

The Polish Society of Family Medicine  
The Association of Friends of Family Medicine & Family Doctors

PL ISSN 1734-3402

# Family Medicine & Primary Care Review

Quarterly

2013

January–March

Vol. 15, No. 1

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

Elsevier Bibliographic Databases:  
EMBASE, EMNursing, Compendex,  
GEOBASE, Mosby Yearbooks, Scopus,  
Index Copernicus 6.17 pts  
MNIŚZW 5 pts

## Komitet Naukowy

Prof. dr med. Dieter Adam (Monachium, Niemcy),  
Prof. dr med. Jiří Beneš (Praga, Czechy),  
Dr n. med. Luc van Berkestijn (Utrecht, Holandia),  
Dr hab. Jerzy Błaszczuk (Wrocław),  
Dr n. med. Stephan Böse-O'Reilly (Monachium, Niemcy),  
Dr Nilzete Liberato Bresolin (Florianopolis, Brazylia),  
Dr Walbia Salete Bittencourt Correa (Florianopolis, Brazylia),  
Prof. dr med. George Freeman (Londyn, Wielka Brytania),  
Prof. dr med. Suleyman Görpelioglu (Izmit, Turcja),  
Prof. dr med. Hans-Joachim Hannich (Greifswald, Niemcy),  
Dr hab. Wolfgang Hannover (Greifswald, Niemcy),  
Prof. dr hab. Antonina Harlozińska-Szmyrka (Wrocław),  
Prof. dr hab. Wanda Horst-Sikorska (Poznań),  
Prof. dr med. Steinar Hunskaar (Bergen, Norwegia),  
Prof. dr hab. Andrzej Kiejna (Wrocław),  
Prof. dr hab. Jerzy Kolodziej (Wrocław),  
Prof. dr hab. Tadeusz Kozielec (Szczecin),  
Prof. dr hab. Piotr Kuna (Łódź),  
Dr n. med. Krzysztof Kuszewski (Warszawa),  
Prof. dr hab. med. Andrzej Kübler (Wrocław),  
Prof. dr med. Radoslav Kveder (Ljubljana, Słowenia),  
Prof. dr hab. Witold Lukas (Katowice),  
Prof. dr hab. Andrzej Mackiewicz (Poznań),  
Prof. dr med. Bengt Mattsson (Göteborg, Szwecja),  
Prof. dr hab. Zuzanna Morawska (Wrocław),  
Prof. dr med. John Noble (Boston, USA),  
Prof. dr med. Marc Nyssen (Bruksela, Belgia),  
Dr n. med. Patricia Owens (Liverpool, Wielka Brytania),  
Prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław),  
Sir Prof. Denis Pereira-Gray (Londyn, Wielka Brytania),  
Prof. dr hab. Tadeusz Plusa (Warszawa),  
Prof. dr hab. Andrzej Radzikowski (Warszawa),  
Prof. dr hab. Andrzej Rajewski (Poznań),  
Dr n. med. Lindsay Roberts (Balgowlah Heights, Australia),  
Prof. dr hab. Zbigniew Rudkowski (Wrocław),  
Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski (Gdańsk),  
Dr n. med. Hogne Sandvik (Bergen, Norwegia),  
Prof. dr hab. Janusz Siebert (Gdańsk),  
Dr n. med. Jaime Correia de Sousa (Matosinhos, Portugalia),  
Prof. dr hab. Andrzej Steciwko (Wrocław),  
Dr n. med. Loreta Strumylaite (Kaunas, Litwa),  
Prof. dr hab. Zenon Szewczyk (Wrocław),  
Dr n. med. Andrzej Szpakow (Grodno, Białoruś),  
Prof. dr hab. Piotr Szyber (Wrocław),  
Prof. dr hab. Barbara Świątek (Wrocław),  
Prof. dr med. Vytautas Usonis (Wilno, Litwa),  
Prof. dr med. Irma Virjo (Tampere, Finlandia),  
Prof. dr hab. Kazimierz Wardyn (Warszawa),  
Dr n. med. Muharem Zildzic (Tuzla, Bośnia Hercegowina),  
Prof. dr hab. Zygmunt Zdrojewicz (Wrocław),  
Prof. dr hab. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

## Komitet Redakcyjny

**Redaktor Naczelny:** prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko  
**Zastępca Redaktora Naczelnego:** dr n. med. Andrzej Staniszewski  
**Sekretarz Redakcji:** dr n. med. Donata Kurpas  
**Członkowie Redakcji:** dr hab. n. med. Jarosław Drobniak,  
dr n. med. Bartosz J. Sapiłak,  
dr n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas,  
dr hab. n. med. Katarzyna Życińska

## Redaktorzy językowi

Joseph Church, Board of Supervisors,  
Roanoke County, VA, USA, joebutchchurch@gmail.com  
Jan Kuźma, Wydawnictwo Continuo, wydawnictwo@continuo.pl

## Redaktor statystyczny

dr Dominik Marciniak, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
marciniak.am.wroc@o2.pl

## Redaktorzy tematyczni

### Medycyna rodzinna, choroby wewnętrzne, rehabilitacja, balneologia, nefrologia:

prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
dr n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, agnieszka.migas@gmail.com

### Jakość życia, jakość usług, psychoterapia:

dr n. med. Donata Kurpas, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, dkurpas@hotmail.com

**Zdrowie publiczne:** dr hab. n. med. Jarosław Drobniak, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, jardrob@wp.pl

**Diagnostyka:** dr n. med. Bartosz Sapiłak, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, bsapiłak@poczta.onet.pl

**Pediatrica:** dr n. med. Dagmara Pokorna-Kałwak, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, daga\_kalwak@o2.pl

## Adres Redakcji

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
tel. 71 325-51-26, tel./fax 71 325-43-41  
e-mail: fmpcr@familymedreview.org  
www.familymedreview.org

**Osoba kontaktowa:** dr n. med. Donata Kurpas  
tel. 71 326-68-75, e-mail: fmpcr@familymedreview.org

## Wydawca

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

### Biuro i prenumerata:

ul. Lelewela 4, pok. 325  
53-505 Wrocław  
tel./fax 71 791-20-30, 601 77-47-33  
e-mail: biuro@continuo.pl, zamowienia@continuo.pl  
www.continuo.pl

**Osoba kontaktowa:** Jan Kuźma – Redaktor Wydawnictwa  
tel. 71 791-20-30, e-mail: wydawnictwo@continuo.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Żaden fragment tego wydania, ani w całości, ani w części, nie może być powielany lub zapisywany w formie odtwarzalnej bez uzyskania wcześniejszej pisemnej zgody Wydawcy. Wydawca nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam i ogłoszeń.

Projekt graficzny: Maciej Szłapka, TYPO-GRAF  
Przygotowanie do druku: Anna Derbin,  
Wydawnictwo Continuo  
Druk: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN  
im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

Nakład: 1000 egz.

# Spis treści

- 5 Słowo wstępne
- 6 Wspomnienie o Profesorze Andrzeju Steciwko
- 8 Wspomnienie o Profesor Wandzie Horst-Sikorskiej

## PRACE ORYGINALNE

- 9 Anna Jakubowska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Danuta Zwolińska • Stężenie aneksyny V w surowicy i moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym
- 13 Katarzyna Jończyk-Potoczna, Beata Pucher, Justyna Rogozińska, Małgorzata Warzywoda, Beata Buraczyńska-Andrzejewska, Jarosław Szydłowski • Diagnostyka obrazowa w wybranych schorzeniach zatok przynosowych u dzieci
- 16 Izabella Uchmanowicz, Beata Jankowska-Polańska, Hanna Pogodzińska • Jakość życia pacjentów po implantacji stymulatora serca (w jęz. ang.)

## PRACE POGLĄDOWE

- 21 Magdalena Sylwia Kamińska • Rola pielęgniarki rodzinnej w prewencji upadków w grupie pacjentów w wieku geriatrycznym
- 27 Justyna Kulickowska-Płakcej, Małgorzata Tupikowska, Katarzyna Zatońska, Grażyna Bednarek-Tupikowska • Subkliniczna dysfunkcja tarczycy – czy i kiedy leczyć?
- 34 Ewa Otto-Buczkowska, Krzysztof Tucholski • Funkcja nerek w regulacji homeostazy glukozy i jej terapeutyczne implikacje (w jęz. ang.)
- 38 Szymon Wieczorek, Radosław Kempański, Elżbieta Poniewierka • Zastosowanie izotopowych testów oddechowych w diagnostyce przewodności pokarmowej
- 43 Zygmunt Zdrojewicz, Kinga Belowska-Bień • Metformina – nowe spojrzenie na stary lek
- 46 Renata Zubilewicz, Magdalena Dziurzyńska, Andrzej Jaroszyński • Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

## KSZTAŁCENIE USTAWICZNE

- 51 Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych • Andrzej Rynkiewicz, Barbara Cybulska, Maciej Banach, Krzysztof Filipiak, Tomasz Guzik, Barbara Idzior-Waluś, Jacek Imiela, Piotr Jankowski, Longina Kłosiewicz-Latoszek, Janusz Limon, Małgorzata Myśliwiec, Grzegorz Opolski, Andrzej Steciwko, Janina Stępińska, Tomasz Zdrojewski

# Contents

- 5 Preface
- 6 Prof. Andrzej Steciwko – in memoriam
- 8 Prof. Wanda Horst-Sikorska – in memoriam

## ORIGINAL PAPERS

- 9 Anna Jakubowska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Danuta Zwolińska • Serum and urine annexin V in children with idiopathic nephrotic syndrome
- 13 Katarzyna Jończyk-Potoczna, Beata Pucher, Justyna Rogozińska, Małgorzata Warzywoda, Beata Buraczyńska-Andrzejewska, Jarosław Szydłowski • Diagnostic imaging in selected diseases of the paranasal sinuses in children
- 16 Izabella Uchmanowicz, Beata Jankowska-Polańska, Hanna Pogodzińska • Quality of life of patients after pacemaker implantation

## REVIEWS

- 21 Magdalena Sylwia Kamińska • The role of family nurse in prevention of falls in elderly people
- 27 Justyna Kuliczowska-Płaksej, Małgorzata Tupikowska, Katarzyna Zatońska, Grażyna Bednarek-Tupikowska • Subclinical thyroid dysfunction – whether and when to treat?
- 34 Ewa Otto-Buczowska, Krzysztof Tucholski • Kidneys function in glucose homeostasis regulation and its therapeutic implications
- 38 Szymon Wieczorek, Radosław Kempirski, Elżbieta Poniewierka • Application of breath testing in diagnostics of gastrointestinal tract
- 43 Zygmunt Zdrojewicz, Kinga Belowska-Bień • Metformin – an old drug revisited
- 46 Renata Zubilewicz, Magdalena Dziurzyńska, Andrzej Jaroszyński • The risk factors of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

## CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

- 51 Management of heterozygous familial hypercholesterolemia. The position paper of the Lipid Expert Forum • Andrzej Rynkiewicz, Barbara Cybulska, Maciej Banach, Krzysztof Filipiak, Tomasz Guzik, Barbara Idzior-Waluś, Jacek Imiela, Piotr Jankowski, Longina Kłosiewicz-Latoszek, Janusz Limon, Małgorzata Myśliwiec, Grzegorz Opolski, Andrzej Steciwko, Janina Stępińska, Tomasz Zdrojewski

# Słowo wstępne

Szanowni Państwo, Drogie Koleżanki i Koledzy!

Kwartalnik „Family Medicine & Primary Care Review” wkracza w swój 15. rok obecności na forum wydawnictw medycznych, rozpoczęty – niestety – także smutnymi wydarzeniami. Były nimi: niespodziewana śmierć naszego Redaktora Naczelnego, prof. dr. hab. Andrzeja Steciwki, pomysłodawcy i twórcy czasopisma, niestrudzenie prowadzącego go od początku jego istnienia, a także tragiczny wypadek prof. dr. hab. Wandy Horst-Sikorskiej, który zabrał ją z grona członków Komitetu Naukowego i bliskich współpracowników kwartalnika. Polska medycyna rodzinna poniosła niepowetowaną stratę, gdyż odeszło nagle dwoje kierowników Katedr i Zakładów Medycyny Rodzinnej uniwersytetów medycznych we Wrocławiu i Poznaniu, zaangażowanych w rozwój tej dziedziny i jednocześnie specjalizacji. Oboje pozostaną w naszej pamięci.

W bieżącym zeszycie kwartalnika znajdziemy dwie oryginalne prace pediatryczne, a także wyniki badań jakości życia chorych po wszczepieniu rozrusznika serca. Wśród innych artykułów zwraca uwagę omówienie nowych poglądów na temat stosowania metforminy, leczenia subklinicznych zaburzeń funkcji tarczycy, czy zastosowania izotopów w diagnostyce schorzeń przewodu pokarmowego. Ważna z praktycznego punktu widzenia jest praca dotycząca roli pielęgniarki rodzinnej w zapobieganiu urazów związanych z upadkami, tak częstymi u starszych osób, a także praca przedstawiająca czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na migotanie przedsionków. Interesujący artykuł dotyczy funkcji nerek w regulacji homeostazy glukozy.

Polecam również publikowane w ramach programów edukacyjnych stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych na temat postępowania w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Mam nadzieję, że lektura pierwszego w tym roku zeszytu „Family Medicine & Primary Care Review” będzie dla Państwa interesująca, dostarczy sporo satysfakcji i okaże się przydatna w codziennej praktyce lekarskiej. Zapraszam!

Dr n. med. Andrzej Staniszewski  
Zastępca Redaktora Naczelnego



## Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

30 grudnia 2012 roku zmarł nagle Profesor dr hab. Andrzej Steciwko, założyciel i wieloletni Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Kierownik Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, redaktor naczelny kwartalnika „Family Medicine & Primary Care Review”, współtwórca i pierwszy Rektor Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu, konsultant wojewódzki medycyny rodzinnej dla województwa dolnośląskiego...

Można by jeszcze długo wymieniać liczne funkcje i stanowiska, jakie Pan Profesor piastował w swoim życiu. Był człowiekiem niezwykle aktywnym, który nigdy nie spoczywał na laurach. Kolejne sukcesy motywowały Go zawsze do dalszych działań, a kiedy uważał dzieło za ukończone i samodzielne – podejmował się nowych wyzwań. Zawsze otwarty, zawsze ciekawy ludzi i świata, do pracy zabierał się z sercem i zapałem, dzięki czemu każdy projekt potrafił przekuć w wielki sukces.

Żył zaledwie 62 lata, ale Jego osiągnięciami można by obdzielić kilka życiorysów.

Urodził się 4 października 1950 r. we Wrocławiu w rodzinie lekarskiej. W latach 1968–1974 studiował na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracę zawodową rozpoczął w 1974 r. w Klinice Nefrologii Akademii Medycznej we Wrocławiu jako asystent. Przez kolejne lata zdobywał poszczególne szczeble kariery zawodowej i naukowej, zostając specjalistą z chorób wewnętrznych (I stopień w 1977 r., II stopień w 1982 r.). W tym samym roku obronił pracę doktorską pt.: „Wpływ neuraminidazy na tkankę nerwową i przebieg eksperymentalnego kłębkowego zapalenia nerek u królików”, a rok później pełnił już funkcję adiunkta Kliniki. Intensywnie pracował naukowo, co zaowocowało uzyskaniem w 1991 r. stopnia naukowego doktora habilitowanego. W roku 1995 dr hab. Andrzej Steciwko powołany został na stanowisko profesora nadzwyczajnego Akademii Medycznej we Wrocławiu, natomiast trzy lata później, tj. w 1998 r., otrzymał z rąk Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej tytuł profesora nauk medycznych.

W latach 1981–1989 pełnił funkcję zastępcy dyrektora ds. klinicznych Państwowego Szpitala Klinicznego nr 5. W latach 1989–1993 był rzecznikiem prasowym Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach 1990–2002 był kierownikiem Wojewódzkiej Stacji Dializ z Oddziałem Nefrologicznym w Legnicy. W latach 1993–1996 był Prorektorem ds. Dydaktyki Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach 1991–1999 był członkiem Zespołu ds. Restrukturyzacji Szpitali Klinicznych Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach 1997–1999 pełnił funkcję pełnomocnika Rektora ds. budowy Centrum Klinicznego Nowej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W latach 1994–1996 zorganizował od podstaw Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej i Regionalny Ośrodek Kształcenia Lekarzy Rodzinnych we Wrocławiu, gromadząc kadrę naukowo-dydaktyczną, tworząc bazę lokalową i szkoleniową oraz pozyskując sprzęt i aparaturę dydaktyczną.

Od początku swojej pracy na uczelni był zaangażowany w pracę ze studentami. W latach 1974–1998, czyli przez 24 lata, był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Nefrologii, a od 1998 roku był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia organizował studenckie obozy naukowe, a w latach 1974–2010 zorganizował 18. Ogólnopolskich Zjazdów Studenckich Kół Naukowych Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej. Za działalność w Studenckim Towarzystwie Naukowym otrzymał kilkakrotnie wyróżnienia oraz Medal i Złotą Odznakę Studenckiego Towarzystwa Naukowego Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Profesor Andrzej Steciwko zawsze przykładął dużą wagę i niezwykle angażował się w promocję młodych naukowców i lekarzy. Był promotorem 20 obronionych prac doktorskich, recenzentem wielu prac doktorskich i rozpraw habilitacyjnych, projektów badawczych, grantów uczelnianych i KBN. Pod jego kierownictwem wielu lekarzy uzyskało specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych, nefrologii i medycyny rodzinnej.

Profesor Andrzej Steciwko był zdolnym organizatorem i sprawnym menedżerem, a także naukowcem i dydaktykiem. Był autorem lub współautorem ponad tysiąca publikacji (ponad 800 prac pełnych oraz ponad 200 streszczeń), w tym artykułów zarówno polskich, jak i anglojęzycznych w renomowanych czasopismach z IF. Był autorem i redaktorem kilkudziesięciu książek z dziedziny medycyny rodzinnej i nefrologii (m.in. 14 tomów z cyklu „Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego”, 8 tomów z cyklu „Dziecko i jego środowisko”, 5 tomów z cyklu „Pielęgnacyjne i kliniczne aspekty opieki nad chorymi”, dwutomowego podręcznika „Medycyna rodzinna – co nowego?”, a także ostatnio wydanych: „Porozumiewanie się lekarza z pacjentem i jego rodziną” oraz „Stres oraz wypalenie zawodowe”).

Jako niezwykle sprawny organizator dał się poznać m.in. będąc odpowiedzialnym za organizację wielu dużych kongresów, zjazdów dla lekarzy oraz znaczących jubileuszy. W roku 2000 był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego „Obchodów 50-lecia Akademii Medycznej we Wrocławiu”, w których udział wzięło około 8000 uczestników. Dobra organizacja i perfekcja wykonania były nieodzowną cechą wszystkich poczynań profesora Andrzeja Steciwko. Profesor zorganizował m.in. cztery duże kongresy Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu (2000, 2004, 2008, 2012 – Karpacz), sześć kongresów Top Medical Trends (2007–2012) w Poznaniu, Zjazdy Jubileuszowe z okazji 5-, 10- i 15-lecia medycyny rodzinnej, a także całe mnóstwo zjazdów, szkoleń, konferencji i warsztatów z zakresu medycyny.

Za swoją wybitną aktywność organizacyjną, naukową i dydaktyczną otrzymywał wielokrotnie liczne nagrody i wyróżnienia. Został m.in. odznaczony Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski, Brązowym Krzyżem Zasługi, Złotą Odznaką „Zasłużony dla Województwa i Miasta Wrocławia” i Medalem Komisji Edukacji Narodowej. W 2005 roku został odznaczony najwyższym wyróżnieniem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego – Honorową Odznaką „BENE MERITUS”, przyznawaną za ofiarną służbę w ochronie zdrowia i życia ludzkiego, za tworzenie nieprzemijającej wartości dla dobra społeczeństwa oraz za wybitne zasługi dla Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. W uznaniu zasług na rzecz edukacji środowiska medycznego w 2007 r. został ogólnopolskim laureatem konkursu „Sukces Roku” w dziedzinie „Edukacja i szkolenie”, w 2008 r. otrzymał tytuł „Honorowego Ambasadora Kongresów Polskich”. W 2009 r. został Człowiekiem Roku w Ochronie Zdrowia za wybitne osiągnięcia na polu organizacyjno-szkoleniowym na rzecz medycyny rodzinnej. W 2011 r. otrzymał tytuł Złotego Lidera Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia w dziedzinie „Promocja zdrowia i profilaktyka”.

Poza działalnością medyczną, prof. Steciwko był członkiem Rotary Club – Wrocław Centrum, w którym w latach 2004–2005 pełnił funkcję Prezydenta.

Odszedł nagle, w trakcie przygotowań do kolejnych wydarzeń: VII Kongresu Top Medical Trends oraz X Jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, które odbędą się w roku 2013 w Poznaniu i Wrocławiu już bez Niego.

Zapamiętamy Pana Profesora jako człowieka czynu, niezwykle pracowitego, wymagającego przede wszystkim od siebie, ale również stawiającego wysoko poprzeczkę innym – dbającego o najwyższy poziom realizacji przedsięwzięć, których się podejmował. Był to człowiek niezwykle twórczy, inspirujący, który umiał przyciągnąć młodych ludzi i zarazić ich swoim zapałem.

Ulubioną sentencją Profesora było zdanie Alberta Schweitzera: *„To, co możesz uczynić, jest tylko malarńką kroplą w ogromie oceanu, ale właśnie jest tym, co nadaje znaczenie Twojemu życiu”*. Profesor wierzył, że to, co robi ma głęboki sens i niezwykle angażował się w swoją pracę. Taki pozostanie w naszych wspomnieniach – jako człowiek pracowity, mądry, a przede wszystkim dobry.

Agnieszka Mastalerz-Migas



## Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska

Nagle zabrakło Pani Profesor Wandy Horst-Sikorskiej. Nie możemy uwierzyć. Kilka dni temu radosna, uśmiechnięta żegnała nas na krótko, na 3 tygodnie, nie na zawsze...

Życzyliśmy wspaniałych wakacji.

Pacjenci mają terminy umówionych wizyt... Artykuły czekają na wydrukowanie, pozostały rozpoczęte projekty, badania, rozprawy doktorskie, nie wygłoszone wykłady, toczące się sprawy Katedry, nie dokończone rozmowy... Brakuje Pani Profesor rodzinie, bliskim, również nam – współpracownikom z utworzonej przez Nią Katedry Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Profesor dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska od 2001 r. kierowała pracą Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Studentom VI roku Wydziału Lekarskiego przedstawiała i wyjaśniała specyfikę pracy lekarza rodzinnego w nowym systemie ochrony zdrowia, szczególnie akcentując holistyczne podejście do pacjenta. W środowisku uniwersyteckim z uporem i wytrwałością budowała wizerunek medycyny rodzinnej, równorzędnego wobec innych przedmiotu akademickiego. Współpracując z Nią nauczycielom akademickim zwracała szczególną uwagę na nauczanie problemowe, które praktycznie wykorzystywane było w nauczaniu procesu diagnostyczno-terapeutycznego w gabinecie lekarza rodzinnego. Zapał, energia i marzenia prof. Wandy Horst-Sikorskiej sprawiły, że stworzyła zgrany zespół pracowników naukowych, który z pełnym zaangażowaniem prowadzi działalność dydaktyczną z zakresu medycyny rodzinnej.

Od 2001 r. prof. Wanda Horst-Sikorska była również konsultantem wojewódzkim z zakresu medycyny rodzinnej. Jako kierownik Regionalnego Ośrodka Kształcenia prowadziła i nadzorowała podyplomowe szkolenie lekarzy specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej z terenu całej Wielkopolski aż do momentu pomyślnego zdania egzaminu.

Z Jej inicjatywy i przy osobistym zaangażowaniu w latach 2007–2010 pracownicy Katedry prowadzili szkolenie dla lekarzy rodzinnych z Poznania i Wielkopolski, dotyczące poprawy jakości usług medycznych w praktyce lekarza rodzinnego („PIUPOZ”), finansowane z funduszy Unii Europejskiej. Szkolenie to ukończyło ponad 300 lekarzy rodzinnych.

Jako kierownik Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej była organizatorem IV i VII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, które zgromadziły w Poznaniu znakomite grono wykładowców oraz rzesze lekarzy rodzinnych z całej Polski. Patronowała i brała udział w licznych spotkaniach środowiska lekarzy rodzinnych w Poznaniu i Wielkopolsce.

Z pasją i zaangażowaniem prowadziła od wielu lat badania naukowe z zakresu osteoporozy. Problematykę diagnostyki, leczenia i profilaktyki osteoporozy szerzyła nie tylko w środowisku akademickim, ale również wśród lekarzy rodzinnych, przedstawiając na wielu zjazdach i konferencjach interesujące wykłady. W roku 2011 została wybrana prezesem Polskiego Kolegium Osteoporozy. Zainteresowanie osteoporozą przekazała nam, swoim współpracownikom. Była promotorem naszych przewodów doktorskich, opiekując się, inspirując i towarzysząc nam w momentach zwątpień i radości.

Prof. Wanda Horst-Sikorska była zawsze zaangażowana w każdy projekt, który konsekwentnie realizowała od początku do końca. Mimo licznych zobowiązań, pełna radości życia, energii i pasji, potrafiła znakomicie łączyć życie akademickie, naukowe z życiem rodzinnym i towarzyskim. Jednoczyła wokół siebie ludzi z nią współpracujących, przekazując im cały swój zapał. Każdego roku celebrowała z nami uroczyste spotkania z okazji Bożego Narodzenia czy Wielkanocy, wspominając nasze osiągnięcia i sukcesy, nie tylko zawodowe. Pani prof. Wanda Horst-Sikorska zawsze służyła pomocą w naszych troskach czy kłopotach i dzieliła z nami radość w szczęśliwych momentach naszego życia. Była naszym mentorem, wymagającym nauczycielem i opiekunem. Dzięki prof. Wandzie Horst-Sikorskiej jesteśmy, kim jesteśmy.

Zostawiła nam, pracownikom Swojej Katedry swoisty, niewypowiedziany testament, według którego dalej będziemy realizować i kontynuować Jej plany i zamysły, tak jak Pani Profesor by sobie tego życzyła.

...I ciągle będziemy czekać na znajomy odgłos Jej kroków na korytarzu Katedry.

Pracownicy Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

## Stężenie aneksyny V w surowicy i moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym\*

## Serum and urine annexin V in children with idiopathic nephrotic syndrome

ANNA JAKUBOWSKA<sup>B-F</sup>, KATARZYNA KILIŚ-PSTRUSIŃSKA<sup>A, C-G</sup>, DANUTA ZWOLIŃSKA<sup>E, G</sup>

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** Przebieg idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN) u dzieci jest różny, może prowadzić do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Do tej pory nie określono biomarkerów, mogących mieć znaczenie w prognozowaniu przebiegu IZN, w tym odpowiedzi na leczenie.

**Cel pracy.** Zbadanie stężenia aneksyny V (produkowanej w nerkach przez komórki nabłonka cewek dystalnych i podocyty) w surowicy i moczu dzieci IZN oraz próba określenia, czy stężenie tego białka może być wskaźnikiem przebiegu choroby.

**Materiał i metody.** Badania przeprowadzono u 31 dzieci ze steroidoopornym lub steroidozależnym IZN oraz u 23 dzieci zdrowych. W surowicy i moczu oznaczono stężenie aneksyny V metodą immunoenzymatyczną, w moczu przeliczono je na stężenie kreatyniny i odniesiono do stężenia białka całkowitego.

**Wyniki.** Wykazano istotnie wyższe stężenie aneksyny V w surowicy i moczu w grupie dzieci z IZN w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia aneksyny V nie różniły się między grupą chorych ze steroidoopornym i steroidozależnym IZN. Nie wykazano korelacji między stężeniem aneksyny V w surowicy i moczu oraz między jej wydalaniem a nasileniem białkomoczu.

**Wnioski.** Wstępne obserwacje nie wskazują na przydatność oznaczania aneksyny V w moczu jako wskaźnika klinicznego przebiegu choroby (steroidooporność vs. steroidozależność).

**Słowa kluczowe:** aneksyna V, idiopatyczny zespół nerczycowy, steroidooporność, steroidozależność, dzieci.

**Summary** **Background.** The course of idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children is different. It may lead to the development of end-stage renal failure. So far prognostic biomarkers, concerning also the response to the treatment, were not identified.

**Objectives.** Annexin V is produced in kidney by epithelial cells of distal tubules and podocytes. The aim of this study was to assess the annexin V concentration in serum and urine of children INS and to determine whether this protein may be an indicator of a course of the disease.

**Material and methods.** The thirty-one patients with steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic syndrome (NS) and 23 healthy children were enrolled in the study. Annexin V concentrations in serum and urine were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), in urine converted to creatinine concentrations and related to total protein concentrations.

**Results.** Serum and urine annexin V concentrations were significantly higher in group of INS children than in control group. There was no statistically significant difference between groups of steroid-resistant and steroid-dependent NS. No significant correlations were found between serum annexin V and urine annexin V concentrations and between urine annexin V concentration and proteinuria.

**Conclusions.** The preliminary observation does not show that assessment of urinary annexin V is useful as the predictor of clinical course of idiopathic nephrotic syndrome (steroid-resistant vs. steroid-dependent NS).

**Key words:** annexin V, idiopathic nephrotic syndrome, steroid-resistance, steroid-dependence, children.

## Wstęp

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) jest najczęstszą postacią pierwotnych glomerulopatii u dzieci [1, 2]. Podstawą leczenia jest glikokortykosteroidoterapia [3, 4]. W ostatnich latach zwiększył się odsetek chorych opornych na leczenie steroidami, a u części pacjentów obserwowana jest steroidozależność lub steroidotoksyczność [5, 6]. W tych przypadkach stosowane są inne leki immunosupresyjne, m.in. leki alkilujące, antagoniści syntezy zasad purynowych i inhibitorzy kalcyneuryny [1–4]. Nieefektywne leczenie steroidami jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Szacuje się, że u 50% dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (ZN), u których nie uzyskano całościowej lub częściowej remisji, dojdzie do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 5 lat od pierwszego rzutu choroby [7]. Do tej pory nie określono biomarkerów, mogących mieć znaczenie

w prognozowaniu przebiegu choroby, w tym odpowiedzi na stosowane leczenie.

W glomerulopatiach zmiany chorobowe obejmują poza kłębuszkami nerkowymi również tkankę cewkowo-śródmiąższową [2, 8]. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na uszkodzenie nie tylko cewek proksymalnych, ale i dystalnych. Sugeruje się także udział białek tej części nefronu w nasileniu stanu zapalnego śródmiąższu nerkowego i progresji uszkodzenia nerek [9, 10].

Aneksyna V, należąca do rodziny białek cytoplazmatycznych wiążących Ca<sup>2+</sup> (aneksyny I–XIII), o masie cząsteczkowej 32–35 kDa i punkcie izoelektrycznym 4,8–5,0, w dużych ilościach występuje w komórkach nabłonka cewek dystalnych oraz podocytach [11–13]. Bierze udział w regulacji transportu błonowego, proliferacji komórek, przekazywaniu sygnałów oraz w homeostazie wapnia. Aneksyna V ma silne właściwości antykoagulacyjne, jest

\* Praca zrealizowana ze środków uczelnianych (działalność statutowa, nr 194).

inhibitorem fosfolipazy A2 oraz białkowej kinazy C. Jest uważana za wczesny marker apoptozy i wykorzystywana (w postaci rekombinowanej aneksyny V) w metodach ją wykrywających [11–14].

Rola aneksyny V w patologii nerek nie została określona. Matsuda i wsp. wykazali znacząco wyższe stężenie aneksyny V w moczu dorosłych chorych z ZN i nefropatią toczniową w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek i osobami zdrowymi [15]. Dotychczas opublikowano tylko jedną pracę dotyczącą aneksyny V u dzieci z ZN. Simsek i wsp. ocenili stężenie tego białka w dobowej zbiorce moczu u chorych ze steroidoopornym i steroidowrażliwym ZN oraz u zdrowych [16]. Stwierdzili istotnie wyższe stężenie aneksyny V w moczu pierwszej z badanych grup w porównaniu z pozostałymi, które nie różniły się między sobą. W ocenie badaczy wydalanie aneksyny V w moczu może być potencjalnym predyktorem steroidooporności oraz wskaźnikiem prognostycznym u dzieci z ZN.

## Cel pracy

Celem pracy było zbadanie stężenia aneksyny V w surowicy i w moczu dzieci z IZN oraz próba określenia, czy białko to może być wskaźnikiem przebiegu choroby.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 31 dzieci z IZN oraz 23 dzieci z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, stanowiących grupę kontrolną (7 dziewcząt, 16 chłopców, wiek:  $8,3 \pm 2,2$  lata). Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Wszyscy chorzy z IZN początkowo byli leczeni glikokortykosteroidami (prednison, pulsy z metyloprednizolonu), a następnie z powodu steroidooporności lub steroidozależności zakwalifikowani do leczenia inhibitorem kalcyneuryny, cysklosporyną A (CsA).

Parametr	Dzieci z IZN (n = 31)
Płeć (K/M)	9/22
Wiek, lata (średnia $\pm$ SD)	9,05 $\pm$ 4,1
Czas trwania choroby, lata (średnia $\pm$ SD)	5,02 $\pm$ 3,68
Reakcja na steroidy	
steroidooporność (n, %)	9 (29%)
steroidozależność (n, %)	22 (71%)

U 21 pacjentów wykonano biopsję nerki. Badaniem histopatologicznym stwierdzono zmiany typowe dla submikroskopowego kłębuszkowego zapalenia nerek u 14 chorych, rozplem mezangium u 4. W 3 przypadkach biopsja była niediagnostyczna. U 9 dzieci nie wykonano jej z powodu braku zgody rodziców, u jednego przyczyną była ageneza jednej nerki.

U wszystkich badanych oznaczono stężenie aneksyny V w surowicy i moczu. Krew pobierano przy okazji rutynowych badań diagnostycznych z naczyń żylnych do próbek laboratoryjnych zawierających kwas wersenowy (EDTA). Materiał odwirowano przy obrotach 1500 na minutę przez 5 minut, następnie 3000 obrotów na minutę przez kolejne 10 minut. Surowicę przechowywano w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  do czasu wykonywania oznaczeń. Ponadto po pobraniu krwi w surowicy zmierzono: stężenie kreatyniny, mocznika, białka całkowitego, albumin i cholesterolu. Mocz na badanie stanowiła próbka z drugiej porcji po nocy. W jednej części oznaczono stężenie kreatyniny i białka całkowitego, pozostałą natomiast odwirowywano, zamrażano i przechowywano w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  do czasu zebrania całego materiału badawczego. Badania zostały wykonane

w większości przypadków w okresie nawrotu choroby, u 3 osób w czasie częściowej remisji.

Zgodę na przeprowadzenie badań wyrazili rodzice wszystkich badanych dzieci. Projekt badania, zgodny z Deklaracją Helsińską, uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy AM we Wrocławiu [nr KB - 169/2008].

## Metody laboratoryjne

Stężenie aneksyny V w surowicy i w moczu oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA), przy użyciu zestawu firmy eBioscience (BMS252/BMS252TEN). Pozostałe oznaczenia w surowicy wykonano przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych. Stężenie kreatyniny w moczu oznaczono metodą kolorymetryczną punktu końcowego przy użyciu odczynnika firmy Aqua Medica, Polskie Artykuły Medyczne, nr katalogowy B110. Stężenie aneksyny V w surowicy wyrażono w ng/ml, natomiast w moczu w ng/ml, przeliczono na stężenie kreatyniny (w mg/dl) i ostatecznie wyrażono w ng/mg kreatyniny. Białko w moczu oznaczono metodą kolorymetryczną i przeliczono na stężenie kreatyniny w moczu (mg/mg).

## Analiza statystyczna

Normalność rozkładu cech zbadano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Badane parametry ciągle wyrażono w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD), z wyjątkiem wskaźnika: stężenie białka/stężenie kreatyniny w moczu (podano medianę oraz 1 i 3 kwartyli). Dla określenia istotności różnic stężenia aneksyny V w surowicy i moczu między wyodrębnionymi grupami wykorzystano test *t*-Studenta. W analizie korelacyjnej zastosowano test Spearmana. Za wartość istotną statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Wyniki standardowych badań biochemicznych krwi dzieci z IZN przedstawiono w tabeli 2. Mediana współczynnika białko/kreatynina w moczu w grupie wszystkich chorych wynosiła 2,96 mg/mg (kwartyli: 2,16–3,96), w grupie dzieci ze steroidoopornym ZN: 2,75 (kwartyli: 2,1–3,64), ze steroidozależnym ZN: 2,99 (kwartyli: 2,2–3,84). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą ze steroidoopornym a steroidozależnym ZN dotyczących ww. oznaczeń. Wyniki badań krwi i moczu dzieci zdrowych były prawidłowe.

Tabela 2. Wyniki badań biochemicznych krwi u dzieci z IZN

Parametr	IZN n = 31	SOZN n = 9	SZZN n = 22
Stężenie białka całkowitego (g/dl)	5,06 $\pm$ 1,14	5,1 $\pm$ 1,65	5,04 $\pm$ 0,96
Stężenie albumin (g/dl)	2,58 $\pm$ 0,75	2,67 $\pm$ 0,9	2,54 $\pm$ 0,7
Stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dl)	311,08 $\pm$ 123,89	350,2 $\pm$ 159	293,6 $\pm$ 111
Stężenie kreatyniny (mg/dl)	0,53 $\pm$ 0,15	0,6 $\pm$ 0,08	0,49 $\pm$ 0,15
Stężenie mocznika (mg/dl)	25,7 $\pm$ 6,07	30,5 $\pm$ 5,2	23,6 $\pm$ 5,36

IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy; SOZN – steroidooporny zespół nerczycowy, SZZN – steroidozależny zespół nerczycowy.

Wykazano istotnie wyższe stężenie aneksyny V w surowicy i moczu w grupie dzieci z IZN w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 3). Nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic stężenia aneksyny V w badanych płynach ustrojowych między grupą chorych ze steroidoopornym i stero-

idozależnym ZN. Nie wykazano korelacji między stężeniem aneksyny V w surowicy i w moczu ( $r = -0,22$ ) oraz pomiędzy wydalaniem aneksyny V i białka z moczem ( $r = -0,007$ ).

	Aneksyna w surowicy (ng/ml)	Aneksyna w moczu (ng/mg kreatyniny)
IZN	30,87 ± 1,63 <sup>1</sup>	15,34 ± 2,29 <sup>1</sup>
SOZN	30,47 ± 1,72	15,04 ± 2,91
SZZN	31,03 ± 1,59	15,46 ± 2,06
Grupa kontrolna	18,18 ± 1,07	5,36 ± 0,31

<sup>1</sup>  $p < 0,000$  grupa IZN vs. grupa kontrolna.

IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy, SOZN – steroidooporny zespół nerczycowy, SZZN – steroidozależny zespół nerczycowy.

## Omówienie wyników

Przeprowadzone badania wykazały istotnie wyższe stężenia aneksyny V w surowicy i moczu dzieci z IZN w porównaniu ze zdrowymi, co sugeruje udział tego białka w patomechanizmie zespołu nerczycowego. Inni autorzy stwierdzili zwiększone stężenie aneksyny V w moczu chorych na pierwotne glomerulopatie, a także u pacjentów z innymi schorzeniami, przebiegającymi z uszkodzeniem nerek [15]. Immunoenzymatyczna metoda oznaczania aneksyny V w surowicy i moczu u ludzi została opracowana przez autorów japońskich [15, 17]. Początkowo badacze wykazali, że stężenie aneksyny V w osoczu gwałtownie wzrasta w początkowym okresie ostrego zawału serca, wcześniej niż aktywność kinazy kreatyninowej, i obniża się, po ustąpieniu bólu [17]. Mogłoby to oznaczać, że aneksyna V jest dobrym markerem diagnostycznym tego stanu. Odnotowano ponadto, że w przypadkach przebytego zawału serca, w chorobach płuc i nerek, takich jak: nowotwory nerek, zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek w przebiegu glomerulopatii i cukrzycy, stężenie aneksyny V w krwi nie różniło się od wartości u osób zdrowych, natomiast było miernie podwyższone u pacjentów z chorobami wątroby.

Mechanizm wzrostu stężenia aneksyny V w krwi w przebiegu zawału serca częściowo mogą wyjaśniać wyniki badań eksperymentalnych [18]. U zdrowych szczurów aneksyna V jest wykrywana w cytoplazmie miocytów, natomiast w niedokrwionym mięśniu sercowym wzrasta jej obecność w błonach komórkowych, a obniża się w cytoplazmie. Przypuszcza się, że aneksyna V wiąże się z fosfolipidami [9] i F-aktyną [19] uszkodzonych miocytów, a następnie przenika do krwi.

Patomechanizm wzrostu stężenia aneksyny V w surowicy i moczu w chorobach nerek nie jest jasny. W nerkach białko to występuje przede wszystkim w cewkach dystalnych i podocytach błony podstawnej kłębuszka, jest nieobecne w cewkach proksymalnych [11, 12, 20]. Według Matsudy może być ono uważane za wskaźnik uszkodzenia tych części nefronu, podobnie jak np. enzymy lizosomalne czy białka drobnocząsteczkowe są markerami zaburzeń w cewkach proksymalnych [20]. W doświadczalnym kłębuszkowym zapaleniu nerek u szczurów stwierdzono wysokie stężenie aneksyny V w moczu, współistniejące ze zwiększonym wydalaniem izoenzymu B N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy [20]. Wykazano obecność aneksyny V na luminalnej powierzchni błon komórkowych cewek dystalnych, w ich świetle oraz obserwowano wypływ tego białka z komórek cewkowych. Ponadto zaobserwowano związek między stężeniem aneksyny V w moczu a stopniem uszkodzenia tkanki nerkowej.

W cytowanej już pracy Matsudy i wsp. [15], przedstawiono wyniki badania stężenia aneksyny V w moczu

chorych z zespołem nerczycowym, nefropatią toczniową, nefropatią IgA, przewlekłą chorobą nerek oraz u osób zdrowych. Stwierdzono znacząco wyższe stężenie aneksyny V w dwóch pierwszych grupach pacjentów w porównaniu z pozostałymi, najwyższe u chorych z zespołem nerczycowym. Jest to zgodne z naszymi obserwacjami dotyczącymi dzieci z IZN. Podobne wyniki przedstawił Simsek i wsp. u dzieci z nerczycą [16]. Jego badania potwierdzają także nasze obserwacje dotyczące stężenia aneksyny V w surowicy (wyższe u chorych dzieci niż zdrowych) oraz braku korelacji między stężeniami aneksyny V w surowicy i w moczu.

Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczną interpretację uzyskanych wyników. Nie ustalono dotychczas pochodzenia wydalanej z moczem aneksyny V. Brak związku między stężeniami aneksyny V w surowicy i moczu wskazuje, że podwyższone stężenie w moczu w IZN nie może być uważane tylko za konsekwencję zwiększonego wydalania tego białka przez uszkodzoną błonę podstawną kłębuszków nerkowych. Za innym mechanizmem niż białkomocz przemawia także wykazany w naszych badaniach brak korelacji między wydalaniem aneksyny V w moczu a proteinurią. Jest to zgodne z doniesieniami Simsek i wsp. [16], odmiennie jednak od obserwacji Matsudy i wsp., dotyczących dorosłych [15]. Autorzy ci wykazali dodatnią korelację z białkomoczem (określonym jako stężenie białka w porcji moczu) i zasugerowali, że wysokie stężenie aneksyny V może być wskaźnikiem ostrego uszkodzenia nerek, skutkującego proteinurią. Ta odmienność obserwacji może wynikać, jak podkreślają inni autorzy [16], z zależności od wieku funkcji nerek i metabolizmu, a także z zastosowanych metod i sposobu oceny białka w moczu. W badaniach własnych przeanalizowano stężenie białka na stężenie kreatyniny w moczu, co zwiększa wiarygodność wyników.

Nie jest wyjaśniony wzrost stężenia aneksyny V w surowicy chorych w porównaniu ze zdrowymi. Wiadomo, że podstawowa patofizjologiczna rola tego białka związana jest z apoptozą komórkową, a w dziecięcym ZN udokumentowano podwyższony wskaźnik apoptozy krążących limfocytów [21]. Na surowicze stężenie aneksyny V mogą wpływać także czynniki krzepnięcia, modyfikowane przez zespół nerczycowy [15]. Białko to jest obecne również w leukocytach i płytkach krwi, których zaburzenia są jednym z elementów zespołu chorobowego [2, 11]. Obserwowana przez innych autorów [16] duża rozpiętość wartości stężenia aneksyny V w surowicy osób zdrowych dodatkowo przemawia za licznymi determinantami tych oznaczeń. Stężenia aneksyny V w moczu mają zatem lepiej odzwierciedlać zmiany nerkowe niż stężenia w surowicy, tym bardziej, że niektórzy badacze w ogóle nie obserwowali różnic w krwi chorych i zdrowych [17].

Liczne badania dobrze dokumentują fakt, że w patogenezie IZN u dzieci szczególną rolę odgrywają podocyty [22–24]. Ale nie tylko ich zaburzenia mogą być przyczyną zwiększonego wydalania aneksyny V z moczem. W ostatnich latach zwraca się większą uwagę na zmiany w cewkach dystalnych w przebiegu schorzeń nerek [8, 24]. Między innymi autorzy holenderscy [25] w modelu zwierzęcym nerczycowego białkomoczu wykazali jego negatywny wpływ na cewki dystalne przez zmiany w TRPV5 prowadzące do zaburzeń przezkomórkowego transportu  $Ca^{+2}$ . W procesach tych, przebiegających z udziałem białkowej kinazy C, regulującą rolę może odgrywać aneksyna V [26]. Wydaje się więc, że białko to w IZN może być wskaźnikiem zaburzeń kłębuszków nerkowych i cewek dystalnych.

Jak podkreślają inni autorzy, moczowe wydalanie aneksyny V nie odzwierciedla bezpośrednio czynności nerek, gdyż nie koreluje ze stężeniem w surowicy mocznika, kreatyniny i wielkością filtracji kłębuszkowej, natomiast może wskazywać na lokalne uszkodzenie.

W badaniach własnych nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu aneksyny V w moczu między chorymi ze steroidoopornym i steroidozależnym ZN. Z kolei Simsek i wsp. wykazali wyższe stężenia aneksyny V w moczu u chorych ze steroido-

opornym w porównaniu ze steroidowrażliwym ZN [16]. Po wyższe badania są trudne do porównania. Nasz dobór chorych był odmienny, obejmował dzieci ze steroidozależnym, a nie steroidowrażliwym ZN. W biopsjach nerek wykazano zmiany typowe dla submikroskopowego kłębuszkowego zapalenia nerek i rozplemu mezangium. Z kolei wyniki biopsji nerek dzieci badanych przez autorów tureckich ze steroidoopornym ZN wykazały w większości przypadków ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych [16]. Zatem ocena aneksyny V jako wskaźnika steroidooporności wymaga dalszych badań na większym materiale.

W idiopatycznym zespole nerczycowym u dzieci zmiany chorobowe mogą obejmować także cewki dystalne i po-

legać na wzroście apoptozy komórek nabłonka, co sugeruje zwiększone wydalanie aneksyny V z moczem.

## Wnioski

W idiopatycznym zespole nerczycowym u dzieci zmiany chorobowe mogą obejmować także cewki dystalne i polegać na wzroście apoptozy komórek nabłonka, co sugeruje zwiększone wydalanie aneksyny V z moczem. Wstępne obserwacje nie wskazują na przydatność oznaczania aneksyny V w moczu jako wskaźnika klinicznego przebiegu choroby (steroidooporność vs. steroidozależność). Badania prospektywne na większej grupie dzieci są niezbędne dla określenia prognostycznego znaczenia tego białka w IZN.

## Piśmiennictwo

1. Lane JC, Kaskel FJ. Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex. *Semin Nephrol* 2009; 29: 389–398.
2. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 1045–1055.
3. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747–757.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2 (Suppl. 2).
5. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005; 63: 1–7.
6. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275–1281.
7. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 344–349.
8. Chugh SS, Clement LC, Macé C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 284–292.
9. Tait JF, Gibson D. Phospholipid binding of annexin V: effects of calcium and membrane phosphatidylserine content. *Arch Biochem Biophys* 1992; 298(1): 187–191.
10. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23(2): 194–200.
11. Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82(2): 331–371.
12. Markoff A, Gerke V. Expression and functions of annexins in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(5): F949–F956.
13. Marchewka Z. Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(6): 1129–1138.
14. Wever KE, Wagener FA, Frielink C, et al. Diannexin protects against renal ischemia reperfusion injury and targets phosphatidylserines in ischemic tissue. *PLoS One* 2011; 6(8): e24276. doi: 10.1371/journal.pone.0024276.
15. Matsuda R, Kaneko N, Horikawa Y, et al. Measurement of urinary annexin V by ELISA and its significance as a new urinary marker of kidney disease. *Clin Chim Acta* 2000; 298(1–2): 29–43.
16. Simsek B, Buyukcelik M, Soran M, et al. Urinary annexin V in children with nephrotic syndrome: a new prognostic marker? *Pediatr Nephrol* 2008; 23(1): 79–82.
17. Kaneko N, Matsuda R, Hosoda S, et al. Measurement of plasma annexin V by ELISA in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1996; 251: 65–80.
18. Kaneko N, Matsuda R, Chiwaki F, et al. Purification of cardiac annexin V from the beagle dog heart and changes in its localization in the ischemic rat heart. *Heart Vessels* 1994; 9(3): 148–154.
19. Schlaepfer DD, Mehlman T, Burgess WH, et al. Structural and functional characterization of endonexin II, a calcium- and phospholipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(17): 6078–6082.
20. Matsuda R, Kaneko N, Horikawa Y, et al. Localization of annexin V in rat normal kidney and experimental glomerulonephritis. *Res Exp Med (Berl)* 2001; 200(2): 77–92.
21. Hewitt I, House A, Potter J, et al. Altered *in vitro* lymphocyte response in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 464–466.
22. Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, et al. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol* 2011; 31: 320–325.
23. Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, et al. Podocyte disorders: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 666–677.
24. Zhang SY, Audard V, Fan Q, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 194–196.
25. Tudpor K, Laínez S, Kwakernaak AJ, et al. Urinary plasmin inhibits TRPV5 in nephrotic-range proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1824–1834.
26. Schlaepfer DD, Jones J, Haigler HT. Inhibition of protein kinase C by annexin V. *Biochemistry* 1992 Feb. 18; 31(6): 1886–1891.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej UM

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel.: 71 73-64-413

E-mail: katarzyna.kilis-pstrusinska@umed.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.11.2012 r.

Po recenzji: 10.01.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

# Diagnostyka obrazowa w wybranych schorzeniach zatok przynosowych u dzieci

## Diagnostic imaging in selected diseases of the paranasal sinuses in children

KATARZYNA JOŃCZYK-POTOCZNA<sup>1, A-F</sup>, BEATA PUCHER<sup>2, A, B, D-F</sup>, JUSTYNA ROGOZIŃSKA<sup>1, B</sup>, MAŁGORZATA WARZYWODA<sup>1, D</sup>, BEATA BURACZYŃSKA-ANDRZEJEWSKA<sup>3, B</sup>, JAROSŁAW SZYDŁOWSKI<sup>2, G</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radiologii Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Otolaryngologii Dziecięcej Katedry Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>3</sup> Centrum Innowacyjnych Technik Kształcenia Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** Zdjęcie RTG zatok przynosowych jest bardzo często podstawowym elementem diagnostycznym w ostrych i przewlekłych zapaleniach zatok przynosowych u dzieci. Stanowi też element ścieżki diagnostycznej w poszukiwaniu ognisk zakażenia. Na podstawie obserwacji własnych i danych z piśmiennictwa takie postępowanie ma uzasadnienie jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych, w wielu powinno być zastąpione TK z uwzględnieniem zasad ALARA.

**Cel pracy.** Analiza zdjęć RTG oraz TK zatok, ocena zasadności ich wykonania oraz ich wartość diagnostyczna.

**Materiał i metody.** Analizą objęto 2030 zdjęć RTG oraz 120 TK zatok wykonanych u pacjentów w wieku 1–18 lat, w okresie od 1.07.2009 do 1.07.2012 r.

**Wyniki.** 25% zdjęć wykonano u dzieci poniżej 6. r.ż., w tym co piąte oceniono jako niediagnostyczne, tzn. nieostre ruchowo lub zacienione z powodu braku upowietrznienia zatok, będących w początkowym okresie rozwoju. U 776 pacjentów jako przyczynę badania podano poszukiwanie ognisk zakażenia, w tej grupie 22% badań oceniono jako prawidłowe. Zastosowanie TK ograniczono do badań przedoperacyjnych lub wykonanych w celu poszukiwania oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych powikłań zapalenia zatok.

**Wnioski.** Niska wartość diagnostyczna zdjęć RTG zatok szczególnie w grupie dzieci poniżej 6. r.ż., przy jednoczesnym nadużywaniu wskazań do ich wykonania, brak wiedzy dotyczącej narażenia na promieniowanie jonizujące przy coraz szerszych możliwościach stosowania innych metod, tzn. TK o obniżonej wartości mAs (niskodawkowych). To skłania do dyskusji nad modyfikacją algorytmów postępowania w diagnostyce obrazowej schorzeń zatok przynosowych u dzieci.

**Słowa kluczowe:** dzieci, zdjęcia RTG zatok, zapalenie zatok przynosowych.

**Summary** **Background.** The paranasal sinus X-ray is often an essential diagnostic tool in acute and chronic sinusitis in children. It is also performed to look for outbreaks of infection. Such proceeding is justified only in selected clinical situations. In many cases it should be replaced by CT with regard to the ALARA principles.

**Objectives.** The aim of the study was to analyze the X-rays and CT scans of paranasal sinuses, the relevance of their implementation and their diagnostic value.

**Material and methods.** The analysis included 2030 X-rays and 120 CT scans of paranasal sinuses performed in patients between 1–18 years of age from July 2009 to July 2012.

**Results.** 25% of the X-rays were performed in children younger than 6 years of age, including 1 in 5 rated as nondiagnostic: blurred (movement) or shaded due to lack of aeration of the sinuses because of the initial stage of development. In 776 patients the paranasal X-rays were performed to search for infection source. In this group 22% of radiographs were normal. The use of CT was limited to the preoperative indications in chronic sinusitis or in the search of orbital or intracranial complications of sinusitis.

**Conclusions.** Low diagnostic value of sinus radiographs particularly among children below 6 years of age, overuse of indications to perform them, lack of knowledge of the exposure to ionizing radiation, with ever growing possibilities of using CT with reduced mAs (low dose) leads to a discussion about the modification of algorithms for diagnostic imaging procedure in sinusitis in children.

**Key words:** children, sinus X-ray, sinusitis.

## Wstęp

Zapalenie zatok przynosowych (ZZP) jest częstym problemem klinicznym w populacji dziecięcej. Około 5–10% infekcji górnych dróg oddechowych powikłanych jest zapaleniem zatok [1]. W 1997 r. Lanza i Kennedy opublikowali (na podstawie ustaleń multidyscyplinarnej grupy specjalistów z USA – Rhinosinusitis Task Force – RSTF) definicję oraz obowiązującą do dziś klasyfikację ZZP. Określenie *sinusitis* zastąpiono terminem *rhinosinusitis* w celu zazna-

czenia związku patologii zatok przynosowych, która najczęściej jest poprzedzona zapaleniem błony śluzowej nosa. RSTF w 1996 r. wyróżniła następujące postaci ZZP:

- ostre ZZP (trwające do 4 tygodni),
- podostre ZZP (trwające od 4 do 12 tygodni),
- przewlekłe ZZP (trwające powyżej 12 tygodni),
- nawracające ostre ZZP (4 lub więcej epizodów w ciągu roku, każdy trwający 7–10 dni),
- zaostrzenie przewlekłego ZZP (nagłe pogorszenie stanu przewlekłego i powrót do stanu wyjściowego po leczeniu zachowawczym) [2].

Dzieci z podejrzeniem ZPP pozostają pod opieką pediatrów, lekarzy rodzinnych, pulmonologów i laryngologów, a wykonanie zdjęć RTG zatok jest często rutynowym postępowaniem, zarówno w ostrych, jak przewlekłych ZPP, również w młodszej grupie wiekowej, tj. poniżej 6. r.ż.

Zdjęcia zatok wykonywane są także w celu wykluczenia ewentualnego ogniska zakażenia u dzieci ze schorzeniami reumatologicznymi, nefrologicznymi czy innymi chorobami o podłożu alergicznym. Należy jednak zaznaczyć, że u 25–40% pacjentów bez żadnych dolegliwości na zdjęciu RTG zatok przynosowych można znaleźć cechy procesu chorobowego [2].

Trudności w uzyskaniu technicznie dobrych zdjęć oraz w interpretacji uzyskanego obrazu radiologicznego, przy jednocześnie często skąpych danych klinicznych na skierowaniu, skłoniły nas do analizy zasadności zlecenia zdjęć w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Obowiązki nałożone na radiologów, zgodne z nowym prawem atomowym (mówiące że „lekarz biorący udział w wykonywaniu badań medycznych związanych z narażeniem na działanie promieniowania jonizującego ponosi odpowiedzialność kliniczną odpowiednio do wykonanych czynności, obejmującą w szczególności: uzasadnienie ekspozycji, optymalizację ochrony przed promieniowaniem jonizującym, kliniczną ocenę wyniku”), wymuszają konieczność współpracy między klinicystą a radiologiem i wypracowania standardów postępowania [3].

Pamiętać należy, że rozwój zatok szczękowych i sitowia rozpoczyna się w 3. miesiącu ciąży. W momencie urodzenia są one upowietrznione, jednak nie w pełni wykształcone. Zatoki szczękowe rozwijają się do około 4. r.ż i są najczęstszym miejscem infekcji, kolejno stanem zapalnym objęte jest sitowie. Rozwój zatok czołowych i zatoki klinowej rozpoczyna się w 3. r.ż. i trwa do około 5.–6. r.ż., a w pełni wykształcone są dopiero w okresie dojrzewania [4, 5].

Rozpoznanie ostrego zapalenia zatok przynosowych u dzieci powinno się opierać wyłącznie na objawach klinicznych. Nie ma konieczności rutynowego wykonywania zdjęć RTG ani pobierania materiału z zatok przynosowych do badań bakteriologicznych. Wskazaniem do wykonania zdjęcia RTG zatok przynosowych jest nasilenie objawów klinicznych po 48–72 godzinach prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego lub wyraźna lokalizacja bólu w rzucie zatok przynosowych, co nasuwa podejrzenie zalegania w nich treści ropnej [2]. Podobne zalecenia zostały ustalone przez ACR (American College of Radiology) [6]. Jednak w praktyce RTG zatok jest wykonywane rutynowo także w celu poszukiwania „ognisk zakażenia” w innych ostrych stanach klinicznych.

Interpretacja zdjęcia zatok u dziecka jest trudna, a czułość i swoistość niewielka. Ze względu na dużą zmienność wielkości i symetrii zatok przynosowych u poszczególnych dzieci ocena może być niejednoznaczna, a niedorozwój zatoki może zostać zinterpretowany jako jej zacinienie [2]. Przy podejrzeniu rozwijających się powikłań ostrego ZPP, zapalenia przewlekłego oraz w ocenie przedoperacyjnej badaniem z wyboru jest TK zatok przynosowych [7, 8].

Występuje bardzo duża rozbieżność między zmianami opisywanymi na zdjęciu RTG zatok a ich obrazem w TK. Niemniej istotny pozostaje fakt dawki pochłoniętej w trakcie jednej i drugiej metody diagnostycznej. Jest niższa w przypadku zdjęć RTG, jednak nie jest bez znaczenia w ogólnej dawce populacyjnej, głównie z uwagi na liczbę wykonywanych ekspozycji. Jednocześnie zwiększająca się liczba TK niosących jednostkowo wyższą dawkę efektywną nakłada na radiologów obowiązek przestrzegania ściśle określonych wskazań oraz stosowania protokołów pediatrycznych, w tym o obniżonej wartości mAs [9].

## Cel pracy

Celem pracy była analiza zdjęć RTG i badań TK zatok u dzieci z ostrymi i przewlekłymi ZPP, a także innymi współ-

istniejącymi schorzeniami oraz poddanie dyskusji celowości rutynowego wykonywania zdjęć RTG zatok u dzieci.

## Materiał i metody

Analizie poddano 2030 zdjęć RTG zatok (**grupa I**) z okresu od lipca 2009 do lipca 2012 r. oraz 120 badań TK (**grupa II**) wykonanych w tym samym okresie. U 76 pacjentów z grupy II (63%) wykonano uprzednio zdjęcie RTG. W obu grupach podzielono pacjentów na 3 podgrupy wiekowe: 0–6 lat, 7–12 lat oraz od 13–18 lat.

Zdjęcia RTG zatok wykonywano aparatem firmy Siemens (Axiom Iconos R 100) w rutynowej projekcji Watersa, a TK zatok – przy użyciu 128-warstwowego tomografu komputerowego Somatom Definition AS firmy Siemens. W przypadku podejrzenia powikłań oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych badanie TK powtarzano po podaniu środka kontrastowego w dawce 1,5–2,0 ml/kg masy ciała.

## Wyniki i omówienie

W analizowanej grupie I jako przyczynę wykonywania zdjęć RTG podawano najczęściej: katar, kaszel, bóle głowy lub poszukiwanie ognisk zakażenia. Objawy kliniczne występowały z równą częstością w postaci ostrej, jak i przewlekłej. Badania TK, które stanowiły jedynie 6% badań w stosunku do zleconych 2030 zdjęć RTG, wykonywane były w grupie II przy podejrzeniu wewnątrzczaszkowych lub oczodołowych powikłań ZPP oraz u pacjentów przed planowanym zabiegiem operacyjnym na zlecenie laryngologów.

W grupie I pacjenci w wieku 0–6 r.ż. stanowili 25% badanych, dzieci w wieku 7–12 lat – 43%, a w wieku 13–18 lat – 32% badanych. W grupie II 20% to dzieci 0–6 r.ż., 43% – 7–12 r.ż. i 37% – 13–18 r.ż.

Obrazy radiologiczne zdjęć RTG u pacjentów poniżej 6. r.ż. były najtrudniejsze do interpretacji. Duża grupa (20%) zdjęć niediagnostycznych, zarówno tych nieostrych ruchowo, jak i niejednoznacznych z uwagi na początkowy okres rozwoju zatok, była powodem braku możliwości udzielenia pewnej odpowiedzi na stawiane przez klinicystów pytania. Podkreślić należy, że w wielośrodkowych badaniach potwierdzono, że czułość zdjęć RTG zatok jest niska i sięga do 67,7%, zaś ich swoistość – 87,6%; wartość predykcyjna wyniku dodatniego wynosi 82,5%, a negatywna – 76,9% [10, 11].

Poza technicznymi trudnościami wykonania zdjęć interpretacja tego samego obrazu przez dwóch różnych specjalistów wielokrotnie różniła się w ocenie stopnia nasilenia zmian. Dane z piśmiennictwa wskazują, że częstość różnic w interpretacji przez radiologów sięga nawet do 50% [11–13].

Ocena analizowanej przez nas grupy wykazała brak jednoznacznie ustalonych wskazań do diagnostyki radiologicznej zatok przynosowych u dzieci. Pozwala to na dużą dowolność i nadużywanie zleceń.

W analizowanym materiale u 776 (38%) pacjentów na skierowaniu do zdjęcia RTG jako powód do jego wykonania podano poszukiwanie ognisk zakażenia. W ponad połowie tych przypadków (dokładnie 441 – 62%) obrazy RTG były prawidłowe, co stanowiło 22% ogólnej liczby zdjęć. Nie podano informacji, czy pacjenci byli konsultowani przez laryngologa lub też, czy z badania podmiotowego i/lub przedmiotowego wynika współistniejące ostre lub przewlekłe ZPP.

Z piśmiennictwa dotyczącego diagnostyki obrazowej w ZPP u dzieci jednoznacznie wynika, że zdjęcie RTG zatok przynosowych nie jest wymagane u pacjentów z ostrym ZPP, natomiast w niepoddających się rutynowemu leczeniu metodą z wyboru jest TK zatok [14, 15]. W naszym materiale TK zatok wykonane było jedynie u 120 pacjentów, przy czym

u 76 z nich uprzednio wykonano co najmniej jedno zdjęcie RTG. Jeden z pacjentów z rozpoznaniem mukowiscydozy miał na przestrzeni 5 lat aż 10 zdjęć RTG zatok. Informacje, jakie można uzyskać dzięki TK, pozwalają na ocenę zatok przynosowych, uszu i migdałka gardłowego. Umożliwiają wykluczenie wad wrodzonych lub wariantów anatomicznych budowy zatok sprzyjających nawracającym ZZZP.

Bezwzględnie należy pamiętać, że dawka pochłonięta w trakcie badania TK jest wyższa niż w zdjęciu RTG, jednak stosowanie protokołów pediatrycznych oraz tzw. niskodawkowych, o obniżonej wartości mAs, pozwala na ograniczenie dawki pochłoniętej, przy jednoczesnym utrzymaniu wartości diagnostycznej badania [9, 16].

TK jest aktualnie jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych, a wykonywane w ściśle określonych sytuacjach klinicznych i przy przestrzeganiu wszystkich zasad ALARA [17, 18] daje korzyści diagnostyczne przewyższające ryzyko napromieniowania.

W prezentowanym materiale lekarzami kierującymi do zdjęć RTG byli z równą częstością pediatrzy i laryngolodzy. W celu poszukiwania ognisk zakażenia zlecano badania głównie w schorzeniach o podłożu reumatoidalnym, w astmie oraz u pacjentów nefrologicznych. Skierowania do badań TK pochodziły głównie od laryngologów i pulmonologów. Celem badań w tych przypadkach była ocena przedoperacyjna pacjentów z podejrzeniem wewnątrzczaszkowych i/lub oczodołowych ostrej powikłań ZZZP lub też ocena rozległości zmian przy podejrzeniu polipów i skrzy-

wienia przegrody nosa m.in. u dzieci z mukowiscydozą.

Na podstawie przeprowadzonej analizy najistotniejszy wydaje się brak algorytmów w diagnostyce obrazowej ZZZP u dzieci. Fakt ten nie pozwala na eliminację z badań dużej grupy pacjentów, u których zdjęcia RTG zatok nie wnoszą istotnych informacji, a wiążą się z niepotrzebnym napromieniowaniem. Rutynowe zlecenie zdjęć, np. w celu poszukiwania ognisk zakażenia wobec braku klinicznych objawów, szczególnie u pacjentów pediatrycznych, nie powinno mieć miejsca.

Zdjęcia RTG zatok w okresie 3-letniej obserwacji stanowią aż 1,3% ogółu ekspozycji wykonanych w Zakładzie Radiologii Pediatrycznej.

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że interpretacja zdjęć zatok w grupie dzieci poniżej 6. r.ż. jest trudna i obciążona dużym błędem, a w ostrym, niepowikłanym ZZZP rzadko przynosi modyfikację postępowania terapeutycznego.

Kierowanie do zdjęcia RTG zatok w celu poszukiwania ognisk zakażenia powinno być poprzedzone badaniem laryngologicznym, nie powinno być natomiast postępowaniem rutynowym.

W przypadku powikłanych, ostrej lub przewlekłych ZZZP złotym standardem diagnostycznym powinno być TK zatok prowadzone według protokołów pediatrycznych, najlepiej przy obniżonej wartości mAs.

## Piśmiennictwo

1. Kroemer KA, McAlister WH. Sinusitis and its imaging in pediatric population. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 837–846.
2. Krzeski A, Gromek I, red. *Zapalenia zatok przynosowych*. Gdańsk: Via Medica; 2008.
3. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznych* (Dz.U. 2011, nr 51, poz. 265).
4. Newton DA. Sinusitis in children and adolescents. *Pediatric Clin North Am* 1996; 23: 701–717.
5. Brook I, et al. Medical management of acute bacterial sinusitis: recommendations of clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000 May Supplement; 182: 2–20.
6. Wold G, Anderhuber W, Kuhn F. Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 705–711.
7. Dammann F. Imaging of paranasal sinuses today. *Radiologie* 2007; 47: 578–583.
8. Kellner LA. Acute sinusitis in children: diagnosis and management. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 72–76.
9. Mulkens TH. Comparison of effective doses for low-dose MDCT and radiographic examination of sinuses in children. *AJR* 2005; 184: 1611–1618.
10. Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, et al. The value of the occipitomeatal (Waters') view in diagnosis of sinusitis: a comparative study with computed tomography. *Clin Radiol* 2000; 55(11): 856–860.
11. Cotter CS, Stringer S, Rust KR, et al. CT scan, MRI, ultrasound. While a CT scan is more sensitive than plain x-ray film the role of computed tomography scans in evaluating sinus disease in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 50: 63–68.
12. Poole MD. A focus on acute sinusitis in adults: changes in disease management. *Am J Med* 1999; 106: 38–47.
13. Skinner DW, Richards SH. A comparison between sinus radiographic findings and the macroscopic appearances of the paranasal sinus mucosa. *Ear Nose Throat J* 1991; 70: 169–172.
14. *Acute Sinusitis in Adults*. Bloomington, Minn: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002. Available at: www.icsi.org. Accessed on June 17, 2003.
15. McAlister WH, Parker BR, Kushner DC, et al. Sinusitis in the pediatric population. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215(Suppl.): 811–818.
16. Obrzut M, Staniszewska AM. Wyniki klinicznej redukcji dawek dla pacjentów w przeglądowej tomografii komputerowej zatok przynosowych. *Pol J Radiol* 2005; 70(4): 41–46.
17. Slovis TL. The ALARA concept in pediatric CT: myth or reality? *Radiology* 2002; 223: 5–6.
18. Aalkken TM, Hagtvedt T, Dalen I, et al. Conventional sinus radiography compared with CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Dentomaxillofac Radiol* 2003; 32: 60–62.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Jończyk-Potoczna  
Zakład Radiologii Pediatrycznej Katedry Radiologii UM  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
Tel.: 61 849-15-97  
E-mail: jonczyk@ump.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.11.2012 r.

Po recenzji: 10.01.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

## Quality of life of patients after pacemaker implantation

## Jakość życia pacjentów po implantacji stymulatora serca

IZABELLA UCHMANOWICZ<sup>1, A-D</sup>, BEATA JANKOWSKA-POLAŃSKA<sup>1, A-F</sup>,  
HANNA POGODZIŃSKA<sup>2, A-F</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Nursing, Department of Internal Diseases Nursing, Faculty of Health Science, Wrocław Medical University

<sup>2</sup> Wrocław Military Hospital, Cardiology Department

A – Study Design, B – Data Collection, C – Statistical Analysis, D – Data Interpretation, E – Manuscript Preparation, F – Literature Search, G – Funds Collection

**Summary Background.** The implantation of artificial pacemaker aims at increasing the QoL of patients and their recovery understood in line with WHO definition as bio-psychological and social well-being.

**Objectives.** The aim of the study was to assess the influence of pacemaker implantation on the patients' QoL. Additionally, the analysis based on the gender of participants was conducted prior and after pacemaker implantation.

**Material and methods.** Two groups of patients participated in the study. The first one encompassed 100 patients following pacemaker implantation (47 women and 53 men), the second one included 58 patients qualified for implantation procedure (22 women and 28 men). MacNew Heart Disease Health Related Quality of Life Questionnaire was used in the study together with the original social and demographical survey.

**Results.** In mental domain, the mean QoL ( $n = 100$ ) of the study group amounted to  $5.348 \pm 0.92$ , whereas the mean QoL of the control group ( $n = 50$ ) amounted  $4.196 \pm 0.85$  where  $p = 0.000000$ . In physical domain, people after implantation obtained  $5.379 \pm 1.01$ , people prior to pacemaker implantation obtained  $3.516 \pm 1.05$  where  $p = 0.000000$ . In social domain, people following the procedure obtained QoL value amounting to  $5.550 \pm 0.99$ , whereas people qualified for pacemaker implantation obtained  $3.692 \pm 1.08$  where  $p = 0.000000$ .

**Conclusions.** The conducted studies and their analysis have shown that there is a statistically very significant correlation between QoL of people after pacemaker implantation and the group of people qualified for this procedure. The higher QoL was observed in people after pacemaker implantation.

**Key words:** pacemaker implantation, quality of life, gender.

**Streszczenie Wstęp.** Stymulacja serca jest powszechną metodą leczenia zaburzeń rytmu serca, której rozwój odnotowuje się zarówno w Polsce, jak i na świecie. Postępy w tej dziedzinie pozwalają na doskonalenie wytycznych stosowanych w elektroterapii serca. Przewlekłe zaburzenia rytmu serca, będące zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów, a które są powodem implantacji stymulatora serca, w istotny sposób wpływają na obniżenie subiektywnie odczuwanej jakości życia. Stosowanie sztucznej stymulacji serca ma za zadanie podniesienie jakości życia pacjentów i ich powrót do zdrowia rozumianego jako dobrobyt biopsychospołeczny w myśl definicji Światowej Organizacji Zdrowia.

**Cel pracy.** Zbadanie wpływu implantacji stymulatora serca na jakość życia pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono analizę wpływu płci badanych na ich jakość życia przed i po zabiegu wszczepienia kardiostymulatora.

**Materiał i metody.** Przebadano dwie grupy pacjentów. Pierwszą z nich było 100 pacjentów po implantacji stymulatora serca (47 kobiet i 53 mężczyzn), drugą natomiast – 58 pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu implantacji (22 kobiety i 28 mężczyzn). Do badania wykorzystano kwestionariusz specyficzny MacNew Heart Disease Health Related Quality of Life Questionnaire (MacNew) oraz autorską ankietę socjodemograficzną.

**Wyniki.** W domenie psychicznej średnia jakość życia grupy badanej ( $n = 100$ ) wyniosła  $5,348 \pm 0,92$ , natomiast grupy kontrolnej ( $n = 50$ ) –  $4,196 \pm 0,85$ , przy  $p = 0,000000$ . W domenie fizycznej osoby po implantacji uzyskały jakość życia o wartości  $5,379 \pm 1,01$ , osoby przed wszczepieniem stymulatora –  $3,516 \pm 1,05$ , przy  $p = 0,000000$ . W domenie społecznej, osoby po zabiegu osiągnęły wartość jakości życia  $5,550 \pm 0,99$ , natomiast pacjenci zakwalifikowani do implantacji stymulatora –  $3,692 \pm 1,08$ , przy  $p = 0,000000$ .

**Wnioski.** Przeprowadzone badania oraz ich analiza wykazały, że istnieje bardzo silna istotna statystycznie zależność między jakością życia pacjentów poddanych zabiegowi implantacji stymulatora serca a grupą osób zakwalifikowanych do tego zabiegu. Obserwuje się wyższą jakość życia u osób po przebytym zabiegu wszczepienia rozrusznika serca.

**Słowa kluczowe:** wszczepienie rozrusznika, jakość życia, różnice płci.

## Background

Heart stimulation is a widely accepted treatment method of heart rhythm disorders and a routine procedure applied in many countries.

The main objective of pacemaker implantation consists in improving patient's QoL and eliminating symptoms stemming from heart automatism functioning disorders [1]. The indications for pacemakers implantation have changed together with studies development in the field of electrocardiology [2].

Guidelines concerning permanent pacing and its application in particular diseases and syndromes have been

developed by professional committees and working groups. These teams are to modify the guidelines from time to time. A committee comprising the American College of Cardiology and the American Heart Association divided indications for pacemaker implantation into specific groups. These groups were then divided into three classes:

- 1) class I – absolute indications,
- 2) class II – relative indications,
- 3) class III – no indications [2, 3].

Another substantial matter discussed in the guidelines whose importance has been underlined by clinicians in the course of agreeing on the necessity for pacemaker im-



plantation is chronotropic incompetence i.e. inability to increase the heart rate during exercise or even emotional stress. Chronotropic incompetence occurs when a patient fails to achieve 85% of Age-Predicted Maximum Heart Rate (APMHR) [4].

While qualifying a patient for a pacemaker implantation, typical arrhythmia symptoms and their intensification as well as possible causes are considered, this influencing a choice of type of future stimulation. The symptoms include: palpitations, presyncope, syncope, cardiac arrest, sudden falling, angina pectoris related to heart rhythm disorders, fatigue as well as symptoms of acute heart failure (shock, low cardiac output, pulmonary oedema) and chronic heart failure (dyspnoea, quick breath, heart dilatation, blood stasis in peripheral circulation) [5].

The attempt to define QoL has been undertaken by all fields of science including humanities such as psychology, sociology or pedagogics as well as economics and hard science, and within recent decades by medicine in particular. One of most commonly cited definition of the QoL is the one coined by the WHO according to which the QoL is "individual's perception of their position in life, in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns" [6]. This interpretation of the QoL encompasses physical and mental condition, social relations, environment and religion, personal beliefs and opinions [7].

The first attempts of physicians to develop a general model of measuring people's QoL were based on the analysis of physiological parameters of human body. Coining of a new term i.e. health related quality of life – HRQoL resulted from distinguishing various, subjective biopsychosocial health factors such as professional satisfaction level, material conditions, finding fulfilment in a family life [8]. Schipper was the first who introduced this term (1990) [9]. According to Schipper, HRQoL represents "the functional effect of illness and its consequent therapy upon a patient, as subjectively or objectively perceived by the patient" and it can be divided into four areas: physical, mental, and social including also economic conditions and somatic sensations. The main HRQoL assumption is that health is a prerequisite for optimal QoL [8].

Currently, the analysis of HRQoL takes into consideration a different view of the functioning of a sick person, drawing attention to a fact that a well-being and good QoL depend also on time survived without a dysfunction or disability.

Objective assessment should encompass both physical, mental, and social aspects as well as interpersonal relations developed by a given individual. The analysis of patient's subjective opinion is a key element enabling improvement of care provided to the patient.

QoL monitoring in cardiology is extremely useful for improving treatment procedures. This, on the other hand, makes it possible to avoid re-hospitalizations and decrease the mortality rate. Striving to unify the procedure of the QoL measuring in cardiology, the European Society of Cardiology together with the European Association for Psychotherapy introduced an initiative called The Euro Cardin QoL Project. The result of this project is to consist in drawing up a standardized HeartQoL questionnaire, designed especially for evaluation of the QoL level of people suffering from heart diseases [9].

## Objectives

The general availability of permanent pacemaker therapy contributes to lengthening of patients' lives. The ever more state-of-the-art cardiac implants equipped with ever better electrodes and batteries enabling longer functioning of these devices without the necessity to replace a battery or the whole pacing system so frequently, influenced, to a significant extent, the extension of survival time by reducing the risk of patients' health deterioration connected with such procedures [10].

The goal of implantation of permanent pacemaker in a patient suffering from arrhythmia is to reduce the symptoms of the condition and improve comfort of life. However, the performance of this procedure results in establishing permanent connection of the patient with the pacemaker monitoring centre [2].

The aim of this work was to determine the QoL level of patients who had undergone pacemaker implantation procedure:

- 1) conduct a study and analyse the influence of pacemaker implantation on HRQoL,
- 2) evaluate the QoL level in psychical, mental and social domains depending on sex,
- 3) compare the QoL level of patients after pacemaker implantation (a study group) with a population of patients waiting for the procedure (a study group).

## Material and methods

The study encompassed patients after pacemaker implantation procedure and people qualified for the procedure. The participation in the study was voluntary, all patients had been informed about the aim of the study; the rules and the course of the study had been explained and each patient had granted their consent to participate in the study.

Two groups of patients participated in the study. The first one – a study group comprised patients after pacemaker implantation, the number of patients amounted to 100 (the average age for women was 61.8 and men 63.8). The second group – a control group consisted of patients currently staying at the hospital department, qualified for pacemaker implantation, the number of patients amounted to 50 (the average age for women was 64.3 and men 59.5).

## Study methods

The QoL was assessed with a standardized MacNew Heart Disease Health Related Quality of Life Questionnaire (MacNew). This questionnaire belongs to a group of specific tools for assessing HRQoL and was developed on the basis of an original questionnaire used before only for people after myocardial infarction i.e. Quality of Life after Myocardial Infarction Questionnaire (QLMI) [11]. The result of each of domains (physical, mental, and social) of MacNew Questionnaire is calculated separately by adding all the obtained points for answers given and then dividing the obtained result by the number of questions to which the patient has provided answers [11–14].

The statistical analysis of the data was performed with a use of a computer programme "Statistica". A t-test for independent samples was applied (both a study and control group are independent groups).

A chi-squared test of highest credibility for discrete variables was used. In both cases a statistically significant difference was established at  $p < 0.05$ .

## Results

Sociodemographic characteristics of the study groups is presented in Table 1.

### Results acquired on the basis of MacNew Questionnaire

#### Mental domain of the QoL

The t-test show that there is a strong correlation between mental domain of the QoL and pacemaker implantation. People prior to implantation (marked 0) have much worse results in this domain than people after pacemaker implantation (marked 1). The QoL index in the mental domain is by 1.151 higher in people after pacemaker implantation than in people waiting for this procedure (Tab. 2).

**Table 1. Sociodemographic characteristics of the study group**

Factor	N = 100		N = 50		Analysis	
	patients after pacemaker implantation		patients qualified for pace-maker implantation		X <sup>2</sup>	p
	N	%	N	%		
<b>Gender</b>						
female	47	47%	22	44	5.34	0.01
male	53	53%	28	56		
<b>Age</b>						
female	mean 61.8		64.3		3.11	0.05
male	mean 63.8		59.3			
<b>Marital status</b>						
single	30	30	22	48	10.8	0.001
married	70	70	28	52		
<b>Education</b>						
primary	19	19	12	24	3.15	0.35
vocational	6	6	1	2		
secondary	44	44	18	36		
tertiary	31	31	19	38		
<b>Domicile</b>						
city	77	77	36	72	3.08	0.07
country	23	23	14	28		
<b>Work activity</b>						
works	37	37	19	38	2.18	0.05
rent	5	5	7	14		
retirement	49	49	22	44		
unemployed	9	9	2	4		
<b>Reasons for pacemaker implantation blackouts</b>						
A–V heart block I <sup>o</sup> and II <sup>o</sup>	19	19	3	6	9.54	0.02
bradycardia	15	15	11	22		
sick sinus syndrome	12	12	8	16		
atrial fibrillation	12	12	7	14		
atrial fibrillation	10	10	6	12		
heart failure	8	8	5	10		

p – calculative significance level.

**Table 2. Mental domain of the quality of life**

Variable	Mean 0 (prior to implantation)	Mean 1 (after implantation)	t	df	p	N (0)	N (1)	Standard deviation 0	Standard deviation 1
<b>Mental domain</b>	4.196000	5.347000	7.370685	148	0.000000	50	100	0.854517	0.923995
<b>Mental domain/women</b>	3.865000	5.271277	5.979371	67	0.000000	22	47	0.797489	0.957584
<b>Mental domain/men</b>	4.456071	5.414151	4.707403	79	0.000011	28	53	0.819211	0.896938

**Table 3. Physical domain of the quality of life**

Variable	Mean 0 (prior to implantation)	Mean 1 (after implantation)	t	df	p	N (0)	N (1)	Standard deviation 0	Standard deviation 1
<b>Physical domain</b>	3.516600	5.379700	10.50925	148	0.000000	50	100	1.048921	1.010739
<b>Physical domain/women</b>	3.023636	5.361702	9.261196	67	0.000000	22	47	0.985178	0.973674
<b>Physical domain/men</b>	3.903929	5.395660	6.287081	79	0.000000	28	53	0.942465	1.051547

**Table 4. Social domain of the quality of life**

Variable	Mean 0 (prior to implantation)	Mean 1 (after implantation)	t	df	p	N (0)	N (1)	Standard deviation 0	Standard deviation 1
<b>Social domain</b>	3.692400	5.550300	10.46378	148	0.000000	50	100	1.084833	0.994233
<b>Social domain/women</b>	3.213182	5.501277	9.060482	67	0.000000	22	47	0.929748	0.998674
<b>Social domain/men</b>	4.068929	5.593774	6.396101	79	0.000000	28	53	1.062688	0.997788

The level of QoL in mental domain was assessed in relation to particular demographical features of the study population. The results have been presented below, for each of these features separately.

### Sex

The results show that both in a female and male group the examined correlation is statistically significant, though the correlation in the female group is stronger (the women from the control group ( $n = 50$ ) have obtained worse results in this domain than men from the same group).

Women after pacemaker implantation have higher QoL index by 1.406277 than women waiting for this procedure. This index in men with pacemakers is higher by 0.95808 than in men qualified for this procedure (Tab. 2).

### Physical domain of the QoL

There is a significantly strong statistical correlation between physical domain of the QoL and pacemaker implantation. People waiting for pacemaker implantation obtained much worse results in this domain as compared with people after the procedure. The difference amounts to 1.8631 (Tab. 3).

Similarly as in the assessment of mental domain, the analysis of physical domain also included calculating correlations between particular demographical features.

### Sex

Both in the female and male group the examined correlation is statistically significant, though the correlation is stronger in the female group, women waiting for the procedure obtained worse results in this domain than men qualified for pacemaker implantation. In the case of women, the QoL index increases by 2.338066 in female patients after pacemaker implantation. In the case of men, this index is higher by 1.491731 in men after pacemaker implantation (Tab. 3).

### Social domain of the QoL

There is a statistically strong significant correlation between the social domain and pacemaker implantation. People qualified for pacemaker implantation obtained worse results than people after this procedure. The mean number of points obtained in this domain by the patients from the study group ( $n = 100$ ) was by 1.8579 higher than mean of points obtained by the patients from the control group ( $n = 50$ ) (Tab. 4).

Similarly as in the case of previous domains, the relations between the social domain of the QoL and demographical features are to be presented.

### Sex

The results show that both in the female and male group the examined correlation is strongly statistically significant, though the correlation in the female group is stronger; women qualified for the procedure obtained worse results in this domain than men waiting for the procedure. The QoL in social domain is higher by 2.2288095 points in women after pacemaker implantation that in women waiting for the procedure. In the male group, the QoL index in patients after pacemaker implantation is higher by 1.524845 than in patients waiting for the procedure (Tab. 4).

## Discussion

Due to a lack of a questionnaire specific to assessing the QoL of people after pacemaker implantation, there are few publications concerning HRQoL of this group of cardiac patients in the literature. Moreover, in the recent years it has been observed that the attention has been focused on researching the QoL of patients with implanted cardioverter and defibrillator as the effect of development of general heart stimulation and an attempt to support its further progress.

The conducted analysis has shown that the QoL of people after pacemaker implantation increases significantly as compared with the level of people qualified for the procedure.

Considering the division on the grounds of sex, one can observe a higher QoL index in men in every domain with a statistically strong correlation between the study and the control group ( $p = 0.000000$ ). Similar results were obtained by Svensson et al. Their study included 697 people and the aim was to evaluate the self-assessment of health condition of patients after pacemaker implantation. The men assessed their QoL higher (average age = 74.5) than the women [15].

The study of QoL in the mental and social domains, both in the female and male group have shown higher number of points in the study group than in the group of patients waiting for pacemaker implantation procedure.

Akbarzadeh et al. conducted studies involving a group of 78 patients. The QoL in mental domain was very high. These studies revealed, though, that higher results were obtained by patients with dual chamber stimulation than with a single chamber stimulation. Considering lack of division based on the type of stimulation among the patients included in this study, one can combine the results of the study performed by Akbarzadeh et al. into one group. On the other hand, the results obtained in the social domain point to a low level of the QoL in patients after pacemaker implantation [1].

The results of physical domain analysis show that both in women and in men there is a significant difference between the level of the QoL in favour of the group of patients after pacemaker implantation. In the case of women this difference amounted to 2.33 points and in the case of men amounted to 1.49 point. The improvement of the QoL in the physical domain in patients after pacemaker implantation was also observed by Młynarski et al. [16]. They applied the MLWHF Questionnaire and assessed such spheres as mobility, activities of daily life, ability to self-care, pain and anxiety. The higher number of points scored, the worse QoL patients presented. The study participants were divided into two groups. In the first group, the indication for pacemaker implantation consisted in atrioventricular block, in the second one a sinus node dysfunction. While analysing the physical domain one has to pay attention to satisfactory results presented by the said author in the scope of mobility, self-care, activities of daily life and pain [16].

The study conducted by Kawik et al. shows the influence of physical domain on patients' QoL. Based on the survey developed for the purposes of that study, the authors determined percentage of patients characterised by particular parameters of the physical domain. The difficulties resulting from problems with physical domain made the patients ask for help of third parties which, to a large extent, decreased the QoL [17, 18].

In the literature, there are also studies involving patients whose pacemaker implantation was due to a course of a specific condition. One of these kind of studies was an analysis conducted by Chudzik et al. concerning the influence of permanent pacing on the QoL of patients with chronic atrial fibrillation. The study involving 55 patients showed that the underlying condition could significantly influence the deterioration of the QoL after the procedure. Such complaints as: fatigue, dyspnoea, low exercise tolerance, fainting, dizziness reduced, to a significant extent, the level of the QoL of these patients [19]. It shows how important the studies of the QoL of patients following various kinds of invasive procedures (including pacemaker implantation) are in relation to the main condition and negative symptoms occurring during its course.

## Conclusions

1. The QoL of patients after pacemaker implantation in mental, physical and social domains is significantly statistically better than in the group of patient waiting for pacemaker implantation procedure.
2. In all studied domains, significantly statistically better QoL was observed in men than in women.
3. A positive influence of pacemaker implantation on subjectively perceived physical fitness of patients was observed.

## References

1. Ector H, Vardas P. *Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the registry of the European Heart Rhythm Association* (electronic document) <http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org>.
2. Kargul W, Młynarski R, Piłat E. Implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators. *Chir Pol* 2005; 7(4): 267–279.
3. Mitkowski P, Ochotny R. New indications for cardiac electrical stimulation. *Folia Cardiol* 1999; 6(2): 142–145.
4. Vardas P, Auricchio A, Blanc J, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256–2295.
5. Stec S. Typical and atypical symptoms of cardiac arrhythmias. *Post Nauk Med* 2010; 12: 910–916.
6. World Health Organization. *Text of the Constitution of the World Health Organization*. Off. Rec. WHO 1948.
7. Schipper H, Clinch JJ, Olweny CLM. *Quality of life studies: definitions and conceptual issues*. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2 Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 11–23.
8. Bujok G, Tombarkiewicz M. Health Related Quality of life as a new clinical problem. *Wiad Lek* 2005; 58 (1–2): 67–70.
9. HeartQoL Study Investigators: The Euro Cardio-QoL Project. An international study to develop a core heart disease health-related quality of life questionnaire, the HeartQoL. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005; 12: 87–94.
10. Bode C, Brenner M, Geibel A, et al. *Long-term survival after pacemaker implantation* (electronic document) <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
11. Dempster M, Donnelly M, O'Loughlin C. *The validity of the MacNew Quality of Life in heart disease questionnaire* (electronic document). <http://www.hqlo.com/content/2/1/6>.
12. Wrześniewski K. How to assess quality of life of cardiologists patients? *Kardiologia Pol* 2009; 67: 790–794.
13. Wrześniewski K. Personality determinants of quality of life of patients with heart disease. *Kardiologia Pol* 2009; 67: 11.
14. Guyatt G, Höfer S, Lim L et al. *The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: a summary* (electronic document) <http://www.hqlo.com/content/2/1/3>.
15. Svensson E, Malm D, Karlsson JE. Health-related quality of life in pacemaker patients: a single and multidimensional self-rated health comparison study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2(4): 291–302.
16. Akbarzadeh F, Hashemi M, Kouchaksaraei F. *Quality of life of patients with implanted cardiac pacemakers in north west of Iran* (electronic document) <http://www.aryajournal.ir/index.php/arya/article/view/167>, 19.02.2011.
17. Młynarski R, Włodyka A, Kargul W. Changes in the mental and physical components of quality of life in patients 6 months after pacemaker implantation. *Cardiol J* 2009; 16: 250–253.
18. Kawik E, Musiał Z, Pasek M. *Evaluation of quality of life of patients with a pacemaker*. In: Jankowska B, Panaszek B, Uchmanowicz I, eds. *Risk factors for cardiovascular diseases*. Wrocław: Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich; 2010.
19. Lelakowski J, Majewski J, Małecka B, et al. Exercise capacity in patients with permanent cardiac pacemaker. *Folia Cardiol* 2000; 7(4): 335–340.

Address for correspondence:

Dr n. med. Izabella Uchmanowicz  
 Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego  
 Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego  
 Wydział Nauk o Zdrowiu UM  
 ul. Bartla 5  
 51-617 Wrocław  
 Tel.: 71 348-42-10  
 E-mail: izabella.uchmanowicz@umed.wroc.pl

Received: 22.11.2012

Revised: 8.01.2013

Accepted: 10.01.2013

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rola pielęgniarki rodzinnej w prewencji upadków w grupie pacjentów w wieku geriatrycznym

## The role of family nurse in prevention of falls in elderly people

MAGDALENA SYLWIA KAMIŃSKA<sup>A, B, E, F</sup>

Samodzielna Pracownia Podstawowej Opieki Zdrowotnej Wydziału Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Upadek to zdarzenie, w wyniku którego człowiek znalazł się niezamierzenie na podłodze lub innej nisko położonej powierzchni w wyniku utraty równowagi, np. podczas chodzenia. Upadki w znaczący sposób obniżają jakość życia osób w wieku geriatrycznym, ponieważ są główną przyczyną utraty ich ogólnej sprawności. Poważne następstwa upadków w postaci urazów i związanej z nimi niepełnosprawności, chorobowości i śmiertelności uzasadniają zaliczenie ich do tzw. wielkich problemów geriatrycznych. Ze względu na poważne zdrowotne i psychosocjalne konsekwencje upadków wskazuje się na potrzebę wdrożenia działań prewencyjnych. Działania te powinny zawierać przede wszystkim ocenę ryzyka upadków, a wstępny etap identyfikacji osób narażonych na upadki powinien być prowadzony na poziomie POZ przez pielęgniarki rodzinne. Wskazuje się zatem na potrzebę kształtowania umiejętności pielęgniarek rodzinnych w zakresie oceny ryzyka upadków i podejmowania działań profilaktycznych, związanych z promocją bezpieczeństwa osób starszych, które pozytywnie wpływają na poprawę jakości życia, a zatem – na jakość świadczonej opieki w warunkach ambulatoryjnych.

**Słowa kluczowe:** upadki, wiek podeszły, prewencja.

**Summary** A fall is an incident by which a person is unintentionally on the floor or other low-lying area due to loss of balance while walking, for example. The falls significantly diminish the quality of life among older people, because they are the main cause of the loss of their overall performance. Serious consequences of falls in the form of injuries and associated disability, morbidity and mortality justify its classification as a so-called geriatric major problems. Because of the serious health and psychosocial consequences of falls there is a need to implement preventive measures. These actions should include, in particular, falls risk assessment and the initial stage of identifying people at risk of falls should be carried out at the primary care level by family nurses. This indicates therefore the need for development of family nurses' skills in assessing the risk for falls and preventive action related to the promotion of safety of the elderly, which improve the quality of life and, therefore, the quality of care provided in outpatient conditions.

**Key words:** falls, elderly, prevention.

## Wstęp

Upadek, według definicji WHO, jest określany jako zdarzenie, w wyniku którego człowiek znalazł się niezamierzenie na podłodze lub innej nisko położonej powierzchni w wyniku utraty równowagi, np. podczas chodzenia. Upadki w znaczący sposób obniżają jakość życia osób w wieku geriatrycznym, ponieważ są główną przyczyną utraty ich ogólnej sprawności. Poważne następstwa upadków w postaci urazów i związanej z nimi niepełnosprawności, chorobowości i śmiertelności uzasadniają zaliczenie ich do tzw. wielkich problemów geriatrycznych [1–3]. Upadki stanowią ponadto poważny problem natury psychospołecznej i ekonomicznej. W ostatnich latach we wszystkich państwach europejskich ze względu na zjawisko starzenia się społeczeństw upadki stanowią zagadnienie priorytetowe w polityce zdrowia publicznego. Starzenie się populacji to zarówno triumf ludzkości, jak i wyzwanie dla społeczeństwa. W skali globalnej liczba osób w wieku powyżej 60 lat rośnie szybciej w stosunku do pozostałych grup wiekowych. Przewiduje się, że najstarszy segment populacji w wieku 80 lat i więcej w 2050 r. będzie stanowił około 20% populacji powyżej 60. r.ż. w skali globalnej [4].

## Epidemiologia upadków

Statystyki epidemiologiczne wskazują, że każdego roku upadku doświadcza około 28–35% osób w wieku 65 lat lub

więcej, a odsetek ten zwiększa się do 32–42% w przypadku seniorów w wieku powyżej 70. r.ż. Ponadto osoby starsze, mieszkające w domach opieki, doświadczają upadku częściej niż osoby przebywające we własnym miejscu zamieszkania. Każdego roku upadki zdarzają się w przybliżeniu 30–50% osób objętych opieką długoterminową, a 40% z nich doświadcza ich ponownie [2, 4].

## Następstwa upadków

Do najczęstszych powikłań upadku zalicza się: złamania (kości ramiennej, dalszego odcinka przedramienia, kręgow, miednicy, bliższego odcinka kości udowej), krwiaki śródczaszkowe, uszkodzenia tkanek miękkich i oparzenia [5, 6]. Następstwem wszystkich powyższych powikłań może być wtórne długotrwałe unieruchomienie, będące przyczyną zakrzepicy żył głębokich, odleżyn, stanów zapalnych płuc i dróg moczowych, hipotermii, odwodnienia i przykurczu w stawach [7, 8].

Urazy spowodowane upadkiem wśród osób po 65. r.ż. powodują ograniczenia samodzielności, długotrwałą niepełnosprawność, obniżenie jakości życia i wywierają istotny wpływ na życie członków rodziny i/lub opiekunów seniora w codziennym funkcjonowaniu. Urazy te powodują ponadto wzrost kosztów objęcia podstawową opieką zdrowotną (POZ), hospitalizacją i rehabilitacją, a także prowadzą do przedwczesnej śmierci. Koszty *per capita* są efektem występowania urazów i średnich kosztów w przeliczeniu

na pacjenta z urazem. Zależność ta wzrasta wykładniczo w grupach starszych wiekiem z powodu podwójnego efektu, a mianowicie wysokiej częstości występowania i wysokich kosztów przeznaczonych na pacjenta [9].

Upadki są przyczyną około 40% urazów śmiertelnych. Osoby w wieku powyżej 80 lat mają sześciokrotnie wyższą umieralność w stosunku do osób starszych w wieku 65–79 lat, m.in. z powodu częstszych epizodów upadku [9]. W państwach członkowskich UE problem urazów dotyczy około 105 000 osób, stwierdza się także prawie 40 000 zgonów, spowodowanych upadkami w grupie osób starszych wiekiem [9].

## Czynniki ryzyka upadków

Upadki osób starszych to problem zdrowotny o charakterze wieloprzyczynowym [8, 9]. Przyczyny upadków osób po 65. r.ż. są złożone ze względu na charakterystyczną dla wieku podeszłego wielochorobowość i polipragmatyzę, które w połączeniu z nagromadzeniem w starszym wieku pewnych ubytków funkcjonalnych sprzyjają upośledzeniu mobilności i związanym z tym trudnościami w wykonywaniu czynności dnia codziennego [8, 10].

Według *WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age*, upadki najczęściej są wynikiem wzajemnie oddziałujących na siebie czynników skategoryzowanych w czterech wymiarach: biologicznym, behawioralnym, środowiskowym i socjoekonomicznym [4].

Do biologicznych czynników ryzyka upadków zalicza się czynniki niemodyfikowalne, takie jak: wiek, płeć i rasa, które są ściśle powiązane ze zmianami inwolucyjnymi. W literaturze przedmiotu zmiany inwolucyjne związane z wiekiem, a także stany chorobowe upośledzające funkcjonowanie układu kontroli postawy, określane są także mianem wewnętrznych przyczyn upadków [8, 11, 12].

Pozostałe czynniki to czynniki zewnętrzne. Behawioralne czynniki ryzyka upadków są potencjalnie modyfikowalne i obejmują te związane z podejmowaniem określonych działań i codziennych wyborów. Należą do nich: nadużywanie alkoholu, stosowanie nieodpowiedniego obuwia, a także brak aktywności fizycznej, choć niejednokrotnie zdarza się, że upadkom sprzyjają zarówno mała aktywność ruchowa, obniżająca sprawność fizyczną, jak i pośpiech lub wysoka aktywność, stwarzająca sytuacje ryzykowne [4, 7, 8, 11, 12]. Czynniki behawioralne obejmują także polifarmakoterapię oraz nieuwzględnianie odmienności farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w organizmie starzejącej się osoby. Doniesienia naukowe wskazują, że upadki mogą być skutkiem ubocznym zażywania leków, a jednocześnie zażywane leki mogą świadczyć o występowaniu chorób, które predysponują do upadku [4, 11, 13].

Czynniki środowiskowe dotyczą zagospodarowania przestrzeni prywatnej i publicznej. Warunki środowiska najmniej przychylnie osobom w wieku podeszłym to: śliskie podłogi, brak mat antypoślizgowych, chodniki i dywany nieprzymocowane do podłoża, wysokie stopnie, brak uchwytych oraz poręczy, niedostosowana wysokość mebli i urządzeń sanitarnych czy nieodpowiednie oświetlenie [4, 7, 11, 12, 14].

Czynniki socjoekonomiczne to niski dochód, złe warunki bytowe, ograniczony dostęp do usług zdrowotnych i socjalnych oraz brak wsparcia społecznego [4].

Do najistotniejszych przyczyn upadków, spełniających kryteria EBM (ang. *Evidence-based medicine*), można zaliczyć osłabienie siły mięśniowej, upadki w wywiadzie, zaburzenia chodu i równowagi, stosowanie urządzeń wspomagających chód, zaburzenia widzenia, stany zapalne stawów, depresję, zaburzenia pamięci oraz wiek wynoszący przynajmniej 80 lat [15]. Czynniki ryzyka upadków – inwolucyjne zmiany starcze i stany chorobowe predysponujące do upadku – ilustruje tabela 1.

Do udokumentowanych indywidualnych czynników predykcyjnych zalicza się ponadto tzw. lękowy zespół po-upadkowy, będący rodzajem fobii swoistej, objawiającej się strachem przed ewentualnym kolejnym upadkiem i powodującej ograniczenie podejmowania aktywności fizycznej [16].

## Ocena ryzyka upadków u osób w wieku geriatrycznym

Literatura przedmiotu wskazuje, że efektywne działania zapobiegające upadkom powinny zawierać przede wszystkim ocenę ich ryzyka, a ocena ta powinna stanowić element rutynowego badania przedmiotowego przeprowadzanego przez zespół POZ [8, 12, 17, 18]. Podstawę do ustalenia planu opieki wobec osoby w wieku podeszłym stanowi kompleksowa ocena geriatryczna (KOG) [19, 20]. KOG jest oceną całościową, interdyscyplinarnym procesem diagnostycznym, który zmierza do określenia problemów medycznych oraz potencjału czynnościowego osób starszych w celu ustalenia priorytetów leczniczych i rehabilitacyjnych, potrzeb i możliwości zapewnienia opieki, a także wdrażania całościowego planu terapii i opieki długoterminowej. KOG jest najbardziej efektywna, gdy stosuje się ją u osób zagrożonych spadkiem wydolności funkcjonalnej, koniecznością hospitalizacji lub przeniesieniem do domów opieki, a wdrażanie procedury KOG pozwala na poprawę długości i jakości życia seniora. Beneficjentami KOG są przede wszystkim osoby manifestujące objawy wielkich problemów geriatrycznych, do których należą także upadki [19, 20].

Do wdrażania KOG szczególnie predysponowane są praktyki lekarza i pielęgniarek rodzinnych – sprawują one długoterminową opiekę zarówno w poradni, jak i w środowisku zamieszkania pacjenta [18–20]. POZ, jako integralna część systemu ochrony zdrowia, zapewnia świadczenia zdrowotne ukierunkowane na promocję zdrowia, profilaktykę i diagnostykę schorzeń, leczenie, zapobieganie lub ograniczanie niepełnosprawności, rehabilitację, pielęgnację i edukację zdrowotną. W ramach POZ wykonywane są badania przesiewowe, ukierunkowane na wykrywanie czynników ryzyka obniżających wydolność samoobsługową osób starszych. Mają one na celu zdiagnozowanie ewentualnych schorzeń lub chorób, jak również zdefiniowanie ograniczeń i potrzeb zdrowotnych, psychologicznych i socjalnych seniorów. Takie postępowanie pozwala na całościowe podejście do człowieka starszego, a w konsekwencji może służyć zarówno interwencji doraźnej, jak również działaniom długoterminowym [18].

Diagnozowanie przyczyn, w jakich narażenie na upadki jest największe, może przyczynić się do wdrożenia działań minimalizujących częstość ich wystąpienia. Działania te powinny być procesem wielowymiarowym, zmierzającym do określenia deficytów we wszystkich sferach funkcjonowania człowieka [19, 21]. Literatura przedmiotu wskazuje na liczne testy funkcjonalne, mające zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych, stosowane w ocenie ryzyka upadków u osób w podeszłym wieku [20].

Instrumenty pełnej oceny geriatrycznej, w kontekście oceny ryzyka upadków, oceniają: sprawność fizyczną (Skala ADL i IADL, Barthel Index, Skala Oceny Równowagi i Chodu – Test Tinetti, Timed Up & Go Test, Stops Walking While Talking, Test Berg); sprawność intelektualną i emocjonalną (Skrócony Test Sprawności Umysłowej według Hodgkinsona – AMTS, Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego – MMSE, Geriatryczna Skala Oceny Depresji, Skala Depresji Becka) [19–25].

Tabela 1. Inwolucyjne zmiany starcze i stany chorobowe predysponujące do upadku

Inwolucyjne zmiany starcze	Stany chorobowe predysponujące do upadku
<p><b>Układ nerwowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zwolnienie czasu przewodnictwa nerwowego i wydłużenie czasu reakcji,</li> <li>– upośledzenie koordynacji ruchowej,</li> <li>– osłabienie czucia powierzchownego i głębokiego,</li> <li>– zwiększenie fizjologicznych wychyleń postawnych – wzmożenie kołysania ciałem,</li> <li>– pogorszenie kontroli ruchu na poziomie odruchu rdzeniowego,</li> <li>– upośledzenie integracji bodźców, dyspozycji i koordynacji ruchu w OUN</li> </ul>	<p><b>Schorzenia neurologiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przejściowe niedokrwienia mózgu (TIA),</li> <li>– stany poudarowe mózgu,</li> <li>– zespół tętnicy kręgowo-podstawnej,</li> <li>– choroba Parkinsona,</li> <li>– nadwrażliwość zatoki szyjnej,</li> <li>– spondyloza szyjna,</li> <li>– choroby mózdzku,</li> <li>– neuropatie obwodowe,</li> <li>– napady atoniczne,</li> <li>– padaczka</li> </ul>
<p><b>Narządy zmysłów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmniejszenie źrenicy i przejrzystości soczewek,</li> <li>– upośledzenie ostrości wzroku,</li> <li>– pogorszenie akomodacji, zdolność rozróżniania kontrastu oraz adaptacji do ciemności i silnego światła,</li> <li>– zmniejszenie tolerancji błysku,</li> <li>– upośledzenie widzenia obwodowego,</li> <li>– upośledzenie rozróżniania mowy, podwyższenie progu słyszenia tonów o wysokiej częstotliwości, nadmierne kumulowanie woskowiny,</li> <li>– zmniejszenie pobudliwości obwodowej części narządu przedsionkowego,</li> <li>– pogorszenie orientacji przestrzennej,</li> <li>– słabsze odbieranie ostrzegawczych bodźców wzrokowych i słuchowych</li> </ul>	<p><b>Choroby narządów zmysłów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– jaskra,</li> <li>– zaćma,</li> <li>– retinopatia cukrzycowa,</li> <li>– zwyrodnienie płamki żółtej,</li> <li>– niedowidzenie jednoimiennie,</li> <li>– choroba Ménière’a,</li> <li>– stany zapalne błędnika,</li> <li>– neuropatie ruchowe i czuciowe</li> </ul>
	<p><b>Zaburzenia psychiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stany lękowe,</li> <li>– depresja,</li> <li>– stany majaczeniowe,</li> <li>– demencja</li> </ul>
<p><b>Układ mięśniowo-szkieletowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmniejszenie siły i napięcia mięśni kończyn dolnych,</li> <li>– upośledzenie zdolności generowania adekwatnego napięcia mięśni,</li> <li>– atrofia mięśniowa,</li> <li>– zmiany zwyrodnieniowe aparatu ścięgno-więzadłowego</li> </ul>	<p><b>Schorzenia układu ruchu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– choroby zwyrodnieniowe stawów i kręgosłupa,</li> <li>– stany zapalne mięśni i stawów,</li> <li>– deformacje stóp,</li> <li>– osteomalacja</li> <li>– osteoporoza,</li> <li>– polimialgia reumatyczna</li> </ul>
<p><b>Zmiana wzorca chodu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– skrócenie kroku,</li> <li>– nieodrywanie stóp od podłoża,</li> <li>– spowolnienie i niepewność cyklicznych i naprzemiennych współruchów kończyn i tułowia,</li> <li>– wydłużenie fazy obunóżnego podporu,</li> <li>– ograniczenie rotacji w stawach kolanowych i biodrowych,</li> <li>– pochYLENIE sylwetki z przesunięciem ku przodowi środka ciężkości</li> </ul>	
	<p><b>Zaburzenia metaboliczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hipoglikemia, cukrzyca,</li> <li>– niedokrwistość,</li> <li>– zaburzenia wodno-elektrolitowe,</li> <li>– niedoczynność tarczycy</li> </ul>
	<p><b>Choroby układu pokarmowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– biegunka,</li> <li>– zaparcie,</li> <li>– krwawienia z przewodu pokarmowego</li> </ul>
	<p><b>Choroby układu moczowo-płciowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nietrzymanie moczu,</li> <li>– nokturia,</li> <li>– parcie nagłace</li> </ul>
	<p><b>Schorzenia sercowo-naczyniowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zaburzenia rytmu serca,</li> <li>– miażdżyca tętnic dogłowych i kończyn dolnych,</li> <li>– stany pozawałowe mięśnia sercowego,</li> <li>– hipotonia ortostatyczna,</li> <li>– nieprawidłowe reakcje wazo-wagalne</li> </ul>

## Prewencja upadków u osób w wieku geriatrycznym

Programy zapobiegania urazom i upadkom oraz promowania bezpieczeństwa powinny przebiegać interdyscyplinarnie i wielosektorowo [12, 21]. Programy: *Frailty and Injuries Cooperative Studies of Intervention Techniques* (FICSIT), *Yale FICSIT*, *FICSIT Atlanta* oraz *Study of Accidental Falls in the Elderly* (SAFE) wskazują, że wdrożenie działań wielokierunkowych pozwala zmniejszyć ryzyko upadków w 15–48% [8, 26]. Na podstawie wyników analizy literatury naukowej oraz systematycznej analizy prowadzonej w ramach projektu *European Network for Safety among Elderly* (EUNESE), koordynowanego przez Centrum Badań i Prewencji Urazów (CEREPRI) [9, 27], istnieje średnie lub wysokie prawdopodobieństwo skuteczności wieloczynnikowych interwencji, zapobiegających upadkom oraz ich konsekwencjom. Są to: ukierunkowane ćwiczenia fizyczne służące wzmocnieniu mięśni kończyn dolnych [28], programy treningu chodu [29], ćwiczenia Tai Chi ze skomputeryzowanym programem treningu równowagi [30, 31], programy nauki podnoszenia się po upadku [32], tworzenie bezpiecznego otoczenia fizycznego oraz modyfikacja czynników ryzyka związanych z miejscem zamieszkania [1, 8], odpowiednie sterowanie farmakoterapią przez cykliczny przegląd zażywanych leków [1, 8, 12, 13], edukacja seniorów na temat sposobów dbania o zdrowie oraz istotnych i pożądanych działań zmniejszających ryzyko upadków [18, 33], stosowanie urządzeń wspomagających chód oraz urządzeń pomocniczych z wykorzystaniem telemedycyny [34], rutynowe badania wzroku, profilaktyka i leczenie osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem suplementacji witaminą D [26], a także wszelkie wielokierunkowe programy zapobiegania upadkom przez stosowanie różnorodnych podejść zależnych od przypadku [21]. Metaanalizy naukowe wskazują na skuteczność oceny ryzyka i programów postępowania skierowanych na wiele czynników, nie można jednak zdecydowanie potwierdzić, które składowe interwencje wieloczynnikowych są najbardziej efektywne [26].

*Model Prewencji Upadków WHO* opracowany na bazie *WHO Active Ageing Policy Framework*, zakłada zwarte i kompleksowe podejście wielosektorowe, wymagające mobilizacji i zaangażowania jednostek, społeczności lokalnych i wielu sektorów życia społeczno-gospodarczego, zmierzających wspólnie do realizacji polityki zdrowia publicznego [4, 35]. Proponuje strategie, programy i interwencje zmniejszające występowanie upadków i urazów z nimi związanych, przy jednoczesnym uznaniu aktywnego w nim udziału osób starszych, ich praw, potrzeb i preferencji. Opiera się na trzech podstawowych, wzajemnie od siebie zależnych filarach, związanych z kształtowaniem świadomości zdrowotnej, oceną ryzyka upadku oraz podejmowaniem działań interwencyjnych [4, 35].

Model wskazuje pewne kierunki postępowania, mającego na celu budowanie świadomości dotyczącej istoty i znaczenia prewencji upadków, poprawę oceny czynników indywidualnych, społecznych, środowiskowych i ekonomicznych, zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia upadków, a także ułatwienie opracowywania i wdrażania uwarunkowanych kulturowo interwencji w oparciu o dowody naukowe, które pozwolą znacznie zmniejszyć liczbę upadków wśród starszych osób [4, 35].

Próby zahamowania rozwoju chorób oraz problemów cywilizacyjnych dowiodły, że medycyna naprawcza jest w tym zakresie bezradna, ponieważ większość z nich ma związek ze stylem życia jednostek, rodzin i społeczności lokalnych. W związku z powyższym najbardziej pożądanym działaniem jest wspólnie realizowanie zadań promocji zdrowia. Działania te umożliwiają jednostkom i grupom społecznym kształtowanie najbardziej optymalnych dla zdrowia warunków życia, a także zwiększenie kontroli nad

uwarunkowaniami zdrowia w celu jego poprawy i utrzymania, co sprzyja kształtowaniu świadomości zdrowotnej, wzrostowi odpowiedzialności społecznej za zdrowie, rozwijaniu zdrowego stylu życia i poprawie jakości życia [33]. Jednym z elementów promowania bezpieczeństwa w codziennym życiu powinno być wdrażanie rekomendacji sformułowanych w ramach projektu *Zdrowe Starzenie się – Wyzwanie dla Europy*, współfinansowanego przez Komisję Europejską [35, 36]. Priorytetowe obszary działań tego projektu to m.in.: inicjowanie działań promujących bezpieczeństwo i zapobieganie urazom fizycznym wśród seniorów, propagowanie i zwiększanie poziomu aktywności fizycznej w celu osiągnięcia zalecanego standardu międzynarodowego, a także promowanie wśród osób starszych wiekiem zdrowej żywności i zdrowych nawyków żywieniowych [36].

Spojne interdyscyplinarne programy powinny być realizowane na szczeblu krajowym w taki sposób, aby umożliwić ocenę ich efektywności. Na szczeblu rządowym powinno się tymczasem przypisać priorytet problemowi upadków i złamań w programach zapobiegania urazom, programach opieki nad osobami starszymi, a także w programach promocji zdrowia i aktywności fizycznej seniorów. Organy władzy wykonawczej powinny także popierać włączenie problematyki prewencji urazów do programów emerytalnych, jak też wspierać na szczeblu krajowym szkolenia z zakresu propagowania i wdrażania właściwych osobom starszym form aktywności fizycznej [37].

## Rola pielęgniarki rodzinnej w prewencji upadków

Na podstawie powyższych danych wskazuje się na potrzebę poszerzenia świadomości i propagowania wiedzy na temat przyczyn, skutków i profilaktyki upadków wśród osób starszych i ich opiekunów oraz potrzebę rutynowego pytania wszystkich osób w wieku powyżej 65 lat o ewentualne występowanie upadków i ich okoliczności. Jednocześnie wskazuje się na potrzebę oceny środowiska domowego i analizy występowania indywidualnych czynników ryzyka, ze szczególnym uwzględnieniem czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych. Wstępny etap identyfikacji osób narażonych na upadki powinien być prowadzony na poziomie POZ przez pielęgniarki rodzinne, które mają największy kontakt z osobami starszymi w miejscu zamieszkania i sposobność do ich ochrony przed poważnymi powikłaniami ewentualnych upadków. Wywiad powinien uwzględniać zarówno sytuację socjodemograficzną i ekonomiczną, jak też ogólną sytuację środowiskową i zdrowotną pacjenta w ujęciu całościowym. Pacjenci bez upadku w wywiadzie powinni otrzymać wskazówki profilaktyczne, stanowiące podstawę prewencji pierwotnej. U pacjentów z upadkiem w wywiadzie, nie wykazujących zaburzeń chodu i równowagi, powinno się zastosować elementy prewencji wtórnej. U tych osób, u których upadek był zdarzeniem pojedynczym, zaleca się obowiązkową ocenę ryzyka upadku i w sytuacji stwierdzenia zaburzeń w tym zakresie, podjęcie wielokierunkowej oceny ryzyka, którą zaleca się obowiązkowo także w przypadku stwierdzenia upadków wielokrotnych. Badanie powinno uwzględniać pełną ocenę geriatryczną, zarówno ocenę stanu funkcjonalnego, poznawczego i afektywnego, jak też ocenę występowania chorób i problemów zdrowotnych, a zwłaszcza ocenę kardiologicznych przyczyn upadków oraz związanych z układem kostno-stawowym i zaburzeniami odbierania bodźców słuchowych i wzrokowych wraz z przeglądem liczby i rodzaju zażywanych leków. Dostosowanie odpowiedniej wielokierunkowej interwencji powinno mieć charakter indywidualny, w zależności od dominujących modyfikowalnych czynników ryzyka. Jednak u wszystkich pacjentów zaleca się podjęcie ćwiczeń usprawniających równowagę i zwiększa-



jących siłę mięśniową kończyn dolnych oraz trening podnoszenia się po upadku. Wyodrębnienie osób narażonych na upadki oraz dostosowanie odpowiedniej wielokierunkowej interwencji mogą ułatwić zalecenia American Geriatric Society, British Geriatric Society, and American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention [38].

## Zakończenie

Prewencja upadków powinna przebiegać w czterech podstawowych sferach: edukacji zdrowotnej, całościowej

oceny czynników ryzyka upadków, modyfikacji czynników ryzyka środowiskowego oraz wdrażaniu indywidualnie opracowanych programów rehabilitacyjnych. Wskazuje się zatem na potrzebę kształtowania umiejętności pielęgniarek rodzinnych w zakresie oceny ryzyka upadków i podejmowania działań profilaktycznych, związanych z promocją bezpieczeństwa osób starszych, które pozytywnie wpływają na poprawę jakości życia i w związku z tym na jakość świadczonyj opieki w warunkach ambulatoryjnych.

## Piśmiennictwo

1. Edbom-Kolarz A, Marcinkowski JT. Upadki osób starszych – przyczyny, następstwa, profilaktyka. *Hygeia Public Health* 2011; 46(3): 313–318.
2. Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001; 30: 3–7.
3. Spaniolas K, Cheng JD, Gestring ML, et al. Ground level falls are associated with significant mortality in elderly patients. *J Trauma* 2010; 69(4): 821–825.
4. World Health Organization. *WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age*. Geneva: World Health Organization; 2007.
5. Francis RM. Falls and fractures. *Age Ageing* 2001; 30(Suppl. 4): 25–28.
6. Baczuk L. Urazy u osób w wieku starszym. *Post Nauk Med* 2008; 21(12): 793–796.
7. Pruszyński J, Kuczerowska A. Upadki. *Gerontol Pol* 2004; 12(4): 177–181.
8. Skalska A, Żak M. Upadki – ocena ryzyka, postępowanie prewencyjne. *Standardy Med* 2007; 4: 156–163.
9. *Zapobieganie upadkom wśród osób starszych. Bezpieczeństwo osób starszych – urazy spowodowane wypadkami*. [online]. European Network for Safety among Elderly (EUNESE). Center for Research and Prevention of Injuries-CEREPRI. [dostęp: 08 stycznia 2011]. Dostępny w Internecie: <[http://www.euroipn.org/eunese/Documents/FS%20PL/FS\\_FALLS\\_PL.pdf](http://www.euroipn.org/eunese/Documents/FS%20PL/FS_FALLS_PL.pdf)>.
10. Walasik L. Podeszły wiek jako czynnik ryzyka wielochorobowości. *Nowa Klin* 2010; 17(1): 71–75.
11. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, et al. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing* 1981; 10: 264–270.
12. Żak M. Ocena ryzyka upadków u osób starszych i możliwości prewencji. *Gerontol Pol* 2008; 8(3): 18–21.
13. Boyle N, Naganathan V, Cumming RG. Medication and falls: risk and optimization. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(4): 583–605.
14. Skrzek A, Mraz M, Dąbrowska G. Dynamika zmian inwolucyjnych narządu ruchu w aspekcie czynników ryzyka złamań. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008; 10(5): 449–462.
15. Czerwiński E, Borowy P, Jasiak B. Współczesne zasady zapobiegania upadkom z wykorzystaniem rehabilitacji. *Ortop Traumatol Rehabil* 2006; 4(6): 380–387.
16. Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, et al. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age Ageing* 2008; 37: 19–24.
17. Kuehn BM. Primary care screening and intervention helps prevent falls among elderly. *JAMA* 2010; 303(20): 2019–2020.
18. Kilańska D, red. *Pielęgniarstwo w podstawowej opiece zdrowotnej*. T. 1. Lublin: Wydawnictwo Makmed; 2008.
19. Wieczorowska-Tobis K, Rajska-Neumann A, Styszyński A, et al. Kompleksowa ocena geriatryczna jako narzędzie do analizy stanu funkcjonalnego pacjenta starszego. *Geriatr Pol* 2006; 2: 38–40.
20. Szot P, Golec J, Szczygiał E. Przegląd wybranych testów funkcjonalnych, stosowanych w ocenie ryzyka upadków u osób starszych. *Gerontol Pol* 2008; 16: 12–17.
21. Tinetti ME, Baker DI, Mc Vay G. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 821–827.
22. Vivrette RL, Rubenstein LZ, Martin JL, et al. Development of a fall-risk self-assessment for community-dwelling seniors. *J Aging Phys Act* 2011; 19(1): 16–29.
23. Wrisley DM, Kumar NA. Functional gait assessment: concurrent, discriminative, and predictive validity in community-dwelling older adults. *Phys Ther* 2010; 90(5): 761–773.
24. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JL, et al. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Pub Health* 1992; 83: 7–11.
25. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 119–126.
26. Rosenthal TC, Williams MB, Naughton BJ, red. *Geriatrics*. Pączek L, Niemczyk M, red. wyd. pol. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2009.
27. *European Network for Safety among Elderly (EUNESE) Partners*. Five-Year Strategic Plan for the Prevention of Unintentional Injuries among EU Senior Citizens, Athens 2006.
28. Karinkanta S, Piirtola M, Sievänen H, et al. Physical therapy approaches to reduce fall and fracture risk among older adults. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(7): 396–407.
29. Żak M. Rehabilitacja pacjentów geriatrycznych z zaburzeniami podstawowych czynności funkcjonalnych i chodu. *Post Rehabil* 2005; 19(2): 13–17.
30. Krampe J, Rantz MJ, Dowell L, et al. Dance-based therapy in a program of all-inclusive care for the elderly: an integrative approach to decrease fall risk. *Nurs Adm Q* 2010; 34(2): 156–161.
31. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diab Care* 2010; 33(4): 748–750.
32. Żak M, Skalska A, Szczerbińska K. Programy nauki samodzielnego podnoszenia się po upadku dla osób starszych – badanie randomizowane. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008; 10(5): 496–507.
33. Woynarowska B. *Edukacja zdrowotna. Podręcznik akademicki*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2007.
34. Zubrzycki J, Małecka-Massalska T. Telemedycyna – medycyna i technika w walce o nasze zdrowie. *Zdr Publ* 2010; 120(4): 421–425.
35. World Health Organization. *Active ageing: a policy framework*. Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion, Ageing and Life Course, Genewa 2002.

36. Swedish National Institute of Public Health. *Zdrowe starzenie się – Wyzwanie dla Europy. Skrócona wersja raportu*. Sztokholm: Swedish National Institute of Public Health; 2007.
37. Stevens JA, Baldwin GT, Ballesteros MF, et al. An older adult falls research agenda from a public health perspective. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(4): 767–779.
38. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society and American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Fall Prevention. Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 664–672.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Sylwia Kamińska  
Samodzielna Pracownia Podstawowej Opieki Zdrowotnej  
Wydział Nauk o Zdrowiu PUM  
ul. Żołnierska 48  
71-210 Szczecin  
Tel.: 91 480-09-73  
E-mail: kaminska.magdalena@onet.eu

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.09.2012 r.

Po recenzji: 12.11.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Subkliniczna dysfunkcja tarczycy – czy i kiedy leczyć?

## Subclinical thyroid dysfunction – whether and when to treat?

JUSTYNA KULICZKOWSKA-PŁAKSEJ<sup>1, B, D-F</sup>, MAŁGORZATA TUPIKOWSKA<sup>2, B, D, F</sup>,  
KATARZYNA ZATOŃSKA<sup>3, B, D</sup>, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA<sup>1, B, D</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,

**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Subkliniczna dysfunkcja tarczycy obejmuje utajoną (subkliniczną) niedoczynność (SHYPO) i nadczynność (SHYPER). SHYPO występuje znacznie częściej. Zaburzenia te wiążą się z częstszym występowaniem jawnych zaburzeń funkcji tarczycy w porównaniu ze zdrową populacją, większym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością. SHYPO powoduje także powikłania ciąży i zaburzenia płodności. SHYPER ma związek z częstszym występowaniem zaburzeń rytmu serca, sprzyja występowaniu zmniejszonej gęstości kości, szczególnie u kobiet po menopauzie. Wskazane jest wczesne rozpoznawanie utajonych dysfunkcji tarczycy pod kątem ustalenia wskazań do leczenia. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych ważne jest stężenie TSH oraz obecność klinicznych objawów dysfunkcji tarczycy. Większość niekorzystnych objawów SHYPO i SHYPER występuje w grupie pacjentów ze skrajnymi wartościami stężenia TSH (odpowiednio > 10 uIU/ml i < 0,1 uIU/ml). Trwają dyskusje nad celowością leczenia pacjentów przy umiarkowanie zmienionym stężeniu TSH. Obecnie nie ma jednoznacznych zaleceń przemawiających za rutynowym leczeniem osób ze stężeniem TSH < 10 uIU/ml oraz młodych i zdrowych osób z SHYPER przy TSH 0,1–0,5 uIU/ml, zaleca się jedynie okresowe monitorowanie stanu hormonalnego i indywidualizację terapii. W przypadku jatrogennej SHYPER związanej z zamierzoną supresją TSH za pomocą lewotyroksyny u osób ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, konieczna jest okresowa kontrola i utrzymywanie TSH w optymalnym zakresie zależnie od sytuacji klinicznej.

**Słowa kluczowe:** subkliniczna dysfunkcja tarczycy, czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie subklinicznej nadczynności i niedoczynności tarczycy.

**Summary** Subclinical thyroid dysfunction consists of subclinical hypothyroidism (SHYPO) and hyperthyroidism (SHYPER), among which SHYPO is the most common. Subclinical thyroid dysfunctions are associated with more frequent progression to overt thyroid dysfunctions than in healthy population, elevated risk of cardiovascular end-points and increased mortality. SHYPO is associated with complications of pregnancy and infertility. SHYPER is associated with increased frequency of cardiac arrhythmias and with decreased bone mass density, particularly in postmenopausal women. Thus subclinical thyroid dysfunctions require early diagnosis as to indication and introduction of therapy. TSH level and clinical manifestation of thyroid dysfunction are also important for recommendation for therapy. All adverse effects of SHYPO and SHYPER are present usually in patients with extreme TSH levels (> 10 uIU/ml and < 0.1 uIU/ml respectively). There are ongoing debates about treatment of patient with only moderately altered TSH levels. There is not sufficient evidence to recommend routine treatment for patient with SHYPO and TSH < 10 uIU/ml and SHYPER in young asymptomatic patients with TSH 0.1–0.5 uIU/ml; periodic monitoring and individualization of therapy is suggested. In case of exogenous SHYPER due to intentional suppression of TSH with levothyroxine in case of differentiated thyroid carcinoma, periodic assessment of patients and maintenance of optimal TSH levels is required.

**Key words:** subclinical thyroid dysfunction, cardiovascular risk factors, therapy of subclinical hyper- and hypothyroidism.

## Subkliniczna dysfunkcja tarczycy

Spektrum subklinicznych (utajonych) zaburzeń funkcji tarczycy obejmuje, występującą częściej, jej niedoczynność (ang. *subclinical hypothyroidism* – SHYPO) oraz – takiej samej natury, lecz rzadszą – nadczynność (ang. *subclinical hyperthyroidism* – SHYPER). Zaburzenia te, pomimo utajonego przebiegu, zwiększają ryzyko występowania klinicznie jawnej dysfunkcji tarczycy, a także stanowią czynnik ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular diseases* – CVD), powikłań ciąży, śmiertelności z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [1, 2]. Ze względu na niejednorodność badanych populacji pod względem wieku, etiologii dysfunkcji tarczycy oraz stężenia TSH wyniki badań są niejednoznaczne i trudne do interpretacji. Problemem istotnym z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej pozostaje kwestia konieczności leczenia obu zaburzeń. Podejście do terapii musi być indywidualizowane w związku z brakiem jednolitych wytycznych.

## Subkliniczna niedoczynność tarczycy

SHYPO to stan, w którym podwyższonemu stężeniu TSH towarzyszy prawidłowe stężenie hormonów tarczycy. Jej częstość wynosi 3–15%, wzrasta z wiekiem, szczególnie u kobiet do 60. r.ż., częściej występuje na terenach bogatych w jod i u osób rasy białej [1, 2]. Etiologia SHYPO jest taka sama jak jawnej hipotyreozy (ang. *hypothyreosis* – HYPO), najczęściej jest to autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [3]. SHYPO może wiązać się z wieloma działaniami niepożądanymi, co wskazuje na możliwe korzyści z wczesnego rozpoznania i leczenia.

## Niepożądane następstwa SHYPO

## Progresja do HYPO

SHYPO stanowi ryzyko progresji do HYPO, szczególnie u kobiet z podwyższonym stężeniem anty-TPO, u któ-

rych częstość ta wynosi 4,3%/rok, jest mniejsza przy niskim stężeniu przeciwciał – 3%/rok [1]. Znaczenie rokownicze ma także wysokość stężenia TSH, zwłaszcza  $> 10$  uIU/ml [1, 2]. Czynnikiem ryzyka progresji są: starszy wiek, płeć żeńska, etiologia SHYPO. Częściej występuje w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy, po leczeniu radiojodem, rzadziej po strumektomii, radioterapii głowy i szyi przebytej w dzieciństwie [1]. W przebiegu SHYPO stężenie TSH może spontanicznie znormalizować się, częściej w pierwszych 2 latach, głównie u dzieci i młodzieży, przy niższym wyjściowym stężeniu TSH ( $< 10$  uIU/ml), nieobecności anty-TPO [1, 4].

### Objawy kliniczne, jakość życia, funkcje poznawcze

Dane dotyczące występowania objawów i pogorszenia jakości życia w SHYPO są niejednoznaczne [1, 2]. U osób w zaawansowanym wieku, w przeciwieństwie do osób w wieku średnim, nie obserwowano takiego związku [5]. Nie potwierdzono jednoznacznie związku SHYPO z pogorszeniem jakości życia, funkcji poznawczych oraz zaburzeniami nastroju, jednak badania metodą rezonansu magnetycznego, a także przy użyciu PET wykazały związek SHYPO z zaburzeniami pamięci roboczej oraz nieprawidłowym obrazem czołowych obszarów kory mózgowej [1, 6]. W jednym badaniu populacyjnym stwierdzono związek SHYPO z większym ryzykiem choroby Alzheimera u kobiet [7].

### SHYPO jako czynnik ryzyka CVD

SHYPO może się przyczyniać do częstszego występowania CVD przez wpływ na funkcję mięśnia serca, śródbłonek naczyń, klasyczne i nieklasyczne czynniki ryzyka CVD. SHYPO wiąże się głównie z dysfunkcją rozkurczową lewej komory (ang. *left ventricle* – LV) w spoczynku i po wysiłku [8], być może także funkcją skurczową [1, 8, 9]. Zaburzenia te są obserwowane głównie przy stężeniu TSH  $> 10$  uIU/ml. Stwierdzono także koncentryczną przebudowę LV [8] u osób z SHYPO i stężeniem TSH  $\geq 10$  uIU/ml, czego nie wykazano przy niższych stężeniach TSH [10].

Wykazywano podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu LDL (LDL-C), utlenionych cząsteczek LDL oraz trójglicerydów w SHYPO [1, 9]. Już umiarkowanie podwyższone stężenie TSH (5,1–10 uIU/ml) może znacząco podwyższać stężenie TC, jednak większą dyslipidemię obserwowano przy TSH  $> 10$  uIU/ml, zwłaszcza u palących tytoń [1]. Obserwacji tych nie potwierdziły jednak inne prace [1, 11]. W niektórych z nich stwierdzono nawet niższe stężenia TC u kobiet z SHYPO [12, 13]. Stężenie Lp(a) było wyższe jedynie u osób z SHYPO i stężeniem TSH  $> 12$  uIU/ml [1, 2]. SHYPO nie wpływała na stężenie homocysteiny (HCY) [14]. Stwierdzano również podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP), wyższą aktywność czynników krzepnięcia – VII, fibrynogenu, PAI, obniżenie aktywności fibrynolizy, zmniejszenie stężenia antytrombiny III, aktywności czynnika VIII i vWF [1, 2, 11].

SHYPO wpływa również niekorzystnie na ścianę i śródbłonek naczyń, podwyższając systemowy opór naczyniowy (ang. *systemic vascular resistance* – SVR), ciśnienie tętnicze oraz sztywność ściany naczyniowej [15]. Przy stężeniu TSH  $> 10$  uIU/ml zaobserwowano opóźnienie rozkurczu naczynia zależnego od śródbłonna oraz zmniejszenie korzystnego wpływu acetylocholin na relaksację naczynia [16]. Niektórzy wykazali zwiększenie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej (ang. *intima-media thickness* – IMT) [14].

Wyniki badań epidemiologicznych i metaanaliz przemawiają za związkiem SHYPO z częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak: niewydolność serca (ang. *congestive heart failure* – CHF),

choroba niedokrwienności serca (ang. *coronary artery disease* – CAD), a także z większą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogólnych. Metaanaliza 11 prospektywnych badań u osób z SHYPO potwierdziła wzrost ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych przy stężeniu TSH  $\geq 10$  uIU/ml. Podobnie ryzyko śmiertelności z powodów CVD (ale nie śmiertelności ogólnej) było znacząco wyższe jedynie u osób z TSH  $\geq 10$  uIU/ml [2, 4]. Ryzyko CAD i śmiertelności związanej z CVD nie różniło się zależnie od płci, wieku, obecności wcześniejszej CVD. Podobnie w badaniu Rotterdam, SHYPO u kobiet  $\geq 55$ . r.ż. wiązało się z dwukrotnie częstszą miażdżycą i zawałem mięśnia sercowego [12]. Wyniki innych, pojedynczych badań są jednak sprzeczne [2, 10]. Paradoksalnie długość życia osób  $> 80$ . r.ż. z SHYPO była większa, a śmiertelność związana z CVD niższa [17]. SHYPO u osób starszych może mieć natomiast związek z częstszym występowaniem CHF przy stężeniu TSH  $\geq 7$  uIU/ml [10]. Wydaje się, że osoby z SHYPO i stężeniem TSH  $< 10$  uIU/ml mogą charakteryzować się dłuższym przeżyciem po przebyciu udaru mózgu [2, 18].

Podsumowując, wyniki badań oceniających wpływ SHYPO na klasyczne i nieklasyczne czynniki ryzyka CVD oraz końcowe zdarzenia CVD i śmiertelność są niejednoznaczne, co wiąże się z niejednorodnością badanych populacji. Wydaje się, że wyższe stężenia TSH ( $\geq 10$  uIU/ml) wiążą się z większym ryzykiem CVD, natomiast wpływ SHYPO z umiarkowanie podwyższonym stężeniem TSH na to ryzyko nadal pozostaje kontrowersyjny.

### SHYPO a gospodarka węglowodanowa

SHYPO częściej występuje u osób z zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2 i insulinoopornością [2], a w niektórych badaniach była związana z częstszą retinopatią cukrzycową i nefropatią [19, 20].

### SHYPO a powikłania ciąży

SHYPO jest czynnikiem ryzyka powikłań ciąży [1, 2] – może mieć związek z większym ryzykiem przedterminowego porodu, nadciśnienia w ciąży, śmierci okołoporodowej, małej masy urodzeniowej, a w badaniu Casey i wsp. wiązało się z dwukrotnie częstszym porodem przedwczesnym i trzykrotnie częstszym odklejeniem łożyska [21].

### SHYPO u osób w wieku zaawansowanym

SHYPO występuje częściej u osób starszych [1, 9]. Po 55. r.ż. najczęstszymi przyczynami SHYPO są: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, stan po leczeniu z powodu nadczynności tarczycy oraz terapia interferonem, amiodarolem i litem [1]. SHYPO w wieku zaawansowanym również wiąże się z większym ryzykiem CVD, które może być nawet wyższe w związku z wiekiem i współwystępowaniem chorób serca. SHYPO wiązało się jednak również z obniżeniem śmiertelności u osób starszych, a wyższe stężenia fT4 z jej wzrostem [1, 4, 9, 17].

### Terapia substytucyjna lewotyrosyną

Badania oceniające leczenie lewotyrosyną (LT4) przemawiają za korzystnym wpływem terapii na powikłania związane z SHYPO. Może się przyczyniać do zmniejszenia objętości wola [1, 2], zmniejszenia częstości objawów SHYPO po roku leczenia, poprawy parametrów neuropsychometrycznych po 6-miesięcznej terapii oraz poprawy funkcji pamięci [1–4, 9]. Część prac nie potwierdziła jednak korzystnego wpływu LT4 na zaburzenia nastroju i funkcje poznawcze [1, 2, 22]. Wyniki badań przemawiają za korzystnym wpływem LT4 na czynność LV, śródbłonek i ścianę naczyniową oraz czynniki ryzyka CVD [1, 9]. Znaczącą poprawę funkcji LV wykazano już po roku substytucji LT4 [9]. LT4 obniżała także SVR, średnie ciśnienie

tętnicze, ośrodkową sztywność tętnic oraz zwiększała rozkurcz śródbrzoń tęcznic ramiennych, choć obserwacji tych nie potwierdzono we wszystkich badaniach [1, 9]. Ponadto LT4 zmniejszała stężenie TC o 15 mg/dl niezależnie od wyjściowego stężenia TC, a w części prac dodatkowo obniżała stężenie LDL-C, przy czym redukcja ta była większa przy wyższym wyjściowym stężeniu TSH [1]. Część prac nie wykazała jednak takiego działania LT4 [1, 2]. Wpływ na stężenie Lp(a) jest niejednoznaczny, natomiast nie wykazano zmian w stężeniu HCY i CRP [1, 23]. Stwierdzono poprawę parametrów krzepnięcia po LT4, w tym obniżenie stężenia PAI-I oraz czynnika VII [24].

Wyniki badań dotyczących wpływu LT4 na czynniki ryzyka CVD są niejednoznaczne i wymagają dalszego potwierdzenia w badaniach z ujednoczonymi populacjami pacjentów oraz kryteriami rozpoznania SHYPO, tą samą dawką LT4 stosowaną przez zbliżony okres.

### Kiedy leczyć?

Zagadnienie dotyczące stężenia TSH, przy którym należy rozpocząć terapię LT4 nadal pozostaje nierozstrzygnięte. Wytyczne Endocrine Society, American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego przemawiają za koniecznością leczenia przy stężeniu TSH  $\geq 10$  uIU/ml w związku z większym ryzykiem progresji do HYPO oraz częstszym współwystępowaniem czynników ryzyka CVD i objawów [1–4]. Obecnie nie ma wystarczających danych przemawiających na korzyść leczenia przy TSH  $< 10$  uIU/ml u pacjentów bez czynników ryzyka CVD, patologii tarczycy, bez objawów HYPO, w starszym wieku – zalecane jest jedynie monitorowanie pacjenta w odstępach 6–12-miesięcznych [1–4, 25]. Wyniki wielu prac przemawiają za koniecznością rozważenia leczenia osób z SHYPO i niższymi stężeniami TSH ( $< 10$  uIU/ml) oraz:

- czynnikami ryzyka CVD,
- niewydolnością rozkurczową serca,
- nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym,
- z wolem,
- wysokim mianem anty-TPO.

Istnieje wiele dowodów na odwracalność tych zaburzeń po LT4. Biorąc pod uwagę rozbieżność danych co do wpływu SHYPO i LT4 na zachorowalność CVD i śmiertelność, rozsądne wydaje się leczenie pacjentów z SHYPO i wysokim ryzykiem CVD do czasu uzyskania wyników dalszych badań. Leczenie powinno być również rozważone u pacjentek z SHYPO i TSH  $< 10$  uIU/ml:

- z planami prokreacyjnymi,
- w ciąży,
- z zaburzeniami miesiączkowania,
- z niepłodnością.

Wynika to z faktu, że LT4 zmniejsza ryzyko powikłań ciąży związanych z SHYPO i może wpływać na płodność. Wydaje się, że większą korzyść z LT4 odnoszą pacjenci w średnim wieku w porównaniu do pacjentów w wieku zaawansowanym [1, 17].

### Terapia SHYPO

LT4 jest lekiem z wyboru w leczeniu SHYPO, nie stwierdzono przewagi stosowania LT3 lub terapii kombinowanej. Zazwyczaj wystarczające są małe dawki, rzędu 25–75  $\mu\text{g}$ /dobę, przy czym dawka ta musi być indywidualnie dobrana celem uniknięcia jatrogennej tyreotoksykozy (1,6–1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./dobę, w ciąży 2–2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./dobę). Po osiągnięciu docelowego stężenia TSH (1 uIU/ml u osób młodych i 2–3 uIU/ml u osób w średnim wieku) konieczna jest okresowa ocena stężenia TSH – co 6–12 miesięcy. Wydaje się, że SHYPO może mieć wpływ kardioprotekcyjny u osób  $> 85$ . r.ż., zatem leczenie w tej grupie pacjentów jest wskazane dopiero przy stężeniu TSH  $> 10$  uIU/ml. W tej grupie

wiekowej wskazane jest rozpoczęcie terapii LT4 od małych dawek (12,5–25  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ) i stopniowe ich zwiększanie co 4–8 tygodni, zależnie od stężenia TSH i obecności objawów CAD. Optymalnym stężeniem TSH jest 3–4 uIU/ml u osób w wieku 60–75 lat i 4–6 uIU/ml u osób w wieku  $> 75$  lat. Leczenie SHYPO jest konieczne u kobiet w ciąży ze stężeniem TSH przekraczającym normę ustaloną dla trymestru ( $> 2,5$  uIU/ml w pierwszym trymestrze,  $> 3$  – w drugim i trzecim trymestrze przy prawidłowych stężeniach hormonów obwodowych tarczycy) oraz u kobiet planujących zajście w ciążę z niepłodnością i zaburzeniami owulacji. Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego leczenie LT4 w ciąży jest konieczne nie tylko w przypadku HYPO, ale również SHYPO [1–4]. W trakcie ciąży zapotrzebowanie na LT4 zazwyczaj rośnie o 30–50% i wymaga korekty po porodzie.

### SHYPO – postępowanie w ramach podstawowej opieki medycznej

W codziennej praktyce lekarza rodzinnego istnieje możliwość wstępnego wykrycia SHYPO za pomocą oznaczenia stężenia TSH we krwi w wybranej grupie pacjentów, w której schorzenie to może występować z większą częstością. Obecnie zalecane jest wykonywanie badań przesiewowych (ocena stężenia TSH) u osób:

- po 35. r.ż., następnie co 5 lat,
- z zespołem Downa,
- w ciąży i planujących ciążę.

Trzeba jednak pamiętać, że izolowana ocena stężenia TSH bywa niemiarodajna. Dalsza diagnostyka SHYPO, polegająca na potwierdzeniu schorzenia, ustaleniu jego etiologii, a także leczenie powinno odbywać się pod kontrolą endokrynologa.

### Subkliniczna nadczynność tarczycy

SHYPER jest drugą co do częstości subkliniczną dysfunkcją tarczycy charakteryzującą się obniżonym/niewykrywalnym stężeniem TSH przy prawidłowych stężeniach obwodowych hormonów tarczycy, o częstości 0,7–12,4% [1]. Przyczyny SHYPER są takie jak w przypadku jawnej klinicznie hipertyreozы (ang. *hyperthyreosis* – HYPERT). Najczęstszą postacią jest egzogenna SHYPER, związana z nadmierną substytucją LT4 u pacjentów z HYPO oraz zamierzoną supresją TSH w związku z łagodnymi i złośliwymi chorobami tarczycy. Przyczyną endogennej SHYPER jest choroba Gravesa–Basedowa, wole guzowate toksyczne, czy pojedynczy autonomiczny guzek tarczycy [1, 26, 27]. Endogenna SHYPER częściej występuje u kobiet, osób starszych, palaczy tytoniu [1]. Przed rozpoznaniem SHYPER należy wykluczyć inne przyczyny obniżenia stężenia TSH, jak: przejściowa faza tyreotoksykozy w przebiegu zapalenia tarczycy, choroby psychiczne, wpływ leków (glukokortykosteroidy, dopamina, dobutamina), dysfunkcja przysadki mózgowej, przejściowa SHYPER w trakcie leczenia tyreostatykami, krótko po terapii jodem radioaktywnym, w pierwszym trymestrze ciąży, u kobiet z niepowszechnymi wymiotami ciężarnych [1, 26, 28].

Zaburzenie to ma związek z szeregiem niekorzystnych następstw dla zdrowia i wymaga wczesnego rozpoznania oraz indywidualizacji terapii.

### Niepożądane następstwa SHYPER

#### Progresja do HYPERT

Częstość progresji wynosi 1–5%/rok. Zależy od etiologii endogennej SHYPER i stężenia TSH [1] – jest częstsza przy TSH  $< 0,1$  uIU/ml [1]. Ryzyko progresji zależy od etiologii SHYPER – jest większe w przypadku wola guzowatego toksycznego/guzków autonomicznych tarczycy w porów-

naniu z chorobą Gravesa–Basedowa [28, 29]. W przebiegu SHYPER zdarza się również spontaniczna normalizacja stężenia TSH, częściej w razie umiarkowanie obniżonego stężenia TSH i choroby Gravesa–Basedowa [29].

## Wpływ na jakość życia i objawy

Wpływ SHYPER na jakość życia i objawy zależy od typu SHYPER. Egzogenna SHYPER wiązała się z częstszym występowaniem objawów, natomiast wpływ na jakość życia był niejednoznaczny [30, 31]. W endogennej SHYPER częściej obserwowano objawy HYPERT oraz obniżenie jakości życia w porównaniu do osób w eutyreozie [1, 28].

## Wpływ na rozwój otępienia i zaburzenia nastroju

Wyniki badań są rozbieżne. Część badań przemawia za większą częstością otępienia i choroby Alzheimera u osób z SHYPER, przy czym ryzyko to rosło w przypadku wysokich mian przeciwciał anty-TPO, czego nie potwierdzono w kolejnym badaniu [32–34]. SHYPER może się wiązać z większą częstością problemów z koncentracją, zaburzeń nastroju, czego nie udowodniono w kolejnych pracach [35]. Zaobserwowano większą częstość chorób afektywnych w tej grupie pacjentów, jednak trudno jednoznacznie stwierdzić, czy obniżone TSH było przyczyną czy skutkiem tych zaburzeń [36].

## SHYPER a ryzyko CVD

Ryzyko CVD zależy od typu SHYPER, stężenia TSH oraz wieku pacjenta. Egzogenna SHYPER wiązała się z częstszym występowaniem tachykardii, nadkomorowych zaburzeń rytmu serca [29]. Wykazano także związek SHYPER z migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) u osób starszych [37]. Długotrwała terapia LT4 w dawce supresyjnej może prowadzić do zwiększenia wskaźnika masy LV (ang. *left ventricle mass index* – LVMI), który w populacji ogólnej jest negatywnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności i zachorowalności z przyczyn CVD [30]. Nie wszystkie prace potwierdziły tę obserwację, ale różnice mogą wynikać z krótszego trwania terapii LT4 [38]. Wykazano także zwiększoną wartość ciśnienia tętniczego u osób z SHYPER [39]. Wydolność wysiłkowa pacjentów z SHYPER była upośledzona, a frakcja wyrzutowa w trakcie wysiłku nie rosła, a nawet malała [30]. Opisane zmiany obserwowano głównie przy nieoznaczalnym TSH ( $< 0,1$  uIU/ml), choć w mniejszym nasileniu mogą wystąpić już przy TSH  $0,1$ – $0,4$  uIU/ml [40]. Podobny wpływ na układ sercowo-naczyniowy wykazano w przypadku endogennej SHYPER – stwierdzono zwiększenie średniej częstości akcji serca, częstsze nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca, przy czym zmiany te występowały tylko przy nieoznaczalnym stężeniu TSH [29]. Dodatkowo wykazano zmniejszenie zmienności rytmu serca, zwiększenie masy i zaburzenia funkcji rozkurczowej LV [1, 29], podwyższenie IMT, zwiększenie aktywności czynnika X i stężenia fibrynogenu [41].

## Badania epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych różnią się w związku z niejednorodnością badanych populacji. SHYPER zwiększa ryzyko AF u osób  $\geq 65$ . r.ż. ze stężeniem TSH  $< 0,1$  uIU/ml, u których ryzyko względne było 2,8-krotnie większe w ciągu 2 lat obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną [37], a w ciągu 10 lat obserwacji u osób  $\geq 60$ . r.ż. z SHYPER wynosiło 3,1 oraz 1,6 – odpowiednio dla osób z TSH  $< 0,1$  i  $0,1$ – $0,4$  uIU/ml [42]. Wykazano także znaczące zwiększenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn u osób  $\geq 60$ . r.ż. z TSH  $\leq 0,5$  uIU/ml w porównaniu z kontrolą, choć obserwacji tych nie potwierdzono we wszystkich pracach [26, 29].

Wydaje się, że zarówno ryzyko AF, jak i wpływ na śmiertelność są znaczące u osób z SHYPER w wieku zaawansowanym oraz przy niższych stężeniach TSH ( $< 0,1$  uIU/ml) w porównaniu z osobami młodymi i w wieku średnim z umiarkowanie obniżonym TSH.

## Wpływ SHYPER na gęstość kości

Wpływ SHYPER na gęstość kości (ang. *bone mineral density* – BMD) zależy od jej etiologii, płci oraz wieku pacjentów. Wyniki dotyczące wpływu długotrwałej supresji TSH u osób ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ang. *differentiated thyroid carcinoma* – DTC) na BMD są niejednoznaczne – leczenie supresyjne prawdopodobnie nie wpływa w istotny sposób na BMD u kobiet przed menopauzą i mężczyzn, natomiast u kobiet po menopauzie może przyczynić się do znaczącego obniżenia BMD, zależnie od stopnia supresji TSH i podaży wapnia [1, 26, 29, 43]. Metaanalizy badań przeprowadzonych u kobiet z egzogenną SHYPER wykazały utratę BMD po menopauzie rzędu  $0,77$ – $1,39\%$ /rok [44]. Podobnie endogenna SHYPER wydaje się być związana z wpływem na BMD. Niektóre badania udowodniły brak jej wpływu na BMD u kobiet przed menopauzą, natomiast u kobiet po menopauzie BMD kręgosłupa, szyjki kości udowej i przedramienia było obniżone [26, 29, 45]. Dodatkowo wykazano podwyższenie stężenia markerów obrotu kostnego w moczu w endogennej SHYPER u kobiet [26].

## SHYPER a ryzyko złamań

W niektórych, choć nie wszystkich badaniach wykazano zwiększone ryzyko złamań w przebiegu SHYPER [1, 26, 28]. Po menopauzie nie stwierdzono różnic w częstości i typie złamań między kobietami bez patologii tarczycy i kobietami z HYPERT/DTC w wywiadzie, ale u kobiet z drugiej grupy wcześniej występowało pierwsze złamanie kości [46]. Część badaczy nie potwierdziła związku między supresją TSH a częstością złamań kości, jednak Bauer i wsp. w badaniu u kobiet  $\geq 65$ . r.ż. z endo- i egzogenną SHYPER wykazali trzykrotnie zwiększone ryzyko złamań kości biodrowej i czterokrotnie kręgosłupa przy TSH  $< 0,1$  uIU/ml [45], co znalazło potwierdzenie w kolejnej pracy [47].

## Terapia SHYPER

Badania oceniające leczenie SHYPER przemawiają za korzystnym wpływem terapii na powikłania tego zaburzenia. Pół roku po obniżeniu supresyjnej dawki LT4 u osób z DTC i egzogenną SHYPER nie stwierdzono różnic w jakości życia, natomiast wykazano zmniejszenie częstości objawów [1, 29]. Dodanie beta-blokerów (BB) do supresyjnych dawek LT4 poprawiało jakość życia, chroniło przed tachykardią, zmniejszało masę i poprawiało funkcję LV, tolerancję wysiłku [48]. Zatem BB powinny być rozważone u osób otrzymujących długoterminową supresję TSH, zwłaszcza przy wysokim ryzyku nawrotu DTC. U osób z endogenną SHYPER leki przeciwtarczycowe mogą poprawiać jakość życia, powodując znaczące obniżenie częstości rytmu serca, zmniejszenie liczby przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych, zmniejszenie LVMI [49]. Powodują także spontaniczny powrót rytmu zatokowego u osób z SHYPER i AF [49]. Leczenie jodem promieniotwórczym również zmniejszało częstość rytmu serca [1, 29]. Suplementacja wapniem, terapia estrogenowa oraz bisfosfoniany zapobiegały utracie BMD u kobiet po menopauzie z SHYPER [26]. Wyniki badań przemawiają również za korzystnym wpływem na BMD zmniejszenia supresyjnej dawki LT4 celem utrzymania optymalnego TSH [1, 26, 28]. Leczenie jodem radioaktywnym/tyreostatykiem w grupie kobiet po menopauzie powodowało stabilizację BMD kręgosłupa i szyjki kości udowej w porównaniu z grupą kobiet nieleczonych, u których BMD sukcesywnie obniżało się [50].

## Kiedy leczyć?

### 1. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy leczeni zbyt dużymi dawkami LT4

Konieczna jest korekta stosowanej do tej pory dawki celem osiągnięcia prawidłowego stężenia TSH zależnie od wieku i stanu ogólnego.

### 2. Pacjenci leczeni supresyjnymi dawkami LT4

Nie ustalono jednoznacznie optymalnego stężenia TSH, przy którym ryzyko CVD byłoby najmniejsze, jednak szereg badań przemawia za tym, że częstość działań niepożądanych zmniejsza się przy obniżeniu supresyjnej dawki LT4. Przed włączeniem LT4 w dawce supresyjnej zasadna jest identyfikacja osób z wysokim ryzykiem zaburzeń rytmu serca: z krótkim odstępem PR, długim czasem trwania załamka P i dyspersją P [1, 26, 28]. Leczenie supresyjnymi dawkami LT4 w przypadku łagodnych chorób tarczycy (wole guzowate/pojedynczy guzek tarczycy) pozostaje kontrowersyjne ze względu na efektywność, optymalne docelowe TSH, długość trwania terapii oraz potencjalne działania niepożądane. Jest ono stosowane od ponad 50 lat celem zmniejszenia wielkości guzków, zapobieżenia ich wzrostowi i pojawienia się nowych zmian. Ostatnie wytyczne nie zalecają rutynowego leczenia łagodnych guzków tarczycy LT4, choć bywa ono stosowane, szczególnie w rejonach z niedoborem jodu.

Długoterminowa supresja TSH za pomocą LT4 jest zalecana w leczeniu DTC u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu i/lub po niedoszczętnym leczeniu – wówczas docelowym stężeniem jest TSH < 0,1 uIU/ml. U pacjentów z DTC i niskim ryzykiem nawrotu (nieoznaczalne stężenie tyreoglobuliny po stymulacji, nieobecność tkanki tarczycowej w USG, po ablacyjnej terapii jodem promieniotwórczym) długoterminowe ryzyko nawrotu wynosi < 1%, zatem terapia LT4 wymaga utrzymania niepełnej supresji – TSH 0,1–0,4 uIU/ml. Wskazana jest najmniejsza dawka LT4 konieczna do utrzymania wyznaczonego TSH. U pacjentów z niepełną supresją TSH wskazana jest okresowa kontrola stężenia TSH – co 3–6 miesięcy, u osób z pełną supresją TSH – okresowa ocena stężenia fT3 [28]. W czasie długotrwałej terapii supresyjnej konieczne jest, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, stosowanie preparatów wapnia i bisfosfonianów celem uniknięcia obniżenia BMD. Podobne działanie wykazuje estrogenowa terapia zastępcza [1, 26, 28].

### 3. Pacjenci z endogenną SHYPER

Przed włączeniem leczenia konieczne jest ustalenie etiologii niskiego TSH oraz czy ma ono charakter trwały. Stężenie TSH i hormonów tarczycy powinno być ponownie ocenione po 2, 4 i 6 miesiącach u pacjentów bez objawów HYPERTYREOZYDU z obniżonym TSH. Chociaż nie wykazano, że wczesne leczenie SHYPER poprawia przeżycie, leczenie to może poprawiać jakość życia, zmniejszać ryzyko CVD, zapobiegać obniżeniu BMD i progresji do HYPERTYREOZYDU. Decyzja dotycząca włączenia i rodzaju terapii powinna zostać podjęta po uwzględnieniu: etiologii schorzenia, wieku pacjenta, chorób współistniejących, stopnia obniżenia stężenia TSH [51]. Rutynowe leczenie jest zalecane w przypadku trwale obniżonego TSH < 0,1 uIU/ml u osób:

- w wieku > 65 r.ż.,
- z CVD lub wysokim ryzykiem CVD,
- z osteopenią/osteoporozą,
- z objawami HYPERTYREOZYDU,

- u kobiet po menopauzie, u których nie stosuje się estrogenów/bisfosfonianów.

Podejście indywidualne jest zalecane u pacjentów < 65. r.ż. ze stężeniem TSH < 0,1 uIU/ml – leczenie zalecane jest w razie obecności objawów HYPERTYREOZYDU. Osoby młode, bez objawów z umiarkowanie obniżonym TSH (0,1–0,5 uIU/ml) powinny być okresowo kontrolowane bez leczenia. Pacjenci młodzi i w średnim wieku, zwłaszcza z nieoznaczalnym TSH (< 0,1 uIU/ml) i objawami HYPERTYREOZYDU, powinni być poddani szczegółowej diagnostyce pod kątem sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, a w razie ich stwierdzenia powinni być leczeni celem normalizacji TSH. Zazwyczaj wystarczające są dawki 5–15 mg metamizolu, alternatywę stanowią BB. Leczenie radykalne należy rozważyć w przypadku wola guzowatego toksycznego/pojedynczego autonomicznego guzka tarczycy. U osób z umiarkowanie obniżonym TSH (0,1–0,5 uIU/ml) leczenie należy rozważyć u osób ≥ 65. r.ż. oraz u osób z CVD i/lub objawami HYPERTYREOZYDU. Wynika to z obserwacji, że w tej grupie wiekowej ryzyko AF jest zwiększone, wzrasta również śmiertelność [1, 26–29, 51].

## SHYPER – postępowanie w ramach podstawowej opieki medycznej

W praktyce lekarza rodzinnego istnieje możliwość wstępnego rozpoznania SHYPER przez oznaczenie stężenia TSH w krwi. Należy jednak pamiętać, że izolowana ocena stężenia TSH może być niewystarczająca, a nawet zawodna biorąc pod uwagę szereg czynników mających wpływ na stężenie TSH. Wykonanie oznaczenia jest jednak szczególnie wskazane w przypadku:

- występowania objawów sugerujących tyreotoksykozę,
- przy obecności zmian morfologicznych w wykonanym wcześniej USG tarczycy,
- dodatniego wywiadu w kierunku chorób tarczycy w rodzinie,
- badania przedmiotowego i podmiotowego sugerującego możliwość dysfunkcji tarczycy.

Dalsza diagnostyka SHYPER, jej etiologii, a także prowadzenie leczenia powinny przebiegać pod kontrolą endokrynologa.

**Tabela 1. Kiedy leczyć – wytyczne American Thyroid Association oraz American Association of Clinical Endocrinologists [50]**

Czynniki ryzyka	TSH < 0,1 uIU/ml	TSH 0,1–0,5 uIU/ml
Wiek > 65. r.ż.	leczenie	rozważyć leczenie
Wiek < 65. r.ż. i choroby/stany współistniejące		
CVD	leczenie	rozważyć leczenie
Osteoporoza	leczenie	nie leczyć
Menopauza	rozważyć leczenie	rozważyć leczenie
Objawy HYPERTYREOZYDU	leczenie	rozważyć leczenie
Wiek < 65. r.ż., bez objawów	rozważyć leczenie	nie leczyć

CVD – choroby sercowo-naczyniowe.

Objawy HYPERTYREOZYDU – objawy nadczynności tarczycy.

## Piśmiennictwo

1. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
2. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. *Subclinical hypothyroidism. Version 19.3*. Dostępny: www.UptoDate.com.
3. Chmiel-Perzyńska J, Derkacz M. Niedoczynność tarczycy w praktyce lekarza rodzinnego – od objawów do rozpoznania. *Fam Med Prim Care Rev* 2009; 11: 568–571.
4. Gietka-Czernel M. *Niedoczynność tarczycy*. W: Zgliczyński W, red. *Wielka Interna. Endokrynologia*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011: 243–255.

5. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38: 583–588.
6. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006; 129: 2923–2930.
7. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1514.
8. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, et al. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of l-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J Thyroid Res* 2011, Article ID 654304, 7 pages.
9. Razvi S, Weaver JV, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1734–1740.
10. Rodondi N, den Elzen WPI, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–1374.
11. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351–355.
12. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
13. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365–3370.
14. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099–2106.
15. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 304–308.
16. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731–3737.
17. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–2599.
18. Akhouni FH, Gharbani A, Soltani A, et al. Favorable functional outcome in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* 2011; 77: 349–354.
19. Yang JK, Liu W, Shi J, et al. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Care* 2010; 33: 1018–1020.
20. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007; 24: 1336–1344.
21. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–341.
22. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348–354.
23. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166: 379–386.
24. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13: 971–977.
25. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 317–323.
26. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. *Subclinical hyperthyroidism. Version 19.3*. Dostępny: [www.UptoDate.com](http://www.UptoDate.com).
27. Ruchała M, Szczepanek E. Choroba guzkowa tarczycy. *Fam Med Prim Care Rev* 2008; 10: 1383–1392.
28. Jastrzębska H, Bednarczuk T, Kochman M. *Nadczynność tarczycy*. W: Zgliczyński W, red. *Wielka Interna. Endokrynologia*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011: 256–279.
29. Wiersinga WM. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes. *Eur J Int Med* 2011; 22: 324–329.
30. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159–164.
31. Botella-Carretero JJ, Galan JM, Caballero C, et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 601–610.
32. van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, et al. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62: 1967–1971.
33. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733–737.
34. van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F. De Jager Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 884.
35. Grabe HJ, Volzke H, Ludemann J, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 286–293.
36. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 215–223.
37. Gammage MD, Parle JV, Holder RL, et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 928–934.
38. Botella-Carretero JJ, Gomez-Bueno M, Barrios V, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 345–356.
39. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 486–491.
40. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, et al. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of b-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 655–661.
41. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 323–329.
42. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–1252.
43. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 583–591.



44. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278–4289.
45. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561–568.
46. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 17–23.
47. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186–193.
48. Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating-hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of  $\beta$  blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2222–2226.
49. Sgarbi JA, Villaca F, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672–1677.
50. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 421–424.
51. Balm RS, Burch HB, Cooper DS, et al. ATA/AACE Guidelines. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Justyna Kuliczowska-Płaksej

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM

Wybrzeże Pasteura 4

50-365 Wrocław

Tel. 71 784-25-47, 509 30-18-76

E-mail: kuliczka@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.11.2012 r.

Po recenzji: 8.01.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Kidneys function in glucose homeostasis regulation and its therapeutic implications

## Funkcja nerek w regulacji homeostazy glukozy i jej terapeutyczne implikacje

EWA OTTO-BUCZKOWSKA<sup>1, D-F</sup>, KRZYSZTOF TUCHOLSKI<sup>1, D-F</sup>

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach

A – Study Design, B – Data Collection, C – Statistical Analysis, D – Data Interpretation, E – Manuscript Preparation, F – Literature Search, G – Funds Collection

**Summary** In the postabsorptive state, glucose must be continuously delivered into the circulation in order to meet energy requirements of tissues such as brain cells, which use glucose as their main fuel. Only liver and kidney are able to release glucose into the circulation. Release of glucose into the circulation occurs via two processes: gluconeogenesis, the *de novo* synthesis of glucose from non-glucose precursors; and glycogenolysis, the breakdown of glycogen. The kidneys play a major role in the regulation of glucose in humans, reabsorbing 99% of the plasma glucose that filters through the renal glomeruli tubules. The glucose reabsorption system in the kidney is mediated by sodium-dependent glucose cotransporters (SGLTs). This reabsorption is effected by two sodium-dependent glucose cotransporter proteins. Cotransporter SGLT2, situated in the S1 segment, and SGLT1, situated in the S3 segment. Expression and activity of SGLT2 are increased in diabetes. A higher than normal amount of glucose is reabsorbed, thereby contributing to maintaining hyperglycemia. Chronically elevated plasma glucose levels exacerbate insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction, contributing to the abnormal glucose homeostasis. Blocking sodium-glucose cotransporters (SGLTs) to decrease the reabsorption of glucose, and thus increase renal glucose excretion. This represents a novel therapeutic approach to diabetes that is independent of insulin secretion or action. Initial clinical data are promising and suggest that SGLT2 inhibitors may be a new therapeutic option for treating type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** gluconeogenesis, glycogenolysis, glucose reabsorption, sodium-dependent glucose cotransporters (SGLTs), SGLT2 cotransporter inhibitors.

**Streszczenie** W okresie poposiłkowym krążenie wymaga stałego dopływu glukozy, będącej zasadniczym źródłem energii dla tkanek, takich jak komórki mózgowe. Tylko wątroba i nerki mogą dostarczać glukozę do krążenia, wytworzoną w dwóch procesach: glukoneogenezy, czyli syntezy glukozy *de novo* z nieglukozowych substratów, oraz glikogenolizy, czyli rozkładu zmagazynowanego glikogenu. Nerki odgrywają główną rolę w regulacji glukozy u ludzi – reabsorbują 99% przefiltrowanej glukozy w kanalikach nerkowych. Proces ten mediowany jest przez dwa sodozależne kotransportery glukozy (SGLTs): kotransporter SGLT2 usytuowany jest w segmencie S1, kotransporter SGLT1 – w segmencie S3. Ekspresja i aktywność SGLT2 są zwiększone w przebiegu cukrzycy, co prowadzi do zwiększonej reabsorpcji glukozy i tym samym – do wzrostu hiperglikemii. Przewlekłe podwyższone stężenie glukozy w osoczu może nasilać insulinooporność i  $\beta$ -dysfunkcją komórek, przyczyniając się do zaburzenia homeostazy glukozy. Blokowanie SGLTs obniża reabsorpcję glukozy i zwiększa wydalanie glukozy przez nerki. To reprezentuje nowe terapeutyczne podejście do cukrzycy, które jest niezależne od jej wydzielania lub działania. Wstępne dane kliniczne są obiecujące i sugerują, że inhibitory SGLT2 mogą być nową opcją terapeutyczną w leczeniu cukrzycy typu 2.

**Słowa kluczowe:** glukoneogeneza, glikogenoliza, reabsorpcja glukozy, sodozależne kotransportery (SGLTs), inhibitory kotransportera SGLT2.

## Background

Glucose homeostasis depends on glucose inflow to blood and tissue utilisation. Plasma glucose concentrations are normally maintained within a narrow range. Such tight regulation is critical for organs such as the brain, which utilizes glucose almost exclusively as its energy source. Glucose present in circulation comes from two main sources [1–4].

One is alimentary tract, where glucose is obtained from food, and subsequently is partially metabolised in glycolysis to cover current body requirements, and partially stored as glycogen in liver and skeletal muscles. The other source is glucose produced in glycogenolysis meaning glycogen break down, and produced *de novo* in gluconeogenesis.

Key enzymes in glycolysis process are hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase located in renal medulla cells. Enzymes located mostly in renal cortex, like pyruvate carboxylase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, fructose-1,6-bisphosphatase and glucose-6-phosphatase, are engaged in gluconeogenesis process. Gluconeogenesis enables transformation of some non-sugar compounds, such as amino acids or glycerol, into glucose.

Only two organs have adequate enzymatic activity to lead glucose synthesis in gluconeogenesis process [5].

Since renal glucose release is almost exclusively due to gluconeogenesis, it seems that the kidney is as important gluconeogenic organ as the liver. The most important renal gluconeogenic precursors appear to be lactate, glutamine and glycerol.

The process undergoes multiple regulations – hormone, neural and metabolic control.

Main substrates for glucose synthesis in liver are alanine and lactate. Transformation is performed in lactic acid cycle (Cori cycle) and in glucose-alanine cycle.

Main substrate for glucose synthesis in kidneys is lactate glutamine and glycerol, and the process is performed in glucose-glutamine cycle [6]. Gluconeogenesis depends on current blood glucose concentration, substrate inflow and hormone control [7].

## Kidneys function in glucose homeostasis

Research on kidneys function in glucose homeostasis maintain has long-term history. First studies were published in 1938–1941 [8].

Kidneys have an important influence on maintaining body metabolic glucose homeostasis both in physiologic, and pathologic conditions [2, 9, 10].

Kidneys not only take part in glycolysis and gluconeogenesis, but also perform essential functions of glucose filtration in glomeruli, and reabsorption in tubules.

In these processes two types of transporters are involved. GLUTs (*glucose transporters*), which are glucose specific protein carriers, and SGLTs (*sodium-dependent glucose cotransporters*), which require sodium ions for work [11–13].

First reports concerning sodium-dependent glucose cotransporters are dated 60s of previous century. In following years knowledge on SGLTs role expanded [13].

## Gluconeogenesis

Insulin is a hormone inhibiting gluconeogenesis process. Other hormones action on kidney gluconeogenesis was investigated mostly in animals, and is less recognized in human.

Most important substrates for human gluconeogenesis are lactate, glutamine, alanine and glycerol, of which, as fore mentioned, glutamine is the main substrate for kidney gluconeogenesis. Significant kidneys role in glucose homeostasis maintaining is pointed by the fact that about 25% of total body glucose production is renal synthesis, and kidneys use up to 20% of total body glucose utilisation. During starvation, gluconeogenesis is responsible for production of about 55% of total body glucose pool, of which about half is synthesized in kidneys. During hypoglycemia kidney gluconeogenesis rate is increased, which lessens glucose concentration drop. This fact leads to a conclusion that kidneys play an important role in counterregulation process during hypoglycemia [5].

## Glucose filtration and reabsorption

Glucose particles are moved from intracellular space to bloodstream by SGLT2 glucose transporter located in basal region of cells of renal tubules. About 90% of glucose filtered in glomeruli is later absorbed in tubules [14]. Glomeruli glucose filtration and tubular glucose reabsorption are mediated by sodium-dependent glucose cotransporters (SGLTs) [5, 10–12, 15–20]. Two main sodium-dependent glucose cotransporters are distinguished. SGLT2 cotransporter is a protein composed of 672 amino acids, located in S1 segment of proximal renal tubule, and is responsible for reabsorption of 90% of filtered glucose. SGLT2 plays a major role in renal glucose reabsorption. SGLT1 cotransporter, located in small intestine and most distant S3 segment of proximal renal tubule, is responsible for reabsorption of 10% of filtered glucose [8]. Probably there exists the third cotransporter SGLT3 involved in glucose reabsorption, but up to now its function was assessed in experimental studies. Tubular glucose reabsorption rate depends on numerous factors. In physiologic conditions all glucose is absorbed in proximal tubules. Even though the most common glycosuria cause is excessive blood glucose concentration, glucose presence in urine may be observed in normoglycemia during conditions, when proximal tubules function is deprived. In these cases processes described before may be disturbed, which leads to renal glycosuria. Genetic defects of SGLT cotransporters may be responsible for signs in familial renal glycosuria (FR) [21–24]. Conditions caused by genes mutations require further studies [24].

## Diabetes influence on kidney glucose metabolism

As mentioned before, kidneys participate in glucose homeostasis maintaining by taking part in gluconeogenesis,

glucose filtration, reabsorption and utilization [9]. Every of these processes may be disturbed in diabetes.

## Perspectives of sodium-dependent cotransporters modulation use in diabetes therapy

Role of SGLT2 genetic variation in the regulation of glucose homeostasis and promote pharmacogenomic studies to clarify the efficacy of antidiabetic treatment by SGLT2 inhibitors. Expression and activity of SGLT2 are increased in type 2 diabetes. A higher than normal amount of glucose is reabsorbed, thereby contributing to maintaining hyperglycemia. Chronically elevated plasma glucose levels exacerbate insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction, contributing to the abnormal glucose homeostasis. Recovery of glucose from the glomerular filtrate is executed principally by the type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2). Inhibition of SGLT2 promotes glucose excretion and normalizes glycemia in animal models. First reports of specifically designed SGLT2 inhibitors began to appear in the second half of the 1990s. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are the first agents to exploit excreting glucose as a target of therapy. Most of studies concern attempts of SGLT2 function inhibition, which may lead to glycosuria increase, and subsequent drop of blood glucose concentration, which gives hope of better metabolic control of diabetes [14, 15, 18–20, 25–36].

According to latest results, SGLT2 inhibitors allow safe reduction of glucose reabsorption rate leading to decreased excursions, with no risk of hypoglycemia, loss of body mass, and blood pressure, by mild osmotic diuresis [30]. The potency and positioning of SGLT2 inhibitors as an antidiabetic drug are dependent on their characteristic profile, which induces selectivity, efficacy, pharmacokinetics, and safety. Hence, these agents should be considered as alternatives to the second-line diabetes therapies in patients with inadequately controlled glycemia treated with monotherapy.

Blocking sodium-glucose cotransporters (SGLTs) to decrease the reabsorption of glucose – and thus increase renal glucose excretion – represents a novel therapeutic approach to diabetes that is independent of insulin secretion or action [37].

Initial clinical data are promising and suggest that SGLT2 inhibitors may be a new therapeutic option for treating type 2 diabetes mellitus [26].

Human studies have confirmed the efficacy of SGLT2 inhibitors in improving glucose control and reducing the A1c. Because the mechanism of SGLT2 inhibition is independent of circulating insulin levels or insulin sensitivity, these agents can be combined with all other antidiabetic classes, including exogenous insulin. Although the long-term efficacy and safety of SGLT2 inhibitors remain under study, the class represents a novel therapeutic approach with potential for the treatment of both type 2 and 1 diabetes [38].

However, still there are many doubts, requiring explanation in experimental studies [18, 39–43].

Most of studies on therapeutic use of SGLT inhibitors were carried on type 2 diabetes patients groups.

Selective inhibitors of SGLT2 reduce glucose reabsorption, causing excess glucose to be eliminated in the urine; this decreases plasma glucose. In T2DM, the glycosuria produced by SGLT2 inhibitors is associated with weight loss, and mild osmotic diuresis might assist a reduction in blood pressure. The mechanism is independent of insulin and carries a low risk of hypoglycaemia [39].

Because the action of SGLT2 inhibitors is independent of insulin, they to be potential also to be combined with exogenous insulin as adjunctive therapy for type 1 diabetes. Further investigations on possibilities of such therapy use in both type 1 diabetes, and metabolic syndrome patients are still necessary [18].

## References

1. Ficek R, Chudek J, Więcek A. *Blokowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w cewkach nerkowych jako nowa potencjalna metoda leczenia cukrzycy*. W: Otto Buczowska E, red. *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Wrocław: Cornetis; 2009: 244–250.
2. Otto Buczowska E. The role of the human kidney for glucose homeostasis. *Wiad Lek* 2004; 57: 158–160.
3. Otto Buczowska E. *Mechanizmy kontroli metabolicznej homeostazy organizmu*. W: Otto Buczowska E, red. *Cukrzyca – patogeneza, diagnostyka, leczenie*. Warszawa: Borgis; 2005: 9–82.
4. Otto Buczowska E. *Homeostaza glukozy*. W: Otto Buczowska E, red. *Pediatrics – co nowego?* Wrocław: Cornetis; 2011: 332–345.
5. Pérez López G, González Albarrán O, Cano Megías M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010; 30: 618–625.
6. Mitrakou A. Kidney: its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. *Diabet Res Clin Pract* 2011; 93(Suppl. 1): S66–S72.
7. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011; (Suppl. 120): S1–S6.
8. Braga VA. Teaching the renal tubular reabsorption of glucose using two classic papers by Shannon et al. *Adv Physiol Educ* 2011; 35: 114–116.
9. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diab Med* 2010; 27: 136–142.
10. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 875–883.
11. Hummel CS, Lu C, Loo DD, et al. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300: C14–C21.
12. List JF, Whaley JM. T-glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int* 2011; (Suppl. 120): S20–S27.
13. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733–794.
14. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75: 1272–1277.
15. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 671–681.
16. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diab Obes Metab* 2012; 14: 5–14.
17. Hardman TC, Rutherford P, Dubrey SW, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: from apple tree to 'Sweet Pee'. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3830–3838.
18. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabet Obes Metab* 2009; 11: 79–88.
19. Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1279–1284.
20. Nomura S. Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem* 2010; 10: 411–418.
21. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int* 2011; (Suppl. 120): S7–S13.
22. Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1119–1126.
23. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133–141.
24. Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 104–112.
25. Aires I, Calado J. BI-10773, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for the potential oral treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1182–1190.
26. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38–45.
27. Böldys A, Okopień B. Inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporters – a new strategy for diabetes treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 778–784.
28. Calado J. Dapagliflozin, an oral sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2009; 12: 785–798.
29. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 551–559.
30. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 268–276.
31. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 513–519.
32. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2008; 51: 1145–1149.
33. Pfister M, Whaley JM, Zhang L, et al. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 621–625.
34. Vaidya HB, Goyal RK. Exploring newer target sodium glucose transporter 2 for the treatment of diabetes mellitus. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 905–913.
35. Washburn WN. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. *J Med Chem* 2009; 52: 1785–1794.
36. White JR Jr. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clin Diab* 2010; 28: 5–10.
37. Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy – dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med* 2011; 11: 255–263.
38. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diab Obes Metab* 2012; 14: 5–14.
39. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63–71.
40. Hardman TC, Dubrey SW. Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes. *Diab Ther* 2011; 2: 133–145.

41. Isaji M. Sergliflozin etabonate, a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker fatty rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 609: 148–154.
42. Ly JP, Onay T, Sison K, et al. The Sweet Pee model for SglT2 mutation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 113–123.
43. Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, et al. Long-term treatment with the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki Rats. *Life Sci* 2005; 76: 2655–2668.

Address for correspondence:

Prof. dr hab. med. Ewa Otto Buczowska  
ul. Jasnogórska 26/41  
44-100 Gliwice  
Tel.: 605 36-25-88  
E-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Received: 27.07.2012

Revised: 20.11.2012

Accepted: 10.01.2013

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

PL ISSN 1734-3402

## Zastosowanie izotopowych testów oddechowych w diagnostyce przewodu pokarmowego

## Application of breath testing in diagnostics of gastrointestinal tract

SZYMON WIECZOREK<sup>A-F</sup>, RADOSŁAW KEMPIŃSKI<sup>A-F</sup>, ELŻBIETA PONIEWIERKA<sup>A-F</sup>

Zakład Dietetyki Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zastosowanie badań oddechowych z izotopem węgla  $^{13}\text{C}$  w diagnostyce chorób przewodu pokarmowego odgrywa coraz ważniejszą rolę kliniczną. Do najważniejszych i najbardziej uznanych testów oddechowych należy badanie z  $^{13}\text{C}$ -mocznikiem na obecność *Helicobacter pylori*. Rośnie również rola badań oceniających czynność wątroby i trzustki, przydatnych w ocenie resztkowej funkcji narządów, zastępując na tym polu metody inwazyjne. Ponadto testy oddechowe z  $^{13}\text{C}$  znalazły zastosowanie w wykrywaniu zespołu wzrostu bakteryjnego, niedoborów enzymatycznych (np. laktozy) oraz w ocenie opróżniania żołądkowego czy czasu pasażu ustno-kątniczego. Nieinwazyjność testów oddechowych powoduje, iż stają się one atrakcyjną alternatywą diagnostyczną: łatwą do przeprowadzenia i z łatwością aprobowaną przez pacjentów. Ich stosowanie w codziennej praktyce klinicznej nie jest jednak tak powszechne, jakby mogła na to wskazywać ich praktyczna przydatność. Jednym z ograniczeń są wysokie koszty substratów, a także konieczność zakupu spektrometru lub uzyskania dostępu do niego. Niniejsza praca ma na celu przegląd dostępnych testów oddechowych z oceną ich przydatności klinicznej dziś i w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** testy oddechowe, przewód pokarmowy, metody diagnostyczne.

**Summary**  $^{13}\text{C}$ -breath testing plays an increasing role in diagnostics of gastrointestinal tract. The most commonly used and recognized test is  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the *H. pylori* infection. The increasing role of tests evaluating hepatic and pancreatic function gives possibility to replace invasive diagnostic methods. Other breath tests are used in diagnostics of bacterial overgrowth syndrome, enzymatic deficiencies e.g. lactase deficiency, stomach emptying and oro-coecal transit time. Non-invasiveness of breath tests allow them to become an attractive diagnostic alternative, easy to perform and with a high patient acceptance. However, the application of  $^{13}\text{C}$ -breath tests in everyday clinical practice remains low considering their advantages. Factors that limit use of  $^{13}\text{C}$ -breath tests are poor access to spectrometers and usually high price of substrates needed. The aim of this article is to review the available breath tests and evaluate their future applications.

**Key words:** breath tests, gastrointestinal tract, diagnosis.

## Zasady działania testów oddechowych

U podstaw testów oddechowych leży wykorzystanie znaczonego izotopem węgla  $^{13}\text{C}$  substratów enzymów kluczowych dla badanych szlaków metabolicznych. Podczas reakcji substratu z enzymem powstaje znaczone węglem  $^{13}\text{C}$  dwutlenek węgla, który może zostać oznaczony w wydychanym powietrzu. Poziom  $^{13}\text{C}\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu jest obliczany jako przyrost udziału tego izotopu węgla w całkowitej puli wydychanego  $\text{CO}_2$ . Na szybkość pojawienia się znaczonego  $\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu, poza wydolnością badanego szlaku metabolicznego, ma wpływ wchłanianie substratu z przewodu pokarmowego oraz jego transport do narządu docelowego. Nie bez znaczenia pozostają również czynniki powodujące wzrost całkowitej ilości powstającego w organizmie  $\text{CO}_2$ . Są to: aktywność fizyczna, spożyty posiłek lub napój gazowany, choroby układu oddechowego, gorączka, choroby tarczycy. Próbkę wydychanego powietrza są więc pobierane w ściśle określonych odstępach czasu i warunkach. W pierwszej kolejności, jeszcze przed doustnym podaniem znacznika, pobierana jest próbka zerowa. Do niej odnoszone są następne wyniki przedstawione w czasie, a pole powierzchni pod tak utworzonym wykresem ilustruje całkowitą ilość usuniętego w powietrzu wydechowym znacznika. Ponieważ część przyjętego  $^{13}\text{C}$  nie jest usuwana z organizmu, lecz zostaje wykorzystana do innych procesów metabolicznych i wbudowana w tkanki, testy oddechowe należy uważać za metodę półilościową.

Analiza próbek wydychanego powietrza opiera się na spektrometrii masowej wysokiej rozdzielczości, która jest w stanie wykryć różnicę masy (o jeden neutron) między cząsteczkami izotopu  $^{13}\text{C}$  a  $^{12}\text{C}$ . Obecnie dostępne spektrometry są łatwe w obsłudze i szybkie (analiza jednej próbki powietrza trwa około 60–120 sekund). Wyposażone w odpowiednie oprogramowanie mogą być stosowane już po krótkim przeszkoleniu.

Diagnostyka zakażenia *Helicobacter pylori*

Wykrywanie obecności *Helicobacter pylori* w żołądku za pomocą  $^{13}\text{C}$ -mocznika jest najczęściej stosowanym testem oddechowym. Zasada badania opiera się na wykrywaniu produkowanej przez *H. pylori* ureazy. W wyniku jej działania w żołądku z podanego mocznika tworzy się amoniak i znaczone  $^{13}\text{C}$  dwutlenek węgla. Test jest stosunkowo krótki i wymaga zbadania jedynie 2 próbek wydychanego powietrza: zerowej (przed podaniem substratu) oraz po 30 minutach od jego wypicia.  $^{13}\text{C}$ -mocznik rozpuszczany jest w wodzie lub soku owocowym (pomarańczowym lub jabłkowym) o temperaturze pokojowej. Ta metoda wykrywania zakażenia *H. pylori* cechuje się dużą czułością (90–96%) i swoistością (88–98%). Jej nieinwazyjność oraz dość krótki czas wykonania powodują, że cieszy się dużą akceptacją ze strony pacjentów, zwłaszcza w porównaniu z pobraniem wycinka z żołądka w czasie badania endoskopowego. Test oddechowy znajduje największe zastosowanie w wykrywa-

niu zakażenia *H. pylori* u osób młodych (poniżej 45. r.ż. wg konsensusu z Maastricht), pacjentów pediatrycznych oraz w kontroli skuteczności eradykacji. W związku z rozszerzeniem się wskazań do leczenia eradykacyjnego (na życzenie, niektóre choroby hematologiczne) [1] można się spodziewać, że jego znaczenie będzie jeszcze rosło.

Podobnie jak w przypadku innych metod diagnostyki zakażenia *H. pylori*, czynnikiem mogąącym wpływać na rezultat badania i powodującym wyniki fałszywie ujemne jest przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej, H<sub>2</sub>-blokerów oraz antybiotyków. Dlatego w okresie badania oraz w czasie je poprzedzającym (2 tygodnie dla inhibitorów pompy protonowej, tydzień dla H<sub>2</sub>-blokerów oraz 4 tygodnie dla antybiotyków) nie należy tych leków stosować [2].

Izotopowy test oddechowy z <sup>13</sup>C-mocznikiem może być istotnym narzędziem w praktyce lekarza rodzinnego, który często diagnozuje infekcję *H. pylori*, ustala wskazania do eradykacji i ocenia jej skuteczność. Powszechnie stosowane oznaczanie przeciwciał przeciw *H. pylori* jest metodą mało swoistą, co może być spowodowane częstym stosowaniem antybiotyków oraz łatwym dostępem do inhibitorów pompy protonowej. Utrzymywanie się przeciwciał przeciw *H. pylori* już po planowanej bądź przypadkowej eradykacji stanowi o niskiej wartości diagnostycznej oraz całkowitej nieprzydatności tego badania w ocenie skuteczności leczenia. Wykonywanie natomiast szybkiego testu urazowego wymaga gastrokopii, która jest często badaniem niepotrzebnym, przede wszystkim w ocenie skuteczności eradykacji. Z tego punktu widzenia test oddechowy, jeśli jest dostępny, może stanowić atrakcyjną alternatywę. Tym bardziej, że cena tego badania, w porównaniu do innych testów izotopowych, wydaje się być akceptowalna dla pacjenta.

## Ocena wydolności wątroby

Ocena wydolności wątroby zwykle dokonywana jest na podstawie objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych. Stosowana często do tego celu u chorych z marskością wątroby skala Childa–Pugha uwzględnia obecność i zaawansowanie wodobrzusza oraz encefalopatii, a także stężenie albumin, bilirubiny i stopień wydłużenia czasu protrobinowego. Do ustalania funkcji wątroby w mniej zaawansowanych stanach konieczna jest jednak ocena stopnia zwłóknienia narządu, przeprowadzona na podstawie badania histopatologicznego wycinka. Biopsja wątroby jest procedurą inwazyjną, o rzadkich, ale czasem poważnych powikłaniach, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej. Należą do nich przede wszystkim odma opłucnowa, uszkodzenie dróg żółciowych z żółciowym zapaleniem otrzewnej oraz krwawienie. Ryzyko zgonu jako powikłania biopsji wynosi 9/100 000 [3]. Testy oddechowe mogą stanowić bezpieczną alternatywę ilościowej oceny wydolności wątroby. Poza nieinwazyjnością, ich zaletą w stosunku do biopsji wątroby jest ocena wydolności całego narządu, co w przypadku badania histologicznego może być zafałszowane z powodu nierównomiernego włóknienia (oceniający biopsję dotyczy jednego miejsca). Eliminowana jest także subiektywna ocena biopsji przez histopatologa określającego stopień włóknienia.

Dla potrzeb testów oddechowych, oceniających funkcję wątroby, proponowano różne substraty. Do najlepiej poznanych dzisiaj i najczęściej stosowanych należy test z <sup>13</sup>C-aminopiryną [4], a coraz większe znaczenie ma <sup>13</sup>C-metacetyna [5]. Rosnąca rola metacetyny wynika z jej nietoksyczności w stosowanych dawkach, szybszego metabolizmu oraz braku wpływu przyjmowanych leków (glikokortykosteroidy, barbiturany, spironolakton, cymetydyna, allopurinol, cytotatki wpływają na prędkość przemiany aminopiryny) i palenia tytoniu na wynik badania. Wadą może być natomiast zależność wyniku od wielkości przepływu krwi przez wątrobę (zwłaszcza u chorych z dużym

nadciśnieniem wrotnym prowadzącym do wytworzenia się krążenia obocznego), czego nie obserwuje się w przypadku testu z użyciem aminopiryny. Jako substraty służyć mogą również fenacetyna [6], kofeina [7], diazepam [8], erytromycyna [9], galaktoza [10], fenyloalanina [11], kwas alfa-ketoizokapronowy [12] oraz metionina [13]. Ocena czynności wątroby odbywa się przez pomiar wydolności układów enzymatycznych mikrosomalnych, cytoplazmatycznych i mitochondrialnych wątroby, które w serii kolejnych przemian są źródłem <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Trzeba zatem pamiętać, że potencjalne defekty pojedynczych enzymów mogą znacznie zaburzać wyniki testów, mylnie sugerując upośledzenie funkcji mięszu wątroby. Zakres badanych układów enzymatycznych przez poszczególne substraty przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Zakres badanych układów enzymatycznych

Substrat	Zakres diagnostyczny
Aminopiryna	CYP1A2, 2C9, 3A4
Metacetyna	CYP1A2
Fenacetyna	CYP1A2
Diazepam	CYP2C19 (CYP3A)
Erytromycyna	CYP3A (CYP3A4, A5, A7)
Kofeina	CYP1A2 (CYP2E1, 3A3, 2B6)
Fenyloalanina	hydroksylaza
Kwas alfa-ketoizokapronowy	kompleks dehydrogenazy α-ketokapronowej
Galaktoza	galaktokinaza cytozolowa
Metionina	enzymy cyklu Krebsa

Testy oddechowe opisywane były jako użyteczne w ustalaniu rokowania i przewidywaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z różnymi chorobami wątroby, np. przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonym interferonem [14, 15], u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby po paracetamolu [16], w monitorowaniu podjęcia funkcji przez wątrobę po przeszczepie i jego odrzutu [17], a także po ostrym uszkodzeniu narządu [18]. Sugeruje się również ich użyteczność przy ustalaniu terminu przeszczepienia wątroby czy też w ocenie funkcji narządu przed planowaną resekcją oraz jako alternatywę dla biopsji wątroby w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD) [19].

## Ocena funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki

Testy oceniające funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki można podzielić na bezpośrednie i pośrednie. W testach bezpośrednich oznacza się zawartość enzymów trzustkowych w soku trzustkowym, krwi bądź stolcu. Pozyskanie soku trzustkowego jest metodą inwazyjną i wymaga kaniulacji dwunastnicy oraz pobudzenia hormonalnego trzustki do wydzielania (test sekretynowo-pankreozyminowy). Według niektórych autorów test ten daje wiarygodne wyniki, jeśli uszkodzone jest 30–50% gruczołów trzustkowych i znajduje zastosowanie szczególnie u tych chorych, u których zmiany makroskopowe, stwierdzane w badaniach obrazowych, są słabo nasilone. Test ma wiele ograniczeń: jest inwazyjny i uciążliwy dla pacjenta, zakresy normy prawidłowych oznaczeń powinny być wypracowane dla każdego ośrodka indywidualnie, test jest dostępny jedynie w dużych ośrodkach klinicznych, daje wyniki fałszywie dodatnie u chorych: z cukrzycą, po zabiegu Billroth II, w chorobie trzewnej i marskości wątroby [20]. Do bezpośrednich testów nieinwazyjnych należy oznaczenie trypsynogenu w surowicy oraz chymotrypsyny i elastazy I w stolcu. Ozna-

czenie tego ostatniego enzymu wydaje się mieć największą przydatność kliniczną.

W testach pośrednich oznaczane są stężenia produktów powstających w wyniku działania enzymów trzustkowych. Oznacza się zawartość tłuszczu w stolcu (efekt niedoboru lipazy), fluoresceinę w moczu w teście z laurylanem fluoresceiny oraz dwutlenek węgla w teście oddechowym, w którym substratem są znaczone węglem  $^{13}\text{C}$  trójglicerydy, estry cholesterolu, białka lub węglowodany. Najczęściej stosowane dla oceny trzustki trójglicerydy (trójglicerydy mieszane [21], tripalmitynian [22], trójoktanian [23], trioleinian [24]) służą jako substraty dla lipazy trzustkowej. Po jej zadziałaniu wolne kwasy tłuszczowe z grupą  $^{13}\text{C}$  karboksylową lub monoglicerydy są wchłaniane ze światła jelita i następnie ulegają przemianom oksydacyjnym do  $^{13}\text{CO}_2$ . Wzrost udziału  $^{13}\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu odzwierciedla zatem aktywność lipazy w jelicie. Enzymami, których aktywność jest oceniana przy udziale  $^{13}\text{C}$ -estrów cholesterolu,  $^{13}\text{C}$ -białka (na bazie białka kurzego) czy  $^{13}\text{C}$ -skrobii są odpowiednio: esteraza cholesterolowa [25], trypsyna [26] oraz amylaza trzustkowa [27].

Test oddechowy wykazuje wysoką czułość (100%) oraz swoistość (85%) w wykrywaniu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w zaawansowanym przewlekłym zapaleniu, ale jedynie 46% czułości i 69% swoistości u chorych z zapaleniem o umiarkowanym nasileniu [28].

Test oddechowy znalazł zastosowanie szczególnie w pediatrii (mukowiscydoza), zarówno w diagnostyce niewydolności trzustki, jak i ocenie skuteczności leczenia substytucyjnego. Głównymi ograniczeniami tej metody są wysokie koszty substratów oraz dość długi czas badania przekraczający 6 godzin.

## Zespół rozrostu bakteryjnego

Nadmierna kolonizacja bakteryjna jelita cienkiego przez bakterie fizjologicznie znajdujące się w okrężnicy może prowadzić do zaburzeń trawienia i wchłaniania. W diagnostyce tej formy zespołu złego wchłaniania, oprócz posiewu treści jelitowej i testu wodorowego z glukozą, znajdują zastosowanie testy oddechowe z izotopem węgla  $^{13}\text{C}$  lub  $^{14}\text{C}$  [29]. Testy te wykorzystują zdolność bakterii jelitowych do dekonjugacji kwasów żółciowych, dlatego jako substrat używany jest najczęściej  $^{13}\text{C}$ -kwas glikocholowy [30]. Uwalniana z niego pod wpływem enzymów bakteryjnych glicyna jest następnie absorbowana i utleniana do  $^{13}\text{CO}_2$ . Ponieważ nie wszystkie bakterie mają zdolność do dekonjugacji kwasów żółciowych, czułość badania jest stosunkowo niska. Innym czynnikiem ograniczającym zastosowanie tej metody jest wysoka cena substratu, zwłaszcza w porównaniu z wodorowym testem z glukozą. Ponieważ jednak w wodorowym teście z glukozą wykorzystuje się zdolności metaboliczne bakterii beztlenowych, a w teście z kwasem glikocholowym ich właściwości dekonjugujące, wydaje się, iż te dwie metody mogą się wzajemnie uzupełniać. Alternatywnym do kwasu glikocholowego substratem może być  $^{13}\text{C}$  lub  $^{14}\text{C}$ -ksyloza [31, 32].

U osób bez zespołu rozrostu bakteryjnego znaczony izotopem węgla kwas glikocholowy może służyć do oceny krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych. Wartość diagnostyczna tego badania rośnie przy jednoczesnym oznaczeniu  $^{13}\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu i  $^{13}\text{C}$  w kale [30, 33].

## Pomiar opróżniania żołądkowego

Głównymi wskazaniami do przeprowadzania pomiaru opróżniania żołądkowego są dyspepsja czynnościowa oraz podejrzenia gastroparezy w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Mimo że najbardziej rozpowszechnioną metodą oceniającą opróżnianie żołądkowe jest scyntygrafia z uży-

ciem znaczonych izotopami posiłków, w wielu sytuacjach klinicznych atrakcyjną dla niej alternatywą mogą być testy oddechowe. Dzieje się tak zwłaszcza wtedy, kiedy badania scyntygraficzne są w danym ośrodku niedostępne, pacjent nie powinien być poddawany promieniowaniu oraz gdy potrzebne jest wykonanie badania przy łóżku chorego.

W badaniu tym jako substratu używa się przede wszystkim  $^{13}\text{C}$ -kwasu oktanowego [34], który zostaje wymieszany z żółtkiem jaja i po poddaniu obróbce termicznej otrzymuje konsystencję stałą. Po przejściu do dwunastnicy cząsteczki kwasu tłuszczowego są wchłaniane i utleniane do  $^{13}\text{CO}_2$ . Pomiar  $^{13}\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu powinien trwać powyżej 4 godzin. Poza substratem o konsystencji stałej stosuje się również płynne posiłki testowe. Do posiłków testowych płynnych lub półpłynnych jako substratu używa się  $^{13}\text{C}$ -glicyny [35] i  $^{13}\text{C}$ -kwasu octowego [36]. W większości wskazań badanie fazy stałej jest czulsze niż badanie fazy płynnej. W przeciwieństwie do badań scyntygraficznych, gdzie wykorzystuje się  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dla fazy płynnej i  $^{111}\text{In}$  dla fazy stałej, testy oddechowe nie pozwalają na jednoczesne stosowanie posiłku testowego płynnego i stałego. Jedynym sposobem na rozróżnienie między  $\text{CO}_2$  powstającym w teście oddechowym z różnych substratów jest oznaczenie jednego z nich izotopem  $^{14}\text{C}$  [35, 37]. Ten ostatni, z powodu swojej radioaktywności, jest jednak obecnie rzadko wykorzystywany.

## Pomiar czasu pasażu ustno-kątniczego

Wykorzystanie testów oddechowych do pomiaru czasu pasażu jelitowego nie jest metodą rutynową. Zwykle do tego celu stosuje się metodę radiologiczną z podawanym doustnie kontrastem barowym lub nieprzepuszczającymi promieniami rentgenowskimi znacznikami. Wadą metody radiologicznej, podobnie jak scyntygrafii z wykorzystaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  lub  $^{111}\text{In}$ , jest jednak narażenie chorego na promieniowanie jonizujące. Alternatywnie może być stosowany test oddechowy z użyciem  $^{13}\text{C}$ -ureidu laktulozy [38] lub wodorowy test oddechowy z laktulozą. Ten ostatni jednak cechuje się mniejszą czułością i swoistością, głównie z uwagi na zależny od dawki wpływ laktulozy na tempo pasażu oraz istnienie w populacji grupy osób, u których doustne obciążenie laktulożą nie prowadzi do wytwarzania wodoru.  $^{13}\text{C}$ -ureid laktulozy nie podlega żadnym reakcjom metabolicznym przed dotarciem do kątnicy. Dopiero tam pod wpływem bakterii jelitowych ulega rozpadowi z wytworzeniem  $^{13}\text{CO}_2$ , który może być potem zmierzony w wydychanym powietrzu.

Największymi ograniczeniami tej metody są długi czas badania, zwłaszcza przy powolnym pasażu jelitowym, oraz niemożność jego stosowania w biegunce z szybkim pasażem. Innym czynnikiem ograniczającym możliwość stosowania testu z  $^{13}\text{C}$ -ureidem laktulozy jest jego wysoki koszt, szczególnie w porównaniu z wodorowym testem z laktulożą.

## Zaburzenia wchłaniania

Testy oddechowe z powodzeniem mogą być również wykorzystywane w diagnostyce zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych. Typowym przykładem takiego zastosowania jest diagnostyka nietolerancji laktulozy, w której niedobór laktazy może być wykryty za pomocą testu z  $^{13}\text{C}$ -laktulozą [39]. Innymi stosowanymi substratami są:  $^{13}\text{C}$ -sacharoza [40],  $^{13}\text{C}$ -fruktoza [41],  $^{13}\text{C}$ -ksyloza [42],  $^{13}\text{C}$ -sorbitol [43]. Zaletą tej metody w przeciwieństwie do wodorowych testów oddechowych jest możliwość jej zastosowania u osób, u których nie dochodzi do produkcji wodoru w jelicie po podaniu węglowodanów. Podobnie jak w przypadku pomiaru pasażu ustno-kątniczego z powodu kosztu stosowanych substratów metodą preferowaną pozostaje jednak oddechowy test wodorowy, uzupełniany często o test tolerancji, np. test tolerancji laktulozy.



W przypadku występowania u pacjenta niedoboru enzymu rozkładającego substrat i związanych z tym zaburzeń wchłaniania po badaniu mogą wystąpić typowe objawy nietolerancji, takie jak: wzdęcia, uczucie przelewania w brzuchu czy biegunka.

## Podsumowanie

Różnorodność wskazań, w których testy oddechowe z substratem znacznym izotopami węgla mogą być wykorzystywane sugerowałyby, że powinny one być szeroko stosowane, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę ich nieinwazyjność i możliwość bezpiecznego, wielokrotnego powtarzania. Łatwo sobie również wyobrazić możliwość powstawania nowych substratów rozkładanych do znacznego CO<sub>2</sub> przez różnorodne enzymy i szlaki metaboliczne. Głównym czynnikiem ograniczającym rozwój tej metody są jednak koszty związane przede wszystkim z wytworzeniem poszczególnych substratów.

Wydaje się, iż dalszy rozwój tej techniki ukierunkowany będzie na ocenę aktywności wybranych systemów enzymatycznych w ramach badań wchłaniania leków, odpowiedzi na leczenie lub przewidywanie polekowych reakcji niepożądanych. Przykładem już istniejącego tego typu zastosowania jest oznaczenie za pomocą testu z <sup>13</sup>C-uracylem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej, której niedobór prowadzić może do groźnych powikłań u pacjen-

tów onkologicznych leczonych 5-fluorouracyłem [44].

Ważnym aspektem dalszych badań nad testami oddechowymi będą starania dążące do ograniczenia liczby pobieranych próbek i skrócenia czasu badania, co obecnie utrudnia przeprowadzenie wielu z nich. Innym, nie mniej istotnym, wyzwaniem jest poprawa czułości i swoistości tych testów przez identyfikację czynników (np. dietetycznych, farmakologicznych) wpływających na ich wynik, a co jest z tym związane – optymalizację warunków, w których należy przeprowadzać te testy.

Z pewnością istnieje możliwość szerszego wykorzystywania już istniejących testów oddechowych, które były przedmiotem opisu w niniejszej pracy. Wymaga to jednak dostępu do odpowiedniej aparatury i odczynników. Nie bez znaczenia wydaje się też brak szerokiego rozpowszechnienia wiedzy na temat bogactwa możliwości diagnostycznych testów oddechowych wśród lekarzy praktyków, także lekarzy rodzinnych.

Oczywiste jest, że aparatura do wykonywania izotopowych testów oddechowych nie może się znajdować na wyposażeniu praktyki lekarza rodzinnego, jednak coraz częściej są to badania dostępne komercyjnie, zwłaszcza w ośrodkach akademickich. Test oddechowy z <sup>13</sup>C-mocznikiem może, a wręcz powinien, być stosowany rutynowo w diagnostyce i ocenie skuteczności eradykacji *H. pylori*.

## Piśmiennictwo

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
2. Dzieniszewski J, et al. Polish *Helicobacter pylori* consensus 2008. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 323–331.
3. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165–173.
4. Hepner GW, Vessel ES. Assessment of aminopyrine metabolism in man after oral administration of <sup>14</sup>C-aminopyrine. Effects of phenobarbital, disulfiram and portal cirrhosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1384–1388.
5. Matsumoto K, Suehiro M, Iio M, et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 344–348.
6. Breen KJ, Bury RW, Calder IV A, et al. <sup>14</sup>C-phenacetin breath test to measure hepatic function in man. *Hepatology* 1984; 4: 47–52.
7. Arnaud MJ, Thelin-Doerner A, Ravussin E, et al. Study of demethylation of 1,2,7-methyl-<sup>13</sup>C-caffeine in man using respiratory exchange measurements. *Biomed Mass Spectrom* 1980; 7: 521–524.
8. Hepner GW, Vessel ES, Lipton A, et al. Disposition of aminopyrine, antipyrine, diazepam and indocyanine green in patients with liver disease or on anticonvulsant drug therapy: diazepam breath test and correlation in drug elimination. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 440–456.
9. Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG, et al. Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. Studies in rats and patients. *J Clin Invest* 1989; 83: 688–697.
10. Shreeve WW, Shoop JD, Ott DG, et al. Test for alcoholic cirrhosis conversion of <sup>14</sup>C or <sup>13</sup>C galactose to expired CO<sub>2</sub>. *Gastroenterology* 1976; 72: 98–101.
11. Burke PA, Stack JA, Wagner D, et al. L-1-<sup>13</sup>C-phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. *Am J Surg* 1997; 173: 270–274.
12. Lautenburg BH, Liang D, Schwarzenbach FA, et al. Mitochondrial dysfunction in alcoholic patients as assessed by breath analysis. *Hepatology* 1993; 17: 418–422.
13. Armuzzi A, Maroccia S, Zocco MA, et al. Non-invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the <sup>13</sup>C-methionine breath test. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 650–653.
14. Baker AL, Kotake AN, Scoeller DA. Clinical utility of breath tests for the assessment of hepatic function. *Semin Liver Dis* 1983; 3: 318–329.
15. Braden B, Faust D, Sarrazin U, et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(Jan 15): 179–185.
16. Saunders JB, Wright N, Lewis KO. Predicting outcome of paracetamol poisoning by using <sup>14</sup>C-aminopyrine breath test. *Br Med J* 1980; 1: 279–280.
17. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15(18): 785–790.
18. Lalazar G, Shuvy M, Pappo O, et al. Use of a <sup>13</sup>C methacetin breath test (MBT) for follow-up of patients with acute liver disease. *J Hepatol* 2006; 44: S63.
19. Portincasa P, Grattagliano I, Lautenburg BH, et al. Liver breath tests non-invasively predict higher stages of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 135–143.
20. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 733–750.
21. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoo YF, et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126–1134.
22. Murphy JL, Laiho KM, Jones AE, et al. Metabolic handling of <sup>13</sup>C labelled tripalmitin in healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 44–47.
23. Kato H, Nakao A, Kishimoto W, et al. <sup>13</sup>C-labeled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 64–69.

24. Ritz MA, Fraser RJ, Di Matteo AC, et al. Evaluation of the  $^{13}\text{C}$ -triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 448–453.
25. Ventrucci M, Cipolla A, Ubalducci GM, et al.  $^{13}\text{C}$  labelled cholesteryl octanoate breath test for assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Gut* 1998; 42: 81–87.
26. Evenepoel P, Hiele M, Geypens B, et al.  $^{13}\text{C}$ -egg white breath test: a non-invasive test of pancreatic trypsin activity in the small intestine. *Gut* 2000; 46: 52–57.
27. Symonds EL, Kritas S, Omari TI, et al. A combined  $^{13}\text{CO}_2/\text{H}_2$  breath test can be used to assess starch digestion and fermentation in humans. *J Nutr* 2004; 134: 1193–1196.
28. Löser C, Brauer C, Aygen S, et al. Comparative clinical evaluation of the  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 327–334.
29. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1030–1037.
30. Solomons NW, Schoeller DA, Wagonfeld JB, et al. Application of a stable isotope ( $^{13}\text{C}$ )-labeled glycocholate breath test to diagnosis of bacterial overgrowth and ileal dysfunction. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 431–439.
31. Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK, et al. The  $^{13}\text{C}$ -xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 153–158.
32. Lewis SJ, Young G, Mann M, et al. Improvement in specificity of [ $^{14}\text{C}$ ]d-xylose breath test for bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1587–1592.
33. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet* 1971; 298: 621–625.
34. Choi MG, Camilleri M, Burton DD, et al. Reproducibility and simplification of  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 92–98.
35. Maes BD, Ghoo YF, Geypens BJ, et al. Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J Nucl Med* 1994; 35: 824–831.
36. Braden B, Adams S, Duan LP, et al. The [ $^{13}\text{C}$ ]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995; 108: 1048–1055.
37. Chew CG, Bartholomeusz FD, Bellon M, et al. Simultaneous  $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$  dual isotope breath test measurement of gastric emptying of solid and liquid in normal subjects and patients: comparison with scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2003; 6: 29–33.
38. Van den Driessche M, Van Malderen N, Geypens B, et al. Lactose- $^{13}\text{C}$ ureide breath test: a new, noninvasive technique to determine orocecal transit time in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 433–438.
39. Hiele M, Ghoo Y, Rutgeerts P, et al.  $^{13}\text{CO}_2$  breath test using naturally  $^{13}\text{C}$ -enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 193–200.
40. Ritchie BK, Brewster DR, Geoffrey P, et al.  $^{13}\text{C}$ -sucrose breath test: novel use of a noninvasive biomarker of environmental gut health. *Pediatrics* 2009; 124: 620–626.
41. Hoekstra JH, van den Aker JHL, Kneepkens CMF, et al. Evaluation of  $^{13}\text{CO}_2$  breath tests for the detection of fructose malabsorption. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 304–310.
42. Tveito K, Brunborg C, Sandvik L, et al.  $^{13}\text{C}$ -xylose and  $^{14}\text{C}$ -xylose breath tests for the diagnosis of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 166–173.
43. Tveito K, Hetta AK, Askedal M, et al. A novel one-hour  $^{13}\text{C}$ -sorbitol breath test versus the  $\text{H}_2$ -sorbitol breath test for assessment of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 813–819.
44. Mattison LK, Ezzeldin H, Carpenter M, et al. Rapid identification of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by using a novel 2- $^{13}\text{C}$ -uracil breath test. *Clin Cancer Res* 2004; 15: 2652–2658.

Adres do korespondencji:

Lek. Szymon Wiczorek

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii UM

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel.: 600 98-55-48

E-mail: szym\_on@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.06.2012 r.

Po recenzji: 23.07.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Metformina – nowe spojrzenie na stary lek

## Metformin – an old drug revisited

ZYGMUNT ZDROJEWICZ<sup>1, A</sup>, KINGA BELOWSKA-BIEŃ<sup>2, B, E, F</sup><sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Metformina jest przedstawicielem biguanidów, leków o działaniu hipoglikemizującym. Podstawowym wskazaniem do jej stosowania jest cukrzyca typu 2, szczególnie u osób otyłych, u których leczenie niefarmakologiczne jest nieskuteczne. Ze względu na mechanizm działania metforminę stosuje się także w innych stanach przebiegających z insulinoopornością, np. w zespole policystycznych jajników. Otwarte pozostaje pytanie o stosowanie metforminy w stanach przedcukrzycowych. Przedmiotem nowych badań jest rola metforminy w chorobach nowotworowych i metabolizmie innych tkanek, niezwiązanych bezpośrednio z homeostazą energetyczną organizmu.

**Słowa kluczowe:** metformina, stany przedcukrzycowe, nowotwór.

**Summary** Metformin belongs to biguanides, drugs with hypoglycemic activity. The primary indication for its use is type II diabetes, particularly in obese patients in whom non-pharmacological treatment is not effective. Due to its mechanism of action, metformin is used in other disorders with insulin resistance states, such as polycystic ovary syndrome. The question of applying metformin in pre-diabetic states remains open. The role of metformin in cancer diseases, and in the metabolism of tissues not directly related to energy homeostasis of the organism, is the subject of the recent research.

**Key words:** metformin, prediabetes, cancer.

Biguanidy otrzymywane z rutwicy lekarskiej (łac. *Galega officinalis*) stosowane były w medycynie ludowej od wieków [1, 2]. Pierwsze doniesienia naukowe na temat uzyskania metforminy w laboratorium pochodzą z 1922 r. (Werner i Bell), po nich pojawiały się kolejne (w 1929 r. zaobserwowano działanie hipoglikemizujące u królików), które nie odbiły się szerszym echem w nauce [3, 4]. Kolejny wzrost zainteresowania biguanidami (fenforminą, buforminą i metforminą) nastąpił w latach 40. i 50. XX w., szczególnie po sensacyjnych doniesieniach o próbach leczenia metforminą grypy. E.Y. Garcia stosował metforminę ze względu na jej potencjalne działanie antybakteryjne, antywirusowe, antymalaryczne, przeciwwgrózkowe i przeciwbólowe (zapewne miały one być pochodną granicznej hipoglikemii, którą Garcia wywoływał u swoich pacjentów) [5]. W 1954 r. J. Stupniewski opublikował serię artykułów, w których obalił tezy Garcii [6]. Pod koniec lat 50. ubiegłego wieku J. Sterne po raz pierwszy zastosował metforminę jako lek obniżający stężenie glukozy w krwi u ludzi. Obecnie jest ona najczęściej zapisywanym lekiem hipoglikemizującym na świecie [7].

Działanie hipoglikemizujące metforminy polega na nasileniu glikolizy beztlenowej i następującym po nim zmniejszeniu syntezy ATP. Działanie metforminy wynika także z ograniczenia jelitowego wchłaniania glukozy, hamowania glukoneogenezy wątrobowej i zwiększenia zużycia glukozy przez tkanki (przez nasilenie działania insuliny) [8]. Poszczególne pochodne biguanidu różniły się siłą działania na poszczególnych etapach metabolizmu glukozy. Metformina działa szczególnie silnie na etapie hamowania glukoneogenezy.

Dodatkowe efekty działania metforminy to: redukcja masy ciała (szczególnie w początkowym okresie leczenia), zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, zwiększenie stężenia frakcji HDL oraz zmniejszenie

stężenia trójglicerydów. Działania te czynią ją lekiem bardzo przydatnym u pacjentów otyłych, z insulinoopornością i zaburzeniami gospodarki lipidowej. Poza tym metformina zmniejsza stężenie tromboglobuliny i tromboksanu A<sub>2</sub>, hamując agregację płytek krwi. Podstawowym więc wskazaniem do stosowania metforminy jest cukrzyca typu 2, szczególnie u osób otyłych, z towarzyszącą insulinoopornością.

Bezpośrednim skutkiem działania insuliny jest zwiększenie transportu błonowego glukozy, aminokwasów i jonów potasu do komórek docelowych dla insuliny [9]. Powoduje to nasilenie syntezy białek oraz zahamowanie ich rozpadu, nasilenie syntezy glikogenu oraz zahamowanie enzymów glukoneogenezy. Hipoglikemia, główny efekt działania insuliny, wynika z jej działania na komórki mięśniowe (wszystkie trzy rodzaje) i komórki tkanki tłuszczowej (w mniejszym stopniu także na inne komórki). Komórki insulinowrażliwe mają transportery dla glukozy (GLUT 1–GLUT 5), a insulina zwiększa ich liczbę i szybkość działania. GLUT 4 znajduje się głównie w miocytach i adipocytach. Transportowana przez swoje nośniki glukoza ulega we wnętrzu komórki natychmiastowej fosforylacji, co zmniejsza jej stężenie w komórce i zwiększa różnicę stężeń po obu stronach błony komórkowej. W adipocytach insulina hamuje uwalnianie kwasów tłuszczowych.

Insulinooporność komórek docelowych dla insuliny jest uważana za stan przedcukrzycowy. Lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności zakłada, że zasadniczą rolę w jej rozwoju odgrywa zwiększenie ilości trzewnej tkanki tłuszczowej (nadwaga, otyłość). Upośledzenie działania insuliny na adipocyty powoduje nasilenie lipolizy i nadmierne uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych, które gromadzą się w hepatocytach i miocytach [10]. W zależności od nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej przeważać może insulinooporność hepatocytów lub miocytów lub obie postaci mogą występować razem [11].

Głównym wskazaniem do stosowania metforminy jest cukrzyca typu 2 u dorosłych – zwłaszcza otyłych, kiedy uzyskanie normoglikemii nie jest możliwe za pomocą leczenia dietetycznego i wysiłku fizycznego. Należy podkreślić, że redukcja masy ciała, racjonalny sposób odżywiania oraz regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny mają zasadnicze znaczenie w leczeniu cukrzycy typu 2 i stanów przedcukrzycowych: nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. *impaired fasting glucose* – IGF) i nietolerancji glukozy (ang. *impaired glucose tolerance* – IGT).

Leczenie metforminą powinno przebiegać według zasady: „start low, go slow”, tzn. od dawek małych, zwiększanych w odstępach czasu (np. co 2 tygodnie) do optymalnej dawki leczniczej lub granicy tolerancji. Ze względu na mechanizm działania (hamowanie jelitowego wchłaniania glukozy i hamowanie glukoneogenezy) metforminę powinno się stosować przed posiłkiem. Objawy niepożądane dzieli się na objawy nietolerancji i powikłania metaboliczne. Objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego (utrata apetytu, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka) są skutkiem gromadzenia się leku w ściankach jelita i fermentacji niewchłoniętej glukozy, natomiast upośledzenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego może skutkować rozwojem niedokrwistości hemolitycznej.

Powikłania metaboliczne są skutkiem nadmiernego wytwarzania mleczanów oraz zakwaszenia organizmu, aż do rozwinięcia kwasicy mleczanowej włącznie. Wszystkim działaniom niepożądanym można zapobiegać stosując lek zgodnie ze wskazaniami, przestrzegając przeciwwskazań oraz przez stosowanie odpowiednich dawek.

Do najważniejszych przeciwwskazań do stosowania metforminy należą: niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny > 1,4 mg% u kobiet i > 1,5 mg% u mężczyzn, niewydolność układu krążenia, wątroby, oddechowa, stany niedotlenienia, alkoholizm oraz ciężkie oparzenia. Leczenie metforminą powinno być przerwane na czas 48 godzin przed i po planowanym zabiegu operacyjnym (w znieczuleniu ogólnym), dotyczy to także badań obrazowych z użyciem jodowego środka kontrastującego. Należy pamiętać o zachowaniu szczególnej ostrożności podczas leczenia metforminą i jednoczesnym stosowaniu diety redukcyjnej dostarczającej mniej energii niż 1000 kcal/dobę. Poza podstawowym wskazaniem do leczenia metforminą Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie metforminy u chorych ze stanami przedcukrzycowymi obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [12]. Poza tymi wytycznymi stosowanie metforminy w stanach przedcukrzycowych powinno się rozważyć indywidualnie dla pacjentów, oceniając bilans zysków i strat. Wydaje się, że największą korzyść z zastosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych mogą odnieść pacjenci poniżej 60. r.ż. z dodatkowymi obciążeniami, takimi jak: otyłość (BMI ≥ 35), cukrzyca u krewnego I stopnia, hipertrójglicydemia, obniżone stężenie frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze, stężenie HbA<sub>1c</sub> > 6% oraz zespół policystycznych jajników [13]. W.C. Knowler i wsp. wykazali jednak, że skuteczność metforminy w leczeniu stanów przedcukrzycowych jest znacznie mniejsza niż skuteczność modyfikacji stylu życia [14, 15].

Otyłość i insulinooporność są czynnikami ryzyka wielu nowotworów, m.in. raka piersi. Metformina może mieć działanie przeciwnowotworowe, a mechanizm jej działania może być niezależny od działania hipoglikemizującego [16, 17]. Jako aktywator kinazy proteinowej zależnej od AMP może brać udział w hamowaniu prekursorowych szlaków rozwoju białaczki CML [18]. Wyniki badań epidemiologicznych opartych na dostępnych obecnie danych klinicznych wyraźnie sugerują, że stosowanie metforminy jest związane z istotnie niższym ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego i odbyticy u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z chorymi nieleczonymi metforminą [19, 20]. Podobną zależność obserwuje się wśród pacjentek z rakiem jajnika, a stosowanie metforminy nasila cytotoksyczne działanie cisplatin [21, 22].

Metformina jest stosowana w leczeniu insulinooporności u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO). Wykazano, że leczenie metforminą ciężarnych z PCO znacząco obniża odsetek poronień i nadciśnienia ciążowego oraz obniża nieznacznie częstość występowania stanu przedrzucawkowego [23]. Uważa się, że mechanizm działania metforminy i mechanizm powstawania bólu neuropatycznego mają wspólne punkty metaboliczne, co powoduje, że lek ten może łagodzić odczuwanie bólu [24].

Kinaza proteinowa aktywowana AMP stała się w ostatnim czasie popularnym przedmiotem wielu badań. Uważa się, że odgrywa ona znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy komórkowej, a także jest ważnym mediatorem w działaniu hormonów regulujących apetyt i gospodarkę węglowodanowo-tłuszczową. Wykazano, że zwiększenie aktywności AMPK pobudza tworzenie kości *in vitro*, a mutacja AMPK (usunięcie podjednostki  $\alpha$  lub  $\beta$ ) powoduje zmniejszenie masy kostnej u myszy [25]. Ponadto wykazano, że AMPK obecna w komórkach kostnych podlega regulacji tych samych hormonów, które regulują gospodarkę energetyczną komórek i jest aktywowana m.in. przez metforminę. Jako najpopularniejszy doustny lek hipoglikemizujący metformina odkryta już większość swoich tajemnic, chociaż dokładne wyjaśnienie mechanizmu jej działania jest jeszcze ciągle przed nami. Poza klasycznym wskazaniem do stosowania tego leku dyskutowana jest kwestia korzyści, jakie mogłyby odnieść z leczenia metforminą pacjenci z zespołem metabolicznym. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie metforminy u tych chorych, w Polsce nie ma jeszcze takich wytycznych, a decyzja o leczeniu należy do lekarza. Wydaje się jednak, że zalecenia ATD są słuszne. Uwagę zwraca badanie V. De Leo i wsp. nad zastosowaniem metforminy u ciężarnych pacjentek z PCO. Przedmiotem licznych badań pozostaje wpływ metforminy na ryzyko rozwoju i częstość zgonów z powodu chorób nowotworowych. To ciekawe badania, których wyniki warto śledzić, ponieważ mogą dotyczyć milionów pacjentów na świecie leczonych metforminą.

W podsumowaniu należy podkreślić, że lek ten mimo swoich niedoskonałości (żaden lek nie jest idealny i pozbawiony działań niepożądanych) znalazł swoje zasłużone miejsce w farmakoterapii wielu chorób, a jego stosowanie powinno być szerzej uwzględnione w praktyce lekarza rodzinnego.

## Piśmiennictwo

- Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–556.
- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Inter* 2004; 21(3): 115–174.
- Werner E, Bell J. The preparation of methylguanidine, and of  $\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Transactions* 1922; 121: 1790–1795.
- Werner E, Bell J. Über Biguanide. II. Die Blutzuckersenkende Wirkung der Biguanides. *Ber Deuts Chem Gesellschaft* 1929; 62: 1398–1405.
- Garcia EY. Fluamine, a new synthetic analgesic and antitumor drug. *J Philippine Med Assoc* 1950; 26: 287–293.
- Stupniewski J, Chruściel T. N-dimethyl-di-guanide and its biological properties. *Arch Immunol Ther Exp* 1954; 2: 1–15.
- Pollack MN. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 820–822.
- Mor V, Unnikrishnan MK. 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and the metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011; 1(11), 3: 206–216.

9. Traczyk S, i wsp. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003: 381–383.
10. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(3): 14–23.
11. Abdul-Ghani MA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1130–1139.
12. Nathan DM, Davidson MB. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 753–759.
13. Bandurska-Stankiewicz E, i wsp. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych. *Endokrynol Otyłość Zab Przem Materii* 2011; 7(2): 151–154.
14. Knowler WC. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 7(346), 6: 393–403.
15. Goodwin PJ, Stambolic V. Obesity and insulin resistance in breast cancer – chemoprevention strategies with a focus on metformin. *Breast* 2011; 20(3): 31–35.
16. Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic syndrome and breast cancer risk: is there a role for metformin? *Curr Breast Cancer Rep* 2011; 3(3): 142–150.
17. Vakana E, Altman JK, Glaser H, et al. Antileukemic effects of AMPK activators on BCR-ABL expressing cells. *Blood* 2011; 118, 24: 6399–6402.
18. Zhang ZJ. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2323–2328.
19. Bo S, Ciccone G, Rosato R, et al. Cancer mortality reduction and metformin. A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2011; (3): 1463.
20. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2011; 123(2): 200–204.
21. Rattan R, Graham RP, Maguire JL, et al. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity *in vivo*. *Neoplasia* 2011; 13(5): 483–491.
22. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 551–66.
23. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, et al. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(1): 63–66.
24. Melemedjian OK, et al. Targeting adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) in preclinical models reveals a potential mechanism for the treatment of neuropathic pain. *Mol Pain* 2011; 21(7): 70.
25. Jeyabalan J, Shah M, Viollet B, et al. AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism. *J Endocrinol* 2011; 212(3): 277–290.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Zygmunt Zdrojewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM

Wybrzeże Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel./fax: 71 327-09-57

E-mail: [zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl](mailto:zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2012 r.

Po recenzji: 23.07.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

### The risk factors of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

RENATA ZUBILEWICZ<sup>A, B, D-F</sup>, MAGDALENA DZIURZYŃSKA<sup>E, F</sup>, ANDRZEJ JAROSZYŃSKI<sup>A, B, D-F</sup>

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Migotanie przedsionków (AF) jest jednym z najczęstszych zaburzeń rytmu serca, a jego występowanie wzrasta wraz z wiekiem. Migotanie przedsionków nieleczone lub leczone niewłaściwie wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością oraz umieralnością. Zgony u pacjentów z AF występują dwukrotnie częściej niż u pacjentów z rytmem zatokowym, niezależnie od innych znanych czynników zwiększających śmiertelność. Do klinicznych czynników ryzyka migotania przedsionków należą m.in.: podeszły wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, choroba wieńcowa, wada zastawkowa serca, palenie papierosów, obturacyjny bezdech senny oraz nadczynność tarczycy. Udar mózgu jest najpoważniejszym powikłaniem migotania przedsionków. Najprostszym i szeroko stosowanym schematem oceny ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków jest skala CHADS<sub>2</sub>, w której punkty są przyznawane w przypadku przebytego udaru mózgu lub epizodu przemijającego ataku niedokrwiennego, wieku > 75 lat, wywiadu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub niewydolności serca. W celu uzupełnienia skali CHADS<sub>2</sub>, przez włączenie dodatkowych czynników ryzyka, zaproponowano skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Dodatkowe czynniki ryzyka udaru obejmują: wiek 65–74 lat, płeć żeńską i chorobę naczyniową. Te schematy stratyfikacji ryzyka udaru identyfikują pacjentów, którzy skorzystają najwięcej i najmniej z leczenia przeciwzakrzepowego; są to zatem narzędzia kliniczne, na podstawie których dobierane jest odpowiednie postępowanie przeciwzakrzepowe. Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej z zastosowaniem antagonistów witaminy K pozostaje główną i najważniejszą strategią leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków.

**Słowa kluczowe:** migotanie przedsionków, czynniki ryzyka, powikłania zatorowo-zakrzepowe.

**Summary** Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent heart rhythm disturbances, the incidence of atrial fibrillation increases with advancing age. Atrial fibrillation untreated or inadequately treated is associated with increased morbidity and mortality. Death in patients with AF is twice as frequent, regardless of other known factors which increase mortality. The clinical risk factors for atrial fibrillation include among others advancing age, diabetes, hypertension, congestive heart failure, myocarditis, cardiomyopathies, coronary disease, valve disease, smoking, obstructive sleep apnea and hyperthyroidism. Stroke is the most severe complication in patients with atrial fibrillation. The CHADS<sub>2</sub> score is simple and widely used clinical prediction for estimating the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, a point system in which points are assigned for a history of stroke or transient ischemic attack, age over 75 years and a history of hypertension, diabetes, or heart failure. To complement the CHADS<sub>2</sub> score, by the inclusion of additional risk factors, the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score has been proposed. These additional stroke risk factors include age 65–74, female gender and vascular disease. These schemes for stroke risk stratification identify patients who benefit most and least from anticoagulation. Therefore they pose clinical implement, on the basis of which adequate anticoagulant therapy is adjusted. Prevention of thromboembolism with oral anticoagulants is the main therapeutic strategy for patients with AF.

**Key words:** atrial fibrillation, risk factors, thromboembolic complications.

## Wstęp

Jednym z najczęstszych powodów stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w codziennej praktyce lekarskiej jest migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) – bardzo częsta arytmia. Szacuje się, że dotyczy ona 1–2% populacji, a częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem. W populacji osób po 80. roku życia dotyczy 5–15% pacjentów [1]. Na podstawie *Guidelines for the management of Atrial Fibrillation...* 2010 [1] wyróżniono 5 typów klinicznych migotania przedsionków:

1. Rozpoznane po raz pierwszy – niezależnie od czasu trwania arytmii oraz obecności i nasilenia związanych z nią objawów.
2. Napadowe – ma charakter samoograniczający, zazwyczaj w ciągu 48 godzin. Napad może trwać do 7 dni; czas 48 godzin ma istotne znaczenie kliniczne – po tym okresie prawdopodobieństwo samoistnego powro-

tu rytmu zatokowego jest niewielkie i należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe.

3. Przetrwale – można rozpoznać, gdy epizod arytmii trwa dłużej niż 7 dni lub wymaga zakończenia za pomocą kardiowersji: farmakologicznej czy też elektrycznej.
4. Przetrwale długotrwałe – trwa ≥ 1 rok do momentu decyzji o strategii kontroli rytmu serca.
5. Utrwalone – można rozpoznać, gdy obecność arytmii jest akceptowana przez pacjenta (oraz lekarza). Dlatego też z definicji u pacjenta z utrwalonym AF nie wykonuje się interwencji mających na celu przywrócenie rytmu zatokowego.

Niemiarowa i przyspieszona praca przedsionków oraz zmiany rytmu serca sprzyjają powstawaniu i odrywaniu się skrzeplin, co zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. *transient ischemic attack* – TIA). W tej grupie chorych powinno się stosować leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie ze standardami dotyczącymi powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF.

## Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i następstwa migotania przedsionków

Wyodrębnione czynniki wysokiego i umiarkowanego ryzyka wystąpienia powikłań zatorowych w populacji chorych z AF zebrano w tabeli 1.

Czynniki wysokiego ryzyka	Czynniki umiarkowanego ryzyka
Przebyty epizod zatorowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>udar mózgu,</li> <li>TIA,</li> <li>zatorowość układowa</li> </ul> Zwężenie zastawki mitralnej Proteza zastawki	Wiek Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Cechy niewydolności serca <ul style="list-style-type: none"> <li>istotnie upośledzona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>ejection fraction</i> – EF) <math>\leq 35\%</math></li> </ul>

Obecność jednego z czynników wysokiego ryzyka lub więcej niż jednego czynnika umiarkowanego ryzyka obliguje do wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego. W przypadku wystąpienia tylko jednego z czynników umiarkowanego ryzyka istnieje możliwość wyboru między doustnymi antykoagulantami a kwasem acetylosalicylowym (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA). Należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowych i krwotocznych oraz możliwość kontrolowania INR (ang. *International Normalized Ratio*) przez chorego. Pacjenci, u których nie stwierdza się czynników ryzyka powinni otrzymywać wyłącznie ASA [1].

Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów, udarów mózgu oraz innych incydentów zakrzepowo-zatorowych, niewydolności serca i hospitalizacji, obniżeniem jakości życia, zmniejszeniem sprawności fizycznej oraz zaburzeniami funkcji lewej komory serca (ang. *left ventricle* – LV) (tab. 2).

Następstwa AF	Różnica względna spowodowana AF
Zgon	2-krotnie zwiększona śmiertelność
Udar mózgu (w tym udar krwotoczny oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego) Hospitalizacje	Zwiększone ryzyko udaru mózgu; AF wiąże się z udarem mózgu o cięższym przebiegu U pacjentów z AF częściej zachodzi potrzeba hospitalizacji, co może się przyczyniać do obniżenia jakości życia
Jakość życia i wydolność wysiłkowa	Duża zmienność: od braku wpływu do istotnego obniżenia. Migotanie przedsionków może powodować istotny dyskomfort wskutek kołatania serca i innych objawów klinicznych związanych z AF
Czynność lewej komory serca	Duża zmienność: od braku wpływu do tachykardiomiopatii i ostrej niewydolności serca

Następstwa AF uszeregowano według ciężkości, modyfikując tabelę zgodnie z ostatnimi sugestiami zawartymi w German Atrial Fibrillation Competence NETWORK (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) [2]. Zapobieganie powyższym incydentom stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu pacjentów z AF.

Zgony u pacjentów z migotaniem przedsionków występują dwukrotnie częściej, niezależnie od innych znanych czynników zwiększających śmiertelność [2, 3]. Jedynym czynnikiem obniżającym częstość zgonów związanych z AF jest leczenie przeciwzakrzepowe [4].

## Ocena ryzyka udaru mózgu u chorego z AF

W ocenie ryzyka wystąpienia groźnego powikłania, jakim jest udar mózgu lub TIA, pomocna jest skala CHADS<sub>2</sub>. Jest to skala, w której odpowiednio punktowana jest obecność następujących schorzeń i danych z wywiadu pacjenta [5, 6]:

C (*Congestive heart failure* – niewydolność serca) = 1 punkt,

H (*Hypertension* – nadciśnienie tętnicze: skurczowe > 160 mm Hg) = 1 punkt,

A (*Age* – wiek: > 75 lat) = 1 punkt,

D (*Diabetes* – cukrzyca) = 1 punkt,

S (*Stroke* – przebyty udar mózgu lub TIA) = 2 punkty.

W zależności od liczby uzyskanych punktów obliczono ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub TIA w ciągu roku wyrażone w procentach, stopień ryzyka oraz ustalono wskazania do stosowania terapii przeciwzakrzepowej (tab. 3).

Suma punktów	Ryzyko TIA lub udaru w ciągu roku	Stopień ryzyka	Leczenie ASA/VKA (vitamin K antagonists)	Uwagi
0	1,9%	niski	ASA	325 mg/24 h lub mniejsza dawka
1	2,8%	średni	ASA lub VKA	zakres INR 2,0–3,0
2	4,0%	średni	ASA lub VKA	zakres INR 2,0–3,0
3	5,9%	wysoki	VKA	zakres INR 2,0–3,0, jeśli nie ma przeciwwskazań
4	8,5%	wysoki	VKA	zakres INR 2,0–3,0, jeśli nie ma przeciwwskazań
5	12,5%	wysoki	VKA	zakres INR 2,0–3,0, jeśli nie ma przeciwwskazań
6	18,2%	wysoki	VKA	zakres INR 2,0–3,0, jeśli nie ma przeciwwskazań

Skala CHADS<sub>2</sub> wydaje się być łatwą, szybką i praktyczną metodą oceny ryzyka udaru mózgu stosowaną w codziennej praktyce lekarskiej, mającą znaczenie dla lepszego rokowania pacjentów z AF.

Członkowie Grupy Roboczej „The Stroke in AF” dokonali porównania kilkunastu opublikowanych schematów stratyfikacji ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF (bez zastawkowej wady serca) i stwierdzili klinicznie istotne różnice między publikowanymi skalami dotyczącymi stratyfikacji ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF. Większość skal cechowała niewielka wartość predykcyjna oceny ryzyka

udar, np. na podstawie wyniku w skali CHADS<sub>2</sub> większość pacjentów należała do grupy „umiarkowanego ryzyka”, a wartość predykcyjna wystąpienia udaru mózgu wynosiła 0,58. W aktualnych wytycznych autorzy starali się zmniejszyć znaczenie podziału ryzyka na „wysokie”, „umiarkowane” i „niskie”, biorąc pod uwagę relatywnie niewielką wartość predykcyjną sztucznie stworzonych kategorii i uznając, że ryzyko rośnie w sposób ciągły, a nie skokowy. Dlatego też zaleca się bardziej wnikliwą ocenę ryzyka na podstawie występujących czynników zagrożenia udarem mózgu oraz stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w zależności od obecności (lub braku) czynników ryzyka udaru. Z wielu opublikowanych analiz wynika, że nawet pacjenci obciążeni „umiarkowanym ryzykiem” (określanym jako wynik w skali CHADS<sub>2</sub> = 1, tzn. z jednym czynnikiem ryzyka) odniosą istotną korzyść z leczenia doustnym koagulantem w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym. Poza tym skala CHADS<sub>2</sub> pomija wiele czynników ryzyka oraz „czynników modyfikujących ryzyko udaru”, które należy wziąć pod uwagę, oceniając całościowo ryzyko udaru mózgu (tab. 4).

**Tabela 4. Czynniki ryzyka udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu AF o podłożu niezastawkowym**

Duże czynniki ryzyka	Klinicznie istotne małe czynniki ryzyka
Przebyty udar mózgu TIA Incydent zakrzepowo-zatorowy Wiek ≥ 75 lat	Niewydolność serca lub umiarkowane do ciężkiego upośledzenie funkcji skurczowej LV (np. LVEF ≤ 40%) Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Płeć żeńska Wiek 65–74 lata Choroba naczyniowa <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Przebyty zawał serca, miażdżycza naczyń obwodowych, blaszka miażdżycowa w aortalii.

Zgodnie z zaleceniami European Society of Cardiology, każdy pacjent z migotaniem przedsionków powinien mieć wyliczone ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego przynajmniej na podstawie skali CHADS<sub>2</sub> [7]. Wybrani pacjenci, obciążeni większym ryzykiem wystąpienia udaru, wymagają bardziej wnikliwej oceny. Zaleca się, aby u tych osób ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenić, wykorzystując skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. W nowej skali litery V, A, Sc oznaczają odpowiednio: chorobę układu sercowo-naczyniowego w postaci przebytego zawału serca, miażdżycę tętnic obwodowych lub blaszek miażdżycowych w aortalii uwidocznionych na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, wiek pomiędzy 65 a 74 lata oraz płeć żeńska. Dodatkowo podkreślono wpływ wieku na zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru, przyznając osobom powyżej 74. roku życia 2 punkty (tab. 5). Uważa się, że za pomocą nowej skali można wychwycić chorych z prawdziwie małym ryzykiem

wystąpienia udaru – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0, którzy nie wymagają leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce powikłań zatorowych migotania przedsionków oraz małym ryzykiem udaru mózgu – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1, u których preferuje się doustne antykoagulanty, a nie ASA [8].

**Tabela 5. Strategia postępowania na podstawie czynników ryzyka wyrażonych jako skala punktowa określana akronimem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (uwaga: maksymalna liczba punktów wynosi 9, ponieważ za wiek można przyznać 0, 1 lub 2 punkty)**

Czynnik ryzyka	Wynik
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja LV	0–1
Nadciśnienie tętnicze	0–1
Wiek ≥ 75 lat	0–2
Cukrzyca	0–1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	0–2
Choroba naczyniowa	0–1
Wiek 65–74 lata	0–1
Płeć (żeńską)	0–1
Maksymalny wynik	0–9

## Ocena ryzyka krwawienia

Ocena ryzyka krwawienia powinna stanowić część kompleksowej oceny stanu pacjenta przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego. Opracowano prostą skalę oceny ryzyka krwawienia – HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly > 65. r.ż., Drugs/alcohol concomitantly*) [10]. Ocena ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków za pomocą skali HAS-BLED wydaje się rozsądna, wynik ≥ 3 punktów wskazuje na „zwiększone ryzyko” i taki pacjent wymaga większej uwagi oraz regularnej kontroli po włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego.

## Podsumowanie

Umieralność wśród osób z migotaniem przedsionków jest dwa razy większa niż u osób z prawidłowym, zatokowym rytmem serca. Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych pod postacią udarów niedokrwiennych mózgu czy napadów przemijającego niedokrwienia mózgu u chorych z AF jest około pięć razy większa niż u osób bez AF. Mając do dyspozycji skalę oceny ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego, każdy pacjent z AF powinien mieć wyliczone ryzyko pojawienia się zatoru mózgowego zgodnie z klasyfikacją CHADS<sub>2</sub> oraz określone postępowanie antykoagulacyjne. Należy pamiętać, że jedynym czynnikiem obniżającym częstość zgonów związanych z migotaniem przedsionków jest leczenie przeciwzakrzepowe.

## Piśmiennictwo

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
2. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.
4. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 22: 2864–2870.



6. Van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 8: 936–943.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. European Society of Cardiology guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
8. Lip GY. Implications of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124: 111–114.
9. Lip GY, Frison L, Halperin J, et al. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010 Dec; 41(12): 2731–2738.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 1385: 1093–1100.

Adres do korespondencji:

Lek. Renata Zubilewicz

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM

ul. Staszica 11

20-081 Lublin

Tel.: 81 532-34-43

E-mail: vika71@o2.pl

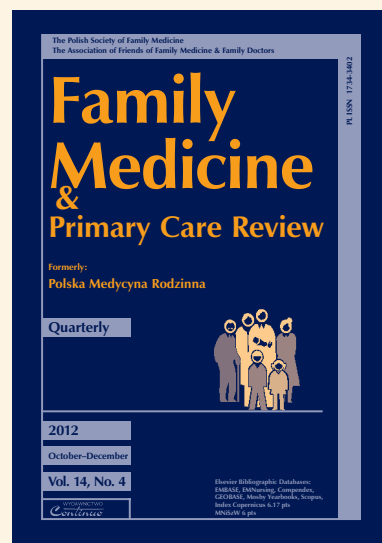
Praca wpłynęła do Redakcji: 1.08.2012 r.

Po recenzji: 6.12.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

Zapraszamy do prenumeraty  
kwartalnika

# Family & Medicine & Primary Care Review



**Członkowie PTMR** otrzymują prenumeratę w ramach składki rocznej, która wynosi 80 zł  
Nr konta Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej:  
25 1440 1156 0000 0000 1108 3463

**Klienci indywidualni, instytucje, firmy** mogą zamówić prenumeratę u Wydawcy:

- dokonując przedpłaty: kwotę 64 zł należy przesłać przekazem pocztowym lub przelewem bankowym z adnotacją „prenumerata FM&PCR 2013” na rachunek:  
Wydawnictwo Continuo  
PKO BP SA 2 O/Wrocław 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019  
71 791-20-30
- telefonicznie: 71 791-20-30
- faxem: 71 791-20-30
- e-mailem: [zamowienia@continuo.pl](mailto:zamowienia@continuo.pl)
- na stronie internetowej: [www.continuo.pl](http://www.continuo.pl)
- pocztą: Wydawnictwo „Continuo”  
ul. Lelewela 4, pok. 325  
53-505 Wrocław

Prenumerata będzie realizowana od momentu jej opłacenia.  
W cenę prenumeraty wliczone są koszty przesyłki.

**Klienci zagraniczni** mogą zamówić prenumeratę w CHZ ARS POLONA S.A.  
ul. Obrońców 25,  
03-933 Warszawa  
tel. +48 22 509-86-61, 509-86-63, fax: +48 22 509-86-40  
e-mail: [arspolona@arspolona.com.pl](mailto:arspolona@arspolona.com.pl)

Wszelkie informacje i zapytania prosimy kierować na adres biura Wydawnictwa:

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

ul. Lelewela 4, pok. 325  
53-505 Wrocław  
tel./fax 71 791-20-30  
e-mail: [biuro@continuo.pl](mailto:biuro@continuo.pl)

**Za prenumeratę przysługuje 5 punktów edukacyjnych**

## KSZTAŁCENIE USTAWICZNE CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

# Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych

## Management of heterozygous familial hypercholesterolemia. The position paper of the Lipid Expert Forum

ANDRZEJ RYNKIEWICZ<sup>1</sup>, BARBARA CYBULSKA<sup>2</sup>, MACIEJ BANACH<sup>3</sup>, KRZYSZTOF FILIPIAK<sup>4</sup>, TOMASZ GUZIK<sup>5</sup>, BARBARA IDZIOR-WALUŚ<sup>6</sup>, JACEK IMIELA<sup>7</sup>, PIOTR JANKOWSKI<sup>8</sup>, LONGINA KŁOSIEWICZ-LATOSZEK<sup>2,9</sup>, JANUSZ LIMON<sup>10</sup>, MAŁGORZATA MYŚLIWIEC<sup>11</sup>, GRZEGORZ OPOLSKI<sup>12</sup>, ANDRZEJ STECIWKO<sup>13</sup>, JANINA STĘPIŃSKA<sup>14</sup>, TOMASZ ZDROJEWSKI<sup>15</sup>

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, GUMed, Gdańsk; <sup>2</sup> Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa; <sup>3</sup> Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego UM, Łódź (Prezes Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego); <sup>4</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii WUM, Warszawa (Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK); <sup>5</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi CM UJ, Kraków (Prezes Towarzystwa Internistów Polskich); <sup>6</sup> Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ, Kraków; <sup>7</sup> Oddział I Wewnętrzny i Nefrologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa, (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Chorób Wewnętrznych); <sup>8</sup> I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii CM UJ, Kraków (Przewodniczący Komisji Promocji Zdrowia PTK); <sup>9</sup> Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa; Zakład Medycyny Społecznej i Higieny WUM, Warszawa; <sup>10</sup> Katedra i Zakład Biologii i Genetyki GUMed, Gdańsk (Prezes Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka); <sup>11</sup> Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed, Gdańsk (Przewodnicząca Sekcji Pediatrycznej PTD); <sup>12</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii WUM, Warszawa (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Kardiologii); <sup>13</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM, Wrocław (Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej); <sup>14</sup> Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej Instytutu Kardiologii, Warszawa (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego); <sup>15</sup> Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed, Gdańsk (Przewodniczący Komisji Współpracy z Parlamentem i Administracją Państwową PTK).

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) jest jedną z lepiej poznanych chorób uwarunkowanych genetycznie, powodującą przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [1–3]. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z heterozygotyczną FH (HeFH) przed 50. r.ż. i 30% kobiet przed 60. r.ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną między 20. i 39. r.ż. jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji [1]. Dzięki wczesnej identyfikacji osób z HeFH i efektywnej farmakoterapii można zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych oraz zredukować przedwczesną śmiertelność [4, 5]. Niestety zdecydowana większość pacjentów obciążonych HeFH w Polsce jest nieświadoma choroby.

### I. Epidemiologia i patogeneza

Rodzinna hipercholesterolemia jest najczęstszą chorobą monogenetyczną [1, 6]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną (HoFH). Homozygotyczna FH występuje z częstością 1 na milion żywych urodzeń, natomiast postać heterozygotyczna w krajach europejskich dotyczy średnio 1 osoby na 500 [1]. Szacuje się, że w Polsce obciążonych HeFH może być ponad 80 tysięcy osób.

Fenotyp hipercholesterolemii rodzinnej związany jest z mutacją jednego z trzech genów: *genu receptora LDL* (opisano około 1600 różnych mutacji), *genu apolipoproteiny B* (apo B) lub *genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/ksyniny typ 9* (*PCSK9 – proprotein convertase subtilisin kexin 9*) [7–10]. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo

apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających apo B z receptorami. Skutkiem tego jest upośledzenie katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie [11, 12]. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek apo B. Trzecią niedawno wykrytą przyczyną rodzinnej hipercholesterolemii jest obecność mutacji genu *PCSK9*, która łączy się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka (*gain-of-function mutation*) w stosunku do receptorów LDL [10, 13].

### II. Rodzinna hipercholesterolemia jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej

Hipercholesterolemia rodzinna jest silnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [14]. Współistnienie dodatkowych czynników ryzyka, a w szczególności palenie papierosów, znacznie przyspiesza rozwój przedwczesnej miażdżycy [1, 3]. Ocenia się, że u większości nieleczonych mężczyzn i kobiet z HeFH choroba wieńcowa ujawnia się przed 60. r.ż. Pacjenci z FH kwalifikowani są *a priori* do kategorii dużego ryzyka i nie potrzeba w takich przypadkach stosować algorytmu HeartScore Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) lub Framingham dla oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej. Wcześniej wdrożona intensywna farmakoterapia przed wystąpieniem objawów miażdżycy pozwala osiągnąć oczekiwaną dla populacji długość życia wśród osób obciążonych HeFH [4, 15, 16].

### III. Kryteria rozpoznawania HeFH

Rozpoznanie FH ustala się na podstawie kryteriów Dutch Lipid Network przyjętych w Genewie w 1998 r. przez Świa-

ową Organizację Zdrowia [1]. Zostały one przyjęte również przez ESC i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS) w *Wytycznych ESC/EAS na temat postępowania w dyslipidemiach 2011* [3]. Kryteria kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej obejmują duże stężenie cholesterolu LDL w osoczu, obecność rąbka rogówkowego i żółtaków ścięgien, przedwczesną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej [6, 17, 18]. Obecność żółtaków ścięgien prostowników dłoni i ścięgna Achillesa jest patognomoniczna dla rozpoznania FH. Za dolną granicę wieku dla przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej uważa się 55. r.ż. u mężczyzn i 60. r.ż. u kobiet.

Podstawowym parametrem biochemicznym w diagnostyce FH jest duże stężenie cholesterolu LDL (u heterozygot zwykle 2–3-krotnie wyższe od średniej w populacji), które zwykle współistnieje z prawidłowym poziomem trójglicerydów [1, 16]. Stężenie cholesterolu całkowitego u heterozygot waha się zazwyczaj w granicach 5–10 mmol/l (200–400 mg/dl), a u homozygot 600–1000 mg/dl (15,5–25,8 mmol/l) [1]. Profil lipidowy u osób z hipercholesterolemią rodzinną może być podobny do spotykanego w hipercholesterolemii wtórnej, np. w przebiegu niedoczynności tarczycy, cukrzycy, zespołu nerczycowego, w wyniku przewlekłej terapii kortykosteroidami, progestagenami czy inhibitorami proteazy stosowanymi w leczeniu HIV [3]. Czasami w typowej hipercholesterolemii rodzinnej występuje podwyższone stężenie trójglicerydów, wtórnie np. do cukrzycy, otyłości czy nadmiernego spożywania alkoholu. W takich przypadkach wątpliwości co do diagnozy FH pomoże rozwiązać wykonanie lipidogramu u krewnych oraz badanie genetyczne [18].

Pomocne w warunkach gabinetu lekarskiego są zaadaptowane do warunków polskich kryteria Dutch Lipid Network-WHO i Simon Broome Register (tab. 1), które pozwalają na kliniczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej jako: pewne, prawdopodobne lub możliwe [1–3]. Należy zwrócić uwagę, że można postawić kliniczne rozpoznanie rodzinnej hipercholesterolemii bez badania genetycznego [18]. Jeśli tylko pozwalają na to środki finansowe, wskazane jest potwierdzenie rozpoznania FH metodami genetycznymi, zwłaszcza w przypadkach wątpliwych.

Tabela 1 przedstawia kryteria rozpoznawania FH opracowane przez The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register.

## IV. Zalecenia dotyczące wykrywania heterozygotycznej FH

Zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), na rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej silnie wskazuje stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 300 mg/dl (7,8 mmol/l) oraz współistnienie przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego i hipercholesterolemii u krewnych I stopnia (rodzeństwo, rodzice lub dzieci) [2, 19]. W rodzinach obciążonych hipercholesterolemią rodzinną dąży się do postawienia rozpoznania u dzieci tak wcześnie, jak tylko to możliwe i zastosowania leczenia dietetycznego oraz rozpoczęcia leczenia statyną po 10. r.ż. [20]. W przypadku rozpoznania FH zaleca się wykonanie badań przesiewowych w rodzinie (skrining kaskadowy), obejmujących zarówno lipidogram, jak i badanie genetyczne (jeśli to możliwe) [1, 2, 21].

Oznaczenie stężenia lipidów w surowicy u dzieci z rodzin obciążonych FH zaleca się nawet bezpośrednio po urodzeniu, ale zawsze przed 10. r.ż. Dzieci z takich rodzin powinny być objęte okresowymi badaniami lekarskimi, z uwzględnieniem pomiaru masy ciała oraz ciśnienia krwi [20].

Miażdżyca w FH rozwija się podstępnie i osiąga zaawansowany etap przed wystąpieniem objawów. Wykładniki choroby wieńcowej mogą być obecne u osoby bezobjawowej [22]. Specjalistyczna opieka nad chorymi z hipercholesterolemią rodzinną pozwala potwierdzić rozpoznanie FH metodą genetyczną w przypadkach wątpliwych, wdrożyć diagnostykę kaskadową w rodzinach i zalecić modyfikację stylu życia i farmakoterapię [21, 23, 24]. Konieczne jest zapewnienie pacjentom szybkiego dostępu do badań pozwalających wykryć obecność istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego oraz współpracy z genetykiem klinicznym, jeśli jest to możliwe. Narodowe programy skierowane do osób obciążonych hipercholesterolemią rodzinną funkcjonują na całym świecie: MEDPED w USA, StOEH w Holandii, HEART UK – The Nation's Cholesterol Charity w Anglii, Fundacion Colesterol Familiar w Hiszpanii, Krajowe Centrum Diagnostyki Hipercholesterolemii Rodzinnej w Polsce. Należy z naciskiem podkreślić, że w systemie polskiej opieki zdrowotnej nie funkcjonują wyodrębnione poradnie lipidowe.

**Tabela 1. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej – skala punktowa (adaptacja skali The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register)**

<b>Wywiad kliniczny:</b>	
1. Przedwczesna choroba wieńcowa (< 55. r.ż. mężczyźni, < 60. r.ż. kobiety)	2 pkt.
2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1 pkt.
<b>Wywiad rodzinny:</b>	
1. Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt.
2. Krewni I stopnia z LDL powyżej 190 mg/dl	1 pkt.
3. Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkiem rogówkowym	2 pkt.
4. Dzieci i młodzież poniżej 18. r.ż. z cholesterolem LDL powyżej 155 mg/dl	2 pkt.
<b>Badanie przedmiotowe:</b>	
1. Żółtaki ścięgien	6 pkt.
2. Rąbek rogówkowy	4 pkt.
<b>Badania laboratoryjne:</b>	
1. Cholesterol LDL > 8,5 mmol/l (330 mg/dl)	8 pkt.
2. Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5 pkt.
3. Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3 pkt.
4. Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1 pkt.
<b>Badanie genetyczne:</b>	
1. Mutacja genu receptora LDL	8 pkt.
<b>Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej FH</b>	
<b>Pewne</b>	<b>&gt; 8 pkt.</b>
<b>Prawdopodobne</b>	<b>6–8 pkt.</b>
<b>Możliwe</b>	<b>3–5 pkt.</b>
<b>Nie potwierdzone</b>	<b>&lt; 3 pkt.</b>

## V. Docelowe stężenie cholesterolu LDL

Po rozpoznaniu klinicznym rodzinnej hipercholesterolemii na podstawie skali punktowej (5 punktów i więcej), nie czekając na molekularne potwierdzenie, należy rozpocząć intensywne leczenie [2–5].

Docelowe stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z FH w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, ze względu na kwalifikację do kategorii dużego ryzyka, powinno wynosić mniej niż 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl). Przy współistnieniu choroby sercowo-naczyniowej ryzyko jest bardzo duże, a celem leczenia jest osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) [2, 5]. Jeżeli jest to niemożliwe, zaleca się co najmniej 50% redukcję poziomu wyjściowego. Cel ten może być trudny do osiągnięcia w monoterapii statynami, dlatego często konieczna jest farmakoterapia złożona [3]. W wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemii (2011) eksperci napisali: „jeśli nie osiągnięto celu leczenia, należy rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem przerywającym krążenie kwasów żółciowych lub kwasem nikotynowym”. W Polsce aktualnie możliwa jest tylko pierwsza propozycja, tj. po próbie leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny dodanie ezetimibu.

Stoimy na stanowisku, że uzyskanie 5 lub więcej punktów wylicznych na podstawie skali punktowej powinno być wystarczającym uzasadnieniem dla leczenia zalecanego w terapii hipercholesterolemii rodzinnej refundowanego ze środków publicznych.

## VI. Postępowanie terapeutyczne w heterozygotycznej FH

Najważniejszym celem leczenia u chorych na hipercholesterolemię rodzinną jest zmniejszenie częstości przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych, a także częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń. Konieczna jest zmiana stylu życia zmierzająca do eliminacji dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. Pacjentom z FH zaleca się bezwzględnie unikanie palenia papierosów, aktywność fizyczną (co najmniej 30 minut wysiłku fizycznego minimum 5 dni w tygodniu – szybki chód, bieganie lub jazda rowerem), ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg, BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, unikanie otyłości centralnej (jeśli występuje, to leczyć) oraz dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu [1–3]. Jednak nawet odpowiednio prowadzona dieta u chorych na

FH nie obniża stężenia LDL-C w wystarczającym stopniu i konieczne jest wdrożenie leczenia farmakologicznego. Lekami z wyboru w hipercholesterolemii rodzinnej są statyny w maksymalnie tolerowanej dawce [3, 17]. Istnieje duża osobnicza zmienność w odpowiedzi na leczenie statynami (redukcja stężenia w zakresie 10–70%), która jest związana m.in. z typem mutacji receptora LDL. Pomimo, że statyny są obecnie najsilniejszymi dostępnymi lekami hipolipemizującymi wielu pacjentów z FH, jak wspomniano wyżej, nie uzyska docelowych stężeń LDL-C podczas monoterapii [2, 3, 17, 24]. W takich przypadkach powinno się dążyć do osiągnięcia maksymalnej redukcji LDL-C przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetimib) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna), bądź kwasem nikotynowym [3]. W przypadku nietolerancji statyn można stosować monoterapię ezetimibem, żywicą anionowymienną lub kwasem nikotynowym. Nowoczesna żywica anionowymienna – koleselewar i kwas nikotynowy są jeszcze w Polsce niedostępne. Stanowisko dotyczące leczenia dzieci i młodzieży zostanie przedstawione w odrębnej publikacji.

Kobiety z FH planujące ciążę oraz będące w ciąży i w okresie karmienia piersią nie powinny przyjmować statyn [25]. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie metod antykoncepcji o wysokim stopniu skuteczności, unikając w miarę możliwości doustnej hormonalnej antykoncepcji. Należy uprzedzać kobiety o konieczności zaprzestania leczenia hipolipemizującego 3 miesiące przed planowaną ciążą [25]. Jedynym dopuszczonym lekiem hipolipemizującym w ciąży jest preparat przerywający krążenie kwasów żółciowych (np. koleselewar).

Obiecującą formą terapii FH okazać się może nowe leki z grupy inhibitorów konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9), a ogłoszone w 2012 r. wyniki badań z tymi lekami wskazują, że badane w tym zakresie przeciwciała monoklonalne charakteryzują się bardzo silnym efektem hipolipemizującym [26–31].

## VII. Wnioski

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest względnie częstym zaburzeniem lipidowym, najczęściej nierozpoznanym i nieleczonym. Bardzo duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i skrócenie długości życia w tej chorobie wymaga wczesnego rozpoznania oraz intensywnego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. *Familial hypercholesterolemia. A report of a WHO consultation.* WHO, Geneva, Switzerland, 1998.
2. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
4. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625–2633.
5. Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 404–405.
6. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173(1): 55–68.
7. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 251(3): 52–60.
8. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6919–6923.
9. Abifadel M, Varret M, Rab JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156.
10. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009; 30: 520–529.
11. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Gen* 2008; 78: 1–13.
12. Chmara M, Wasąg B, Żuk J, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Limon J Appl Genet* 2010; 51(1): 95–106.

13. Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM, et al. Longitudinal association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 354–361.
14. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 421–429.
15. Vermissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanach M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
16. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209: 189–194.
17. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(Suppl.): S38–S45.
18. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Commun Genet* 2008; 11: 26–35.
19. Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome (Canada)* 2006; 49: 343–350.
20. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adults patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl.): S1–S8.
21. Nicholls P, Young I, Lyttle K, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia. Early identification and treatment of patients is important. *BMJ* 2001; 322: 1062.
22. Civeira F, Ros E, Jarauta E, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1187–1193.
23. Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 266–271
24. Defesche JC. Defining the challenges of FH Screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2010; 4(5): 338–341.
25. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA, et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med* 2010; 68(1): 299–303.
26. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.
27. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. for the LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X.
28. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients with heterozygous familial hypercholesterolemia the Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–2417.
29. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving/ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344–2353.
30. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 29–36.
31. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS Randomized Trial. *JAMA* 2012; doi:10.1001/jama.2012.25790.

Tekst zredagowano: 26.11.2012 r.

Tekst wpłynął do Redakcji: 28.12.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2013 r.

## Regulamin ogłaszania prac w kwartalniku

# Family Medicine & Primary Care Review

### § 1. Postanowienia ogólne

1. **Kwartalnik FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW** jest recenzowanym czasopismem naukowym, adresowanym do osób zajmujących się badaniami naukowymi w dziedzinie medycyny rodzinnej, podstawowej opieki zdrowotnej oraz w dziedzinach pokrewnych, nauczycieli akademickich medycyny rodzinnej, lekarzy rodzinnych i innych osób pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej, lekarzy w trakcie specjalizacji, rezydentów oraz studentów. Czasopismo przeznaczone jest także dla osób zajmujących się badaniami doświadczalnymi i epidemiologicznymi z zakresu innych dyscyplin medycznych.

2. Kwartalnik jest organem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, wydawanym przy współdziałaniu Stowarzyszenia Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych. Wartość merytoryczna kwartalnika została doceniona przez lekarzy rodzinnych, Ministerstwo Zdrowia, CMKP oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej – czasopismo znajduje się na wykazie lektur obowiązujących do egzaminu specjalizacyjnego z medycyny rodzinnej.

3. Naszą **misją** jest stworzenie platformy współpracy oraz wymiany informacji, myśli i doświadczeń z zakresu medycyny rodzinnej i podstawowej opieki zdrowotnej, która obejmowałaby Europę Środkową i Wschodnią. W regionie tym nie ma bowiem podobnego czasopisma konsolidującego środowiska naukowe i zawodowe w tych dziedzinach. Obecnie kwartalnik znajduje się w Elsevier Bibliographic Databases: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE, Mosby Yearbooks, Scopus oraz w Index Copernicus (6,17 pkt.) i w punktacji Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (5 pkt.).

### § 2. Zasady przyjmowania prac do druku

1. **Redakcja przyjmuje do druku** prace w języku polskim i/lub angielskim (*UK English*). Publikowane są one w następujących działach kwartalnika:

- **Artykuły redakcyjne (Editorials);**
- **Prace poglądowe (Reviews);**
- **Prace oryginalne (Original papers)** – także doświadczalne;
- **Kształcenie przed-/podyplomowe (Under-/postgraduate education)** lub **ustawiczne (CME)** – m.in. programy kształcenia, specjalne opracowania dla celów dydaktycznych (np. programy edukacyjne);
- **Sprawozdania (Reports)** – ze zjazdów, kongresów, stażów krajowych i zagranicznych itp.;
- **Listy do Redakcji (Letters to the Editor)** – nadesłane w odpowiedzi na materiał publikowany w czasopiśmie, przedstawiające uwagi i/lub inny punkt widzenia;
- **Recenzje książek i przeglądy piśmiennictwa (Book/literature reviews);**
- **Komunikaty (Announcements);**
- **Varia.**

2. **Priorytet w druku** mają prace oryginalne oraz publikacje w języku angielskim z ośrodków zagranicznych. Artykuły powinny spełniać **standardy i wymagania** określone przez International Committee of Medical Journal Editors, znane jako „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication” (zob. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [editorial]. *N Engl J Med* 1997; 336: 309–915; uaktualniona wersja z października 2004 roku dostępna jest na stronie WWW – <http://www.icmje.org/icmje.pdf>). Obowiązują również zasady Dobrej Praktyki Edytorskiej („Consensus Statement on Good Editorial Practice 2004”), sformułowane przez Index Copernicus International Scientific Committee.

3. **Każda praca jest recenzowana** przez samodzielnych pracowników nauki uczelni wyższych. Redakcja zapoznaje Autorów z tekstem recenzji, bez ujawniania nazwisk recenzentów. Recenzent może uznać pracę za:

- nadającą się do druku bez dokonywania poprawek,
- nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji,
- nadającą się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy,
- nie nadającą się do druku.

Praca może być również odesłana Autorom z prośbą o dostosowanie do wymogów redakcyjnych. Redakcja zastrzega sobie prawo do dokonywania koniecznych poprawek i skrótów bez porozumienia z Autorami.

4. **Prace wymagające korekty** zostaną przesłane Autorom wraz z uwagami Recenzenta i Redakcji. Autorzy prac otrzymują jedną korektę, bez maszynopisu. Zmiany w treści artykułu, dopisywanie nowego tekstu, poprawki na rysunkach powstałe z winy Autorów nie będą uwzględniane przez Redakcję na etapie korekty. Korekty należy zwrócić w ciągu 7 dni od daty wysłania z Redakcji. W przypadku zakwalifikowania pracy do druku Autorzy zostaną o fakcie poinformowani pisemnie.

### § 3. Prawa autorskie (copyright)

Praca zakwalifikowana do druku w kwartalniku staje się własnością FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW. Tym samym wszelkie prawa autorskie – do wydawania i rozpowszechniania nadesłanego materiału we wszystkich znanych formach – zostają przeniesione na Wydawcę. Praca nie może więc być m.in. publikowana (w całości lub w częściach) w innych wydawnictwach w kraju ani za granicą bez uzyskania pisemnej zgody Wydawcy.

### § 4. Zasady etyki

1. Publikowane prace nie mogą ujawniać danych osobowych pacjentów, chyba że wyrazili oni na to pisemną zgodę (wówczas należy dołączyć ją do manuskryptu). Prace dotyczące badań, których przedmiotem jest człowiek i które mogą nieść w sobie element ryzyka, muszą zawierać oświadczenie, że protokół badawczy jest zgodny z Deklaracją Helsińską (zob. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284(23): 3043–3045) i uzyskał akceptację odpowiedniej komisji etycznej. Również publikacje dotyczące badań doświadczalnych na zwierzętach muszą zawierać oświadczenie, że badania były zaakceptowane przez taką komisję. Fakt akceptacji powinien być zaznaczony w pracy w opisie metodyki badań.

**2. Autor ma obowiązek** wykazania (w ramach Piśmiennictwa przesyłanej pracy), że zna dorobek czasopisma, do którego kieruje swój artykuł. Ma także obowiązek cytowania przyjętej do druku pracy w innych czasopismach, zgodnie z podejmowaną tematyką. Artykuły Autorów, którzy nie dostosują się do tych wymagań, nie będą przyjmowane do druku.

**3. Autorstwo pracy** powinno być wyraźnie zdefiniowane w postaci określenia wkładu poszczególnych współautorów w przygotowanie pracy: **A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy. Osoba niemająca znaczącego wkładu w powstanie publikacji nie powinna być wymieniana jako współautor pracy.

**4. Źródła finansowania pracy i sprzeczność interesów.** Autor lub autorzy powinni podać źródła wsparcia finansowego – nazwę sponsora/institucji i numer grantu – jeśli z takiego korzystali. Możliwe jest użycie następujących sformułowań: „Praca wykonana w ramach projektu badawczego (grantu itp.) nr ..., finansowanego przez ... w latach ...”, „Praca zrealizowana ze środków uczelnianych (badania własne, działalność statutowa itp.)” lub „Praca sfinansowana ze środków własnych autora(ów)”. Autor lub autorzy muszą również ujawnić swoje związki ze sponsorem, wymienionym w pracy podmiotem (osobą, instytucją, firmą) lub produktem, które mogą wywołać sprzeczność interesów.

**5. Odpowiedzialność.** Wydawca i Redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam i ogłoszeń. Reklamy leków sprzedawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy mają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia reklam i ogłoszeń, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z charakterem pisma lub interesem wydawcy.

## § 5. Przygotowanie pracy do druku

**1. Do manuskryptu** Autor musi dołączyć wypełniony „Formularz zgłoszeniowy pracy” (dostępny na stronie WWW Redakcji), w którym poświadczą spełnienie warunków określonych w poszczególnych punktach niniejszego Regulaminu.

**2. Układ pracy:** tytuł, imiona i nazwiska Autorów, nazwa zakładu, instytutu lub placówki, w której praca została wykonana (do 600 znaków). Praca powinna się składać ze streszczenia strukturalnego (zawierającego nie mniej niż 200 i nie więcej niż 250 słów), 3–6 słów kluczowych, tekstu głównego (w przyjętym układzie: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski), spisu piśmiennictwa oraz tytułu, streszczenia strukturalnego i słów kluczowych w języku angielskim (pochodzących ze standardowego wykazu MeSH, tj. *Medical Subject Headings* obowiązującego w *Index Medicus*). W przypadku sprawozdań, recenzji oraz listów do Redakcji dopuszcza się odstępstwa w układzie tekstu głównego (m.in. nie dołącza się streszczeń). Praca powinna zawierać także pełny, aktualny adres i telefon (prywatny lub miejsca pracy), oraz adres poczty elektronicznej pierwszego Autora, pod który będzie kierowana korespondencja.

**3. Należy ustalić rolę i udział każdego współautora w przygotowaniu pracy** (przy każdym nazwisku wpisać odpowiednie oznaczenia literowe) według klucza określonego w § 4. pkt.3.

**4. Struktura streszczeń** prac oryginalnych powinna pokrywać się ze strukturą tekstu głównego, z wyjątkiem dyskusji. W streszczeniu (Summary) należy więc wyodrębnić części: Wstęp (Background), Cel pracy (Objectives), Materiał i metody (Material and methods), Wyniki (Results) i Wnioski (Conclusions). Streszczenie powinno zawierać 200–250 słów (do 2200 znaków).

**5. Jednostki i skróty.** W pracach należy używać jednostek metrycznych (SI). Można stosować standardowe skróty, które należy jednak zdefiniować w streszczeniu i/lub przy pierwszej wzmiance w tekście. Skróty stosuje się tylko wtedy, gdy dany termin jest stosowany wielokrotnie, a jego skrót stanowi dla Czytelnika ułatwienie.

## 6. Piśmiennictwo

1) Piśmiennictwo powinno zawierać wyłącznie pozycje cytowane w tekście pracy, w którym oznacza się je kolejnymi liczbami w nawiasach klamrowych, np. [1], [6, 13]. To samo dotyczy cytowań umieszczanych w tabelach lub opisach rycin – nadaje się im kolejne numery, zachowując ciągłość z numeracją w tekście pracy. Piśmiennictwo należy ograniczyć do niezbędnego minimum – liczba cytowanych pozycji nie powinna przekraczać 20 dla pracy oryginalnej, a 40 – dla pogładowej. Zalecane jest korzystanie z publikacji spełniających wymogi „medycyny opartej na potwierdzonych danych naukowych” (*evidence-based medicine*). Należy unikać cytowania abstraktów zjazdowych, a informacje niepublikowane (tzw. informacje własne, doniesienia ustne itp.) nie mogą służyć jako źródło cytatu.

2) Spis piśmiennictwa umieszcza się na końcu pracy w kolejności zgodnej z pojawianiem się cytowanych prac w tekście. Jeśli liczba autorów publikacji nie przekracza 3, podaje się wszystkie nazwiska oraz inicjały (bez kropek). Jeśli autorów jest więcej, wymienia się nazwiska pierwszych trzech, a po nich zamieszcza skrót „i wsp.” lub „et al.”. Skróty tytułów czasopism muszą odpowiadać skrótom podawanym w *Index Medicus*; pisze się je kursywą, bez kropek. Po podaniu roku wydania stawiamy średnik, po podaniu tomu – dwukropek, po podaniu stron (od–do) – kropkę. W przypadku wydawnictw zwartych podaje się: nazwisko redaktora (-ów), inicjały imienia lub imion, tytuł publikacji pisany kursywą, miejsce wydania, nazwę wydawnictwa, rok wydania, ewentualnie numery stron.

3) Należy bezwzględnie przestrzegać zasad bibliograficznych znanych jako System Vancouverski (*Vancouver System of Bibliographic Referencing*). Poniżej znajdują się przykłady, które trzeba naśladować:

- a) artykuł w czasopiśmie
  - Connors MM. Risk perception, risk taking and risk management among intravenous drug users: implications for AIDS prevention. *Soc Sci Med* 1992; 34(6): 591–601.
  - Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008–2012.
- b) artykuł bez podanych autorów lub organizacja występująca jako autor
  - Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84: 15.
  - 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357): 184.
  - Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; 40(5): 679–686.
- c) artykuł z Internetu (np. z czasopisma w wersji elektronicznej online)
  - Thomas S. A comparative study of the properties of twelve hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds* [serial online] 1997 Jul [cyt. 3.07.1998]. Dostępny na URL: <http://www.smtl.co.uk/World-Wide-Wounds/>



- d) książka/podręcznik autorstwa jednej lub kilku osób
  - Juszczyk J, Gładysz A. *Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych*. Wyd. 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996: strona od–do.
  - Milner AD, Hull D. *Hospital paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.
- e) książka/podręcznik – praca zbiorowa pod redakcją...
  - Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- f) książka/podręcznik – wydawcą jest instytucja lub organizacja
  - NHS Management Executive. *Purchasing intelligence*. London: NHS Management Executive; 1991.
- g) rozdział w książce/podręczniku
  - Krotochwil-Skrzypkowska M. *Odczyny i powikłania poszczepienne*. W: Dębiec B, Magdzik W, red. *Szczepienia ochronne*. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 1991: 76–81.
  - Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jun, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1974: 457–472.
- h) dysertacja
  - Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
  - Scorer R. *Attitudes to dynamic psychotherapy and its supervision among consultant psychiatrists in Wales* [dissertation]. London: Univ. of London; 1985.
- i) materiały konferencyjne – zbiór prac pod redakcją...
  - Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V*. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- j) praca w materiałach konferencyjnych/zjazdowych
  - Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, et al., editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182–191.

**7. Manuskrypt publikacji** zgłaszanej do druku, wraz ze skanem podpisanego formularza zgłoszeniowego pracy, należy przesać na adres: [fmPCR@familymedreview.org](mailto:fmPCR@familymedreview.org). Pliki powinny być przygotowane w programie MS Word – format „doc” lub „docx”. Tekst powinien być pisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójną interlinią, wyrównaniem do lewej strony, marginesami o szerokości 2,5 cm, bez podziałów słów na końcu wiersza. Strony należy numerować w prawym górnym rogu. Tytuły rubryk w tabelach, poza pierwszą literą, należy pisać małymi literami. **Objętość pracy wraz z literaturą cytowaną oraz podaniem na końcu artykułu adresu do korespondencji, telefonu, adresu e-mail nie może przekraczać dla prac poglądowych – 24 500 znaków, dla prac oryginalnych, sprawozdań i innych materiałów – 14 500 znaków.**

**8. Ryciny, fotografie, wykresy** należy umieścić w tekście publikacji i **dodatkowo** przesać w oddzielnych plikach, poza tekstem. Materiał ilustracyjny powinien być przygotowany w wysokiej rozdzielczości: zdjęcia – w formacie „jpg”, grafika wektorowa – pliki Adobe Illustrator, wykresy i diagramy – pliki MS Excel.

## § 6. Postanowienia końcowe

**1. Autorzy otrzymują** bezpłatnie jeden egzemplarz czasopisma z wydrukowanym artykułem, nie otrzymują natomiast honorariów autorskich.

**2. Internet.** Redakcja FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW uruchomiła własną stronę internetową. Na stronie tej Redakcja zamieszcza streszczenia drukowanych prac oraz istotne wiadomości o kwartalniku. Są tam także zamieszczone elektroniczne wersje Regulaminu i niezbędnych formularzy, szablony dla autorów (w formacie MS Word) przedstawiający wymagany układ pracy oraz informacje dla ogłoszeniodawców. Adresy: <http://www.familymedreview.org>

**3. Opłata za druk artykułu**, którego pierwszy Autor nie jest członkiem PTMR wynosi 800 zł + VAT.

### 4. Adres Redakcji:

Redakcja Kwartalnika FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
Tel./fax: 71 325-43-41  
E-mail: [fmPCR@familymedreview.org](mailto:fmPCR@familymedreview.org)

# Instruction for Authors submitting papers to the quarterly Family Medicine & Primary Care Review

## § 1. General provisions

1. The quarterly journal **FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW** is a peer-reviewed scientific journal, open to research workers in family medicine, primary care, and related fields, academic teachers, general practitioners/family doctors, and other primary health care professionals, as well as physicians-in-training, residents and medical students. The journal is also addressed to those who carry out experimental and epidemiological research in other disciplines.

2. The quarterly journal is the body of the Polish Society of Family Medicine, published in cooperation with the Association of Friends of Family Medicine and Family Physicians. Its substantive value has been appreciated by the family doctors, the Ministry of Health, National Centre of Postgraduate Education, and the national consultant in the field of family medicine - the journal is on the reading list for the specialization exam in family medicine.

3. Our **mission** is to lay foundations for cooperation and an exchange of ideas, information and experience in family medicine/primary care that could involve all Central and Eastern Europe. This region lacks a journal of the kind. We also desire to be included in reputed international databases of biomedical periodicals, such as Index Medicus, PubMed/MEDLINE or Current Contents. Currently, we are indexed by Elsevier Bibliographic Databases: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE, Mosby Yearbooks, Scopus and in Index Copernicus (6.17 points) and the Polish Ministry of Science and Higher Education (5 points).

## § 2. Manuscript submission guidelines

1. The Editorial Board accepts **manuscripts written in** Polish or **English** (preferably *UK English*). They may be considered for publication in the following sections of the quarterly:

- **Editorials;**
- **Reviews;**
- **Original papers** – including experimental research;
- **Case reports/studies – only until 2012;**
- **Under-/postgraduate education or Continuing medical education (CME);**
- **Reports** – on conferences, congresses, fellowships, scholarships, etc.;
- **Letters to the Editor;**
- **Book/literature reviews;**
- **Announcements;**
- **Miscellaneous.**

2. **The priority will be given to** original papers and/or articles written in English by foreign authors. The submitted manuscripts should meet the general **standards and requirements** agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, known as *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (see Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [editorial]. *N Engl J Med* 1997; 336:309-915; an updated version from October 2004 is available online: <http://www.icmje.org/icmje.pdf>). They should also conform to the high quality editorial procedures and practice (formulated by the Index Copernicus International Scientific Committee as *Consensus Statement on Good Editorial Practice 2004*).

3. **Submitted manuscripts are sent to two independent experts** for scientific evaluation. The authors will receive the reviews within several weeks after submission of the manuscript. The reviewers, whose names are undisclosed to the author, may qualify the paper for:

- immediate publication,
- returning to authors with suggestions for modification and improvement, and then publishing without repeated review,
- returning to authors for rewriting (according to the reviewer's instructions or requests), and then for publishing after a repeated review,
- rejection as unsuitable for publication.

The Editorial Board reserves a right to adjust the format of the article or to shorten the text, if necessary.

4. **The manuscripts requiring modification** and improvement or rewriting will be returned to the authors. Proofs of these papers will be sent to them for proofreading. Corrections other than printer's errors, however, should be avoided. Proofs should be returned to the Editor within 7 days. The authors of the **accepted papers** will be notified in writing.

## § 3. Copyright transfer

Upon acceptance a paper to print, authors transfer copyright to the FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW, and all published manuscripts become the permanent property of the Publisher. Thus no part of these documents may be reproduced or transmitted in any form or by any means, for any purpose, without the express written permission of the Publisher.

## § 4. Ethical issues

1. Authors are obliged to respect patients' confidentiality. Do not publish patients' names, initials, or hospital numbers. Written permission to use patients' pictures and their informed consent must accompany such materials. In reports on the experiments on human subjects, it should be clearly indicated whether the procedures followed were in accordance with the Declaration of Helsinki (see World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284(23): 3043-3045). The investigator's Institutional Review Board or a local ethical committee should have approved the protocols for both human and animal studies. Information on this approval should be provided in the "Material and methods" section of the manuscript.

**2. The author is obliged** to prove (in References section) that he knows the achievements of the journal, which he had submitted his manuscript to. He has also accepted an obligation to quote the accepted for publication paper in other journals, in accordance with their subject. Manuscripts of authors who do not adapt to these requirements will not be accepted for publication.

**3. Authorship criteria.** The exact contribution of each co-author should be clearly defined. Authorship credit should be based only on substantial contributions to: **A** – Study Design, **B** – Data Collection, **C** – Statistical Analysis, **D** – Data Interpretation, **E** – Manuscript Preparation, **F** – Literature Search, **G** – Funds Collection. No one should be listed as a co-author who has not made a significant contribution to the work.

**4. Sources of financial support and conflict of interests.** The authors should give the name of the supporting institution and grant number, if applicable. They should also disclose any relationships (especially financial arrangements) they may have with the sponsor, other subject, institution, commercial company, or a product-under-study that could be construed as causing a conflict of interest with regard to the manuscript under review.

**5. Disclaimer.** The Publisher and the Editorial Board assume no responsibility for opinions or statements expressed in advertisements. The opinions expressed in by-lined articles are those of the author(s) and do not necessarily reflect those of the Publisher.

## § 5. Manuscript Preparation

**1. Each submitted manuscript** must be accompanied by a covering letter signed by all authors confirming that (1) they consent to publication, and (2) the paper has not been published before in any form, and is not under consideration/accepted for publication elsewhere. The “Paper submission form” (reproduced in the journal or available on its website), containing a checklist of all conditions to be fulfilled, dated and signed by the first author should also be included.

**2. The title page** should contain: (1) the full title of the paper; (2) the names of all authors; (3) the department(s) and institution(s) where the work was done; (4) the institutional affiliation of each author, if any; (5) the exact contribution of each co-author; (6) the full name and address (including telephone, fax and e-mail) of the corresponding author; (7) sources of financial support. The **paper** (original paper) should carry a structured abstract (see below), 3–6 key words (from the *Medical Subject Headings* [MeSH] catalogue of the *Index Medicus*), and the main text structured in the conventional style (Introduction, Objectives, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References). In case of the Reports, Letters to the Editor, Book/literature reviews, and Miscellaneous papers, some departures from these rules are acceptable (e.g. Summary is not necessary). The manuscript should provide a full, current address and phone number (private or workplace), or e-mail of the first author, to whom the correspondence can be directed to.

**3.** It should be established the role and the participation of every co-author in preparing the manuscript (next to each name write the corresponding letters) according to the above mentioned key – see § 4, p. 3.

**4. A structured abstract** (Summary) of no more than 250 words (2200 characters) should follow the main text structure (excepting Discussion), and include five headings: Background, Objectives, Material and methods, Results, and Conclusions.

**5. Units and abbreviations.** All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Use only standard abbreviations and symbols. The term should be written in full when it appears in the text for the first time, followed by the abbreviation in parentheses; only abbreviation is used in the text thereafter.

## 6. References

1) References should be indicated in the text by Arabic numerals in square brackets (e.g. [1], [6,13]), numbered consecutively, including references first cited in tables or figure legends. Only the most essential publications should be cited. However, their number should not exceed 20 (for original papers) or 40 (for review articles). It is recommended to use evidence-based sources of medical information. Unpublished observations or personal communications cannot be used. Avoid using abstracts as references.

2) The list of references should appear at the end of the text in numerical order. Titles of journals should be abbreviated according to the format used in *Index Medicus*, and written in italics, without punctuation marks. The style of referencing that should be strictly followed is the *Vancouver System of Bibliographic Referencing*. Please note the examples for format and punctuation:

- a) Journal article (list all authors; if more than 6 authors, list the first three, followed by *et al.*)
  - Stroup DF, Berlin JA, Morton S.C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008–2012.
- b) No author
  - Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.
  - 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357): 184.
  - Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; 40(5): 679–686.
- c) Electronic journal/WWW page
  - Thomas S. A comparative study of the properties of twelve hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds* [serial online] 1997 Jul [cited 3.07.1998]. Available from URL: <http://www.smtl.co.uk/World-Wide-Wounds/>
- d) Books/Monographs/Dissertations
  - Milner AD, Hull D. *Hospital paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.
  - Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
  - NHS Management Executive. *Purchasing intelligence*. London: NHS Management Executive; 1991.
  - Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
- e) Chapter within a book
  - Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jun, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

- f) Conference proceedings
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V*. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
  - Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182–191.

7. Authors are requested to **submit a copy of their manuscript** at [fmPCR@familymedreview.org](mailto:fmPCR@familymedreview.org). Files should be prepared in MS Word - format "doc" or "docx". The manuscript should be typed on a white paper of the ISO A4 size, one-sided, using double-spacing and standard Times New Roman fonts, 12-point typeface. Do not use bold, capitalized text, etc. Margins: 2.5 cm at top, bottom, right, and left. Page numbers should be placed in the upper right-hand corner. Titles headings in tables, except for the first letter, should be written in lower case. **The length of the manuscript (along with the references, mailing address, phone, e-mail address) should not exceed 24,500 characters for reviews, 14,500 characters for original papers, case reports and other materials.**

**8. Illustrations.** Drawings, photographs, charts should be included into the text and should be sent separately in separate files. Illustrative material should be prepared in high-resolution images: pictures "\*.jpg", vector graphics Adobe Illustrator files, charts and diagrams MS Excel files.

## § 6. Final provisions

**1. Offprints.** Each author will receive one copy of the issue free of charge; however, the authors are not paid any remuneration/royalties.

**2. The Internet.** The Editorial Board of the quarterly FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW has developed the journal's website: <http://www.familymedreview.org>.

**3. Payment for publishing a paper** whose first Author is not a member of PTMR is PLN 800 + VAT.

### 4. Address:

Redakcja Kwartalnika/Editor  
FAMILY MEDICINE & PRIMARY CARE REVIEW  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
Poland  
Tel./Fax: +48 71 325 43 41  
E-mail: [fmPCR@familymedreview.org](mailto:fmPCR@familymedreview.org)