environ.*, 2006, 4 (3/4), 79-83.
- Ghayour-Mobarhan M., Shapouri-Moghaddam A., Azimi-Nezhad M., Esmaeili H., Parizadeh S.M., Safarian M., Kazemi-Bajestani S.M., Khodaei G.H., Hosseini S.J., Parizadeh S.M., Ferns G.A.: The relationship between established coronary risk factors and serum copper and zinc concentrations in a large Persian cohort. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2009, 23 (3), 167-175.
- Benes B., Spěváčková V., Smíd J., Batáříová A., Cejchanová M., Zítková L.: Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood

- of the population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health*, 2005, 13 (4), 202-207.
27. Zhang H.Q., Li N., Zhang Z., Gao S., Yin H.Y., Guo D.M., Gao X.: Serum zinc, copper, and zinc/copper in healthy residents of Jinan. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2009, 131 (1), 25-32.

Adres do korespondencji:

mgr inż. Krzysztof Jacek Durkalec-Michalski
Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu
Katedra Higieny Żywności Człowieka
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Wojska Polskiego 31
60-624 Poznań, POLAND
tel./fax: (61) 848 73 32
email: durkmich@up.poznan.pl, krzysztof.durkalec-michalski@up.poznan.pl

JACEK KARCZEWSKI, MAREK KARCZEWSKI, ARTUR KOSTRZEWA, KRZYSZTOF WIKTOROWICZ

WPLYW WYBRANYCH STATYN NA OBWODOWE LIMFOCYTY T REGULATOROWE CD4+CD25+FOXP3+ W WARUNKACH *IN VIVO*

THE EFFECT OF SELECTED STATINS ON PERIPHERAL REGULATORY T CELLS CD4+CD25+FOXP3+ *IN VIVO*

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz

Streszczenie

Wstęp. Statyny, wybiórcze inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, oprócz obniżania stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL we krwi, posiadają również szerokie spektrum własności immunomodulujących i przeciwzapalnych.

Cel. Celem projektu badawczego było zbadanie wpływu wybranych statyn na limfocyty T regulatorowe o fenotypie CD4+CD25+FOXP3+ (Treg) w warunkach *in vivo*.

Material i metody. Badaniem objęto grupę 45 pacjentów w wieku ≥ 60 roku życia z wcześniej rozpoznaną hipercholesterolemią. Od momentu rozpoznania hipercholesterolemii pacjenci poddawani byli leczeniu statynami: atorwastatyną ($n = 15$), simwastatyną ($n = 15$) i prawastatyną ($n = 15$). Leki podawano w standardowych dawkach 20 mg/ dzień. Grupę kontrolną stanowili zdrowi wolontariusze w wieku 25–35 lat oraz ≥ 60 . roku życia niepoddani wcześniej żadnym terapiom immunomodulacyjnym. Pomiaru poziomu Treg we krwi obwodowej pacjentów dokonano z wykorzystaniem metody cytometrii przepływowej.

Wyniki. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotne różnice statystyczne w odsetkach limfocytów Treg pomiędzy grupami pacjentów poddanych poszczególnym terapiom statynowym (atorwastatyna: $8,05 \pm 2,0$; simwastatyna: $8,05 \pm 2,1$; prawastatyna: $7,88 \pm 1,7$) a grupami kontrolnymi (grupa wiekowa 25–35 lat: $4,42 \pm 1,5$; grupa wiekowa ≥ 60 lat: $6,36 \pm 1,8$). Równocześnie nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetkach Treg w poszczególnych grupach statynowych. Otrzymane wyniki sugerują, że statyny mogą indukować limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+FOXP3+ w warunkach *in vivo*. Indukcja Treg przez statyny może korzystnie wpływać na stabilizację płytki miażdżycowej poprzez hamowanie aktywności limfocytów T efektorowych. Z drugiej strony nadmierna indukcja Treg może prowadzić do osłabienia odpowiedzi przeciwnowotworowej gospodarza poprzez hamowanie aktywności limfocytów T efektorowych CD8+ specyficznych dla nowotworu.

SŁOWA KLUCZOWE: statyny, limfocyty T regulatorowe, FOXP3.

Summary

Introduction. Statins, the inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, are agents lowering the total cholesterol and LDL in blood serum. They also possess a broad spectrum of immunomodulatory and anti-inflammatory properties.

Aim. This project was aimed to investigate the possible effect of selected statins on regulatory T lymphocytes CD4+CD25+FOXP3+ (Treg) *in vivo*.

Materials and methods. The project included 45 subjects in age of ≥ 60 years old with the diagnosed hypercholesterolemia. Since the diagnosis of hypercholesterolemia the patients were treated with: atorvastatin ($n = 15$), simvastatin ($n = 15$) and pravastatin ($n = 15$) in standard doses of 20 mg per day. Control groups included healthy volunteers in age of 25-35 and ≥ 60 years old previously not treated with any immunomodulatory therapies. Flow cytometry was performed to measure the level of peripheral blood Tregs.

Results. Statistical analysis showed higher levels of Tregs in the statin groups of patients (atorvastatin: 8.05 ± 2.0 ; simvastatin: 8.05 ± 2.1 ; pravastatin: 7.88 ± 1.7) comparing to the control groups (group 25–35: 4.42 ± 1.5 ; group ≥ 60 : 6.36 ± 1.8). No statistically significant differences in the levels of Tregs were observed between the individual statin groups of patients. These results suggest the statins may induce the regulatory T cells CD4+CD25+FOXP3+ *in vivo*. This effect of statins may render the atherosclerotic plaque more stable by inhibiting effector T lymphocytes. On the other hand, it may also impair the host anti-tumor response by suppressing the tumor-specific effector T CD8+ lymphocytes. Further research is needed to elucidate the effect of statins on Tregs.

KEY WORDS: statins, regulatory T cells, FOXP3.

Wstęp

Statyny, wybiórcze inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), oprócz obniżania stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL we krwi, posiadają również szerokie spektrum własności immunomodulujących i antyzapalnych [1]. Poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu (NO) przez komórki endote-

lium oraz nasilenie procesu fibrynolizy, statyny zdolne są do modulacji funkcji limfocytów T oraz obniżenia zjawiska adhezji leukocytów i aktywacji płytek krwi. Obniżenie produkcji cholesterolu pod wpływem statyn prowadzi do zmiany kompozycji błonowych raftów lipidowych, co w efekcie skutkuje nawet 25% obniżeniem ekspresji cząsteczek MHC klasy II, cząsteczek kostymulujących (np. CD40) oraz cząstek adhezyjnych (np. selektywna P, ICAM-1,

VCAM-1, PECAM-1) na powierzchni komórek endotelium [1–3]. Dodatkowo statyny obniżają produkcję licznych chemokin (np. MCO-1, IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β) oraz ich receptorów (np. CCR1, CCR2, CCR4, CCR5), które biorą kluczową rolę w rekrutacji monocytów i neutrofilów [4]. Immunomodulacyjne i przeciwzapalne własności statyn są prawdopodobnie związane z hamowaniem aktywacji prozapalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak NF-KB, IRF-1, AP-1 [2]. Potwierdzeniem przeciwzapalnych własności tej grupy leków jest m.in. obniżenie poziomu białka C-reaktywnego, będącego markerem reakcji zapalnej, u pacjentów poddanych leczeniu statynami.

Zdolność statyn do zmiany ekspresji genów kodujących różne czynniki transkrypcyjne w komórkach układu immunologicznego może przejawiać się również indukcją ekspresji czynnika transkrypcyjnego FOXP3, który uznaje się za uniwersalny marker limfocytów T regulatorowych (Treg). Celem projektu badawczego było zbadanie wpływu wybranych statyn (atorwastatyna, simwastatyna, prawastatyna) na limfocyty T regulatorowe o fenotypie CD4+CD25+FOXP3+ w warunkach *in vivo*. Komórki te stanowią 4–10% obwodowych limfocytów T CD4+, a ich główną funkcją jest utrzymanie homeostazy immunologicznej u człowieka.

Materialy i metoda

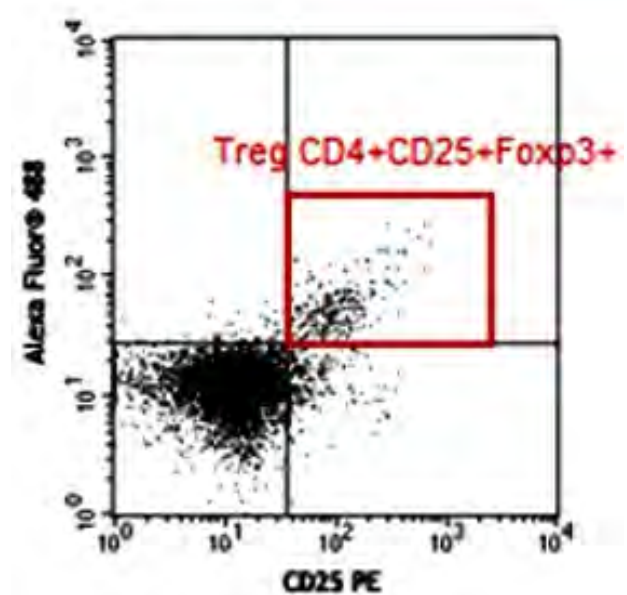
Badana grupa pacjentów

Projekt badawczy otrzymał zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej. Badaniem objęto grupę 45 pacjentów w wieku ≥ 60 roku życia z wcześniej rozpoznaną hipercholesterolemią. U osób objętych projektem badawczym nie współistniały inne dodatkowe choroby mogące wpłynąć na poziom Treg, takie jak: choroby alergiczne, autoimmunizacyjne, np. RZS, cukrzyca t. 1, choroba Gravesa, itp. Diagnozę hipercholesterolemii oparto na wartościach stężenia cholesterolu całkowitego (≥ 200 mg/dL), cholesterolu LDL (≥ 130 mg/dL), cholesterolu HDL (< 60 mg/dL) i trójglicerydów (≥ 200 mg/dL) w osoczu krwi. Od momentu rozpoznania hipercholesterolemii pacjenci poddawani byli leczeniu statynami: atorwastatyną ($n = 15$), simwastatyną ($n = 15$) i prawastatyną ($n = 15$). Leki podawano w standardowych dawkach 20 mg/ dzień. Grupę kontrolną stanowili zdrowi wolontariusze w wieku 25–35 lat oraz ≥ 60 . roku życia nie poddani wcześniej żadnym terapiom immunomodulacyjnym.

Cytometryczna analiza poziomu limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+Foxp3+ przy użyciu Staining Human Treg Flow™ Kit (BioLegend, USA)

Pomiaru poziomu limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+Foxp3+ we krwi obwodowej pacjentów dokonano z wykorzystaniem cytometrii przepływowej przy użyciu Staining Human Treg Flow™ Kit (BioLegend, USA). Metoda ta umożliwia równoczesne wyznaczenie antygenów powierzchniowych przeciwciałami anty-CD25 PE i anty-CD4 PerCP oraz antygeny we-

wnątrzkomórkowego mRNA Foxp3 przeciwciałem anty-Foxp3 Alexa Fluor® 488 nm (Rycina 1.). Procedurę barwienia wykonano zgodnie z zaleceniami producenta. Próbkę krwi obwodowej pobrano na środek przeciwkrzepiwy (heparyna) w ramach rutynowych badań laboratoryjnych. Analizę cytometryczną przeprowadzono z wykorzystaniem cytometru FACScan (BD Biosciences, USA) oraz specjalistycznego oprogramowania CellQuest (BD Biosciences, USA).



Rycina 1. Przykładowy cytogram z wybramkowaną subpopulacją limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+Foxp3+.

Figure 1. A cytogram with gated subpopulation of regulatory T cells CD4+CD25+FOXP3+.

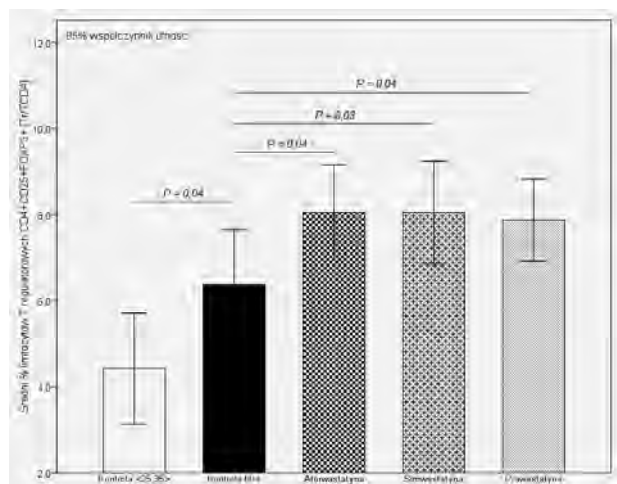
Metody statystyczne

W analizie statystycznej zastosowano test U Manna-Whitneya, będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta dla próbek niezależnych. Doboru metody statystycznej dokonano ze względu na: i) brak normalności rozkładu badanych zmiennych, ii) odpowiednio wysoką moc testu nieparametrycznego, iii) stosunkowo niewielką liczebność grupy badanej. Za statystycznie istotną przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego SPSS wersja 15 (Statistical Package for Social Sciences, USA).

Wyniki

Analiza cytometryczna odsetka limfocytów T regulatorowych w badanych grupach wykazała istotne różnice statystyczne pomiędzy grupami pacjentów poddanych poszczególnym terapiom statynowym a grupą kontrolną. Średni poziom Treg przedstawiony jako odsetek limfocytów T CD4+ wyniósł w grupie leczonej atorwastatyną – $8,05 \pm 2,0$, w grupie pacjentów leczonych simwastatyną – $8,05 \pm 2,1$, w grupie leczonej prawastatyną – $7,88 \pm 1,7$, w grupie kontrolnej – $6,36 \pm 1,8$ (Rycina 2.). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w pozio-

mie Tregs pomiędzy poszczególnymi grupami statynowymi ($p > 0,05$).



Rycina 2. Średni odsetek limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+FOXP3+ w badanych grupach (wartości podane jako odsetek limfocytów T CD4+).

Figure 2. Percentage of regulatory T cells CD4+CD25+FOXP3+ in investigated groups (values presented as %TCD4+ cells).

Dyskusja

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotne różnice statystyczne w odsetkach limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+FOXP3+ pomiędzy grupami pacjentów poddanych poszczególnym terapiom statynowym (atorwastatyna: $8,05 \pm 2,0$; simwastatyna: $8,05 \pm 2,1$; prawastatyna: $7,88 \pm 1,7$) a grupami kontrolnymi (grupa wiekowa 25–35 lat: $4,42 \pm 1,5$; grupa wiekowa ≥ 60 lat: $6,36 \pm 1,8$). Równocześnie nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetkach Treg w poszczególnych grupach statynowych. Otrzymane wyniki sugerują, że statyny mogą indukować limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+FOXP3+ w warunkach *in vivo*. Potwierdzają również wcześniejsze doniesienia dotyczące potencjalnego wpływu statyn na naturalnie występujące limfocyty T regulatorowe [5].

Indukcja komórek regulatorowych przez statyny może korzystnie wpływać na stabilizację płytki miażdżycowej poprzez hamowanie aktywności limfocytów T efektorowych. Z drugiej strony nadmierna indukcja Treg może prowadzić do osłabienia odpowiedzi przeciwnowotworowej gospodarza poprzez hamowanie aktywności limfocytów T efektorowych CD8+ specyficznych dla nowotworu [6]. Działanie takie może częściowo tłumaczyć publikowane wyniki badań klinicznych nad statynami, które wskazują na podwyższoną zapadalność pacjentów poddanych terapiom statynowym na choroby nowotworowe [7–9].

Wpływ statyn na Treg jest szczególnie istotny w kontekście zaobserwowanego wyższego odsetka tych komórek w grupie kontrolnej ≥ 60 lat w porównaniu do

grupy kontrolnej 25–35 lat ($6,36 \pm 1,9$ vs. $4,42 \pm 1,8$; $p = 0,04$). Wydaje się, że zaobserwowane zmiany mogą być częścią procesu starzenia się układu immunologicznego człowieka. Zjawisko takie przynajmniej częściowo tłumaczy osłabienie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u osób starszych oraz cięższy przebieg chorób zakaźnych w tej grupie wiekowej [10].

Istotne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu precyzyjnego określenia wpływu statyn na Treg. Ma to szczególne znaczenie ze względu na powszechność stosowania terapii statynowych w Polsce, często niczym nie uzasadnione wysokie dawkowanie leków oraz zachodzące zmiany demograficzne. Dalsze badania mogą przyczynić się do optymalizacji dawkowania statyn pod kontem ich aktywności immunomodulacyjnej.

Piśmiennictwo

- Mach F.: Statins as immunomodulators. *Transpl. Immunol.*, 2002, 9, 197-200.
- Kuipers H.F., van den Elsen P.J.: Immunomodulation by statins: Inhibition of cholesterol vs. isoprenoid biosynthesis. *Biomed. Pharmacother.*, 2007, 61, 400-407.
- Greenwood J., Mason J.R.: Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends in Immunology*, 2006, 2, 88-98.
- Veillard N.R. et al.: Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*, 2006, 188, 51-58.
- Mausner-Fainberg K., Luboshits G., Mor A. et al.: The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis*, 2008, 197, 829-839.
- Curiel T.J.: Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117, 1167-1174.
- Group TPS.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 1623-1630.
- Investigators T.L.: Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 134, 931-940.
- Investigators TtNTSSCa: Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 147, 1-9.
- DiCarlo A.L., Fuldner R., Kaminski J., Hodes R.: Aging in the context of immunological architecture, function and disease outcome. *Trends in Immunology*, 2009, 30, 293-294.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jacek Karczewski
Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań

OLFACTION AND COGNITIVE STATUS OF THE ELDERLY PATIENTS QUALIFIED FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

OCENA WĘCHU I FUNKCJI POZNAWCZYCH PACJENTÓW ZAKWALIFIKOWANYCH DO POMOSTOWANIA AORTALNO–WIĘNCOWEGO

¹Department of Teaching Anaesthesiology and Intensive Therapy
Poznan University of Medical Sciences

Head: doc. dr hab. Zbigniew Żaba

²Institute of Anthropology, Department of Human Biological Development
Adam Mickiewicz University Poznan

Head: prof. dr hab. Joachim Cieślak

³Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering
Polish Academy of Sciences, Warsaw

Laboratory of Oculomotor Research

Head: prof. dr hab. Jan Ober

Summary

Introduction. Olfaction is an important sense that contributes to the perception of the outer environment and participates in creating human consciousness. Patients who are surgically treated for ischemic heart disease develop postoperative cognitive impairment which affects further outcome.

Aim. The main aims of the study were to assess qualitative olfaction assessment in the perioperative period, postoperative cognitive assessment and the mutual relationships between the cognition and olfaction in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

Methods. 32 subjects with no pre-existing dementia nor depression (Mini-Mental State Examination ≥ 24 pts, Clock Drawing Test < 1st level of errors and Geriatric Depression Test < 5 pts) were enrolled in the study who created 2 groups: 1 – anaesthetized and operated on patients and 2 – age-matched controls. The Smell Diskettes (Novimed, Switzerland) were used to check the olfaction. Stroop Test, Word Fluency Test as well as Trail Making Test were applied for cognitive assessment. Tests were performed before operation and on the 2nd postoperative day (or 2 days after the first assessment in the control group).

Results. Olfaction did not change postoperatively in comparison with controls. Postoperative evaluation revealed deterioration in tests' performance. Changes in olfaction correlated with the psychometric tests' results.

KEY WORDS: olfaction, cognitive impairment, general anaesthesia.

Streszczenie

Wstęp. Węch jest ważnym zmysłem, który poza odbiorem bodźców zapachowych, pełni też istotną funkcję w powstawaniu ludzkiej świadomości. Jego wartość dostrzegana jest zazwyczaj dopiero w momencie wystąpienia dysfunkcji węchowych, które mogą prowadzić do obniżenia kondycji psychicznej, a nawet do wystąpienia zaburzeń poznawczych czy afektywnych.

Cel. Głównymi celami naszych badań była jakościowa ocena zdolności węchowych i funkcjonowania poznawczego w okresie okołoperacyjnym oraz ocena związku pomiędzy tymi dwoma zmiennymi u chorych po zabiegu pomostowania aortalno-więncowego.

Metodyka. Badaniami objęto trzydzieści dwie osoby bez stwierdzonej demencji oraz depresji (Mini-Mental State Examination ≥ 24 pkt., Test Rysowana Zegara < 1st poziomu błędów oraz test Geriatric Depression Scale < 5 pkt.), stanowiące dwie grupy badawcze: 1 – premedykowani i operowani pacjenci, 2 – dostosowana pod względem wieku grupa kontrolna. Poziom zdolności węchowych badany był przy użyciu Testu Smell Diskettes (Novimed, Medizintechnik Szwajcaria). W celu dokonania oceny funkcjonowania poznawczego zastosowano następujące testy psychometryczne: Test Fluencji Słownej, Test Stroopa i Test Łączenia Punktów. Testy zdolności poznawczych oraz węchu wykonane zostały dwukrotnie: przedoperacyjnie i drugiej dobie pooperacyjnej (w grupie kontrolnej powtórzone zostały po upływie dwóch dni od pierwszego badania).

Wyniki. Wyniki testu węchowego uzyskane w grupie badawczej nie różniły się istotnie od wyników zebranych w grupie kontrolnej. Ocena stanu pooperacyjnego ukazuje pogorszenie się funkcjonowania poznawczego. W badaniach uzyskano istotną korelację pomiędzy zdolnościami węchowymi a wynikami osiągniętymi w testach psychometrycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: węch, zaburzenia funkcji poznawczych, znieczulenie ogólne.

Introduction

The meaning of olfaction is often underestimated and its value is recognized when the olfactory impairment occurs, which may lead to the deterioration of the psychologi-

cal status, including depressive moods [1]. Olfactory receptors are stimulated by particles which are soluble in mucus in the nasal cavity (chemoreceptors). The chemoreceptors serve as telereceptors, because they receive the stimuli from a certain distance. In the mucous membrane of the nasal

cavity there are approximately 10–20 million olfactory receptor cells. The aging cells are replaced by the new ones with the half-time extended to some weeks. The neurological pathways of olfaction run through the thalamus. The olfactory glomeruli of the olfactory bulb are localized in the posterior part of the medial and lateral olfactory striatum to the olfactory cortex.

The odors activate lateral and anterior fronto-orbicular gyri of the frontal lobe (greater activation of the right side) and piriform cortex. The amygdala cortex which is associated with emotional reaction becomes active as well as rhinencephalon responsible for odor memory when being exposed to odors. The human ability of odors' intensity analysis is quite poor, although the distinguishing of odors is high – up to 10,000 different smells [2].

Susceptibility of smell receptors decreases with age: over 75% of the population aged 80 and more have reduced level of odor recognition. The other factor influencing the olfactory perception are: sex (women identify and distinguish olfactory stimuli better with more accurate memory), drugs, alcohol, smoking cigarettes and intrinsic properties of the particular odors like their intensiveness or ability to stimulate the limbic system [3, 4].

There are three basic olfactory disturbances: anosmia, hyposmia and dysosmia. The anosmia is a condition of the total loss of odor perception. The clinical feature of the hyposmia is a decrease in the sensitivity to odors, while the dysosmia is characterized by altered feeling of odors [2].

Disturbances in olfaction may influence the patient's well-being. Müller et al. described the example of the patient after chemotherapy and radiotherapy with diagnosed parosmia (the condition when an ordinary odor is perceived as extremely unpleasant) which led to severe life-threatening malnutrition [5].

Perception of the world is altered after surgical procedures. The knowledge on postoperative cognitive dysfunction has become disseminated throughout the literature. Scientific studies proved the existence of the correlation between intellectual impairment and extended hospitalization or increased mortality [6, 7]. The modern psychological tests enable thorough assessment of cognitive status, although their application require the knowledge and practice acquired by psychologists. Additionally, they are time-consuming and considered to be complicated for the tested subjects. This is one of the reasons why psychometric tests cannot be used on every-day basis in the anesthesiological practice. We are aware that the olfaction is closely associated with cognition. We assumed that by measuring the olfaction we were able to find the indirect method of cognitive assessment.

The main aims of the study were to assess:

1. qualitative olfaction assessment in the preoperative period
2. postoperative cognitive assessment by using psychometric tests
3. the mutual relationships between the cognition and olfaction.

Material and methods

The study was performed after local Bioethical Committee approval. The participation in the study was voluntary and each patient signed the written consent. Two groups of the subjects were created. The experimental group (Group 1) was created among the patients elected for surgical procedure of coronary artery bypass grafting (CABG) under the same protocol of general anesthesia. The control group of subjects was created among out-of-hospital age-matched volunteers (Group 2).

The following inclusion criteria were used: age ≥ 65 , no pre-existing cognitive impairment confirmed by the results of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Clock Drawing Test (CDT), no suspicion of depression (excluded on the basis of the Geriatric Depression Scale – GDS), good level of every-day functioning (Activity of Daily Living and Instrumental Activity of Daily Living scales).

Exclusion criteria were: positive psychiatric and neurological anamnesis, history of alcoholism and/or drug abuse, vitamin B12 and folic acid deficiencies diagnosed on the basis of the clinical examination.

Cognitive assessment was performed by using Word Fluency Test (WFT), Stroop Test (ST) and Trail Making Test (TMT). While performing WFT, the participant is giving the words beginning with three particular letters, next names of animals, fruits and vegetables for 1 minute for each letter or category; we count the number of given words, but also inaccuracies and perseverations. Stroop Test consists of 2 parts: A – we ask the patient to read loudly the names of colours, which are written with black ink; B - participant is describing the colour of ink, which is not equivalent with the true meaning of the written name of the colour. TMT consists of 2 parts: A – the participant is asked to connect the 25 numbered circles which are presented on a sheet of paper; B - some circles are numbered, some of them have letters, the task is to connect the numbers and letters in an alternating manner. In Stroop Test and TMT we test the speed of performance and number of errors.

The olfaction was tested by using Smell Diskettes (Novimed Medizintechnik, Switzerland). The test consists of eight different odors. The patient's task is to smell the odor and mark a correct answer on the sheet of paper with pictures depicting the correct odors (coffee, vanilla ice creams, peach, grass, pineapple, rose, chocolate and fish). The correct picture is presented in one line with two different ones depicting other odors.

All tests were applied preoperatively, and on the 2nd postoperative day (in Group 2: two days after the 1st assessment).

Preoperatively the patients were sedated with oral midazolam (Dormicom Roche, France) 0.1–0.15 mg/kg. The general anesthesia with the application of 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanyl (Fentanyl WZF Polfa, Poland), etomidate 0.3 mg/kg (Etomidate Lipuro, Braun, Germany) with continuation with sevoflurane 0.5 MAC (Sevorane, Ab-

bott, GB) and propofol 2–3 mg/kg/h (Propofol, Fresenius, Germany) was performed. Muscle relaxation was achieved after administration of rocuronium bromide 0.6 mg/kg (Esmeron, Organon, GB). During the anesthesia extended level of monitoring was used. Extracorporeal circulation (ECC) was performed by using Stöckert SIII (Perfusion COM INC, USA) and Jostra (Maquet INC, USA) apparatus under full dose of heparin 400 units/kg (Heparinum, WZF Polfa, Poland) and the application of cardioplegic solution (Fresenius Kabi, Germany).

Postoperative assessment was performed only if the haemodynamic and respiratory condition were stable and confirmed by stable biochemical assays.

Olfactory test and cognitive tests' results between the groups were analyzed by using Mann-Whitney test. Mutual relationships between the olfactory and cognitive tests' results were analyzed by using Spearman test. $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

We included 32 participants in the study. The group of anesthetized and operated patients (Group 1) consisted of 16 subjects (aged 70.19 ± 4.46 years, 12 men and 4 women, primary education 9, secondary 5 and

higher 2 patients); the control group (Group 2) was created among age-matched not-hospitalized counterparts (aged 70.87 ± 4.67 years, 7 men and 9 women, primary education 10, secondary 5 and higher 1 patient). Preoperative characteristics are depicted in Table 1.

The results of the screening test between the groups were not statistically significant (Mann-Whitney test $p > 0.05$).

Number of errors made in the olfactory test during the first assessment was similar and did not reach statistical significance between the groups (Group 1 mean 1.06 ± 0.77 ; Group 2 mean 1.5 ± 1.26 ; Mann-Whitney test $p > 0.05$).

Number of errors made in the olfactory test during the second assessment was also similar and did not reach statistical significance between the groups (Group 1 mean 1.25 ± 0.77 ; Group 2 mean 1.12 ± 1.02 ; Mann-Whitney test; $p > 0.05$).

There was no difference in results of psychometric tests (WFT, ST, TMT) achieved by the subjects preoperatively (Manna-Whitney test; $p > 0.05$).

Postoperatively, the differences in the results of the psychometric tests between the groups occurred: Stroop A Test (Mann-Whitney test; $p = 0.04$), Word Fluency Test (Mann-Whitney test; $p = 0.045$) as well as Trail

Table 1. Peroperative characteristics
Tabela 1. Dane zabiegowe

	Number of grafts	Duration of anesthesia	Duration of extracorporeal circulation	Duration of cross-clamping	Duration of reperfusion	Ejection Fraction (EF)
Mean	2.94	189.69	63.56	33.00	22.00	45.63
Standard Deviation	0.57	35.0	14.62	7.48	7.12	11.28
Minimum	2	150	43	21	13	25
Maximum	4	265	95	45	37	60

Table 2. Statistical analysis of the postoperative Smell Diskettes and WFT results

Tabela 2. Analiza statystyczna wyników testów Smell Diskettes i Fluencji Słownej, przeprowadzonych w drugiej dobie pooperacyjnej

Variables 2 nd assessment WFT – Word Fluency Test	Spearman test			
	N	R	t(N-2)	p
Smell Disk result & WFT – perseverations	31	-0.457	-2.767	0.0097
Smell Disk result & WFT – inaccuracies	31	-0.493	-3.055	0.0048

Table 3. Statistical analysis of the postoperative Smell Diskettes Test and TMT results

Tabela 3. Analiza statystyczna wyników testów Smell Diskettes i Łączenia Punktów przeprowadzonych w drugiej dobie pooperacyjnej

Variables 2 nd assessment TMT – Trail Making Test	Spearman test			
	N	R	t(N-2)	p
Smell Disk result & TMT-A	31	-0.363	-2.096	0.045
Smell Disk result & TMT-B	31	-0.476	-2.919	0.007
Smell Disk result & TMT-B: errors	27	-0.520	-3.044	0.005
Smell Disk result & TMT: time B – time A	31	-0.470	-2.865	0.008

Making Test (duration of part B Mann-Whitney test; $p = 0.027$ and difference of durations in parts B-A Mann-Whitney test; $p = 0.029$).

In the postoperative period statistical relationships between the changes in the olfactory test with perseverations and inaccuracies in WFT have been observed (Spearman test; $p = 0.0097$ and 0.0048 , respectively) (Table 2).

During the second assessment the relevance between Trail Making Test results and olfaction was noted. The statistical relevance was achieved when the speed of the test performance between the groups was analyzed (Spearman test; part A: $p = 0.045$, part B: $p = 0.007$), as well as the number of errors (Spearman test; number of errors: $p = 0.005$) were compared with the olfaction. Subjects who performed TMT test better also recognized the odors more accurately (Table 3).

Discussion

Olfactory dysfunctions are associated with various laryngological, neurological/neurosurgical and psychological clinical syndromes. The post-infection olfactory loss, nasosinusal diseases and head trauma are leading causes of olfactory problems [8]. Some of the olfactory changes are reversible. Shemshadi et al. reported that after open rhinoplasty in a 6-month follow-up study even 87.5% of patients suffered from mild to moderate anosmia which reverted to the preoperative level after 6 months [9]. The endovascular treatment of the aneurysms of the anterior communicating artery stimulates cerebral vasospasm and frontal lobe lesions and prompting worse performance in an olfactory test [10].

The olfactory lesions have been well described in patients suffering from the central nervous system disturbances: dementia [11], Alzheimer disease [12–17], Parkinson disease [13–15, 18, 19], epilepsy and Korsakoff syndrome [15]. The olfactory disturbances begin at the early stage of Alzheimer and Parkinson diseases when no other symptoms have been recognized yet [14,19]. That is the reason that prompted the scientists to develop the diagnostic methods assessing olfactory lesions.

Moreover, scientific studies support the connections between the olfactory disturbances and negative symptoms of schizophrenia [20, 21] or depression [21]. While assessing the patients with schizophrenia, it has been presented that the recognition and distinguishing the odors have been affected, not their detection [20, 21]. Depressive patients complain they do not enjoy the odors [21].

The olfaction disturbances are connected with the cognitive impairment. The significant correlation between short memory and olfactory UPSIT test results suggesting anosmia has been detected [12]. The other surveys revealed the mutual relationship of the olfactory pathology and semantic memory [11], executive functions [15], although no significant relationships have been discovered when general level of intellectual functioning was assessed by using Mini-Mental State Examination (MMSE) [11, 15].

The way how we perceive the external world is closely associated with information brought by environment, although not all signals reach our consciousness. We focus on some information and only limited amount of information which is important for the actual state is filtered. The conception of the role of attention directing the focus of the consciousness is developed by Baars (1997). The attention serves as an access to the Global Workspace where analysis and comparisons are being performed with the final result of the arising “stream of consciousness” [22]. Sensory inputs are crucial for consciousness creation.

So far quite strong connection between olfaction and cognition has been described in the literature. The question arises: is it possible to apply screening olfactory tests as a method of quick cognitive assessment in the postoperative period? For the study a group of patients for one type of surgical procedure was selected and all the participants were anaesthetized according to one scheme of anaesthesia under extracorporeal circulation (ECC). Thus, we tried to avoid the differences stemming from variety of anaesthetics and techniques. None of the participants presented the symptoms of dementia nor depression in the screening tests preoperatively. The group could be considered homogenous.

In order to check cognitive functions we chose Stroop Test (ST), Trail Making Test (TMT) and Word Fluency Test (WFT). The tests assess psychomotor activity, attention and verbal abilities. The olfaction was tested by using the Smell Diskettes (Novimed Medizintechnik, Switzerland). Patient scored 1 point for each correctly recognized odor. The physiological result is 7-8 pts, <6 suggests hyposmia or lack of cooperation. It is very easy test to perform although there were subjects who had problems with recognizing odor of a pineapple or peach. Additional problem lies in the short period of possible application that limited the number of participants qualified for the study.

No differences in recognizing odors or cognitive status were found during the preoperative tests between the groups. In our study the control group consisted of subjects also suffering from diagnosed and treated ischemic heart disease. Among multiple variables associated the cognitive impairment arising from this disease one of them is easy and not-invasive: diameter of aorta assessed in ultrasound examination correlated with morphological changes visualized in MRI and results of psychometric tests [23]. Wide availability of USG could improve care of the high-risk patients.

Postoperatively we found worse results in cognitive tests among anaesthetized and operated patients. According to the literature the possible factors precipitating neurological problems are cited: microemboli (platelets, lipids, silicone, aluminum, air, etc), haemodynamic disturbances (decrease in brain perfusion, altered brain vessel reactivity, decreased cardiac output, etc) as well as systemic inflammatory response [24]. Our results contribute to the previous results in this field of scientific

studies. Van Dijk et al. observed the patients after cardiac surgery with ECC and found cognitive impairment in 29% [25]. Newman et al found intellectual dysfunction in patients after CABG in 53% [26].

In our study we focused on very early stage of postoperative period – 2nd day after the procedure as it was of extreme interest for the anaesthetists. The anaesthetized and operated patients presented statistically higher rate of perseverations and inaccuracies in verbal tests when compared to non operated patients. The other tested abilities: psychomotor speed and attention were also worse in comparison with controls, which was proved on the statistical ground. On the 2nd postoperative day, in spite of the fact that pharmacokinetic properties exclude the influence of the drugs, the patients still had problems with full understanding, expressing thoughts and adequate reaction to external stimuli. Patients needed more time and our patience.

We did not note the differences in odor recognition before and after the operation. Errors that occurred did not reach statistical significance. The correlations were found between the number of errors in the olfactory tests and psychometric tests. We should discuss the screening property of olfactory tests and the limited number of participants which is the limitation of this study. Probably the other odors could have been more adequate. It may be the topic of the next tests.

The study of mutual relationships of the postoperative cognitive dysfunction (POCD) and olfaction was undertaken by Rentowl and Hanning [27]. In their study, odor identification deficit was not associated with the cognitive changes in the group of patients selected for non-cardiac surgery. We hoped that in the group of our patients, where POCD is a common pathology, choosing very early stage of postoperative period the rate of olfactory changes will be more pronounced. Because it is difficult to define what postoperative cognitive dysfunction is, we did not use the common parameters like z-scores or composite z-scores of at least 1.96 in one or two of the tests, but we checked the differences between the results achieved by participants of the study which revealed the statistical relationships. We could consider the possible differences between the features of the cognitive impairment characterizing patients suffering from the Alzheimer or Parkinson diseases and those developed by the operated patients. We cannot also exclude the accidental coincidence.

We would like to put an emphasis on the preliminary character of the survey. Probably the small number of the tested subjects could not reveal the significant changes in the odor recognition. Further studies are needed if the applied set of odors is reliable. This study was not able to prove the utility of the screening odor test as a cognitive tool. Nevertheless the idea is interesting and worth continuing.

Conclusions

1. During preoperative period no changes in Smell Diskettes test have been observed.
2. Postoperatively, significant cognitive deterioration occurs.
3. Olfaction and cognition are mutually dependent.

References

1. Jadcak M., Rapijko P., Jurkiewicz D.: Oloactometry test in laryngology diagnostics. *Ann. Universit. Marie Curie-Skłodowskiej Sectio D Medicina*, 2005, 60 (Suppl. XVI, 2), 189-192.
2. Ishizuka K., Tajinda K., Colantuoni C. et al.: Negative symptoms of schizophrenia correlate with impairment on The University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Neurosci. Res.*, 2010, 66, 106-110.
3. Atanasova B., Graux J., Hage W.E. et al.: Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav R*, 2008, 32, 1315-1325.
4. Müller A., Landis B.N., Platzbecker U.: Severe chemotherapy-induced parosmia. *Am. J. Rhinol.*, 2006, 20(4), 485-6.
5. Saravay S.M., Kaplowitz M., Kurek J. et al.: How do delirium and dementia increase length of stay of elderly general medical inpatients? *Psychosomatics*, 2004, 45, 235-242.
6. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T. et al.: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, 110(3), 548-555.
7. Temmel A.F., Quint C., Schickinger-Fisher B. et al.: Characteristics of olfactory disorders in relation to a major cause of olfactory loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2002, 128, 635-641.
8. Shemshadi H., Azimian M., AliOnsori M. et al.: Olfactory function following oper rhinoplasty: a 6-month follow-up study. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 2008, 8, 6 doi:10.1186/1472-6815-8-6.
9. Martin G.E., Junqué C., Juncadella M. et al.: Olfactory dysfunction after subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms of the anterior communicating artery. *J. Neurosurg.*, 2009, 111(5), 958-62.
10. Economou A.: Olfactory identification in elderly Greek people in relation to memory and attention measures. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2003, 37, 119-130.
11. Royall D.R., Chiodo L.K., Polk M.J. et al.: Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees. *Neuroepidemiology*, 2002, 21, 68-73.
12. Kobayashi M., Saito S., Kobayakawa T. et al.: Cross-cultural comparison of data using The Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J). *Chem. Senses*, 2006, 31, 335-342.
13. Devanand D. P., Michaels- Marston K. S., Pelton G. H. et al.: Olfactory deficit in patients with mild cognitive impairment predicts Alzheimer's disease at follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 1399-1405.
14. Rupp C.L., Fleischhacker W.W., Drexler A. et al.: Executive function and memory in relation to olfactory deficits in alcohol- dependent patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006, 30 (8), 1355-1362.

15. Gilbert P.E., Murphy C.: Differences between recognition memory and remote memory for olfactory and visual stimuli in nondemented elderly individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Exp. Gerontology*, 2004, 39, 433-441.
16. Olofsson J.K., Röhlund M., Nordin S. et al.: Odor identification deficit as a predictor of five-year global cognitive change: interactive effects with age and ApoE-ε4. *Beh. Genet.*, 2009, 39, 496-503.
17. Lee P.H., Yeo S.H., Yong S.W. et al.: Odor Identification Test and its relation with cardiac 123I-MIBG in patients with drug-induced parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Ps.*, 2007, 78(11), 1250-2.
18. Hawkes Ch.: Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement Disord.*, 2003, 18 (4), 364-372.
19. Ishizuka K., Tajinda K., Colantuoni C. et al.: Negative symptoms of schizophrenia correlate with impairment on The University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Neurosci. Res.*, 2010, 66, 106-110.
20. Atanasova B., Graux J., Hage W. E. et al.: Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. R.*, 2008, 32, 1315-1325.
21. Baars B. J., Franklin S.. How conscious experience and working memory interact. *Trends Cogn. Sci.*, 2003, 7(4), 166-172.
22. Singh-Maoux A., Sabia S., Laifnet M. et al.: History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *Eur. Heart J.*, 2008, 29, 2100-2107.
23. Paul R. H., Gunstad J., Poppas A. et al.: Neuroimaging and cardiac correlates of cognitive function among patients with cardiac disease. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005, 20, 129-133.
24. Bartman W., Pierzchała K.: Zaburzenia poznawcze po pomostowaniu aortalno-wieńcowym. *Wiad. Lek.*, 2005, 58, 7-8, 415-420.
25. van Dijk D., Jansen E. W., Hijman R. et al.: Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 287(11), 1405-12.
26. Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al. for the Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 395-402.
27. Rentowl P., Hanning C.D.: Odour identification as a marker for postoperative cognitive dysfunction: a pilot study. *Anesthesia*, 2004, 59, 337-343.

Address for correspondence:

Włodzimierz Plotek
Department of Teaching Anaesthesiology and Intensive Therapy
Poznan University of Medical Sciences
Marii Magdaleny St 14, 61-861 Poznan, Poland
Tel.: +48-61-6687836; e-mail: plotekw@poczta.onet.pl

MAGDALENA OWECKA, TOMASZ KULCZYK, MARTA DYSZKIEWICZ-KONWIŃSKA

OKREŚLENIE LOKALIZACJI ZATRZYMANYCH KŁÓW NA PODSTAWIE TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ Z PROMIENIEM STOŻKOWYM (CBCT)

THE EVALUATION OF IMPACTED CANINES IN CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT)

Pracownia Radiologii Stomatologicznej
Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Zakład Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. n med. Beata Czarnecka

Streszczenie

Wstęp. Zatrzymane kły są często występującą nieprawidłowością. Ocena ich położenia na podstawie klasycznych, dwuwymiarowych zdjęć rentgenowskich nie dostarcza jednocześnie tylu informacji, co rekonstrukcje wtórne otrzymane w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym.

Cel. Celem naszej pracy było określenie położenia zatrzymanych kłów metodą tomografii komputerowej z promieniem stożkowym.

Metodyka. Nieprawidłowości zębowe uwidoczniono tomografem komputerowym z promieniem stożkowym na przekrojach czołowych, osiowych, strzałkowych, transsektalnych oraz w wizualizacji przestrzennej 3D.

Wyniki. Dokonano szczegółowej analizy położenia zatrzymanych kłów oraz oceniono obecność resorpcji wierzchołków korzeni sąsiadujących zębów.

Wnioski. Dzięki wtórnym rekonstrukcjom obrazu jakie daje tomografia komputerowa z promieniem stożkowym określono dokładne położenie zatrzymanych kłów.

SŁOWA KLUCZOWE: zatrzymane kły, tomografia komputerowa z promieniem stożkowym, przekroje czołowe, osiowe, strzałkowe, rekonstrukcje trójwymiarowe 3D.

Summary

Introduction. Impacted canines (IC) are a prevalent abnormality. Classical X-ray diagnostics provides less information than reconstructions in CBCT (cone beam computed tomography) of impacted canines.

Aim. The aim of this study was to evaluate the location of impacted canines in CBCT.

Methods. Teeth abnormality were visualized in CBCT on frontal, axial, sagittal, transsectional sections and three-dimensional reconstructions.

Results. The location of impacted canines and resorption of root apices of neighbouring teeth was analysed.

Conclusions. CBCT reconstructions proved to be very useful in the evaluation of IC location.

KEY WORDS: impacted canines, cone beam computed tomography, frontal, axial, sagittal sections, three-dimensional reconstructions 3D.

Wstęp

Najczęstszą nieprawidłowością położenia zęba jest jego zatrzymanie. Za ząb zatrzymany uważa się taki ząb, w którym doszło do zakończenia rozwoju jego wierzchołka. Do najczęściej zatrzymanych zębów stałych należą górne kły [1]. Częstość tej patologii w populacji kaukaskiej wynosi 1–2% [2]. W piśmiennictwie można jednak spotkać rozbieżności co do częstości występowania zatrzymanych górnych kłów. Jak podają zagraniczni autorzy dane te wynoszą od 0,92% według Dahi i współpracowników do 3% według Zahrani [3, 4]. Opisywana nieprawidłowość częściej występuje u dziewczynek (1,17%) niż u chłopców (0,51%) [5].

W przypadku zatrzymanych stałych kłów bodźcem skłaniającym do wizyty u stomatologa jest brak ww. zębów w łuku zębowym lub obecność przetrwałego mlecznego

kła. Aby uwidocznić zęby pozostające w kości wyrostka zębodołowego zleca się badania radiologiczne, które pozwalają na określenie ich położenia względem sąsiadujących struktur. Jednym z najczęściej wykonywanych badań są zdjęcia pantomograficzne. Położenie zatrzymanego kła udaje się także uwidocznić na zdjęciach zgrzyzowych szczęki i cefalometrycznych. Najwięcej informacji dostarcza jednak tomografia komputerowa z promieniem stożkowym (CBCT), w której oprócz pomiarów w trzech płaszczyznach możliwa jest także wizualizacja przestrzenna. Szczególnie przydatny jest otrzymany przekrój osiowy, na podstawie którego od razu można określić przedśionkowe, podniebienne lub występujące w osi wyrostka zębodołowego położenie zatrzymanego kła. Możliwe jest także uwidocznienie resorpcji wierzchołków zębów sąsiadujących z zatrzymanym kłem. W tym celu bardzo pomocne są przekroje

transsektalne. Na podstawie otrzymania przekroju, przypominającego zdjęcie pantomograficzne można określić położenie zatrzymanego kła w stosunku do linii pośrodkowej. Wykorzystując rekonstrukcję wielopłaszczyznową MPR (ang.: multiplanar reconstruction) możliwe jest jednoczesne prześledzenie położenia zatrzymanego zęba w trzech przekrojach: czołowym, osiowym i strzałkowym.

Cel pracy

Celem pracy było uwidocznienie górnych zatrzymanych kłów na określonych przekrojach w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym. Szczególną uwagę zwrócono na przekrój osiowy oraz transsektalny, na podstawie których można zlokalizować zatrzymany kieł oraz ocenić czy zachodzi resorpcja sąsiadujących zębów.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiło 10 badań tomografii komputerowych z promieniem stożkowym wykonanych w Pracowni Radiologii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pacjenci zostali skierowani przez stomatologów do ww. pracowni w okresie od 01.01.2008 do 01.05.2011 z powodu stwierdzonego zatrzymanego górnego kła. Badania zostały wykonane aparatem NEWTOM 3G, FOV 9. Parametry ekspozycji wynosiły 110 kV oraz 37 mA. Dodatkowych informacji dostarczyło określenie położenia górnych zatrzymanych kłów na podstawie wybranych wskaźników. Wykonano także rekonstrukcje trójwymiarowe uzyskane metodą maksymalnej intensywności projekcji (ang. Maximum Intensity Projection, MIP) oraz metodą objętościową (ang. Volume).

Badania wykonano u 9 pacjentek (w tym u 6 kobiet, u których średnia wieku wynosiła 34,2 i 3 dziewcząt – średnia wieku 15,6 lat) i u 1 chłopca w wieku 11 lat. Ponieważ u 11-letniego pacjenta i 11-letniej pacjentki rozwój wierzchołka nie był zakończony i według definicji zęby te były opóźnione, osoby te wyeliminowano z badania. W dalszym etapie oceniano tomografie wykonane u 6 kobiet i dwóch 17-letnich dziewcząt.

Wyniki

Pacjentów podzielono na grupy, u których kieł występował jedno- lub obustronnie. Obustronnie zatrzymane kły występowały tylko u jednej 29-letniej pacjentki. Pozostałe osoby zostały podzielone w zależności od położenia kła na grupy, gdzie znajdował się on prawostronnie lub lewostronnie. Prawostronnie zatrzymany, górny kieł występował u 3 pacjentek, natomiast lewostronnie u 4 pacjentek.

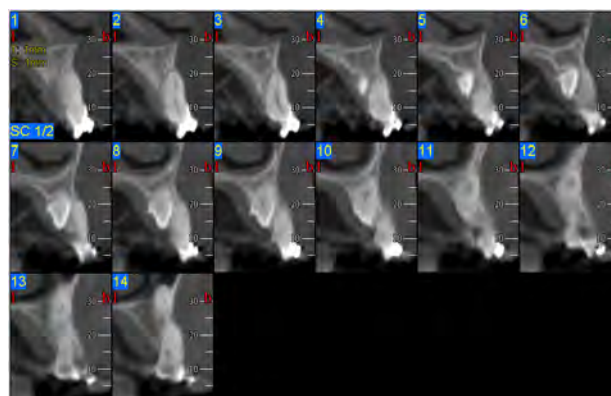
Na podstawie otrzymanego najpierw przekroju przypominającego zdjęcie pantomograficzne (Rycina 1.) określono opisowe położenie korony kła w relacji pionowej według Mloska, jak ma to miejsce na klasycznym zdjęciu pantomograficznym. Wyżej wymienione położenie w płaszczyźnie pionowej na klasycznym zdjęciu pantomograficznym według Mloska określa się jako: powierzchowne – gdy korona kła jest na wysokości szyjki sąsiedniego zęba, pośrednie – gdy korona kła jest w połowie długości korzenia i głębokie – gdy korona kła umiej-

scowiona jest w pobliżu szczytu korzenia bocznego siekacza [6]. Otrzymane przekroje przypominające zdjęcie pantomograficzne porównano także z przekrojami transsektalnymi (Rycina 2.). Wśród badanych pacjentek w jednym przypadku zatrzymany kieł miał położenie powierzchowne, w 5 przypadkach pośrednie (obustronnie zatrzymane kły policzono jako 2 przypadki), natomiast u 3 pacjentek położenie głębokie.



Rycina 1. Zatrzymany kieł na przekroju przypominającym zdjęcie pantomograficzne w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym.

Figure 1. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – a section similar to panoramic X-ray image.



Rycina 2. Zatrzymany kieł w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – przekroje transsektalne.

Figure 2. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – transsectional sections.

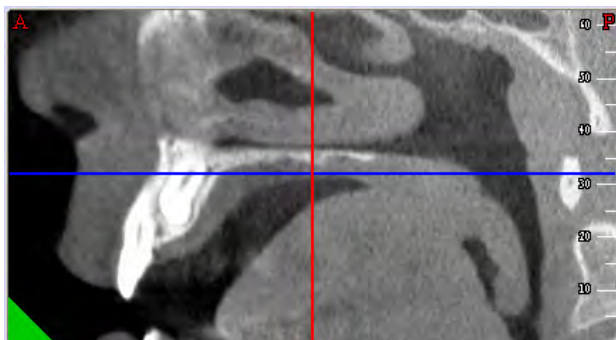
Wykonano pomiary długości zatrzymanych kłów. Średnia długość zatrzymanych kłów wynosiła 25,3 mm. Zmierzanie długości zatrzymanych kłów było potrzebne, aby określić stosunek długości zatrzymanego górnego kła do jego szerokości mezjalno-dystalnej mierzonej na wysokości równika korony zęba. Średnia szerokość mezjalno-dystalna wynosiła 7,5 mm. Stosunek długości kła do szerokości mezjalno-dystalnej zatrzymanych kłów wynosił średnio 3,27. W następnym etapie badania zmierzono odległość guzka korony zatrzymanego kła od linii pośrodkowej szczęki w płaszczyźnie poprzecznej (wynosiła ona średnio 7,46 mm) oraz odległość wierzchołka korzenia zatrzymanego kła górnego od linii pośrodkowej (wynosiła ona średnio 22,4 mm). W dalszej części badania obliczono stosunek odległości wierzchołka korzenia zatrzymanego kła górnego od linii pośrodkowej do odległości guzka korony zatrzymanego kła od linii pośrodkowej szczęki. Otrzymany średni wynik to 3,72.

Dzięki tomografii komputerowej z promieniem stożkowym można było zobaczyć, czy położenie górnych kłów jest podniebienne czy przedstonkowe. Położenie to udało się ustalić na podstawie przekrojów osiowych, których przykładem jest rycina 3.



Rycina 3. Zatrzymany kiel w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – przekrój osiowy.

Figure 3. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – axial section.

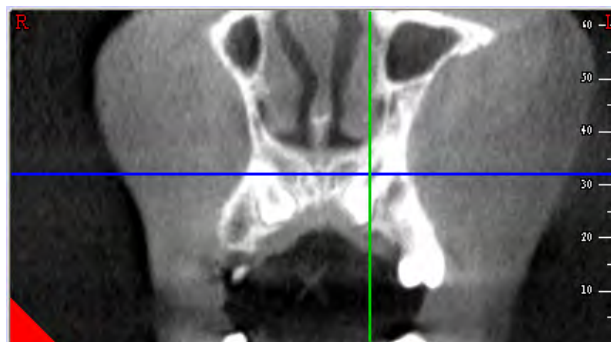


Rycina 4. Zatrzymany kiel w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – przekrój strzałkowy.

Figure 4. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – sagittal section.

Zwrócono także uwagę czy zatrzymane kły powodują resorpcję sąsiadujących zębów, głównie bocznych siekaczy. Pomocne w określeniu resorpcji korzenia sąsiadujących zębów były przekroje transektalne otrzymane w tomografii CBCT. W żadnym z 8 przypadków nie stwierdzono resorpcji wierzchołków korzeni sąsiadujących zębów.

Mając do dyspozycji funkcję umożliwiającą rekonstrukcję wielopłaszczyznowe (ang. MPR-multiplanar reconstruction), możliwe było równoczesne przeanalizowanie przekroju: czołowego, strzałkowego oraz osiowego. Przykłady tych przekrojów zaprezentowano na rycinach 4. i 5.



Rycina 5. Zatrzymany kiel w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – przekrój czołowy.

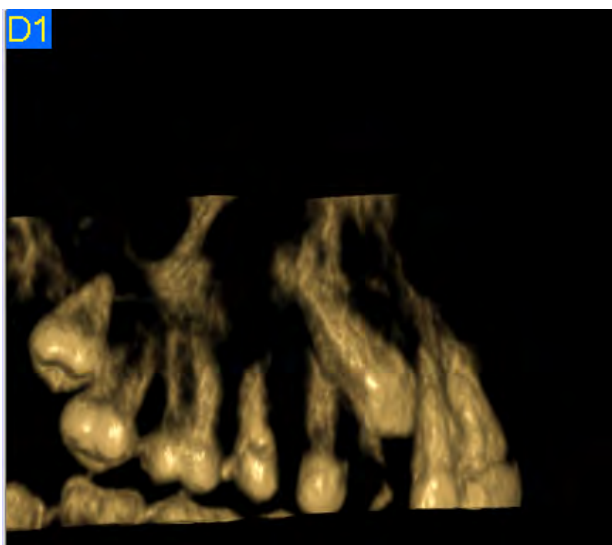
Figure 5. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – frontal section.

W dalszym etapie badań wykonano wtórne rekonstrukcje metodą maksymalnej intensywności projekcji (ang. Maximum Intensity Projection, MIP) – rycina 6 oraz metodą objętościową (ang. Volume) – rycina 7.



Rycina 6. Zatrzymany kiel górny w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – rekonstrukcja metodą MIP.

Figure 6. Impacted, upper canine in cone beam computed tomography (CBCT) – Maximum Intensity Projection reconstruction.



Rycina 7. Zatrzymany kieł w tomografii komputerowej z promieniem stożkowym – rekonstrukcja trójwymiarowa metodą objętościową (ang. Volume).

Figure 7. Impacted canine in cone beam computed tomography (CBCT) – Volume reconstruction.

Dyskusja

W diagnostyce radiologicznej często określa się lokalizację zatrzymanych kłów. Nieprawidłowość ta częściej występuje u kobiet – 70%, co znalazło odzwierciedlenie w naszej pracy. Wśród ocenianych 8 badań tomografii z promieniem stożkowym wszystkie zostały wykonane u kobiet. Zatrzymane kły najczęściej zlokalizowane są od strony podniebiennej wyrostka zębodołowego szczęki, przy czym 20% z nich ulega zatrzymaniu od strony przedsionkowej, a 10% w osi wyrostka zębodołowego [7]. W 8 przypadkach w niniejszej pracy uwzględniając kły zatrzymane obustronnie były one zlokalizowane od strony podniebienia, a tylko u jednej pacjentki znajdowały się od strony przedsionka. Dzięki przekrojowi osiowemu możliwe było od razu określenie, czy zatrzymany kieł położony jest przedsionkowo, podniebienne czy też znajduje się w osi wyrostka zębodołowego.

Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym dostarczyła jednorazowo więcej informacji niż pojedyncze zdjęcie rentgenowskie. Pozwoliła na określenie trzeciego wymiaru, tj. głębokości, czego nie dają pojedyncze zdjęcia rtg. Należy wspomnieć, że w celu uzyskania trójwymiarowych danych w klasycznej radiologii musimy wykonać albo dwa zdjęcia, np. okołowierzchołkowe i zgryzowe, albo wykorzystać technikę paralaksy wykonując dwa zdjęcia zębowe w różnych projekcjach [8].

W przedstawionej pracy średnia odległość guzka zatrzymanych kłów od linii pośrodkowej wynosiła 7,46 mm. Natomiast w swoich badaniach Gavel i Dermaut przedstawili tezę, że bliższe położenie guzka siecznego zatrzymanego kła do linii pośrodkowej będzie świadczyło o przedsionkowym położeniu kła [9]. W naszym badaniu zbyt mała ilość pacjentów nie pozwoliła na postawienie wniosków jakiegoś rodzaju w swoich badaniach przedstawił Gavel.

Wnioski

Tomografia komputerowa z promieniem stożkowym umożliwiła uwidocznienie zatrzymanych górnych kłów w przekroju przypominającym zdjęcie pantomograficzne. Opisywaną nieprawidłowość zobrazowano w przekrojach: strzałkowym, czołowym i osiowym. Szczególnie przydatny okazał się przekrój osiowy, dzięki któremu możliwe było ustalenie czy zatrzymany kieł znajduje się policzkowo czy podniebienne. Przekroje transsektalne okazały się skuteczne w wykrywaniu resorpcji wierzchołka sąsiadujących zębów.

Piśmiennictwo

1. Zabel M.: Patomechanizm zatrzymania górnych stałych kłów oraz diagnostyka i ocena radiologiczna ich położenia. *Dent. Med. Probl.*, 2006, 43, 2, 282-287.
2. Bennett J.C., Mc Laughlin R.P.: Stałe aparaty ortodontyczne. Czelej Lublin 1999, 175-210.
3. Dahi S.F., Howell F.V.: A survey of 3.874 routine full mouth radiographs. *Oral Surg. Med. Oral Pathol.*, 1961, 14, 1165-1169.
4. Zahrani A.A.: Impacted cuspids in a Saudi population: Prevalence etiology and complications. *Egyptian Dent. J.*, 1993, 39, 367-374.
5. Bishara S.E.: Impacted maxillary canines, a review. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 1992, 101, 159-171.
6. Mlosek K., Kozłowski J., Thun-Szretter K., Piekarczyk B.: Zdjęcie pantomograficzne a postępy w diagnostyce radiologicznej zębów zatrzymanych. *Czas. Stomat.*, 1986, 39, 437-449.
7. Kokich V.G.: Surgical and orthodontic management of impacted maxillary canines. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2004, 278-283.
8. Jacobs S.: Radiographic localization of unerupted teeth: further findings about vertical tube shift method and other localization techniques. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2000, 118, 439-447.
9. Gavel V., Dermaut L.: The effect of tooth position on the image of unerupted canines on panoramic radiographs. *Eur. J. Orthod.*, 1999, 21(5), 551-560.

Adres do korespondencji:

dr n med. Magdalena Owecka
Pracownia Radiologii Stomatologicznej
Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Zakład Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań
e-mail: oweckam@ump.edu.pl

EUROPEAN UNION ENLARGEMENT AND THE PROCESS OF DOCTOR MIGRATION. POLAND'S CASE

ROZSZERZENIE UNII EUROPEJSKIEJ A PROCES MIGRACJI LEKARZY NA PRZYKŁADZIE POLSKI

¹Katedra Nauk Społecznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Michał Musielak
²Naczelna Izba Lekarska
Prezes NIL: dr Maciej Hamankiewicz
³Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
p.o. kierownika: dr Czesław Żaba

Summary

Introduction. The accession of ten new states to the European Union enabled their physicians and dentists to seek occupation in other member EU states. In Poland, due to low salaries and other problems of Polish health care, a medical “brain drain” was expected after 2004 EU enlargement. This was seen as a serious threat for Polish patients.

Aim and methods. Our aim was to verify how many doctors decided to leave Poland during the first three years of Poland's membership in the EU. To do that we used data of the Central Register of Physicians and Dental Practitioners of the Republic of Poland which gathers information about all Polish doctors including the fact of collecting the documents needed for practicing in other EU Member States.

Results. We found out that in that period only 4.44% of Polish physicians and dentists collected the documents needed for practicing in other EU Member States, but among them was almost 19% of Polish anaesthesiologists, over 15% of Polish cardio-thoracic surgeons and almost 15% of Polish plastic surgeons.

Conclusion. The efflux of the medical cadre was smaller than expected and Poland didn't face the problem of lack of doctors, but our research revealed another problem. Without an European Medical Registry we are not able to verify how many doctors actually left. It is vital not only for Poland, but for all European countries to create such a register which will help to monitor the process of migration of healthcare specialist in the EU and to protect the patients from bad doctors.

KEY WORDS: Poland, European Union, Doctors migration, Registry of Physicians and Dental Practitioners, Medical workforce.

Streszczenie

Wstęp. Przyjęcie dziesięciu nowych państw do Unii Europejskiej umożliwiło lekarzom i dentystom z tych krajów podjęcie pracy na terenie całej Unii. W Polsce, z powodu niskich płac i innych problemów systemu ochrony zdrowia, spodziewano się medycznego „drenażu mózgow” po wstąpieniu Polski do Unii Europejskiej w 2004 r., co było postrzegane jako zagrożenie dla pacjentów.

Cel i metodyka pracy. Naszym celem było sprawdzenie ilu lekarzy zdecydowało się opuścić Polskę w pierwszych latach jej członkostwa w UE. Wykorzystaliśmy do tego celu dane Centralnego Rejestru Lekarzy prowadzonego przez Naczelną Izbę Lekarską, w którym gromadzone są informacje o wszystkich polskich lekarzach łącznie z faktem pobrania przez lekarza dokumentów niezbędnych do podjęcia pracy w innym Państwie Członkowskim UE.

Wyniki. W badanym okresie jedynie 4,4% polskich lekarzy i lekarzy dentystów pobrało z izb lekarskich dokumenty niezbędne do podjęcia praktyki w innym Państwie Członkowskim UE. Pośród tej liczby było 19% polskich anesteziologów, ponad 15% polskich torakochirurgów i prawie 15% polskich chirurgów plastycznych.

Wnioski. Wpływ kadry medycznej był mniejszy od zakładanego i Polska nie musiała zmierzyć się z problemem braku lekarzy. Nasze badanie ujawniło inny problem. Brak Europejskiego Rejestru Lekarzy uniemożliwia zweryfikowanie ilu lekarzy faktycznie wyjechało z kraju. Stworzenie takiego rejestru jest ważne nie tylko dla Polski, ale również dla wszystkich krajów europejskich, ponieważ pozwoli on na śledzenie procesów migracyjnych kadry medycznej oraz ułatwi ochronę pacjentów przed złymi lekarzami.

SŁOWA KLUCZOWE: Polska, Unia Europejska, migracje lekarzy, Centralny Rejestr Lekarzy, kadra medyczna.

Introduction

International migration of physicians and other health-care professionals is a process concerning the whole world [1]. Thanks to the free movement of labour generated by the Treaty of Rome and confirmed by the Treaties of Maas-

tricht, Amsterdam and Nice it concerns most of all the European Union [2], and can affect new Member States – due to low salaries and other problems they may lose their doctors who can easily move to EU-15 countries where they can earn more [3, 4]. It was expected that the number of doctors will drop from 155.4 thousands in 2003 to 103.3 thousands in 2010 [5].

Material and methods

Poland's accession to the European Union enabled Polish doctors to seek occupation in other Member States. Since 1st of May, 2004 their knowledge and qualifications gained during studies, internship and residency are acknowledged by other member states without the nostrification process. This is regulated by DIRECTIVE 2005/36/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications [6]. This act settles, for instance, the duration of medical studies or the sphere of knowledge and abilities of medicine graduates (article 24). Article 50 Paragraph 1 of this act gives the Member States the right to demand from a doctor who wants to work on their territory a set of documents which will confirm his citizenship of given Member State, his qualifications, his health condition and will prove his good character or repute.

The body which in Poland is responsible for providing doctors with documents required for practicing medicine in other Member States of the EU is The Polish Chamber of Physicians and Dentists. The Polish Chamber of Physicians and Dentists is a professional, self-governing organisation of physicians and dental practitioners, which was founded in 1921, dissolved in 1951 and reactivated in 1989. Its aims, objectives and activities are determined by the Polish national law – the Chambers of Physicians Act from 17th May 1989. [7] The tasks of the self-government of physicians and dentists include: supervising the proper and conscientious exercise of the medical professions; determining the principles of professional ethics and deontology binding all physicians and dentists and looking after their compliance; representing and protecting the medical professions; integrating the medical circles; delivering opinion on matters concerning public health, state health policy and organization of healthcare; co-operating with scientific associations, universities and research institutions in Poland and abroad; offering mutual aid and other forms of financial assistance to physicians and dentists and their families; administering the estate and managing the business activities of the chambers of physicians and dentists.

The documents are prepared according to the Supreme Medical Council Resolution No 17/07/V dated the 14th September 2007 on certificates handed out by regional chambers of physicians and dentists and the Supreme Medical Council based on the European Union law on the recognition of professional qualifications of physicians and dentists [8].

The fact of handing out the certificates required by other than Poland Member States of the EU to a doctor is registered in the Central Register of Physicians and Dental Practitioners of the Republic of Poland. The Central Register was brought to life by article 35, Paragraph one, subparagraph 15 of the Chambers of Physicians Act from the 17th of May 1989, which was added to it in 2002 by a amendment proposed and supported by the

professional corporation of medicine doctors, which started the construction of the registry on 19th of May 2000. The Central Register was fully operational by the 31st of December 2002. Nowadays it contains data about over 200 thousands medicine doctors and dentists. It has three sections – one devoted to practicing doctors and dentists, another to retired doctors and dentists and an archive – data about deceased members of the corporation.

On the basis of the Central Register of Physicians and Dental Practitioners data we wanted to verify how many doctors and dentist left Poland after the accession to the EU. In order to do that the number of certificates and documents required for starting practice in another Member State, provided to doctors and dentists by Polish professional corporation of medicine doctors, have been checked. We must make an acknowledgement that the fact of obtaining the documents does not indicate that the person who got them actually left Poland.

Results

Total number of certificates given to doctors and dentists since Poland's accession to the EU is 9323. Most certificates were given in 2005, but during eight months of the year 2004 (from May till December) only 255 certificates had been handed out less (Figure 1).

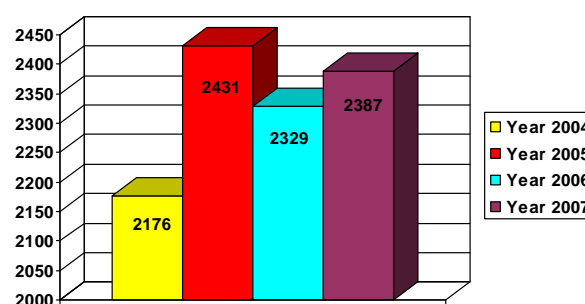


Figure 1. The number of certificates provided by Polish Chambers of Physicians from the 1st of May 2004 until 31st of December 2007.

Rycina 1. Liczba zaświadczeń wydanych przez izby lekarskie w okresie od 1 maja 2004 r. do 31 grudnia 2007 r.

Those certificates were issued to 7 323 out of 164 999 Polish doctors and dentists (4.44%). The number of certificates does not match the number of doctors because some of them asked for the documents, for some reasons, more than once, which according to the law are valid only for three months from the date of issue.

General number of documents handed out to doctors is 23 344. This big number is a result of the fact that every doctor or dentist gets several certificates and documents confirming their education and qualifications for instance, one person can obtain documents which confirm that: this person had passed the State Doctor's Exam, is a specialist in one of the medicine branches and has high moral standards.

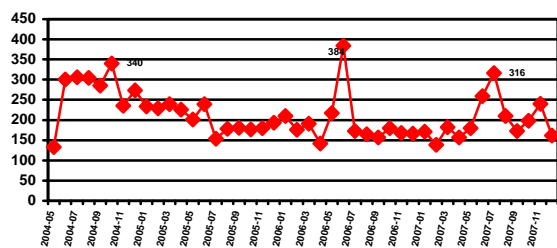


Figure 2. The number of handed certificates divided by months.
Rycina 2. Liczba wydanych zaświadczeń w poszczególnych miesiącach.

Figure 2 shows the number of certificates given to doctors and dentists in every month. While analyzing those data the authors noticed that it is possible to link to peak results (June 2006 – 384 and July 2007 – 316) with the situation in Polish healthcare system. In June 2006 the strike of Polish doctors reached its culmination and in July 2007 nurses occupied and protested outside the Prime Minister's office. The third marked peak – October 2004, can't be linked to any specific fact. Probably doctors and dentists needed six months to consider the option of migration to another Member State, and after that time they decided to do something about it.

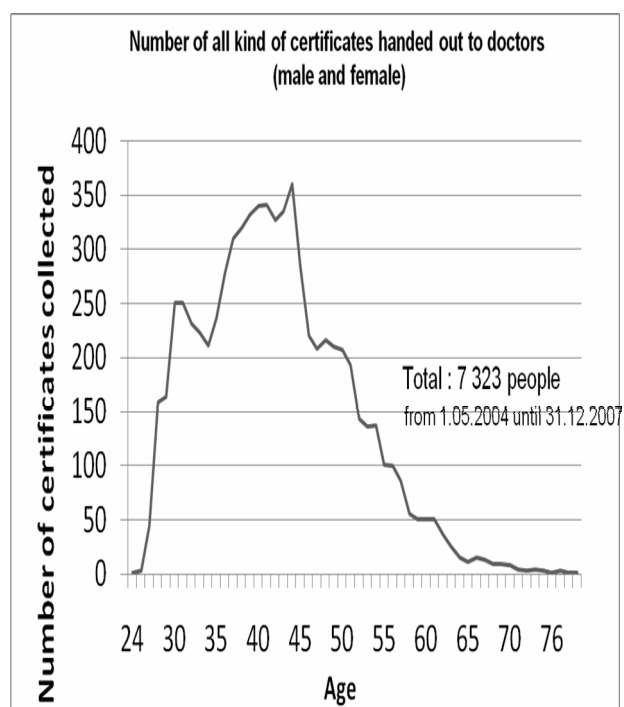


Figure 3. Number of certificates in comparison with doctor's age.
Rycina 3. Liczba wydanych zaświadczeń w zależności od wieku lekarzy.

The majority of doctors and dentists, who got the certificate from the Chamber of Physicians, are 35-45 years old (Figure 3). In that age doctors are in their best period of their career – they are young enough to still

learn and at the same time they are already very experienced specialists. Their emigration is a loss for Polish patients. On the other hand, however, doctors at that age form majority in the population of Polish doctors, which can be seen in Table 1.

Table 1. Age structure of Polish doctors

Tabela 1. Struktura wiekowa polskich lekarzy

Age	Women	Man	Both
Under 30	7 560	4 665	12 225
31–40	15 696	12 651	28 347
41–50	17 975	15 288	33 263
51–60	14 519	11 065	25 584
61–65	4 514	3 139	7 653
Over 65	12 561	10 142	22 703
Total	72 825	56 950	129 775

The Central Register data enabled the authors to verify from which region of Poland come the biggest number of doctors who would like to work outside Poland, and got the documents needed for that.

As you can see in Figure 4 doctors who collected the most certificates come from mazowieckie, śląskie and dolnośląskie province. It does not mean that in those three provinces the working conditions for doctors are the worst. Those regions are the most populated, so the number of doctors in them is also the highest. In that view data presented on Figure 4 are not surprising. They are surprising in another way. We thought that in western border provinces (dolnośląskie, lubuskie, zachodniopomorskie) the number of issued certificates would be the highest – doctors from that regions could work easily work in Germany or Denmark and still live in Poland, but the number is only relative to the population of doctors in every region. The existing lack of data comes from the fact that some doctors who asked for the certificates couldn't be related to any region.

In our opinion statistics which show the specialization of doctors intending to leave Poland is also very important. As can be seen in Table 2 Anaesthesiologists are those, of whom the largest number decided to collect documents which prove their formal qualifications in this branch of medicine – nearly 19% of them got the papers needed for starting a career in other than Poland Member State of the European Union. It may seem that Poland will have to face the problem of shortage of anaesthesiologists, which might paralyze functioning of many healthcare institutions [9]. But we can observe a curious paradox – in spite of the number of anaesthesiologists ready to leave Poland the number of doctors of that specialization in Poland rise, which is presented in Table 3. Table 3 also shows that less and less anaesthesiologists collects the documents essential for working in other EU Member States.

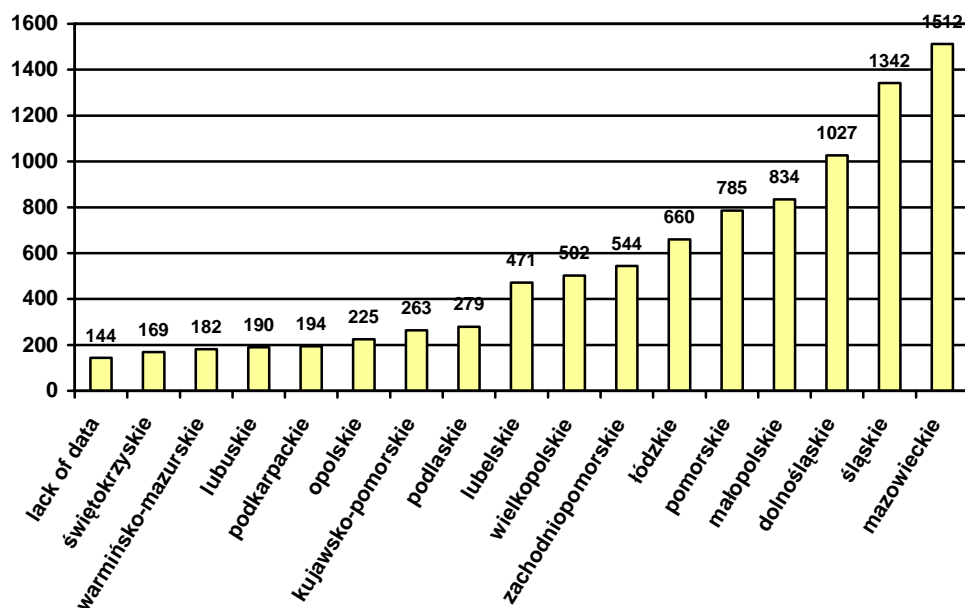


Figure 4. Number of handed certificates in comparison to provinces

Rycina 4. Liczba wydanych zaświadczeń w poszczególnych województwach

Table 2. Certificates handed out to doctors of different specialization

Tabela 2. Zaświadczenia wydane lekarzom w zależności od posiadanej specjalizacji

Certificate kind	Number of doctors	Number of certificates	% of doctors who got the certificate
evidence of formal qualifications	120 472	6 754	5.6
proof of good character and repute		6 587	5.5
Certificate of Completion of specialist training			
Anaesthesiology and intensive care	4 119	772	18.7
Cardio-thoracic surgery	222	34	15.3
Plastic Surgery	154	23	14.9
Accident and emergency medicine	475	63	13.3
Histopathology	499	53	10.6
Vascular Surgery	258	27	10.5
Clinical radiology	2 093	214	10.2
Trauma and orthopaedic surgery	2 366	230	9.7
Haematology	236	22	9.3
Oral Surgery	88	8	9.1
Neurosurgery	425	35	8.2
General Surgery	5 519	447	8.1
Oral and maxillo-facial surgery	27	2	7.4
Urology	1 066	74	6.9
Clinical oncology	427	27	6.3
Paediatric surgery	747	43	5.8
Obstetrics and gynaecology	5 810	330	5.7
Gastroenterology	493	27	5.5

Table 3. Number of anaesthesiologists in the years 2004–2007
Tabela 3. Liczba anesteziologów w latach 2004–2007

year	Number of anaesthesiologists on the 31st of December of the year given	Number of anaesthesiologists who got any kind of certificate during the year given	
2004	3 837	391	10.2%
2005	4 048	300	7.4%
2006	4 193	277	6.6%
2007	4 332	199	4.6%

The problem of doctor's migration in connection with Poland's accession to the European Union does not limit itself only to migration of Polish physicians to other Member States. The Central Register of Physicians and Dental Practitioners provides us with data about doctors who came to Poland and started practicing.

By the 1st of January 2008 in the Central Registry there were 975 people who have a non-Polish citizenship. In this group there are also doctors who are Polish citizens and have another citizenship. 773 of them are physicians, 198 are dentists and 4 of them are both.

Table 4 indicates where do the foreign doctors come from.

Table 4. Citizenship of foreign doctors in Poland
Tabela 4. Obywatelstwo lekarzy cudzoziemców w Polsce

Citizenship	Number
Ukrainian	190
Belarusian	75
Syrian	56
German	49
Russian	49
Lithuanian	46
Mongolian	37
Yemeni	34
Other	25
Czech	24
Swedish	24
Iranian	22
Jordanian	22
Bulgarian	20
Libyan	17
Nigerian	14
Lebanese	13
Austrian	10
Palestinian	10
Afghan	9
Ethiopian	9
Indian	9

Moroccan	9
Tanzanian	7
Slovak	7
Iraqi	7
Albanian	6
American	6
Armenian	6
French	6
Moldavian	5
Latvian	5
Kazakhstani	5
Malian	5
Nepalese	4
Georgian	4
Greek	4
Sudanese	4
Kenyan	4
Congolese	4
British	4
Canadian	4
Dutch	4
Cameroonian	3
Romanian	3
Israeli	3
Cyprian	3
Niue	3
Ghanaian	3

Most of foreign doctors working in Poland come from the former Soviet Union. There are also some from the Middle East countries – these are the doctors who studied in Poland and decided to stay after graduation. There are only few doctors from other Member States of the European Union who decided to come to Poland.

Discussion

Information presented by authors show how exact the data possessed by The Polish Chamber of Physicians and Dentists are. The resources of the Central Registry of Physicians enable Polish self-government of physicians to hand out trustworthy certificates proving qualifications and moral standards of physicians efficiently. Unfortunately those data do not enable answering the question how many physicians and dentists actually left Poland. The lack of a common European system which would gather data about physicians and dentists makes it hard to observe the fluctuation of healthcare staff in the EU. Polish Chamber of Physicians and Dentists cannot verify how many of its members, who got the documents needed for starting a practice in the EU, actually works outside Poland. For instance, it is possible that a doctor works abroad but still pays the fee in his regional chamber. In that situation he or she still retains the right to practice in Poland and still exists in Central Register of Physicians and Dental Practitioners as a doctor who

works in Poland. It is also possible that a doctor works part time, both in Poland and in another Member State of the EU. All we can tell for sure is that during the first 4 year of Polish presence in the EU 4.4% of Polish doctors got the certificates needed for practicing in another EU Member State. But this knowledge enable us to say that Poland was not facing the problem of medical staff shortage.

Another reason for creating a European database of physicians and dentists is the problem of professional and legal liability. No one would like to be treated by a doctor who committed a medical error for which one has lost the medical licensure in one's country of origin.

During 20 years of existence of self-government of physicians in Poland there were several cases of Polish doctors, who were punished with suspension of their licensure by the Medical Court of Chamber of Physicians and/or by Polish court, started to work in other countries, without informing their new employers about being convicted in Poland. Most of them left for the Middle East countries – UAE, Kuwait and Saudi Arabia, some started to work in Europe – in Spain, Cyprus and Germany. There were also cases of doctors who had worked in Germany and decided to come to practice in Poland when they had problems with professional liability there. There has been one case of a doctor who lost his medical licensure in several states of USA, and came to Poland to start a practice. It seemed strange for the Screener for Professional Liability of the Regional Chamber of Physicians, on the territory of which the doctor wanted to practice, that a physician decided to come to Poland where he could earn so much less than in the USA. So he wrote to American Medical Association to ask about the past of that physician. When Polish Chamber of Physicians got the information about his professional misconduct from the American Medical Association, the doctor was set to trial under the Medical Court of the Regional Chamber of Physicians because this malpractice was also a violation of the Medical Code of Ethics of Polish Chamber of Physicians. The Medical Court sentenced him to taking away his medical licensure for the territory of Poland.

European Medical Registry would enable such a doctor to work in the whole European Union – the information about one's malpractices would be easily accessible to every organ which gives the licence to practice in every EU state or to the employers. Now that information is accessible, but the employers or the organs who run local registers of doctors must ask for them, and must know whom to ask, because in every country different organs are responsible for conducting cases involving professional liability of physicians and dentists. So they sometimes do not do that and can be deceived by dishonest doctors.

Conclusion

Creating a European Medical Registry is, in our opinion, in the interest of both the medical community and their patients. It will enable the authorities to monitor the process of migration of healthcare specialist in the EU, to judge whether there is a shortage or redundancy of doctors in some regions, or where doctors of certain specialism are most needed. It will also help to eliminate people who are not worth bearing the name of a doctor from the community of physicians and dentists.

It is worth considering creation of a worldwide mechanism of verifying doctors professional liability to be sure that patients are always in good hands.

References

1. Bach S.: International migration of health workers: Labour and social issues 2003 [http://www.ilo.org/public/english/dialogue/sector/papers/health/wp209.pdf] Geneva: International Labour Office. Sectoral Activities Programme, Working Paper 209
2. Jinks C., Nio Ong B., Paton C.: Mobile medics? The mobility of doctors in the European Economic Area. *Health Policy*, 2000, 54, 45–64.
3. Bala M., Lesniak W.M.: Poland is losing its doctors. *BMJ*, 2005, 331, 235.
4. Hnilicová H., Vavrečková J. & Dobiášová K.: Migrační tendence u českých lékařů. *Cas. Lek. Cesk.*, 2008, 147, 49–54.
5. Walaszkiwicz B., Wilczak D.: Lekarze gaszą światło. *PULS*, 2006, 132, 8–10.
6. DIRECTIVE 2005/36/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications (Official Journal of the European Union 30.9.2005 L 255/22)
7. Chambers of Physicians Act from the 17th of May 1989 (Polish Official Journal 1989.30.158).
8. Supreme Medical Council Resolution No 17/07/V dated the 14th September 2007 on certificates handed out by regional chambers of physicians and dentists and the Supreme Medical Council basing on European Union law on the recognition of professional qualifications of physicians and dentists (http://www.nil.org.pl/doc/303/ru0017-07-V.pdf)
9. Egger Halbeis C.B., Cvachovec K., Scherpereel P. i wsp.: Anaesthesia workforce in Europe. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2007, 24, 991–1007.

Address for correspondence:

Piotr Kordel
Katedra Nauk Społecznych
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań
e-mail: kordel@ump.edu.pl
tel.: 604606590

DOGOTERAPIA JAKO METODA WSPOMAGANIA REHABILITACJI DZIECKA Z ZABURZENIAMI ROZWOJU

DOG THERAPY AS A METHOD OF SUPPORTING REHABILITATION FOR CHILD WITH DISORDER OF DEVELOPMENT

Fundacja na rzecz wspomaganie rehabilitacji
i szerzenia wiedzy kynologicznej „Mały Piesek Zuzi” w Poznaniu
Prezes zarządu: Natalia Pieczyńska

Streszczenie

Wstęp. Dogoterapia jest metodą wspomaganie rehabilitacji i terapii osób z niepełno sprawnościami, w trakcie której wykorzystywane są specjalnie wyselekcjonowane i wyszkolone psy, nad przebiegiem terapii czuwa zespół specjalistów.

Cel. Celem pracy było zbadanie wpływu zajęć z dogoterapii na dzieci z zaburzeniami rozwoju.

Material i metoda. W okresie od stycznia do maja 2010 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród rodziców oraz opiekunów dzieci z różnymi deficytami rozwojowymi, uczęszczającymi na zajęcia z terapii kontaktowej z udziałem psów do Ośrodka Wspomaganie Rehabilitacji i Terapii Fundacji „Mały Piesek Zuzi” oraz do Wielkopolskiego Centrum Rehabilitacji i Profilaktyki Niepełnosprawności Dzieci i Młodzieży w Poznaniu. Analizowana grupa składała się z 23 podopiecznych obojga płci z różnego rodzaju niepełnosprawnościami. Zajęcia odbywały się regularnie co tydzień, trwały od 30 do 60 minut. Do oceny efektów posłużył kwestionariusz ankiety.

Wnioski i wyniki. Wnioski wskazują, iż rezultaty dogoterapii są zauważalne dopiero po miesiącu regularnych zajęć, które prowadzą osoby posiadające odpowiednie wykształcenie kierunkowe oraz doświadczenie w zakresie pracy z dziećmi. Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić czy obecność rodziców na zajęciach jest wskazana, czy też nie.

SŁOWA KLUCZOWE: dogoterapia, mózgowie porażenie dziecięce, autyzm, wspomaganie rozwoju psychoruchowego.

Summary

Introduction. Dogtherapy is a method of supporting the rehabilitation and therapy process for disabled people, where specially selected and trained dogs are included. There is a team of specialists that take part in the whole process.

Aim. Aim of the research was to make an analyze how attending to the dogtherapy classes influence children's development.

Material and methods. From January to May 2010, the survey has been lead among parents of children with development disorder that attend to dogtherapy classes in Ośrodek Wspomaganie Rehabilitacji i Terapii Fundacji „Mały Piesek Zuzi” and „Wielkopolskie Centrum Rehabilitacji i Profilaktyki Niepełnosprawności Dzieci i Młodzieży” in Poznań. There were 23 children of either both sex with different kinds of disabilities in the group that has been analyzed. Authoress used inquiry form to analyze the group.

Results and conclusion. The main conclusion is that results of dogtherapy can be shown after one month of regular classes, which are lead by people who have higher directional education and experience in working with children. It is hard to say, if the parent should, or shouldn't be on the dogtherapy with child.

KEY WORDS: dogtherapy, cerebral paralysis, autism, support of psycho-movement development.

Wstęp

Dogoterapia, jako metoda wspomaganie rehabilitacji, jest dziedziną coraz bardziej rozpowszechnioną w Polsce, jak i na świecie. Terapia kontaktowa z udziałem psów jest problemem rzadko analizowanym przez specjalistów z zakresu rehabilitacji. W ujęciu ogólnym dogoterapię można zdefiniować jako metodę wspomaganie rehabilitacji i terapii osób niepełnosprawnych fizycznie, intelektualnie, emocjonalnie i społecznie, w której wykorzystywane są specjalnie wyselekcjonowane i wyszkolone psy. Nad przebiegiem terapii czuwa zespół składający się ze specjalistów, takich jak: psycholog, pedagog, fizjoterapeuta, przewodnik psa, dogoterapeuta. Definicja ta została wypracowana przez Fundację na rzecz wspomaganie rehabilitacji i szerzenia wiedzy kynologicznej „Mały Piesek Zuzi” na podstawie długoletnich doświad-

czeń specjalistów z zakresu pedagogiki, fizjoterapii oraz kynologii. Została w tej pracy uznana za obowiązującą, ponieważ przyjmuje, iż dogoterapia jest jedynie metodą wspomaganie rehabilitacji lub terapii, nie zaś samą terapią. Dodatkowo określa rolę psa jako „narzędzie” terapeutyczne oraz motywatora, nie terapeuty, którym z wiadomych przyczyn być nie może.

Podział terapii kontaktowej z udziałem psów (dogoterapii) został zaproponowany przez amerykańskie towarzystwo Delta Society i przedstawia się on następująco:

1) AAA (Animal Assisted Activity) – Zabawa z udziałem psów.

Cechuje ją spontaniczność, satysfakcja dzieci, duży pozytywny ładunek emocjonalny. Zajęcia często odbywają się w grupie, brak skonkretyzowanych celów. Osoba prowadząca zajęcia musi być wykwalifikowanym animatorem.

2) AAT (Animal Assisted Therapy) – Terapia z udziałem psów, której częścią jest AAE (Animal Assisted Education) – Edukacja z udziałem psów.

AAE – wspomaganie procesu edukacyjnego dzieci, wykazujących szczególne potrzeby w tym zakresie. Konkretny cel i plan musi pokrywać się z aktualnie realizowanym celem w szkole. Przykład: Psy wspomagające naukę czytania (The Reading Education Assistance Dogs).

AAT – terapia, rehabilitacja kontaktowa z udziałem psa. Konkretny cel zajęć, pokrywający lub uzupełniający aktualną rehabilitację. Osoba prowadząca posiada wykształcenie kierunkowe, np. z zakresu fizjoterapii, psychologii, pedagogiki. Zajęcia są dokumentowane i weryfikowane [1].

Głównymi adresatami dogoterapii są dzieci z zaburzeniami rozwoju. Najczęściej wykorzystuje się ją u osób z Mózgowym Porażeniem Dziecięcym (MPD), z Zespołem Downa, z Autyzmem, ADHD. Mniej istotnym kryterium jest wiek pacjenta, gdyż trudno jednoznacznie stwierdzić dla jakiej grupy wiekowej zajęcia z dogoterapii są najodpowiedniejsze. Jedynym ograniczeniem zdaje się być kreatywność terapeuty. Jeżeli uda mi się zbudować takie ćwiczenia, które będą adekwatne do wieku oraz schorzenia pacjenta, wówczas dogoterapia może się okazać idealnym medium do osiągnięcia celu. Ważną kwestią, w przypadku kierowania podopiecznego na zajęcia z psem, jest również nastawienie dziecka do zwierzęcia. Jeżeli pacjent panicznie boi się psów, a naszym celem jest przelamywanie lęków, to dogoterapia będzie jak najbardziej adekwatna. Jeśli natomiast chcemy pracować nad zdolnościami motorycznymi, a dziecko w obecności psa jest niezdolne do podjęcia współpracy, to należy się poważnie zastanowić, czy nie zrezygnować z zajęć z psem, na rzecz innej formy wspomaganie rozwoju [1].

Dogoterapia jest dziedziną znajdującą się na pograniczu różnych nauk zajmujących się terapią i rehabilitacją. Z racji na dużą różnorodność poglądów na temat standardów związanych z organizacją zajęć, uprawnieniami niezbędnymi do ich prowadzenia, wymaganiami stawianymi psom, każdy podmiot zajmujący się tą tematyką wyznacza swoje własne normy. Obecnie istnieje w Polsce kilka instytucji, których celem było zjednoczenie środowiska i zbudowanie wspólnych standardów. Funkcjonuje zatem Polskie Towarzystwo Kynoterapeutyczne, Polski Związek Dogoterapii i Towarzystwo Delta Polska. Każda z nich ma swoje odrębne władze, standardy stawiane prowadzącym i psom. Niestety żadnej z nich nie udało się do tej pory zjednoczyć środowiska.

Od lipca 2010 roku na mocy rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 27 kwietnia 2010 roku w sprawie klasyfikacji zawodów i specjalności na potrzeby rynku pracy oraz zakresu jej stosowania (Dz. U. z dnia 17 maja 2010 r.) został powołany do życia zawód kynoterapeuty (dogoterapeuty) – kod 323007. Jest to obecnie zawód z grupy „technicy i inny personel średni”, w podgrupie „praktykujący niekonwencjonalne lub komplementarne metody terapii”. Wprowadzenie wywołało bardzo duże poruszenie w środowisku dogoterapeutycznym, gdyż większość specjalistów z tego zakresu uważa, iż zaniżył to poziom

prowadzonej do tej pory terapii. Podobne stanowisko reprezentuje Fundacja „Mały Piesek Zuzi”, która w pracy dogoterapeutycznej ustaliła swoje własne standardy.

Zajęcia z dogoterapii mogą być prowadzone przez osoby, które uzyskają uprawnienia nadane przez Fundację. Osoba taka musi posiadać odpowiednie wykształcenie kierunkowe (pedagogika, psychologia, fizjoterapia), bądź być w trakcie zdobywania go na studiach wyższych oraz odbyć staż u osoby będącej instruktorem dogoterapii Fundacji „Mały Piesek Zuzi”. W trakcie stażu przekazywana jest niezbędna wiedza z zakresu kynologii i wykorzystania psa w dogoterapii, standardów pracy, tworzenia dokumentacji oraz niezbędne jest prowadzenie określonej ilości zajęć pod okiem instruktora dogoterapii. Wówczas uzyskuje się tytuł wolontariusza I stopnia i można samodzielnie prowadzić zajęcia z dziećmi cierpiącymi na schorzenia adekwatne do wykształcenia danego wolontariusza. Aby uzyskać tytuł instruktora niezbędne jest minimum dwuletnie doświadczenie w samodzielnej pracy dogoterapeutycznej, rozległa wiedza na temat kynologii oraz wykazanie się udziałem w kursach i szkoleniach podnoszących kompetencje.

Zajęcia dla dzieci niepełnosprawnych odbywają się w trybie indywidualnie prowadzonej terapii (AAT), trwają od 30 do 60 minut, w zależności od kondycji psychofizycznej dziecka. Zajęcia grupowe prowadzone są dla dzieci wyżej funkcjonujących w formie zajęć edukacyjnych (AAE) lub zabawy z psem (AAA).

Podczas sesji z ramienia Fundacji obecne są zawsze minimum dwie osoby. Jedna posiadająca uprawnienia do samodzielnego prowadzenia zajęć oraz druga posiadająca odpowiednie przygotowanie do pracy z psem. Wynika to z faktu, iż tylko w takiej sytuacji wydaje się możliwe zapewnienie maksymalnego poziomu bezpieczeństwa zarówno dla dziecka, jak i psa.

Psy, które uczestniczą w zajęciach Fundacji „Mały Piesek Zuzi” muszą zostać przetestowane przez szkoleniowca z „Akademii Psa Pracującego” i uczestniczyć w cotygodniowym szkoleniu. Szkolenie opiera się wyłącznie na metodzie pozytywnych wzmocnień. Ma ono na celu przygotowanie psa do różnych sytuacji, które mogą przydarzyć się na zajęciach oraz naukę odpoczywania w trakcie, gdy nie musi wykonywać poleceń na zajęciach.

W poniższej pracy opisane zostaną badania przeprowadzone w okresie od stycznia do maja 2010 roku na grupie 23 dzieci z różnymi zaburzeniami rozwoju uczęszczających na zajęcia prowadzone przez instruktorów dogoterapii Fundacji „Mały Piesek Zuzi”.

Celem analizy było zbadanie przy pomocy kwestionariusza ankiety struktury grupy uczestników, określenie wpływu dogoterapii na dzieci, określenie minimalnego czasu niezbędnego do zauważenia efektów oraz sprawdzenie czy rodzice powinni być na zajęciach, czy też nie.

Materiał i metoda

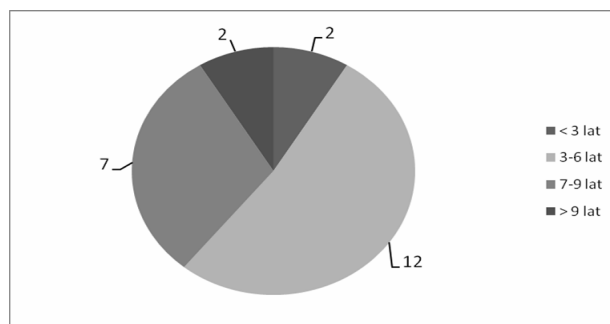
Materiał do badań został zebrany w okresie od stycznia do maja 2010 roku, w którym to czasie prowadzone były zajęcia w Ośrodku Fundacji na rzecz wspomaganie rehabilitacji i szerzenia wiedzy kynologicznej „Mały Piesek Zuzi”

w Poznaniu oraz w Wielkopolskim Centrum Rehabilitacji i Profilaktyki Niepełnosprawności Dzieci i Młodzieży w Poznaniu z grupą łącznie 23 dzieci. Zajęcia AAT prowadzone były w trybie indywidualnych. Osoby, które prowadziły zajęcia to instruktorzy dogoterapii Fundacji „Mały Piesek Zuzi”. Na zajęciach każdorazowo obecny był dogoterapeuta, jak i przewodnik psa. Jedna jednostka zajęciowa trwała od 30 do 60 minut, w zależności od kondycji psychofizycznej podopiecznego. Cele ogólne realizowane na zajęciach z dogoterapii pokrywały się z celami realizowanymi podczas zajęć z pedagogiem specjalnym lub fizjoterapeutą w miejscu kształcenia lub w innej placówce. Cele specyficzne dla dogoterapii, takie jak oswojenie z psem, redukcja lęku, wytworzenie więzi z psem były realizowane u wszystkich dzieci.

W grupie podopiecznych znajdowało się 13 chłopców oraz 10 dziewczynek. Średnia wieku grupy w latach wynosiła 4,64, wartością minimalną były 2 lata, natomiast wartością maksymalną było 10 lat. Na potrzeby badania dokonano podziału dzieci na następujące grupy wiekowe: poniżej 3 lat, 3–6 lat, 7–9 lat i powyżej 9 lat. Podział ten jest zgodny z ogólnie przyjętymi standardami wynikającym ze szczebli edukacji (żłobek, przedszkole, nauczanie elementarne). Najliczniejszą grupę stanowiły dzieci w wieku od 3 do 6 lat, natomiast najmniej liczne grupy to dzieci w wieku od 3 lat oraz powyżej 9 lat. Dzieci w wieku od 3 do 9 lat stanowiły podgrupę w liczbie 19 osób. Strukturę grupy w podziale na wiek ilustruje rycina 1.

Podopieczni posiadali różne zaburzenia rozwoju, które najczęściej występowały w sprzężeniach. Rozpoznanie główne oraz towarzyszące ujęto w tabeli 1.

Instruktorzy posiadający wykształcenie pedagogiczne prowadzili zajęcia z dziećmi z autyzmem, zespołem Aspergera, niepełnosprawnością intelektualną i zaburzeniami ogólnorozwojowymi, natomiast instruktorzy posiadający wykształcenie fizjoterapeutyczne prowadzili



Rycina 1. Struktura grupy według wieku.

Figure 1. A group structure due to age.

zajęcia z dziećmi z MPD, przepukliną oponowo-rdzeniową oraz glejakiem anaplastycznym. Wynikało to z faktu, iż Fundacja „Mały Piesek Zuzi” zakłada, że zajęcia terapeutyczne dla konkretnego schorzenia prowadzić mogą jedynie osoby z odpowiednim wykształceniem w tym kierunku.

Metodą, która została użyta w celu uzyskania wyników był kwestionariusz ankiety, wypełniony przez rodziców lub prawnych opiekunów dzieci, którzy przeprowadzali je na zajęcia. Ankieta wypełniana była w trakcie jak dziecko znajdowało się na zajęciach, w przypadku, gdy rodzice nie byli obecni z nim w sali, lub tuż po zajęciach, jeśli byli obecni z dzieckiem na sali.

Kwestionariusz ankiety zawierał pytanie o dane metrykalne, w której konieczne było wpisanie wieku dziecka, wybranie płci oraz wybranie z listy diagnozy jaka została postawiona, w razie braku odpowiedniej diagnozy na liście istniała możliwość dopisania jej.

W dalszej części postawiono 9 pytań, odnoszących się do prowadzonych zajęć. Pytania te dotyczyły prowadzonej do tej pory terapii bądź rehabilitacji, czasu trwania zajęć z dogoterapii, regularności prowadzonych zajęć, zauważanych rezultatów, nastawienia dziecka do zajęć, wiedzy ro-

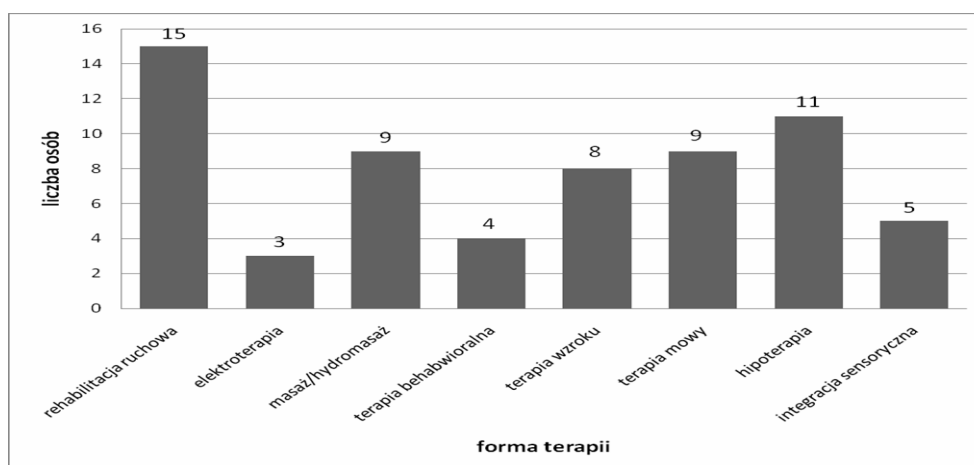
Tabela 1. Podział grupy ze względu na rozpoznania główne i towarzyszące
Table 1. A group divided due to main and additional disease

Główne rozpoznanie	Zaburzenia towarzyszące	Liczba dzieci
MPD	padaczka	2
	niepełnosprawność intelektualna	2
	ślepotą stan po operacji wady serca	1
	brak	3
Autyzm	brak	5
Niepełnosprawność intelektualna	brak	4
Przepuklina oponowo-rdzeniowa	wodogłowie	2
Zespół Aspergera	brak	2
Glejak anaplastyczny	porażenie połowicze	1
Zaburzenia ogólnorozwojowe	zaburzenia błędnikowe	1
		W sumie: 23

dziców lub opiekunów na temat celu zajęć, chęci kontynuowania oraz tego, czy rodzice lub opiekunowie poleciliby zajęcia z dogoterapii innym rodzicom dzieci z zaburzeniami rozwoju.

Na początku ankiety została umieszczona informacja na temat celu jej przeprowadzenia oraz podana instrukcja jej wypełniania.

Wyniki



Rycina 2. Struktura prowadzonej do tej pory terapii.

Figure 2. The structure of therapy led before the dogtherapy had started.

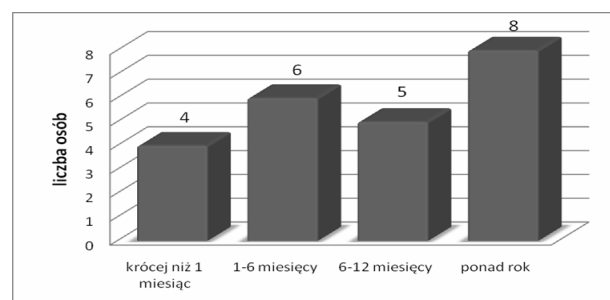
Wszystkie dzieci, które uczestniczyły w zajęciach z dogoterapii miały wcześniej prowadzone innego rodzaju terapie i rehabilitacje. Najczęściej prowadzona była rehabilitacja ruchowa oraz hipoterapia. Najrzadziej prowadzona terapia to fizykoterapia, terapia behawioralna oraz integracja sensoryczna. Rehabilitacja ruchowa prowadzona była zarówno u dzieci z zaburzeniami głównie sfery motorycznej (MPD, przepuklina oponowo-rdzeniowa), ale również u dziecka z zaburzeniami ogólnorozwojowymi. Elektroterapia oraz masaż/hydromasaż prowadzony był tylko u dzieci z zaburzeniami sfery motorycznej. W hipoterapii uczestniczyły dzieci z MPD, niepełnosprawnością intelektualną, zespołem Aspergera oraz zaburzeniem ogólnorozwojowym. Terapia behawioralna oraz integracja sensoryczna prowadzone były tylko u dzieci z autyzmem oraz zespołem Aspergera. W terapii wzroku oraz mowy uczestniczyły dzieci z wszystkimi rozpoznaniem. Strukturę prowadzonej uprzednio terapii prezentuje rycina 2.

Czas od rozpoczęcia zajęć dogoterapeutycznych do momentu wypełnienia ankiety nie był jednakowy u wszystkich podopiecznych. Największą grupę stanowiły dzieci, które od ponad roku uczęszczały na zajęcia z dogoterapii, z czego jeden chłopiec jest beneficjentem fundacji od 2 lat i 6 miesięcy. Grupa najmniej liczna, to dzieci, które uczęszczały na zajęcia krócej niż miesiąc, co oznacza, że odbyły one maksymalnie 4 spotkania. Grupa dzieci uczęszczających na zajęcia przez okres od 1 do 6 miesiącu wynosi 6 osób.

Długość prowadzonej terapii, w podziale na grupy prezentuje rycina 3.

Kolejną kwestią analizowaną w trakcie badań była częstotliwość prowadzonych zajęć z dogoterapii. Żaden z podopiecznych nie korzystał z terapii częściej niż raz w tygodniu. Najczęściej jednostki zajęciowe powtarzały się w trybie cotygodniowych spotkań o regularnej porze. Tylko 3 podopiecznych miało zajęcia o charakterze nieregularnych wizyt, co wynikało ze stanu ogólnego dziecka (glejak anaplastyczny, stan po operacji wady serca) oraz czynników

zewnętrznych (okres świąteczny, tryb pracy rodzica, wyjazdy na turnusy rehabilitacyjne).



Rycina 3. Czas trwania dogoterapii.

Figure 3. The time of dogtherapy.

Rodzice oraz opiekunowie 16 dzieci zauważali efekty z zakresu różnych sfer rozwoju dziecka podczas prowadzonej terapii, natomiast u 7 podopiecznych nie zauważono efektów prowadzonej terapii. Brak efektów prowadzonej terapii stwierdzono u wszystkich dzieci, które uczęszczały na zajęcia nieregularnie (3 odpowiedzi) oraz krócej niż miesiąc (4 odpowiedzi). Należy zauważyć, że w grupie bez rezultatów terapii były dzieci z różnego rodzaju zaburzeniami rozwoju, nie była to też homogeniczna grupa co do wieku oraz płci.

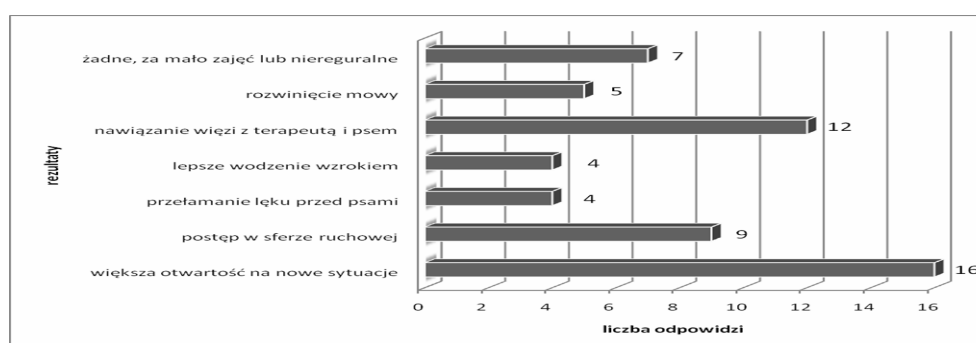
Osiągane rezultaty terapii można podzielić na charakterystyczne dla pracy nad sferą społeczno-emocjonalną

(dziecko przestało bać się psów, nawiązało więź z terapeutą i psem, jest bardziej otwarte na nowe sytuacje, lepiej wodzi wzrokiem) oraz charakterystyczne dla pracy nad sferą motoryczną (dziecko zrobiło ostatnio postęp w sferze ruchowej). Rezultatem, który zauważalny jest u wszystkich dzieci uczęszczających regularnie oraz co najmniej 1 miesiąc na zajęcia jest większa otwartość na nowe sytuacje. Drugim najczęściej zaznaczanym efektem jest nawiązanie więzi z terapeutą i psem. Najrzadziej można było zauważyć poprawę wodzenia wzrokiem, rozwinięcie mowy oraz redukcję lęku przed psami. Redukcja lęku przed psami zauważalna była u wszystkich dzieci, u których rodzice lub opiekunowie zgłaszali problem w tym zakresie. Rezultaty w sferze ruchowej zauważono tylko u dzieci z MPD oraz przepukliną oponowo-rdzeniową. Rozwinięcie mowy zauważono u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, zaburzeniami ogólnorozwojowymi oraz autyzmem. Rozkład odpowiedzi dotyczących zauważalnych rezultatów prezentuje rycina 4.

Po sprawdzeniu, czy dzieci chętnie uczęszczają na zajęcia uzyskano najwięcej odpowiedzi pozytywnych (17 odpowiedzi). Tylko jedni rodzice zaznaczyli, że

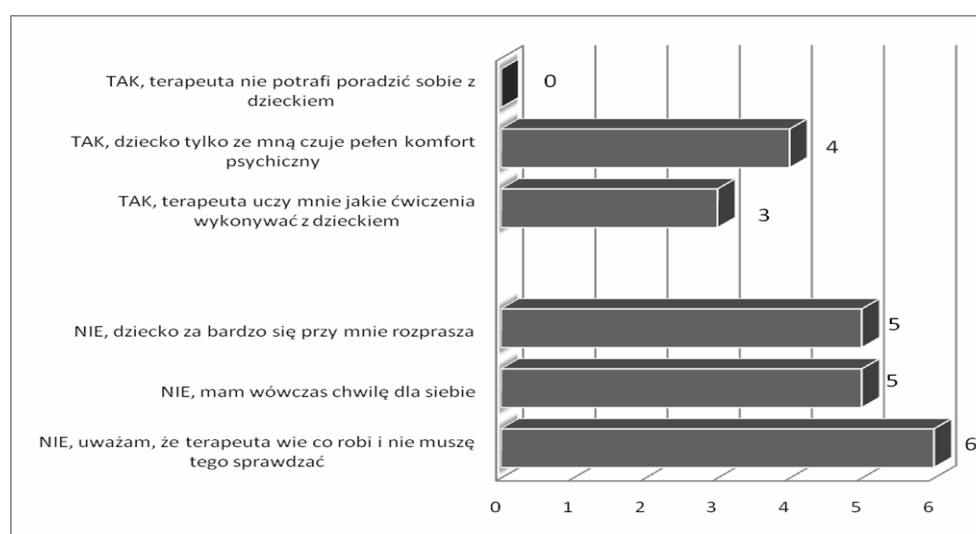
pacjent niechętnie przychodzi na zajęcia. W pozostałych przypadkach (5 odpowiedzi) trudno było to określić.

Duża ilość rodziców nie była obecna z dzieckiem na zajęciach, powody były jednak niejednorodne. Część rodziców uznała, że nie ma takiej potrzeby, gdyż darzy terapeutów pełnym zaufaniem, część wiedziała, że w ich obecności dziecko nie będzie pracować z nikim innym, natomiast grupa 5 rodziców wykorzystywała ten czas na swoje własne potrzeby. Rodzice, którzy byli obecni na zajęciach dowiadawali się od terapeutów jak można wspomagać rozwój ich dzieci poprzez ćwiczenia wykonywane również w domu, ale bez udziału psa. Ćwiczenia te pokazywano u podopiecznych z MPD i niepełnosprawnością intelektualną. Była również grupa rodziców dzieci, którzy musieli przebywać w sali w trakcie zajęć. Obecność rodzica zapewniała poczucie bezpieczeństwa i umożliwiała wykonywanie ćwiczeń. W sytuacji braku rodzica dzieci były niespokojne, płakały, odmawiały współpracy. Do tej grupy należeli pacjenci najmłodsi (> 3 lata) oraz pacjenci w stanie ogólnym ciężkim i z dużą ilością sprzężeń. Żaden z opiekunów nie zaznaczył odpowiedzi, że pozostaje z dzieckiem w trakcie trwania zajęć, gdyż terapeuta nie potrafi poradzić sobie



Rycina 4. Struktura zauważalnych przez rodziców rezultatów prowadzonej terapii.

Figure 4. The structure of dogtherapy influence, observed by parents.



Rycina 5. Struktura odpowiedzi na pytanie „Czy jesteście Państwo obecni z dzieckiem na zajęciach?”

Figure 5. The structure of answers given by parents to the question „Are you present with the child during dogtherapy sessions?”

z dzieckiem. Rycina 5. obrazuje strukturę odpowiedzi odnośnie obecności rodziców na zajęciach.

Wszyscy rodzice zostali zapoznani z celem prowadzonej terapii na początku współpracy i na bieżąco uzyskiwali informacje o ewentualnych zmianach głównych założeń. Każdy opiekun dziecka znał też aktualny cel dogoterapii (23 odpowiedzi).

Rodzice wszystkich dzieci chcieli kontynuować zajęcia z dogoterapii (23 odpowiedzi) oraz poleciliby te zajęcia rodzicom innych dzieci z zaburzeniami rozwoju.

Dyskusja

Z przedstawionych wyników wynika, iż wszystkie zajęcia miały charakter terapeutyczny (AAT) oraz, że ten konkretny rodzaj zajęć przynosi znaczące efekty. Velde i wsp. w swojej pracy potwierdzają tezę, iż zajęcia AAT mogą stanowić metodę wspomaganie terapii podstawowej, znacząco podnosząc jej efektywność [2]. Z kolei Dawis i wsp. zbadali, że w rodzinach dzieci z zaburzeniami ruchowymi oraz mentalnymi, w których znajdował się pies asystujący w 88% przypadków zauważono poprawę w funkcjonowaniu dzieci zarówno na płaszczyźnie fizycznej, jak i umysłowej, było to obserwowane w okresie 5-letnim. Każda z rodzin ukończyła specjalny program NEADS, przygotowujący do funkcjonowania z psem [3]. Tak długi okres osiągania wyników może sugerować, iż rezultaty wypracowane w tym czasie mogą wynikać z innych działań terapeutycznych, nie zaś z samego obcowania z psem.

Gagnon i wsp. zaprezentowali wyniki badań nad programem „Magiczny sen” – programem terapii dzieci na oddziale onkologicznym. Program ten przyniósł efekty w postaci niwelowania stresów u dzieci i rodziców wynikających z terapii onkologicznej, pomógł zaadaptować się do warunków szpitalnych (wzrost poczucia bezpieczeństwa) i wspomógł ich dobre samopoczucie w trakcie hospitalizacji [4]. Podobne efekty, w postaci poprawy funkcjonowania sfery społeczno-emocjonalnej zostały osiągnięte podczas terapii prowadzonej przez Fundację „Mały Piesek Zuzi”.

Bartkiewicz i wsp. z Fundacji Przyjacieli w okresie od września 2004 do maja 2005 przeprowadzili badania nad grupą dzieci z MPD, autyzmem i niepełnosprawnością intelektualną. Zajęcia odbywały się w grupach 3-osobowych, w niektórych przypadkach w trybie indywidualnym, co stanowi różnicę do osiągniętych wyników, z uwagi na fakt, iż w Fundacji „Mały Piesek Zuzi” zajęcia odbywały się wyłącznie w trybie indywidualnym [4].

Największe postępy Bartkiewicz i wsp. zauważają w zakresie wydawania komend (poprawa średnio o 37,89%), co nie było sprawdzane w badaniu autorki. Fakt osiągnięcia takich wyników może świadczyć o poprawie funkcjonowania zarówno na płaszczyźnie intelektualnej – zapamiętanie komend i sekwencji gestów koniecznych do wydania komendy, ale także na płaszczyźnie psychicznej – budowanie poczucia sprawstwa oraz poprawa własnej samooceny. Drugim obszarem, w którym odnotowano znaczącą poprawę jest zakres „Wyrażanie emocji” (poprawa średnio o 30,96%), który pokrywa się z obszarem sfery społeczno-emocjonalnej osiągniętych wyników (16 odpowiedzi na 23

podopiecznych). Najmniejsze efekty zauważono w zakresie „Aktywności ruchowej” (poprawa średnio o 30,96%), co odpowiada obszarowi sfery motorycznej, jednak wyniki są rozbieżne (9 odpowiedzi pozytywnych na 10 podopiecznych, u których pracowano nad sferą ruchową) oraz „Zasób słownictwa” (poprawa średnio o 16,19%), co zązębia się z wynikami autorki pracy (5 odpowiedzi na 23 podopiecznych) [4].

Reasumując przytoczoną dyskusję osiągniętych rezultatów można zauważyć znaczącą zbieżność wyników z Bartkiewicz i wsp. W obydwu przypadkach zajęcia prowadzone były głównie w trybie indywidualnym i osiągnano poprawę funkcjonowania dzieci przede wszystkim w obszarze wyrażania emocji. Dzieci z wszystkimi rodzajami zaburzeń rozwoju mogą uzyskać poprawę funkcjonowania w obszarze sfery społeczno-emocjonalnej, głównie w zakresie otwartości na nowe sytuacje oraz nawiązywania więzi z terapeutą i psem. Poprawa funkcjonowania sfery motorycznej zauważalna jest tylko u dzieci z jej zaburzeniami, gdy pracuje z nimi dogoterapeuta posiadający wykształcenie fizjoterapeutyczne. Zbieżność występuje również z wynikami Velde i wsp., wskazując na charakter zajęć w postaci zajęć AAT.

Wnioski

Analizując uzyskane wyniki można wyciągnąć cztery podstawowe wnioski.

1. Dogoterapia jest efektywną metodą wspomaganie rozwoju dzieci z jego różnorodnymi zaburzeniami.

2. Grupą, która najczęściej uczestniczy w zajęciach z dogoterapii w ramach pracy Fundacji na rzecz wspomaganie rehabilitacji i szerzenia wiedzy kynologicznej „Mały Piesek Zuzi” są dzieci do 6 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym lub autyzmem. Nie występuje tendencja do przewagi którejś z płci.

3. Aby można było zauważyć efekty dogoterapii zajęcia muszą być prowadzone minimum przez okres miesiąca (4 spotkania), odbywać się w trybie regularnych spotkań oraz być prowadzone przez osoby posiadające wykształcenie kierunkowe.

4. Nie można jednoznacznie stwierdzić czy obecność rodziców na zajęciach z dogoterapii jest pożądana, czy też nie.

Piśmiennictwo

1. Nawrocka J.: Dogoterapia jako metoda wspomaganie rehabilitacji dziecka z zaburzeniami rozwoju. Rozdz. w: Samborski W., Gajewska E.: Dziecko niepełnosprawne. Narzędzia diagnostyczne i terapeutyczne. Poznań 2010, 125-134.
2. Velde B., Cipriani J., Fisher G.: Resident and therapist views of animal-assisted therapy: Implications for occupational therapy practice. *AOTJ*, 2005, 52(1), 43-50.
3. Davis B. W., Natrass K., O'Brien S. et al.: Assistance Dog Placement in the Pediatric Population: Benefits, Risks, and Recommendations for Future Application. *USA Anthrozoos*, 04, 17(2), 130-145.
4. Gagnon J., Bouchard F., Landry M. et al.: Implementing a Hospital-Based Animal Therapy Program for Children

with Cancer: A Descriptive Study. *CJON*, 004, 14(4), 217-222.

5. Bartkiewicz W., Jówko M., Popławska A.: Wpływ zajęć dogoterapii na funkcjonowanie i rozwój dzieci i młodzieży niepełnosprawnej intelektualnie i ruchowo. Wyniki obserwacji. Publikacje Fundacji Przyjaciel <http://przyjaciel.pl/dogo/publikacje/dogoterapia-rozwoj.php>, data wejścia 08.07.2010.

Niniejszy artykuł powstał w oparciu o pracę magisterską pod tym samym tytułem, obronioną przez autorkę na kierunku Fizjoterapia dnia 29 lipca 2010 roku na Wydziale Nauk o Zdrowiu UM w Poznaniu.

This article based on master`s thesis with the same title, which the authoress graduated on major Physiotherapy on 29th of Julie 2010 on Poznan University of Medical Sciences.

Adres do korespondencji:

Joanna Nawrocka-Rohnka,
504 002 035,
joannanawrocka@psiaterapia.pl

**INDEKS NAZWISK AUTORÓW PRAC PUBLIKOWANYCH
W „NOWINACH LEKARSKICH” W ROKU 2009**

***THE LIST OF AUTHORS OF ALL THE PAPERS PUBLISHED
IN "MEDICAL NEWS" IN 2009***

	Nr	S.		Nr	S.
A			G		
Abraha-Spath S.	5–6	312	Gajewska E.	3–4	182
B			Gembicki M.	2	95
Barańska E.	3–4	182	Glura M.	1	3
Bączyk M.	2	95	Głyda M.	3–4	249
Berg A.	5–6	273	Grętkiewicz-Tomczyk A.	1	85
Behrens J.	5–6	273, 277	Grzegorzewska A.E.	2	148
Beyrodt M.	5–6	273	Grzelak T.	2	108
Białasik B.	2	113	Grześkowiak E.	2	168
Biczysko W.	5–6	281	Grześkowiak M.	1	23
Biczysko-Murawa A.	5–6	281	Grzymisławski M.	2	159
Bienert A.	2	168		1	3
Błaszyk A.	5–6	281		3–4	228
Błażejewska W.	2	103		3–4	231
Braulke J.	5–6	275	Gurgul E.	5–6	330
Brożek R.	3–4	256		2	95
Bryła M.	1	39	H		
Bujewski M.	1	60	Hanns S.	5–6	273, 277
Burchardt D.	1	79	Harbeck N.	5–6	312
	3–4	262	Heinrich S.	5–6	277
Burchardt J.	1	79	Hrycaj P.	2	103
	3–4	262	Huber J.	2	99, 153
C			J		
Chalcarz W.	3–4	186	Jagodziński P.P.	3–4	237
Chmiel K.	3–4	216	Jakubowicz O.	5–6	335
Cieślak D.	2	103	Jankowska O.	3–4	212
Cybulski M.	1	18		5–6	296
Czaplicka J.	5–6	307	Jarząbek-Bielecka G.	1	85
Czekalska B.	1	3		3–4	234
Czepek K.	5–6	300		5–6	317, 349
Czyżewska K.	2	108	Jończyk B.	2	123
D			Jończyk J.	1	30
Dalz M.	3–4	179	K		
Domaradzki J.	1	171	Kantelhardt E.J.	5–6	312
Drzewiecka H.	3–4	237	Karczewski J.	3–4	249
Durkalec-Michalski K.	5–6	349	Karczewski M.	3–4	249
Dwojak E.	5–6	281	Kocięcki J.	3–4	179
F			Koczkođaj D.	5–6	296
Figiel O.	3–4	197	Koczorowski R.	3–4	256
Fleischer S.	5–6	277	Kopczyński P.	5–6	366
Flieger R.	2	165	Korobowicz E.	5–6	296
Friebe Z.	1	85	Konig H.H.	5–6	277
Frydrysiak K.	1	23	Krawczyk P.	3–4	212
				5–6	296
			Krawczyk-Wasielewska A.	3–4	206
			Krela-Kaźmierczak I.	3–4	216, 222

Kulczyk A.	2	99, 153	Przybylska-Rybczyńska I.	3-4	179
Kuras M.	2	219	Puszczewicz M.	1	8
Kurowska K.	1	30	Pytliński A.	1	23
	2	113, 123			
	3-4	191, 197			
	5-6	300, 307	R		
L			Radke T.	5-6	321
von Laffert M.	5-6	275	Rak M.	3-4	212
Langer G.	5-6	273	Raniszevska M.	3-4	231
Linke K.	3-4	216	Ratajczak N.	2	168
		222	Riedel-Heller S.G.	5-6	277
Lipiec J.	2	99	Roling G.	5-6	277
		153	Ruchała M.	2	95
Luck T.	5-6	277	Rusinek G.	3-4	212
			Rzepiński T.	1	63
				2	135
				5-6	360
			Rzyski P.	5-6	353
Ł					
Łuczak M.W.	3-4	237	S		
Łykowska-Szuber L.	3-4	237	Sadowski K.	5-6	273
M			Samborski P.	3-4	231
Majewska K.	1	8	Samborski W.	3-4	206
Majewski D.	1	8	Schaepe Ch.	5-6	273
Majewski P.	5-6	281	Schmidt M.	5-6	312
Maniecka-Bryła I.	1	39	Seget M.	5-6	281
Marcinkowska E.	3-4	228, 231	Sieja A.	1	60
Matthews Z.	3-4	253	Sikorska D.	2	103
Matthews-Brzozowska T.	2	165	Skorupska E.	3-4	206
	3-4	253	Sokalski J.	2	129
Mazur M.	5-6	324	Soukoup J.	5-6	321
Meissner R.K.	1	79	Sowiński J.	2	95
	3-4	262	Stankowiak-Kulpa H.	1	3
de Mezer M.	5-6	368		3-4	228
Milanowski J.	3-4	212		5-6	330, 324
	5-6	296	Stelmach W.	1	39
Minckwitz G.V.	5-6	312	Strażyńska A.	1	45
Misiuk-Hojło M.	1	60	Strzelecka M.	1	18
Misterska M.	5-6	339	Strzelecki W.	1	18
Mizgier M.	3-4	228, 231	Swep F.	5-6	312
Mlak M.	3-4	212	Swora E.	3-4	228, 231
	5-6	296		5-6	324, 330
Musialik K.	1	45	Szary B.	2	108
			Szczepaniak A.	1	3
			Szibert B.	2	129
			Szulczyńska-Gabor J.	5-6	339
N			Szymczak A.	3-4	222
Niškiewicz I.	3-4	222			
			Ś		
O			Świątkowska T.	3-4	191
Ochal A.	3-4	212	Świdorski P.	2	159
Olewicz-Gawlik A.	2	103			
Owecka M.	1	12	T		
			Thomssen C.	5-6	312
P					
Paprzycki W.	1	12	U		
Pawlaczyk M.	5-6	317	Uruski P.	2	95
Pęgiel-Kamrat J.	1	35			
Pietz L.	2	95			
Poniewierska D.	3-4	206			
Popierz-Rydlewska N.	3-4	186			

V			Wudawski T.	3-4	186
Vetter M.	5-6	312	Wytrązek M.	2	99, 153
W			Z		
Walasz J.	3-4	253	Zagłoba-Kaszuba A.	2	99, 153
Wieczorek R.	3-4	249	Zawidzka I.	2	168
Wiktorowicz K.	3-4	249	Zimmermann M.	5-6	273
Wobszal P.	2	148			
Wohlrab J.	5-6	275			
Wojas-Krawczyk K.	3-4	212	Ż		
		296	Żaba Cz.	2	159
Wojciechowska K.	2	108	Żaba R.	5-6	339
Wojcierowski J.	5-6	296	Żaba Z.	2	159
Wojdak-Haasa E.	1	35	Żurawski J.	1	55

SPIS PRAC PUBLIKOWANYCH W „NOWINACH LEKARSKICH” W ROKU 2009

INDEX OF PAPERS PUBLISHED IN "MEDICAL NEWS" IN 2009

	Nr	S.
BIOCHEMIA KLINICZNA		
1. Katarzyna Wojciechowska, Teresa Grzelak, Beata Szary, Krystyna Czyżewska: Dynamika transportu kreatyniny przez błonę otrzewnową – badania in vitro (<i>Dynamics of creatinine transport cross peritoneal membrane – studies in vitro</i>)	2	108
CHOROBY METABOLICZNE		
1. Andrzej Szczepaniak, Barbara Czekalska, Marta Glura, Hanna Stankowiak-Kulpa, Marian Grzymisławski: Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego oraz poszczególnych jego składowych w województwie lubuskim u osób w wieku 30–65 lat (<i>The prevalence of metabolic syndrome and associated signs in 30–65 years old people from Lubuskie province</i>)	1	3
2. Katarzyna Musialik, Agata Stróżyńska: Zespół metaboliczny od przeszłości do przyszłości (<i>Metabolic Syndrome – past and future</i>)	1	45
3. Anna Sieja, Marcin Bujewski, Marta Misiuk-Hojło: Powikłania oczne w zespole Smitha-Lemliego-Opitza (<i>Ocular complications in the SLO syndrome</i>)	1	60
4. Piotr Wobszal, Alicja E. Grzegorzewska: Wpływ kawy na metabolizm lipidów z odniesieniem do zdrowotnych skutków picia kawy (<i>The influence of coffee on lipid metabolism with reference to health consequences of coffee ingestion</i>)	2	148
CHOROBY ZAKAŹNE		
1. Marek Karczewski, Jacek Karczewski, Renata Wieczorek, Maciej Głyda, Krzysztof Wiktorowicz: Infekcja parwowirusem B19 (PV B19) jako przyczyna anemii u pacjentki po przeszczepieniu nerki (<i>Parvovirus B19 (PV B19) infection as a cause of anemia in renal transplant patient</i>)	3–4	249
DERMATOLOGIA		
1. Maximilian von Laffert, Julia Braulke, Johannes Wohlrab: Repressive effects of dexapanthenol on the epithelial regeneration potential in the <i>in vitro</i> monolayer-model (<i>Hamujący wpływ dexapanthenolu na potencjał regeneracyjny nablónka w badaniu in vitro na modelu jednowarstwowym</i>)	5–6	275
2. Oliwia Jakubowicz: Kiła realne zagrożenie – część I (<i>Syphilis – a real threat – part I</i>)	5–6	335
3. Małgorzata Mistowska, Joanna Szulczyńska-Gabor, Ryszard Żaba: Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie gruźlicy skóry (<i>An update on the etiopathology and possibilities of the treatment in cutaneous tuberculosis</i>)	5–6	339
DIABETOLOGIA		
1. Krystyna Kurowska, Teresa Świątkowska: Poczucie koherencji (SOC) a preferowane style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (<i>Sense of coherence and preferred coping styles in patients with diagnosed diabetes I</i>)	3–4	191
2. Krystyna Kurowska, Olga Figiel: Poczucie koherencji a zachowania zdrowotne u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (<i>Sense of coherence and health behaviors in patients with diagnosed diabetes type 2</i>)	3–4	197

3. Małgorzata Mizgier, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Krzysztof Durkalec-Michalski: Rola aktywności fizycznej oraz masy ciała w etiopatogenezie oraz w profilaktyce występowania ciąży obciążonej cukrzycą (*The role of physical activity and body mass in etiopathogenesis and preventive treatment against gestational diabetes mellitus*) 5–6 349

ENDOKRYNOLOGIA

1. Katarzyna Majewska, Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz: Występowanie jawnych klinicznie zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów z wybranymi chorobami reumatycznymi (*The occurrence of clinically apparent thyroid dysfunction among patients with selected rheumatic diseases*) 1 8
2. Marek Ruchała, Edyta Gurgul, Maciej Bączyk, Maciej Gembicki, Leszek Pietz, Paweł Uruski, Jerzy Sowiński: Functional and morphological changes of thyroid gland in 14–18 years of aged children in Western Poland at the transmission period from iodine sufficiency (*Zmiany czynnościowe i morfologiczne tarczycy u 14–18-letnich dzieci z regionu Polski zachodniej w okresie przejściowym pomiędzy niedoborem jodu a dostateczną suplementacją*) 2 95

FIZJOLOGIA

1. Juliusz Huber, Aleksandra Zagłoba-Kaszuba, Aleksandra Kulczyk, Joanna Lipiec, Marcin Wytrązek: Age and functional properties of motor units in healthy people (*Wiek a cechy funkcjonalne jednostek ruchowych u ludzi*) 2 99
2. Marcin Wytrązek, Juliusz Huber, Aleksandra Zagłoba-Kaszuba, Aleksandra Kulczyk, Joanna Lipiec: Neurofizjologiczne aspekty bólu mięśniowo-powięziowego (*Neurophysiological aspects of myofascial pain*) 2 153

GASTROENTEROLOGIA

1. Jakub Żurawski: Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna (*The importance of histopathological diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's diseases*) 1 55
2. Katarzyna Chmiel, Izabela Niśkiewicz, Iwona Krela-Kaźmierczak, Liliana Łykowska-Szuber, Krzysztof Linke: Pozaprzelykowe objawy refluksu żołądkowo-przełykowego (*Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease*) 3–4 216
3. Aleksandra Szymczak, Izabela Niśkiewicz, Iwona Krela-Kaźmierczak, Krzysztof Linke: Wpływ alkoholu na wybrane schorzenia przewodu pokarmowego (*Influence of alcohol on selected gastrointestinal disorders*) 3–4 222
4. Ewelina Swora, Hanna Stankowiak-Kulpa, Emilia Marcinkowska, Marian Grzymisławski: Kliniczne aspekty diagnostyki zakażenia *Helicobacter pylori* (*Clinical aspects of diagnostics in Helicobacter pylori infection*) 3–4 228
5. Ewelina Swora, Paweł Samborski, Monika Raniszewska, Emilia Marcinkowska, Marian Grzymisławski: Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelit (*Biological pharmacotherapy of inflammatory bowel disease*) 3–4 231
6. Ewelina Swora, Hanna Stankowiak-Kulpa, Maciej Mazur: Dieta bezglutenowa w chorobie trzewnej (*Gluten-free diet in coeliac disease*) 5–6 324
7. Hanna Stankowiak-Kulpa, Ewelina Swora, Marian Grzymisławski: NAFLD – aktualne zasady postępowania (*NAFLD – current view*) 5–6 330

GENETYKA

1. Jan Domaradzki: Janusowe oblicze reprognetyki (*The Janus face of reprogenetics*) 1 71

GERIATRIA

1. Iwona Zawadzka, Agnieszka Bienert, Edmund Grześkowiak, Natalia Ratajczak: Rola witamin w prewencji chorób związanych ze starzeniem (*The role of vitamins in elderly diseases prevention*) 2 168

- | | | |
|---|-----|-----|
| 2. Rafał Brożek, Ryszard Koczorowski: Zastosowanie elastycznych materiałów do wyścieleń protez ruchomych w leczeniu bezzębnych pacjentów w wieku podeszłym (<i>The use of elastic materials for relining removable dentures in edentulous elderly patients</i>) | 3-4 | 256 |
| 3. Steffen Fleischer, Gudrun Roling, Stephenie Hanns, Tobias Luck, Sven Heinrich, Hans Helmut Konig, Steffi G. Riedel-Heller, Johann Behrens: Growing old at home – a randomized controlled trial. Description of the sample and the study intervention (<i>Zestarzyć się w domu – randomizowana próba z grupą kontrolną. Opis badania klinicznego</i>) | 5-6 | 277 |
| 4. J. Soukup, J. Radke: Age as a limit of intensiv care medicine? (<i>Wiek jako kryterium ograniczające dostęp do intensywnej terapii medycznej?</i>) | 5-6 | 321 |

GINEKOLOGIA

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. Anna Grętkiewicz-Tomczyk, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Zbigniew Friebe: Szklwięjący guz jajnika u 15-letniej pacjentki (<i>Sclerosing stromal tumor of the ovary in a 15 years old girl</i>) | 1 | 85 |
| 2. Grażyna Jarząbek-Bielecka, Małgorzata Mizgier: Zaburzenia odżywiania jako problem ginekologii wieku rozwojowego (<i>Eating disorders as a problem in adolescent gynecology</i>) | 3-4 | 234 |
| 3. Grażyna Jarząbek-Bielecka, Michał Pawlaczyk: Menopause and sexual activity (<i>Przekwitanie a aktywność seksualna</i>) | 5-6 | 317 |

HISTORIA MEDYCYN

- | | | |
|--|-----|-----|
| 1. Jarosław Burchardt, Roman K. Meissner, Dorota Burchardt: Oddech śmierci – zaraza dżumy w Wielkopolsce i w Poznaniu w pierwszej połowie XVIII wieku (<i>Bubonic plague – the contagious disease in the Great Poland and city of Poznan area in the first half of XVIII c.</i>) | 1 | 79 |
| 2. Jarosław Burchardt, Dorota Burchardt, Roman K. Meissner: Poznań w walce z powodzią w 1736 roku – ludność i miasto wobec niszczylielskiego żywiołu – z uwzględnieniem aspektów medycznych (<i>The city of Poznan during the flood in 1736 – the citizens in the face of the natural calamity – with regard to the medical aspects</i>) | 3-4 | 262 |
| 3. Małgorzata Mizgier, Grażyna Jarząbek-Bielecka, Krzysztof Durkalec-Michalski: Rola aktywności fizycznej oraz masy ciała w etiopatogenezie oraz w profilaktyce występowania ciąży obciążonej cukrzycą (<i>The role of physical activity and body mass in etiopathogenesis and preventive treatment against gestational diabetes mellitus</i>) | 5-6 | 349 |
| 4. Marcin de Mezer: Historia badań nad genezą oraz rozwojem terapii achondroplazji (<i>History of research on genesis and history of achondroplasia's treatment</i>) | 5-6 | 368 |

KARDIOLOGIA

- | | | |
|--|---|-----|
| 1. Marek Bryła, Włodzimierz Stelmach, Irena Maniecka-Bryła: Analiza porównawcza funkcjonowania programu profilaktyki kardiologicznej Łódzkiej Kasy Chorych w latach 2001-2002 (<i>A comparative analysis of the functioning of the cardiological prevention programme carried out by the Lodz Regional Sickness Fund in 2001 and 2002</i>) | 1 | 39 |
| 2. Tomasz Rzepiński: Metodologiczne aspekty badań eksperymentalnych w rozwoju strategii kardioprotekcyjnej. Część I. Odkrycie zjawiska hartowania niedokrwiennego (<i>Methodological aspects of experimental research in Cardioprotective Strategy Development. Part I. The discovery of ischemic preconditioning</i>) | 1 | 63 |
| 3. Tomasz Rzepiński: Metodologiczne aspekty badań eksperymentalnych w rozwoju strategii kardioprotekcyjnej. Część II: Od hartowania niedokrwiennego do postconditioningu (<i>Methodological aspects of experimental research in cardioprotective strategy development. Part II: From ischemic preconditioning to post-conditioning</i>) | 2 | 135 |

LARYNGOLOGIA

- | | | |
|---|---|----|
| 1. Magdalena Owecka, Włodzimierz Paprzycki: Tomografia rezonansu magnetycznego nowotworów głowy i szyi (<i>Magnetic resonance imaging in head and neck tumours</i>) | 1 | 12 |
|---|---|----|

NEUROLOGIA

1. Katharine Sadowski, Almuth Berg, Melanie Beyrodt, Stephenie Hanns, Gero Langer, Christiane Schaepe, Markus Zimmermann, Johann Behrens: WISDE – Snoezelen, structured reminiscence therapy and 10-minutes activation in long term care residents with dementia: design of a cluster-randomized controlled trial (*WISDE – metoda Snoezelen, terapia oparta na wspomnieniach oraz 10-minutowa aktywacja przewlekłych rezydentów z otępieniem: badania klasterowe z randomizacją*) 5–6 273

OKULISTYKA

1. Anna Sieja, Marcin Bujewski, Marta Misiuk-Hojło: Powikłania oczne w zespole Smitha-Lemliego-Opitza (*Ocular complications in the SLO syndrome*) 1 60
2. Magdalena Dalz, Iwona Przybylska-Rybczyńska, Jarosław Kocięcki: MacuScope – nowe możliwości diagnostyczne (*MacuScope – new diagnostic prospects*) 3–4 179

ONKOLOGIA

1. Magdalena Owecka, Włodzimierz Paprzycki: Tomografia rezonansu magnetycznego nowotworów głowy i szyi (*Magnetic resonance imaging in head and neck tumours*) 1 12
2. Paweł Krawczyk, Kamila Wojas-Krawczyk, Radosław Mlak, Olga Jankowska, Gabriela Rusinek, Anna Ochal, Michał Rak, Janusz Milanowski: Czy istnieje możliwość stworzenia skali predykcyjnej użytecznej w kwalifikacji chorych z zaawansowanym NDRP do drugo- i trzeciorzutowej terapii erlotynibem? (*Is there a possibility to create a prognostic index for qualification of patients with advanced NSCLC to second- or third-line treatment with erlotynib?*) 3–4 212
3. Kamila Wojas-Krawczyk, Paweł Krawczyk, Olga Jankowska, Radosław Mlak, Dorota Koczkodaj, Elżbieta Korobowicz, Jacek Wojcierowski, Janusz Milanowski: Trudności w interpretacji wyniku FISH dla genu EGFR oraz jego wartość predykcyjna w terapii erlotynibem niedrobnokomórkowego raka płuca (*Difficulties in interpretation of FISH results and their predictive value in TKI-treatment of non-small cell lung cancer patients*) 5–6 296
4. Krystyna Kurowska, Joanna Czaplicka: Poczucie koherencji (SOC) a style radzenia sobie ze stresem jako wyznaczniki w utrzymaniu optymalnego zdrowia u kobiet po mastektomii (*Sense of coherence (SOC) and styles of coping with stress as determinants of maintaining optimum health in women after mastectomy*) 5–6 307
5. M. Vetter, E.J. Kantelhardt, N. Harbeck, S. Abraha Spath, F. Sweet, M. Schmidt, G.V. Minckwitz, C. Thomssen: Determination of tumor-biological prognostic factors u-PA/PAI-1 for tailoring therapy in node-negative breast cancer (*Oznaczenie biologicznych czynników prognostycznych u-PA/PAI-1 celem dobrania „szytej na miarę” terapii u chorych na niezaawansowanego raka piersi*) 5–6 312

PEDIATRIA

1. Ewa Barańska, Ewa Gajewska: Ocena sprawności motorycznej występującej u dzieci z nadwagą i otyłością (*Estimation of the physical efficacy in children with overweight and obesity*) 3–4 182

PSYCHOLOGIA

1. Wojciech Strzelecki, Marcin Cybulski, Maja Strzelecka: Rola poczucia umiejscowienia kontroli w kształtowaniu wybranych zachowań zdrowotnych adolescentów (*The role of locus control in shaping selected health behaviours in adolescent*) 1 18
2. Krystyna Frydrysiak, Małgorzata Grześkowiak, Adam Pytlińska: Wzajemne relacje ratowników medycznych i pielęgniarzek systemu w zakresie swoich uprawnień (*Interrelations concerning the competence between paramedics and nurses of the emergency system*) 1 23
3. Krystyna Kurowska, Justyna Jończyk: Poczucie koherencji (SOC) a stan poczucia posiadanej wiedzy o chorobie u osób z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności żylniej (*The Sense of Coherence (SOC) and perception of knowledge about the disease in patients with diagnosed chronic venous insufficiency*) 1 30

4. Jolanta Węgiel-Kamrat, Ewa Wojdak-Haasa: Oczekiwania studentów związane z podjęciem zaocznych studiów magisterskich na Oddziale Pielęgniarstwa AM w Gdańsku (*Expectations relating to commencement of extramural master's studies at the Nursing Department of the Gdańsk Medical University*) 1 35
5. Krystyna Kurowska, Bartłomiej Białasik: Zachowania zdrowotne a radzenie sobie w chorobie u pacjentów szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) (*Health behaviors and coping with disease in patients of accident and emergency ward (A&E ward)*) 2 113
6. Krystyna Kurowska, Bożena Jończyk: Poczucie koherencji (SOC) a stan posiadanej wiedzy u matek z zakresu pielęgnacji małego dziecka (*Sense of coherence (SOC) and mothers' knowledge about baby care*) 2 123
7. Krystyna Kurowska, Teresa Świątkowska: Poczucie koherencji (SOC) a preferowane style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (*Sense of coherence and preferred coping styles in patients with diagnosed diabetes type 1*) 3–4 191
8. Krystyna Kurowska, Olga Figiel: Poczucie koherencji a zachowania zdrowotne u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (*Sense of coherence and health behaviors in patients with diagnosed diabetes type 2*) 3–4 197
9. Grażyna Jarząbek-Bielecka, Małgorzata Mizgier: Zaburzenia odżywiania jako problem ginekologii wieku rozwojowego (*Eating disorders as a problem in adolescent gynecology*) 3–4 234
10. Krystyna Kurowska, Katarzyna Czepek: Poczucie koherencji (SOC) a preferowane style radzenia sobie z chorobą u osób z rozpoznaniem kamicy żółciowej (*Sense of coherence and preferred coping styles in patients with diagnosed cholecystolithiasis*) 5–6 300
11. Krystyna Kurowska, Joanna Czaplicka: Poczucie koherencji (SOC) a style radzenia sobie ze stresem jako wyznaczniki w utrzymaniu optymalnego stanu zdrowia u kobiet po mastektomii (*Sense of coherence (SOC) and styles of coping with stress as a determinants of maintaining optimum health in women after mastectomy*) 5–6 307

PULMONOLOGIA

1. Paweł Krawczyk, Kamila Wojas-Krawczyk Radosław Mlak, Olga Jankowska, Gabriela Rusinek, Anna Ochal, Michał Rak, Janusz Milanowski: Czy istnieje możliwość stworzenia skali predykcyjnej użytecznej w kwalifikacji chorych z zaawansowanym NDRP do drugo- i trzeciorzędowej terapii erlotynibem? (*Is there a possibility to create a prognostic index for qualification of patients with advanced NSCLC to second- or third-line treatment with erlotynib?*) 3–4 212
2. Ewa Dwojak, Monika Seget, Anna Biczysko-Murawa, Agata Błaszczuk, Wiesława Biczysko, Przemysław Majewski: Wykładniki morfologiczne ostrego uszkodzenia płuc u szczura wywołane dużymi dawkami dymu tytoniowego (*Acute morphologic changes in rat lungs after exposure to high doses of tobacco smoke*) 5–6 281
3. Kamila Wojas-Krawczyk, Paweł Krawczyk, Olga Jankowska, Radosław Mlak, Dorota Koczkodaj, Elżbieta Korobowicz, Jacek Wojcierowski, Janusz Milanowski: Trudności w interpretacji wyniku FISH dla genu EGFR oraz jego wartość predykcyjna w terapii erlotynibem niedrobnokomórkowego raka płuca (*Difficulties in interpretation of FISH results and their predictive value in TKI-treatment of non-small cell lung cancer patients*) 5–6 296

RADIOLOGIA

1. Magdalena Owecka, Włodzimierz Paprzycki: Tomografia rezonansu magnetycznego nowotworów głowy i szyi (*Magnetic resonance imaging in head and neck tumours*) 1 12

REUMATOLOGIA

1. Katarzyna Majewska, Dominik Majewski, Mariusz Puszczewicz: Występowanie jawnych klinicznie zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów z wybranymi chorobami reumatycznymi (*The occurrence of clinically apparent thyroid dysfunction among patients with selected rheumatic diseases*) 1 8
2. Anna Olewicz-Gawlik, Wioletta Błażejewska, Dorota Sikorska, Dorota Cieślak, Paweł Hrycaj: Fukozylacja alfa1-kwaśnej glikoproteiny i stężenie rozpuszczalnej selektyny E u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy (*Fucosylation of alpha1-acid glycoprotein and soluble E-selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*) 2 103

- | | | |
|---|-----|-----|
| 3. Dominika Poniewierska, Elżbieta Skorupska, Agnieszka Krawczyk-Wasielewska, Włodzimierz Samborski: Ocena działania przeciwbólowego TENS u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (<i>Evaluation of TENS analgesia in patients with rheumatoid arthritis</i>) | 3–4 | 206 |
|---|-----|-----|

RÓŻNE

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. Czesław Żaba, Paweł Świdorski, Zbigniew Żaba, Małgorzata Grześkowiak: Prawno-medyczne aspekty pobierania narządów ze zwłok (<i>Forensic-legal aspects of collecting organ grafts from corpses</i>) | 2 | 159 |
| 2. Tomasz Rzepiński: Interpretacja pojęcia prawdopodobieństwa w sporze o randomizację (<i>The interpretations of the concept of probability in the controversy over randomization</i>) | 5–6 | 360 |

STOMATOLOGIA

- | | | |
|--|-----|-----|
| 1. Marek Kuras, Jerzy Sokalski, Patryk Szubert: Zmiany stężeń białka C-reaktywnego po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej (<i>Changes of C-reactive protein concentrations following surgical procedures in oral cavity</i>) | 2 | 129 |
| 2. Teresa Matthews-Brzozowska, Rafał Flieger: Metody oceny wieku kostnego i ich znaczenie w medycynie i stomatologii – przegląd piśmiennictwa (<i>Methods of assessing bone age and their significance in medicine and dentistry – a review of the literature</i>) | 2 | 165 |
| 3. Teresa Matthews-Brzozowska, Jolanta Walasz, Zofia Matthews: Zespół Downa – wczesna terapia ortodontyczna płytką stymulacyjną Castillo-Moralesa (<i>Down's syndrome – early orthodontic therapy by Castillo-Morales stimulative appliance</i>) | 3–4 | 253 |
| 4. Rafał Brożek, Ryszard Koczorowski: Zastosowanie elastycznych materiałów do wyścieleń protez ruchomych w leczeniu bezzębnych pacjentów w wieku podeszłym (<i>The use of elastic materials for relining removable dentures in edentulous elderly patients</i>) | 3–4 | 256 |
| 5. Przemysław Kopczyński: Zastosowanie tymczasowego zakotwiczenia w leczeniu zgryzu otwartego – opis przypadku (<i>The use of temporary skeletal anchorage in open bite treatment – a case report</i>) | 5–6 | 366 |

TOKSYKOLOGIA

- | | | |
|--|-----|-----|
| 1. Piotr Rzymiski: Wpływ toksyn sinicowych na zdrowie człowieka (<i>Effect of cyanophyceae toxins on human health</i>) | 5–6 | 353 |
|--|-----|-----|

ŻYWIENIE

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. Wojciech Chalcarz, Natalia Popierz-Rydlowska, Tomasz Dudarski: Stosunek do wiedzy żywieniowej poznających kajakarzy (<i>Poznań kayakers' attitudes to nutritional knowledge</i>) | 3–4 | 186 |
| 2. Ewelina Swora, Hanna Stankowiak-Kulpa, Maciej Mazur: Dieta bezglutenowa w chorobie trzewnej (<i>Gluten-free diet in coeliac disease</i>) | 5–6 | 324 |

REGULAMIN

Informacje ogólne

1. „Nowiny Lekarskie” zamieszczają prace oryginalne, poglądowe, kazuistyczne, sprawozdania ze zjazdów i konferencji, recenzje książek oraz opracowania z zakresu historii medycyny.
2. Do pracy należy dołączyć zgodę Kierownika jednostki, z której pochodzi doniesienie oraz imię i nazwisko, adres, numer telefonu (faksu) Autora odpowiedzialnego za korespondencję z Redakcją.
3. W piśmie przewodnim należy zamieścić oświadczenie, że nadesłana praca nie była dotąd nigdzie publikowana, ani też nie została złożona do druku w innym czasopiśmie.
4. Prace podlegają recenzji, przy czym recenzenci nie znają nazwisk autorów, ani też nazwy ośrodka, z którego praca pochodzi.
5. Redakcja zastrzega sobie prawo do dokonywania zmian dotyczących stylistyki, mianownictwa i skrótów – bez uzgodnienia z Autorem.
6. Należy używać międzynarodowych nazw leków (w nawiasie można podać nazwy fabryczne) oraz jednostek w układzie SI (jednocześnie w nawiasie można podać jednostki stare).
7. Prace, których przedmiotem badań jest człowiek, muszą posiadać zgodę Komisji Etyki, co należy zaznaczyć w opisie metodyki.
8. Tekst pracy (wraz z rycinami i tabelami) należy składać na nośniku elektronicznym w programie Microsoft Word 2003 lub starszym wraz z wydrukiem w 3 egzemplarzach. Tekst na nośniku powinien być zapisany w formacie A4, bez adiuścacji (tj. wytłuszczeń, podkreśleń, wcięć akapitowych, itp.). W przypadku przysłania kilku prac – każda winna być umieszczona na oddzielnej dyskietce.
9. Do tekstu każdej pracy należy dołączyć, na oddzielnych stronach, tytuł, słowa kluczowe i streszczenia – i to zarówno w języku polskim, jak i angielskim.
10. Tabele należy umieścić na oddzielnych stronach. Każda powinna być oznaczona arabską cyfrą i tytułem w języku polskim i języku angielskim, a w tekście trzeba zaznaczyć miejsce jej umieszczenia.
11. Ryciny należy również umieścić na oddzielnych stronach i opatrzyć tytułem w języku polskim i języku angielskim. Ryciny powinny być oznaczone cyframi arabskimi, a w tekście pracy należy zaznaczyć ich miejsce. W razie konieczności ryciny należy podpisać na odwrotnej stronie. Ryciny winny być załączone na nośnikach elektronicznych, tj. dyskietce lub CD-ROM w formacie tif w rozdzielczości minimum 300 dpi. Jeśli nie ma takiej możliwości, ważne jest, by przesłany wydruk był bardzo dobrej jakości.
12. Piśmiennictwo powinno być napisane na oddzielnej stronie – wg kolejności cytowania (a nie w porządku alfabetycznym). Należy podać: kolejny numer pozycji; nazwiska autorów i pierwsze litery imion (w przypadku, gdy jest więcej niż trzech autorów, należy podać trzech pierwszych i dodać: „i wsp.”, tytuł pracy.

Następnie:

- a) tytuł czasopisma z zastosowaniem obowiązujących skrótów (wg Index Medicus), rok, tom, numer strony pierwszej i ostatniej, b) tytuł książki, nazwę i siedzibę wydawnictwa, rok wydania, numer strony pierwszej i ostatniej, c) tytuł rozdziału cytowanej książki, nazwisko/nazwiska i pierwsze litery imion autora/autorów tegoż rozdziału, tytuł książki, nazwisko i imię autora (redaktora) książki, nazwę i siedzibę wydawnictwa, rok wydania, numer pierwszej i ostatniej strony cytowanego rozdziału.

Zaleca się, by ilość cytowanych pozycji nie przekraczała 35.

Informacje szczegółowe

I. *Prace oryginalne*

- objętość prac nie może przekraczać 15–17 stron, wliczając w to stronę tytułową, streszczenie, tekst właściwy oraz piśmiennictwo
- tekst doniesienia składa się z następujących części:
 - strona tytułowa, która winna zawierać: tytuł pracy, nazwiska i imiona autorów, nazwę instytucji i nazwisko kierownika, z której praca pochodzi
 - strona druga – streszczenie w języku polskim i języku angielskim zawierające 200–250 słów, które winno mieć charakter strukturalny, a więc zawierać: wstęp, cel pracy, metodykę, wyniki i wnioski
 - strona trzecia – tytuł oraz słowa kluczowe w języku polskim i angielskim
 - strona czwarta i następne – pełny tekst pracy podzielony na następujące części: wstęp, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.

II. *Prace kazuistyczne*

- objętość prac kazuistycznych nie powinna przekraczać 3–4 stron, wliczając w to stronę tytułową, słowa kluczowe, streszczenie oraz piśmiennictwo.

III. *Prace poglądowe*

- objętość prac poglądowych nie powinna przekraczać 15–20 stron.

IV. *Sprawozdania ze zjazdów i recenzje*

- objętość sprawozdań i recenzji nie powinna przekraczać 2 stron.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General

1. *Nowiny Lekarskie* (Medical News) publish original papers, reviews, case descriptions, reports from meetings and conferences, book reviews and papers on history of medicine.
2. The manuscript should be supplemented by consent of the head of the unit from which the report originates, and by name, surname, address and telephone (fax) number of the author responsible for correspondence with the Editorial Office.
3. The papers should be accompanied by a declaration of the authors that the submitted paper has not been published previously or submitted to other journals.
4. The papers undergo a review and the reviewers do not know the authors or the name of the center from which the paper originates.
5. The Editors reserve for themselves the right to introduce changes in the manuscript related to its style, nomenclature and abbreviations without consultation with the authors.
6. International names of drugs should be used (in brackets company's name may be added) and units should follow the SI system (in brackets old units may be added).
7. Studies conducted on humans should receive first the consent of Ethical Commission, which should be declared in the Methods.
8. The text should be submitted, together with figures and tables, on a floppy disc using the Microsoft Word 2003 or older program, with its printout in 3 copies. On the floppy disc the text should be written in A4 format, without editorial preparation (i.e., without specification of bold type, underlining, indentations, etc.). When several papers are submitted in parallel, each of them should be recorded on a separate floppy disc.
9. Every paper should be supplemented by the title, key words and an abstract in Polish and in English, on separate sheets/pages.
10. Tables should be submitted on separate sheets/pages. Each should be marked by an Arabic numeral and a title in Polish and in English. In the text, the location of the table should be marked.
11. Also figures should be submitted on separate sheets/pages and supplied with a title in Polish and in English. The figures should be numbered with Arabic numerals and their position in the text should be marked. If needed, the figures may be signed on the reverse side. Figures should be submitted in an electronic form, i.e. on a floppy disc or CD-ROM in tif format with a minimum of 300 dpi. If they cannot be submitted in such a form, it is important that the submitted print is of a very high quality.
12. References should be submitted on a separate sheet/page, in the order in which they appear in the text (not in alphabetical order). The reference number should be followed by names and initials of authors (if there are more than three authors, the first three should be followed by "et al.") and title of the paper should be given. Subsequently: a) the journal title should be specified using the Index Medicus abbreviations, year of publication, volume, numbers of the first and the last page or b) title of the book, editor, year of publication should be followed by numbers of the first and the last page or c) title of the chapter of cited book should be given, with surname/surnames and initials of the author(s) of the chapter, title of the book with the surname and name of its author(s)/editor(s), name and site of the editor, year of publication, numbers of the first and the last page of the cited chapter.
Recommended amount of cited references should be limited to 35.

Detailed informations

- I. *Original papers*
 - the size of a paper cannot exceed 15–17 pages, including the title page, summary, the proper text and references
 - the text should include:
 - title page with the title of the paper, surnames and names of authors, name of the institution from which the paper originates and name of the head of the institution
 - the second page with abstracts in Polish and in English, each containing 200–250 words and consisting of introduction, the aim of study, methods, results and conclusions
 - the third page containing the title and key words in Polish and in English
 - the fourth and the following pages containing the full text of the paper divided into introduction, material and methods, results, discussion, conclusions and references.
- II. *Case descriptions*
 - their volume should not exceed 3–4 pages, including the title page, key words, summary and references.
- III. *Reviews*
 - their volume should not exceed 15–20 pages.
- IV. *Reports from meetings and conferences*
 - volume of reports and book reviews should not exceed 2 pages.