

# **NOWINY LEKARSKIE**

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

## **MEDICAL NEWS**

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

**Rok założenia      1889  
Founded in**

**5  
2010  
(79)**

**ISSN 0860-7397**

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

**REDAKTOR NACZELNY***EDITOR IN CHIEF*

prof. dr hab. Marian Grzymisławski

**SEKRETARZ REDAKCJI***EDITORIAL SECRETARY*

mgr Danuta Węglewska

**SEKRETARIAT***SECRETARY*

mgr Grażyna Dromirecka

dr med. Włodzimierz Szczepaniak

mgr Danuta Węglewska

**KOMITET REDAKCYJNY***EDITORIAL BOARD*

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

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

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

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

prof. Wolfgang Dick (Mainz – Niemcy)

prof. dr hab. Leon Drobnik (Poznań)

prof. dr hab. Janusz Gadzinowski (Poznań)

prof. dr hab. Wojciech Golusiński (Poznań)

prof. dr hab. Witold Jurczyk (Poznań)

prof. dr hab. Jacek Juszczyk (Poznań)

prof. dr hab. Halina Karoń (Poznań)

prof. dr hab. Ryszard Koczorowski (Poznań)

prof. UM dr hab. Tomasz Kościński (Poznań)

prof. Odded Langer (Nowy Jork – USA)

prof. dr hab. Leszek Lewandowski (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Linke (Poznań)

prof. Tadeusz Maliński (Athens – USA)

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

prof. UM dr hab. Michał Musielak (Poznań)

prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław)

mgr Aniela Piotrowicz (Poznań)

mgr Bogdan Poniedziałek (Poznań)

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

prof. dr hab. Kazimierz Rzymiski (Poznań)

prof. dr hab. Krzysztof Słowiński (Poznań)

prof. dr hab. Bruno Szczygieł (Warszawa)

prof. dr hab. Andrzej Szkaradkiewicz (Poznań)

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

prof. dr hab. Roman Szulc (Poznań)

prof. Kai Taeger (Regensburg – Niemcy)

prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz (Poznań)

prof. dr hab. Witold Woźniak (Poznań)

Korekta: Alicja Strzelecka-Żyromska

Korekta tekstów w j. ang.: Jan Jaroszewski

Skład i łamanie: Barbara Guździół

## Warunki prenumeraty:

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

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

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

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

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

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIwersytetu Medycznego

IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

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

Ark. wyd. 8,5. Ark. druk. 9,8. Papier kreda 115 g/m<sup>2</sup>, 64 x 90.

Zam. nr 8/12

## SPIS TREŚCI (CONTENTS)

### Prace oryginalne (Original papers)

- Jolanta Kłos, Piotr Nowicki, Czesław Żaba, Zenon Kokot: Szacowanie spożycia środków odurzających z grupy amfetamin przez mieszkańców miasta Poznania (*Estimation of consumption of amphetamine-type stimulants in Poznan, Poland*) ..... 351
- Ewa Fidler-Witoń, Klaudia Mikołajczak, Magdalena Waberska, Anna Miśkiewicz-Chotnicka, Jarosław Walkowiak: Żywienie niemowląt a aktualne rekomendacje (*Infant feeding and current recommendations*) ..... 356
- Iwona Brodnicka, Michalina Nowak-Gabryel, Marcin Gabryel, Marcin Grabicki: Zależność występowania chorób współistniejących z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) od wieku chorych i od stopnia ciężkości choroby (*Dependence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) on the age of patients and on the severity of COPD*) ..... 362
- Mariusz Szczepanik, Łukasz Kałużny, Marian Krawczyński, Wojciech Cichy: Analiza retrospektywna masy i wysokości ciała oraz wskaźnika BMI dzieci z mukowiscydozą z województwa wielkopolskiego (*Retrospective analysis of body weight and height and BMI Index in Wielkopolska region cystic fibrosis patients*) ..... 369
- Maria Wanic-Kossowska, J. Płotast, Stanisław Czekalski: Miejsce trimetazydyny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca u chorych z przewlekłą chorobą nerek [PChN] i nadciśnieniem tętniczym poddanych hemodializoterapii [HD] (*Heart angina treatment by trimetazidine in chronic renal failure [CRF] patients with hypertension undergoing hemodialysis therapy*) ..... 378

- Monika Zysnarska, Irena Wojnicz-Michera, Małgorzata Taborowska, Paweł Kolečki, Tomasz Maksymiuk: Kobieta, opiekun osoby przewlekle chorej – wyznaczniki przeciążenia (*Woman – a carer for a chronically-ill person – determinants of overload*) ..... 386

### Prace poglądowe (Review papers)

- Mirosława Cylkowska-Nowak, Sylwia Kropińska, Natasza Czepulis, Sławomir Tobis, Ewa Zasadzka, Katarzyna Wieczorowska-Tobis: Terapeuta zajęciowy w zespole geriatrycznym (*Occupational therapist in geriatric team*) ..... 392
- Marcin Mikoś, Michał Mikoś, Hanna Mikoś, Monika Obara-Moszyńska, Marek Niedziela: Nadwaga i otyłość u dzieci i młodzieży (*Overweight and obesity in children and adolescents*) ..... 397
- Hanna Mikoś, Marcin Mikoś, Michał Mikoś, Monika Obara-Moszyńska, Marek Niedziela: Rola szlaku OPG/RANKL/RANK w otyłości u dzieci i młodzieży (*The role of the OPG/RANKL/RANK system in obesity in children and adolescents*) ..... 403
- Angelika Kargulewicz, Hanna Stankowiak-Kulpa, Marian Grzymisławski: Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – etiopatogeneza, epidemiologia, leczenie (*Nonalcoholic fatty liver disease – etiopathogenesis, epidemiology, treatment*) ..... 410
- Bartosz Piasecki, Agnieszka Nowogrodzka: Krótka historia neuropsychologii (*A brief history of neuropsychology*) ..... 419

ANGELIKA KARGULEWICZ, HANNA STANKOWIAK-KULPA, MARIAN GRZYMISŁAWSKI

## NIEALKOHOLOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY – ETIOPATOGENEZA, EPIDEMIOLOGIA, LECZENIE

### NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – ETIOPATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, TREATMENT

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

---

#### Streszczenie

Proces stłuszczenia wątroby jest definiowany jako zwiększone odkładanie związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów. W populacji europejskiej dorosłych częstość występowania stłuszczenia wątroby oceniana jest na 14 do 21% i jest to najczęstsza przyczyna wzrostu aktywności aminotransferaz. Podstawowym czynnikiem ryzyka stłuszczenia wątroby jest otyłość. Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Najbardziej rozpowszechniona i akceptowana jest koncepcja tzw. dwóch uderzeń autorstwa Daya i Jamesa z 1998 roku. Prawidłowe rozpoznanie wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu. Konieczne jest wykluczenie nadmiernej konsumpcji alkoholu przez pacjenta oraz innych schorzeń wątroby, takich jak wirusowe zapalenia, metaboliczne lub genetyczne choroby wątroby. Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Leczenie polega na działaniu terapeutycznym na wszystkie komponenty patogenetyczne choroby. Postępowanie dietetyczne stanowi pierwszy krok w terapii NAFLD, z kolei aktywność fizyczna ułatwia redukcję masy ciała oraz zwiększa wrażliwość na insulinę. Terapia behawioralna jest coraz częściej wykorzystywana w leczeniu otyłości oraz innych zaburzeń metabolicznych. Chirurgia bariatryczna jest alternatywą dla osób z otyłością olbrzymią oraz dla pacjentów otyłych, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne.

SŁOWA KLUCZOWE: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, terapia behawioralna, chirurgia bariatryczna.

#### Summary

Fatty liver is defined as an increased storage of fatty compounds within hepatocytes. The incidence of nonalcoholic fatty liver disease in European population ranges from 14 to 21% and NAFLD is the most frequent cause of abnormal liver enzyme tests. Obesity is the main risk factor for NAFLD development. The etiopathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease is not fully understood. The most well-known and accepted hypothesis is “two-hit” model proposed by Day and James in 1998. The correct diagnosis requires detailed case history. It is important to exclude excessive alcohol consumption and other liver disorders like viral hepatitis, metabolic and genetic diseases. There are no uniform treatment standards for nonalcoholic fatty liver disease. Treatment relies on therapeutic action on all pathogenic components of the disease. Nutritional approach is the first-line therapy for NAFLD next to increased physical activity that enhances weight loss and insulin sensitivity. In addition, behavioral therapy is used very often in the treatment of obesity and other metabolic disturbances. Bariatric surgery is an alternative for individuals suffering from morbid obesity and those obese subjects who are resistant to conventional therapeutic approach.

KEY WORDS: nonalcoholic fatty liver disease, behavioral therapy, bariatric surgery.

---

Proces stłuszczenia wątroby jest definiowany jako zwiększone odkładanie związków tłuszczowych w obrębie hepatocytów [1]. W warunkach prawidłowych tłuszcz stanowi 3–5% masy wątroby, jednak gdy odsetek ten przekracza 5, rozpoznaje się stłuszczenie wątroby [2]. W większości przypadków dochodzi do odkładania się trójglicerydów, ale proces ten może dotyczyć także innych związków, jak związki lipidowe pochodne sfingozyny, fosfatydy, czy estry cholesterolu. Stłuszczenie może rozwijać się w wyniku zaburzeń metabolicznych w wątrobie (Tabela 1.) [1]. W wielu przypadkach alkohol prowadzi do rozwoju stłuszczenia wątroby, natomiast u pacjenta z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby ten czynnik musi być wykluczony. Potwierdzenie stłuszczenia wątroby u pacjenta, który nie spożywa alkoholu lub konsumuje napoje alkoholowe w dawkach poniżej 10–20 g na dzień, stwarza podejrzenie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [1, 3]. Pojęcie to zostało wprowadzone przez Ludwiga

w 1980 roku [4]. Występowanie NAFLD jest w znacznym stopniu związane z epidemią otyłości, cukrzycą typu drugiego oraz zespołem metabolicznym.

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) składa się na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) oraz wtórne postaci, które rozwijają się na skutek działania innych czynników, jak np. żywienie pozajelitowe (Tabela 2.) [1].

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby stwierdza się, kiedy inne czynniki powodujące stłuszczenie wątroby są wykluczone. Do innych czynników, które powodują stłuszczenie wątroby zalicza się leki, wirusy, toksyny oraz choroby o podłożu genetycznym [5].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby obejmuje następujące jednostki chorobowe: proste stłuszczenie wątroby (typ 1), stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym (typ 2), stłuszczenie z uszkodzeniem wątroby lub ze zwyrodnieniem balonowatym (typ 3), stłuszczenie

**Tabela 1.** Potencjalne przyczyny stłuszczenia wątroby  
Table 1. Potential causes of fatty liver disease

Potencjalne przyczyny stłuszczenia wątroby
WzmóŜony napływ chylomikronów lub niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych do wątroby
Zwiększenie syntezy kwasów tłuszczowych <i>de novo</i>
Zmniejszenie intensywności przemian metabolicznych kwasów tłuszczowych w obrębie hepatocytów
Upośledzenie uwalniania lipoprotein VLDL z wątroby
WzmóŜony napływ węglowodanów do wątroby i ich przemiana do kwasów tłuszczowych

**Tabela 2.** Przyczyny niealkoholowego stłuszczenia wątroby  
Table 2. Causes of nonalcoholic fatty liver disease

NAFL	NAFLD	Wtórne postaci NAFL
Czynniki etiologiczne	Oporność na insulinę i hiperinsulinemia	anemia, stosowane leki, choroby infekcyjne, by-pass jelitowy, żywienie pozajelitowe
Objawy kliniczne	nadmierna masa ciała, DM T.2, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe	charakterystyczne dla choroby podstawowej
Obraz histologiczny	stłuszczenie wątroby	
	stłuszczenie wątroby powikłane procesem zapalnym	
	marskość wątroby ze stłuszczeniem	

z włóknieniem sinusoidalnym lub ciątkami Mellory’ego (typ 4) [5, 6, 7]. Współistniejące zapalenie śródrzazikowe, zwyrodnienie balonowate hepatocytów, ciątko Mallory’ego lub włóknienie dają obraz niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, które jest formą NAFLD o najcięższym przebiegu i może prowadzić do marskości wątroby i jej powikłań, w tym pierwotnego raka wątroby [6]. Według najnowszych badań NASH jest przyczyną tzw. kryptogennej marskości wątroby [8]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej częstość występowania NASH wynosi od 1 do 3%. Rozróżnienie pomiędzy prostym stłuszczeniem a NASH jest możliwe tylko za pomocą badania histologicznego wątroby [9].

### Epidemiologia

W populacji europejskiej dorosłych częstość występowania stłuszczenia wątroby oceniana jest na 14 do 21% i jest to najczęstsza przyczyna wzrostu aktywności aminotransferaz [10]. Na podstawie badania NHANES III udowodniono, że 23% Amerykanów wykazuje niewyjaśniony wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Na całym świecie obserwuje się tendencję wzrostową w zachorowalności na NAFLD, podobnie jak w przypadku otyłości. Otyłość trzewna, cukrzyca typu drugiego, hiperlipidemia oraz inne czynniki związane z insulinoopornością występują powszechnie u osób z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Na podstawie amerykańskich badań wykazano, że NAFLD występuje u 25–93% pacjentów z otyłością oraz u 30–50% osób z cukrzycą typu drugiego. Z kolei częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wśród pacjentów z hiperlipidemią może sięgać nawet 90% [5].

Istnieje silna korelacja pomiędzy NAFLD a masą ciała. Stłuszczenie wątroby występuje u 10–15% osób z optymalną masą ciała (BMI w zakresie 18–24,9 kg/m<sup>2</sup>) oraz u 25–93% pacjentów otyłych. Z kolei NASH stwierdza się u ok. 3% populacji z prawidłową masą ciała i 15–20% pacjentów z otyłością olbrzymią [5]. Znaczną część pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby stanowią osoby, które poddały się operacji bariatrycznej, gdzie częstość występowania NAFLD wynosi 84–96%.

NAFLD stanowi obecnie najczęstszą chorobę wątroby w krajach wysoko rozwiniętych. Przypadki zachorowania na NAFLD oraz NASH odnotowuje się we wszystkich grupach wiekowych, w tym również u dzieci i młodzieży. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na występowanie NAFLD u niemowląt oraz uczniów szkół podstawowych. Niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby najczęściej stwierdza się w przedziale wiekowym 40–60 lat [5]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej NAFLD występuje 3–5 razy częściej u mężczyzn, co tłumaczy się większą masą ciała. W populacji azjatyckiej częstość występowania NAFLD wynosi od 5–40% [11]. W Polsce przyjmuje się, że osób z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby może być ok. 6 mln, co stanowi 15% społeczeństwa [12].

### Czynniki ryzyka

Podstawowym czynnikiem ryzyka stłuszczenia wątroby jest otyłość. Nadmierna masa ciała determinuje zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, profil metaboliczny, działanie układu hormonalnego jest składową zespołu metabolicznego [10]. Istotnym czynnikiem ryzyka jest również cukrzyca. Wielu badaczy uznaje obec-

**Tabela 3.** Czynniki ryzyka niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby  
Table 3. Risk factors for NAFLD development

Czynniki ryzyka niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby
DMT. 2
Płeć męska
Pochodzenie hiszpańskie
Otyłość
Hipertriglicydemia
Nadciśnienie tętnicze
Gwałtowne zmniejszenie masy ciała u otyłych
Wiek podeszły

ność cukrzycy i insulinooporności za podstawową przyczynę powstania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Na wystąpienie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby mogą mieć wpływ także inne czynniki, jak rasa, czy parametry profilu lipidowego (Tabela 3.) [13, 14].

NAFLD jest chorobą o łagodnym przebiegu, jednak u ok. 15–20% chorych prowadzi do NASH, które z kolei u ok. 20% może ulegać progresji do marskości wątroby i zgonu z powodu powikłań, w tym u ok. 10% przypadków w postaci raka pierwotnego wątroby. Angulo wykazał, że wiek podeszły, otyłość i cukrzyca są niezależnymi czynnikami ryzyka włóknienia wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [6, 15, 16]. Do NASH predysponować może stosowanie leków. Na szczególną uwagę zasługuje amiodaron, ale wpływ taki mają również diltiazem, tamoksifen, glikokortykosteroidy oraz terapia przeciwwirusowa [10, 13]. Wśród czynników ryzyka rozwoju włóknienia i marskości wątroby wymienia się również podwyższony poziom aktywności aminotransferazy alaninowej, dwukrotnie przewyższający górną wartość normy oraz stosunek AST/ALT < 1 [6].

Wśród innych czynników ryzyka NAFLD/NASH wyróżnia się zmniejszenie motoryki jelita, nadmierne spożywanie węglowodanów, nieprawidłowości w rozwoju jelitowej tkanki limfatycznej w młodości oraz polimorfizm genu TNF- $\alpha$  [6].

### ***Etiopatogeneza***

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Najbardziej rozpowszechniona i akceptowana jest koncepcja tzw. dwóch uderzeń autorstwa Daya i Jamesa z 1998 roku [10]. Pierwsze uderzenie wiąże się z gromadzeniem tłuszczów w obrębie wątroby jako konsekwencja nadmiernej kumulacji trójglicerydów. Zaburzenia pomiędzy napływem kwasów tłuszczowych i wątrobową syntezą lipidów, a procesem  $\beta$ -oksydacji mogą skutkować obfitym gromadzeniem tłuszczów w wątrobie [5, 17, 18].

Kumulacja tłuszczów w wątrobie jest rezultatem insulinooporności oraz zaburzeń w metabolizmie kwasów tłuszczowych w wątrobie, mięśniach i adipocytach. Ob-

wodowa insulinooporność powoduje wzmożony napływ FFA do wątroby, następnie dochodzi do obniżonej sekrecji trójglicerydów w postaci VLDL w wątrobie oraz kumulacji trójglicerydów w hepatocytach [7, 19]. Funkcjonalna niewydolność mitochondrialnego systemu  $\beta$ -oksydacji prowadzi wtórnie do pobudzenia enzymu lipooksygenazy. Zmiany te powodują nadmierne uwalnianie wolnych rodników tlenowych, które pobudzają nadtlenki lipidowe w błonie komórki wątrobowej [1]. Ostatnie badania wykazały, że ciężkość stłuszczenia wątroby jest wprost proporcjonalna do stopnia insulinooporności [5].

Czynniki prowadzące w pierwszym uderzeniu do zmian stłuszczeniowych wątroby uwrażliwiają narząd na uszkodzający wpływ czynników działających w drugim uderzeniu. Drugie uderzenie związane jest ze wzrostem stresu oksydacyjnego, który prowadzi do powstania procesu zapalnego i uszkodzenia wątroby. Stres oksydacyjny i peroksydacja lipidów odgrywają istotną rolę w przemianie prostego stłuszczenia wątroby w kierunku stłuszczenia z zapaleniem [18, 20]. Wolne rodniki powodują uszkodzenie komórek, ich martwicę, produkcję cytokin, aktywację komórek zapalnych i dalsze pobudzanie stresu oksydacyjnego [2]. W rozwoju zapalenia podkreśla się rolę cytokin prozapalnych, uwalnianych głównie przez komórki Kupffera: interleukiny 11, 12, 18 oraz interferon gamma. Cytokiny te uwrażliwiają wątrobę na hepatotoksyczne działanie TNF- $\alpha$  [10]. Yang udowodnił, że otyłość prowadzi do rozwoju NASH w wyniku zaburzenia funkcji komórek Kupffera i zwiększenia wrażliwości hepatocytów na działanie endotoksyn [21]. Czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie drugiego uderzenia może być również żelazo, które jest pierwiastkiem o silnym działaniu utleniającym [5].

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno dieta, jak i bakterie jelitowe mogą odgrywać znaczącą rolę w etiopatogenezie NAFLD [19, 22]. Analiza metagenomiczna ludzkiej jelitowej flory bakteryjnej ujawniła złożony ekosystem zawierający stukrotnie więcej genów aniżeli genom człowieka, którego złożoność i różnorodność funkcje metaboliczne mogą wpływać na fizjologię i żywienie gospodarza. W badaniach przeprowadzonych na myszach udowodniono, że osobniki otyłe posiadają zmieniony skład flory jelitowej i posiadają większą zdolność do absorpcji energii z diety. Zmiany w zakresie

ekosystemu jelita mogą skutkować zapaleniem śluzówki jelit, wzrostem jej przepuszczalności oraz zwiększonym napływem czynników prozapalnych. Produkty przemiany bakteryjnej powodują aktywację komórek Kupffera przyczyniając się do uruchomienia kaskady zapalnej. Wykazano również, że podaż fruktozy u myszy powoduje podwyższenie poziomu endotoksyn w krążeniu wrotnym i akumulację lipidów wraz z powiększeniem wątroby [19, 23].

W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach udowodniono, że dieta pozbawiona metioniny i choliny powoduje wystąpienie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Dieta MCD obfituje we fruktozę oraz tłuszcz, z kolei składnikami deficytowymi są metionina i cholina, odgrywające istotną rolę w procesie  $\beta$ -oksydacji oraz w produkcji lipoprotein VLDL. Stosowanie diety MCD u zwierząt powoduje rozwinięcie stłuszczenia wątroby oraz wzrost stresu oksydacyjnego, promującego progresję NAFLD w kierunku NASH [18, 24, 25].

Czynnikiem odgrywającym rolę w etiopatogenezie NAFLD jest również adiponektyna, która chroni hepatocyty przed nadmiernym gromadzeniem trójglicerydów oraz zwiększa tempo  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Adiponektyna wpływa także na obniżenie ilości tkanki tłuszczo-

wej w organizmie oraz zwiększa wrażliwość na insulinę [26]. Pewną rolę w patogenezie NAFLD przypisuje się też leptynie. Na podstawie prac eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, iż leptyna pobudza proces zapalny i włóknienie wątroby [10].

### NAFLD oraz zespół metaboliczny

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest uznawana przez wielu badaczy za wątrobową demonstrację zespołu metabolicznego i stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia [3, 7, 19, 25, 27, 28, 29]. W skład zespołu metabolicznego wchodzi otyłość brzuszna, hiperglikemia, niskie stężenie lipoprotein HDL, hipertrójglicerydemia oraz nadciśnienie tętnicze krwi. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego nie są jednolite (Tabela 4.) [30]. Wśród pacjentów z NAFLD 90% wykazuje choć jedną cechę zespołu metabolicznego, natomiast u 33% stwierdza się obecność zespołu metabolicznego [31]. W badaniach przeprowadzonych we Włoszech (The Dionysos nutrition and liver disease study) wykazano, że niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby występuje u 25% osób w populacji i jest

**Tabela 4.** Kryteria zespołu metabolicznego wg różnych organizacji  
Table 4. Criteria of metabolic syndrome according to different organizations

	Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)	Europejska Grupa Badań ds. Insulinooporności (EGIR)	Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzycy (IDF)	Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej (NCEP)
Kryterium	Obecność DM, IFG, IGT lub insulinooporności oraz dwie cechy z następujących:	Insulinooporność i dwie cechy z następujących:	Otyłość brzuszna oraz dwie cechy z następujących:	Trzy cechy z następujących:
Dane antropometryczne	WHR > 0,9 Mężczyźni WHR > 0,85 Kobiety i/lub BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Obwód talii ≥ 94 cm Mężczyźni ≥ 80 cm Kobiety		Obwód talii >102 cm Mężczyźni >88 cm Kobiety
Profil lipidowy	TG ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) i/lub HDL < 0,9 mmol/l Mężczyźni < 1 mmol/l Kobiety (40 mg/dl)	TG > 2 mmol/l i/lub HDL < 1 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l i/lub HDL < 1 mmol/l mężczyźni < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) Kobiety	TG ≥ 1,7 mmol/l i/lub HDL ≤ 1,03 mmol/l Mężczyźni ≤ 1,29 mmol/l Kobiety
Ciśnienie tętnicze krwi	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Stężenie glukozy w surowicy krwi		FPG ≥ 6,1 mmol/l	FPG ≥ 5,6 mmol/l lub wcześniej zdiagnozowana DM Typ II	FPG ≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)
Inne	Wskaźnik wydalania albumin w moczu ≥ 20 mg/min lub wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/min			

silnie skojarzona z wieloma cechami zespołu metabolicznego [3]. Podstawowymi czynnikami prowadzącymi do wystąpienia stłuszczenia wątroby są insulinooporność i hiperinsulinemia – główne składowe zespołu metabolicznego [32]. Otyłość androidalna odgrywa znaczącą rolę w patogenezie NAFLD, gdyż jest silnie związana z insulinoopornością i stanowi potencjalne źródło wolnych kwasów tłuszczowych, których kumulacja przyczynia się do wystąpienia stłuszczenia wątroby [5].

W badaniach przeprowadzonych przez Marchesiniego wykazano, że obecność zespołu metabolicznego stanowi ważny czynnik ryzyka progresji zwykłego stłuszczenia wątroby w NASH [33]. Na podstawie badań klinicznych udowodniono również, że istnieje istotny związek pomiędzy obecnością zespołu metabolicznego, insulinoopornością, a stopniem zwłóknienia wątroby [33]. Współczesne dane wskazują także, iż NAFLD odgrywa znaczącą rolę w rozwoju chorób krążenia u osób ze stwierdzoną cukrzycą typu drugiego. Istnieje statystycznie istotne, czterokrotnie większe ryzyko wystąpienia chorób serca u osób posiadających wszystkie cechy zespołu metabolicznego, w odróżnieniu do tych osób w populacji, które wykazują tylko jedną składową zespołu metabolicznego [3].

### **NAFLD – objawy kliniczne**

W większości przypadków stłuszczenie wątroby przebiega bezobjawowo. Uczucie zmęczenia może wynikać z obecności chorób współistniejących ze stłuszczeniem, takich jak otyłość lub cukrzyca [13]. Inne nieswoiste dolegliwości, które mogą pojawić się u pacjentów z NAFLD to złe samopoczucie, obniżenie sprawności fizycznej, a czasami psychicznej, zaburzenia snu oraz pobołowania lub dyskomfort w prawym podżebrzu [34]. Niekiedy stwierdza się obecność pajączków naczyniowych, rumień dłoni lub cechy kliniczne nadciśnienia wrotnego [6].

Objawy kliniczne NAFLD mogą obejmować nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, cechy stłuszczenia wątroby w USG, hepatomegalię (75% przypadków) oraz splenomegalię (25% przypadków) [13, 14]. U pacjentów z NAFLD często stwierdza się podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi oraz nieprawidłowe parametry profilu lipidowego (25–75% przypadków) [6]. W niektórych publikowanych pracach zwraca się uwagę na podwyższenie stężenia żelaza oraz ferrytyny w surowicy krwi u chorych z NAFLD, jednak nie są to zaburzenia specyficzne dla niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [35].

### **Rozpoznanie NAFLD**

Prawidłowe rozpoznanie wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu. Konieczne jest wykluczenie nadmiernej konsumpcji alkoholu przez pacjenta oraz innych schorzeń wątroby, takich jak wirusowe zapalenia lub metaboliczne choroby wątroby [13, 36]. W diagnozowaniu

NAFLD pomocny może być fakt zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (AST, ALT). We wczesnym etapie choroby zazwyczaj dochodzi do wzrostu aktywności ALT, ale badanie to może także wypaść prawidłowo [14]. Z kolei wzrost GGTP stwierdza się przy dużej konsumpcji alkoholu [3]. Określenie aktywności enzymów wątrobowych nie jest specyficznym i czułym testem diagnozy stłuszczenia wątroby [13].

W celu rozpoznania NAFLD niezbędne jest przeprowadzenie badań obrazowych potwierdzających fakt stłuszczenia wątroby. Obecnie w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej najbardziej powszechne są badanie USG oraz tomografia komputerowa [6, 36]. W Polsce możliwość wykorzystania tomografii komputerowej w diagnostyce NAFLD jest ograniczona ze względu na wysokie koszty i niską czułość tego badania [37]. USG i tomografia komputerowa pozwalają na wykrycie zmian o średnim stopniu zaawansowania z czułością na poziomie 75–80%, niemożliwe jest z kolei odróżnienie NAFLD od NASH, ze względu na jednakowo wzmożone echo wątroby w obu badaniach [38]. Największą skutecznością w ocenie stopnia nacieczenia tłuszczowego komórek wątroby odznacza się rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) [3].

Złotym standardem w rozpoznaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby jest biopsja wraz z badaniem histologicznym wątroby. Należy podkreślić, że cechy histologiczne alkoholowego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby są identyczne. Biopsja wątroby pozwala na określenie stopnia stłuszczenia, wykluczenie innych schorzeń wątroby oraz pozwala prognozować dalszy przebieg niealkoholowego stłuszczenia wątroby [3, 13]. Ze względu na inwazyjność biopsji, wstępną diagnostykę NAFLD ogniskuje się raczej wokół coraz nowocześniejszych badań obrazowych [10]. Rozpoznanie NASH oraz ocena stopnia jego zaawansowania, w przeciwieństwie do NAFLD, wymaga wykonania biopsji [36].

Obecnie dużym wyzwaniem jest poszukiwanie prostych, nieinwazyjnych, powtarzalnych oraz odznaczających się wysoką czułością testów, pozwalających na diagnozowanie NAFLD [3].

### **Leczenie NAFLD**

Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Leczenie polega na działaniu terapeutycznym na wszystkie komponenty patogenetyczne choroby [14]. Ogólnie akceptowany sposób leczenia NAFLD obejmuje zmianę stylu życia, zmniejszenie insulinooporności, stosowanie leków hipolipemizujących, antyoksydantów i leków hamujących proces zapalny [39]. W razie szybkiego postępu choroby, rozwinięcia marskości lub wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, rozważana jest transplantacja wątroby [13]. Zaobserwowano, że transplantacja wątroby wiąże się z dużym ryzykiem ponownego rozwinięcia stłuszczenia w przeszczepionym narządzie [1, 5].



## Dieta

Postępowanie dietetyczne stanowi pierwszy krok w terapii NAFLD. Dieta powinna być niskokaloryczna, bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe oraz naturalne antyoksydanty, takie jak witamina A i C. U osób z nadwagą (BMI w granicach > 25 do 30 kg/m<sup>2</sup>) lub otyłych (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) wskazana jest redukcja masy ciała. Utrata masy ciała nie powinna przekraczać 1 kg/tygodniowo, gdyż drastyczne odchudzanie może prowadzić do zaostrzenia objawów stłuszczenia wątroby [13, 14].

## Wysiłek fizyczny

Aktywność fizyczna ułatwia redukcję masy ciała oraz zwiększa wrażliwość na insulinę. U osób z NAFLD zaleca się ok. 30 minut ćwiczeń fizycznych od 3 do 5 razy w tygodniu. Standardem jest szybki marsz [14]. Z kolei w eksperymencie przeprowadzonym na myszach wykazano, że trening pływacki jest odpowiednią formą wysiłku fizycznego w leczeniu NAFLD, otyłości i insulinooporności [40].

Przeprowadzone badania dowodzą, że połączenie diety oraz wysiłku fizycznego pozwala na zmniejszenie uwalniania czynników prozapalnych, takich jak IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  oraz poprawę profilu lipidowego. Huang w swoich badaniach na niewielkiej grupie pacjentów udowodnił, że regularna aktywność fizyczna wraz z restrykcyjną, niskokaloryczną dietą przyczynia się do poprawy obrazu histologicz-

nego stłuszczenia wątroby [41]. W innym 6-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na populacji japońskiej Oza udowodnił, że modyfikacja stylu życia pozwala na utratę masy ciała, obniżenie zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wzrost wrażliwości na insulinę [42]. W badaniu Ozy modyfikacja stylu życia polegała na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu dziennej aktywności fizycznej w połączeniu z edukacją, prowadzoną przez interdyscyplinarny zespół składający się z lekarzy, dietetyków, higienistów oraz pielęgniarek.

Wysiłek fizyczny wpływa także na obniżenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. W badaniach przeprowadzonych przez Babę wykazano, że ćwiczenia poprawiające wydolność oddechową wykonywane przynajmniej 5 razy w tygodniu na poziomie 60–70% maksymalnej pracy serca pacjenta, pozwalają na normalizację poziomu aktywności ALT u osób z NASH, bez względu na stopień redukcji masy ciała [43]. Podobne wyniki badań uzyskuje się w populacji dzieci i młodzieży [29, 44]. Nobili wykazał, że aktywność fizyczna w połączeniu z dietą dopasowaną do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, pozwala na zmniejszenie stopnia uszkodzenia wątroby u dzieci i młodzieży [44].

## Terapia behawioralna

Terapia behawioralna jest coraz częściej wykorzystywana w leczeniu otyłości oraz innych zaburzeń metabolicz-

**Tabela 5.** Strategie mające na celu zaangażowanie pacjenta w proces zmiany stylu życia  
Table 5. Strategies for increased patients involvement in a process of lifestyle change

ZAANGAŻOWANIE PACJENTA W PROCES ZMIANY STYLU ŻYCIA	
Empatia w komunikacji:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poradnictwo żywieniowe jest najbardziej skuteczne wówczas, gdy pacjent ma świadomość, że lekarz/dietetyk rozumie jego sytuację oraz odczucia</li> </ul>
Ocena „za i przeciw”	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ważne jest dokonanie wspólnej analizy „za i przeciw” odnośnie zmian w zakresie zachowań żywieniowych/aktywności fizycznej</li> <li>Łatwiej jest przekonać do modyfikacji stylu życia po ukazaniu korzyści, jakie pacjent uzyska zmieniając przyzwyczajenia</li> </ul>
Analiza problematycznych zachowań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konfrontacja w przypadku oporności pacjenta na zmianę nie jest skuteczna. Zalecana jest wspólna analiza problemu, który prowadzi do utrwalania negatywnych zachowań</li> <li>W przypadku pacjentów opornych na zmiany należy myśleć kontekstualnie („Jaka jest przyczyna tego zachowania?”) oraz funkcjonalnie („Jakie są konsekwencje tego działania?”)</li> </ul>
Wzmacnianie własnej skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy utwierdzać pacjenta w przekonaniu, że jest w stanie postępować według nowych zaleceń</li> </ul>
Wrażliwość w odniesieniu do stereotypów określających osoby otyłe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Piętnowanie pacjentów otyłych zmniejsza szanse na podjęcie przez nich decyzji o rozpoczęciu leczenia</li> <li>Istotne jest utwierdzenie w przekonaniu, że otyłość nie jest wynikiem słabej woli pacjenta</li> </ul>
Wyjaśnienie strategii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objaśnienie celu, czasu trwania, procedur oraz konsekwencji zmiany stylu życia w pisemnej dokumentacji zwiększa zaangażowanie pacjenta</li> <li>W przypadku pacjenta opornego można zaoferować zmianę stylu życia jako eksperyment z możliwością powrotu do wcześniejszych przyzwyczajeń w razie braku pozytywnych skutków</li> </ul>

nych. Postępowanie behawioralne polega na cotygodniowych 60–90-minutowych spotkaniach indywidualnych lub w grupach 10–15-osobowych. Intensywny program terapii behawioralnej pozwala na redukcję 10% wyjściowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy. Terapia behawioralna obejmuje strategię mającą na celu zaangażowanie pacjenta w proces zmiany stylu życia, poradnictwo dietetyczne oraz zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego [45].

Terapia behawioralna w leczeniu NAFLD przedstawia zasady oraz metody pozwalające na modyfikację zwyczajów żywieniowych oraz poziomu aktywności fizycznej pacjenta. Zgodnie z zasadami behawioryzmu zachowania leżące u podstaw rozwoju otyłości mają silny kontekst edukacyjny, w związku z czym postępowanie można modyfikować lub uczyć właściwych zachowań od podstaw.

Według teorii praktyczne wdrożenie przez pacjenta pozytywnych zwyczajów żywieniowych może zostać osiągnięte tylko poprzez modyfikację sygnałów płynących ze środowiska zewnętrznego oraz utrwalanie pożądanego zachowań. Niezwykle istotne jest zaangażowanie pacjenta w proces zmian dotychczasowych przyzwyczajzeń (Tabela 5.) [45].

W wielu pracach podkreśla się pozytywny wpływ terapii behawioralnej. Na podstawie badań fińskich (The Finnish Diabetes Prevention Study) i amerykańskich (The U.S. Diabetes Prevention Program) udowodniono większą skuteczność terapii behawioralnej w prewencji cukrzycy u osób otyłych ze stanem przedcukrzycowym w porównaniu do stosowania metforminy. W metaanalizie przeprowadzonej przez Gilliesa wykazano, że terapia behawioralna w leczeniu cukrzycy typu II jest równie skuteczna, jak postępowanie farmakologiczne [46].

### **Leczenie farmakologiczne**

Dotychczas nie ustalono jasnych standardów leczenia farmakologicznego niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [37]. Głównym celem terapii farmakologicznej NAFLD jest zmniejszenie insulinooporności, poprawa parametrów profilu lipidowego, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego.

W leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby istotna jest ochrona komórek wątrobowych przed uszkodzeniem. Uważa się, że suplementacja diety niezbędnymi fosfolipidami (ang. Essential Phospholipids, EPL) działa protekcyjnie na hepatocyty. Ponadto stosowanie fosfolipidów wpływa na zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego [2]. Działanie ochronne na błony komórkowe hepatocytów wykazują również antyoksydanty, które są zdolne do tłumienia reakcji wolnorodnikowych. W badaniu przeprowadzonym przez Khoshbaten, 3-miesięczna podaż N-acetylocysteiny przyczyniła się do poprawy klinicznej pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [47]. W badaniu zaobserwowano obniżenie aktywności ALT oraz zmniejszenie objętości śledziony.

Czynnikiem, który odgrywa rolę w terapii NAFLD jest także adiponektyna. Hormon ten produkowany jest przez tkankę tłuszczową. Adiponektyna hamuje syntezę kwasów tłuszczowych i nasila ich  $\beta$ -oksydację. Zastosowanie adiponektyny w badaniu na zwierzętach spowodowało wzrost insulinooporności, obniżenie aktywności ALT oraz zmniejszenie cech stłuszczenia wątroby [2].

Literatura światowa udostępnia wyniki licznych prac eksperymentalnych, które podejmują próbę wykorzystania różnych, biologicznie czynnych związków w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Priorytetem jest zaplanowanie badań mających na celu określenie bezpieczeństwa stosowania poszczególnych grup leków.

### **Leczenie chirurgiczne – chirurgia bariatryczna**

Chirurgia bariatryczna jest alternatywą dla osób z otyłością olbrzymią oraz dla pacjentów otyłych, u których postępowanie dietetyczne, wysiłek fizyczny i terapia farmakologiczna są nieskuteczne [48]. Operacja bariatryczna pozwala na redukcję masy ciała oraz poprawę cech zespołu metabolicznego [14, 39, 49]. Udowodniono, że utrata masy ciała uzyskana za pomocą zabiegu bariatrycznego prowadzi do zmniejszenia poziomu stłuszczenia wątroby [9]. Ranlov w swoim badaniu wykazał poprawę obrazu histopatologicznego wątroby u 15 pacjentów z NAFLD po zabiegu omięcia żołądkowego lub gastropastyki [50]. Istotne wyniki badań dotyczące chirurgii bariatrycznej zostały także przedstawione w pracy Dixona [51]. W swoim badaniu Dixon uwzględnił 36 pacjentów z laparoskopowo zakładaną regulowaną opaską żołądkową. Początkowe biopsje wątroby, wykonane przed zabiegiem potwierdzały rozpoznanie NASH u 23 pacjentów oraz stłuszczenie wątroby u 12. Po zabiegu oraz związanej z nim redukcji masy ciała, ponownie wykonano biopsję. W badaniu wykazano istotne zmniejszenie stłuszczenia i martwicy komórek wątrobowych oraz poprawę stopnia zwłóknienia narządu. Ponadto, tylko u 4 pacjentów potwierdzono rozpoznanie NASH [51].

Dotychczasowe badania potwierdzają skuteczność leczenia bariatrycznego, które wpływa na zmniejszenie masy ciała u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. Zabieg bariatryczny u osób z NAFLD oraz otyłością olbrzymią pozwala na zmniejszenie wskaźnika umieralności oraz przyczynia się do poprawy klinicznej chorób towarzyszących otyłości. W badaniach podkreśla się także pozytywny wpływ postępowania bariatrycznego na jakość życia, płodność oraz stan emocjonalny pacjentów z otyłością olbrzymią [39]. Rozwój technologiczny w zakresie chirurgii bariatrycznej pozwolił na zmniejszenie pooperacyjnego ryzyka wystąpienia zespołu złego wchłaniania oraz niedoborów żywieniowych u pacjentów. Zabieg laparoskopowo zakładanej regulowanej opaski żołądkowej jest procedurą mało inwazyjną z niskim wskaźnikiem zachorowalności i umieralności [39].

## Piśmiennictwo

1. Tacikowski T., Ciok J.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby – pozornie błahy problem. *Terapia*, 2006, 180, 35-38.
2. Mikołajczyk I., Rosołowski M.: Choroba stłuszczeniowa wątroby. *Przegl. Gastroenterol.*, 2008, 3, 6, 276-282.
3. Byrne C., Olufadi R.: Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.*, 2009, 116, 539-564.
4. Białek A., Tokarz A.: Wpływ suplementacji diety CLA na profil tłuszczowy w surowicy krwi szczurów w warunkach procesu nowotworowego. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010, 3, 314-322.
5. York L.W., Puthalappattu S.: Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009, 29, 365-379.
6. Mach T.: Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Prz. Gastroenterol.*, 2007, 2, 2, 101-105.
7. Vos M.B.: Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008, 10, 308-315.
8. Vilar L., Oliveira C.: High – fat diet: A trigger of non-alcoholic steatohepatitis ? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition*, 2008, 24, 1097-1102.
9. Moschen A.R., Tilg H.: Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 620-625.
10. Bakuła A., Socha P.: Problemy diagnostyczne i terapeutyczne w stłuszczeniu wątroby u dzieci. *Stand. Med.*, 2007, 4, 3, 272-276.
11. Babich M.: Efficacy of vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Prac. Gastroenterol.*, 2010, May, 20-27.
12. Jarosz M., Sajór I.: Częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby w populacji [w:] Choroba stłuszczeniowa wątroby. Jarosz M. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2010, 15-22.
13. Dudzik D., Knaś M.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH) – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Med. Sci. Hepatol.*, 2008, 8, 48-58.
14. Raszeja-Wyszomirska J., Ławniczak M.: Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby – nowe spojrzenie. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, 24, 144, 568-571.
15. Angulo P., Keach J. C.: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999, 30, 1356-1362.
16. Teisseyre M., Socha P.: Stłuszczenie wątroby u dzieci z mukowiscydozą. *Med. Sci. Rev. Hepatol.*, 2008, 8, 59-62.
17. Le K.A., Bortolotti M.: Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 477-482.
18. Basaranoglu M., Kayacetin S.: Understanding mechanisms of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 18, 2223-2226.
19. Barshop N.J., Francis C.S.: Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped. Health*, 2009, 3, 3, 271-281.
20. Pacifico L., Poggiogalle E.: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World J. Hepatol.*, 2010, 2, 7, 275-288.
21. Yang S.Q., Lin H.Z.: Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 2557-2562.
22. Assy N., Nassar F.: Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 15, 1809-1815.
23. Thuy S., Ladurner R.: Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J. Nutr.*, 2008, 138, 1452-1455.
24. Rinella M.E., Elias M.S.: Mechanism of hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methionine choline deficient diet. *J. Lip. Res.*, 2008, 49, 1068-1076.
25. Vizzutti F., Provenzano A.: Curcumin limits the fibrogenic evolution of experimental steatohepatitis. *Lab. Invest.*, 2010, 90, 104-115.
26. Wierzbicka A., Socha P.: The pathomechanism of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *E & C Hepatol.*, 2008, 4, 2, 55-59.
27. Abid A., Taha O.: Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J. Hepatol.*, 2009, 51, 918-924.
28. Goncalves D.C., Lira F.S.: Conjugated Linoleic Acid: good or bad nutrient. *Diabetol. Metabol. Syndr.*, 2010, 2, 62, 1-5.
29. Wang C.L., Liang L.: Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14, 14, 10, 1598-1602.
30. Jornayvaz F.R., Samuel V.T.: The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu. Rev. Nutr.*, 2010, 30, 273-290.
31. Duvnjak M., Tomasic V.: Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 60, 7, 57-66.
32. Tacikowski T., Nowicka G.: Wpływ diety bogatotłuszczowej i podawania rozyglitazonu na profil lipidowy, insulinooporność i rozwój stłuszczenia wątroby. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 2005, 113, 3, 213-222.
33. Marchesini G., Bugianesi E.: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003, 37, 917-923.
34. Godziemba-Maliszewska E.: Objawy kliniczne i rozpoznawanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [w:] Choroba stłuszczeniowa wątroby. Jarosz M. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2010, 34-44.
35. George D.K., Goldwurm S.: Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, 1998, 114, 311-318.
36. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 1702-1704.
37. Kosmalski M., Mikołajczyk M.: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby – problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Prz. Kardiometabol.*, 2009, 4, 2, 71-78.
38. Gertig H., Duda G.: Dozwolone substancje dodawane do żywności [w:] Żywność a Zdrowie i Prawo. Gertig H., Duda G. (red.), Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 2004, 209-210.
39. Oh M.K., Winn J.: Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 503-522.

40. Schultz A., Mendonca L.S.: Swimming training beneficial effects in a mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2010
41. Huang M.A., Greenon J.K.: One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 5, 1072-1081.
42. Oza N., Eguchi Y.: A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44, 1203-1208.
43. Baba et al.: Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 21, 191-198.
44. Nobili V., Manco M.: Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology*, 2008, 48, 1, 119-128.
45. Bellentani S., Grave R.D.: Behavior therapy for non-alcoholic fatty liver disease: The need for a multi-disciplinary approach. *Hepatology*, 2008, 47, 2, 746-754.
46. Gillies C.L., Abrams K.L.: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007, 334, 299, 1-9.
47. Khoshbaten M., Aliasgarzadeh A.: N-Acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, 2010, 10, 1, 12-16.
48. Leclercq I.A., Horsmans Y.: Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutrition management. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11, 766-773.
49. Kukla M., Żwirska-Korczala K.: Liver tissue alterations in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *E & C Hepatol.*, 2007, 3, 3, 11-17.
50. Ranlov I., Hardt F.: Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*, 1990, 47, 208-214.
51. Dixon J.B., Bhathal P.S.: Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*, 2004, 39, 1647-1654.

**Adres do korespondencji:**

Angelika Kargulewicz  
e-mail: angelikak610@gmail.com  
tel.: 668 541 699

## KRÓTKA HISTORIA NEUROPSYCHOLOGII

### A BRIEF HISTORY OF NEUROPSYCHOLOGY

<sup>1</sup>Katedra Nauk o Zdrowiu

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

p.o. kierownika: dr hab. Maria Danuta Głowacka

<sup>2</sup>Instytut Psychologii

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Jerzy Brzeziński

---

#### Streszczenie

Neuropsychologia jest nauką, która zajmuje się związkiem pomiędzy mózgiem a zachowaniem, w tym złożonym funkcjonowaniem psychicznym. Jest to dziedzina wysoce interdyscyplinarna, która łączy odkrycia neurologii, psychologii klinicznej, nauk o poznaniu czy psychiatrii i znajduje zastosowanie na wielu polach współczesnej nauki i medycyny. Choć o neuropsychologii, jako odrębnej gałęzi nauki, możemy mówić dopiero od 30 lat, jej korzenie sięgają epoki brązu. Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia ewolucji myślenia nad związkiem pomiędzy psyche a somą, czy jak powiedzielibyśmy dzisiaj, między mózgiem a jego funkcjami psychicznymi.

SŁOWA KLUCZOWE: neuropsychologia.

#### Summary

Neuropsychology studies the relation between the brain and psychological functions and behaviors. It is a highly interdisciplinary field of science, which draws mainly from clinical psychology, neurology, cognitive sciences and psychiatry, and finds more and more applications in modern medicine. Although neuropsychology has been considered as a separate scientific domain for about 30 years its historical roots reach the Bronze Age. This article is an attempt to show the evolution of thinking about relationship between psyche and soma, or as it would be said nowadays, between the brain and complex psychic functions.

KEY WORDS: neuropsychology.

---

#### Wstęp

Neuropsychologia jest względnie młodą dziedziną nauki zajmującą się badaniem związku pomiędzy mózgiem a zachowaniem, rozumianym nie jedynie jako postępowanie w określonej sytuacji, ale również jako wyższe procesy umysłowe wpływające na postępowanie jednostki, takie jak: uwaga, spostrzeganie, pamięć, ruch, język czy emocje [1]. Neuropsychologia powstała na pograniczu psychologii i medycyny, silnie czerpiąc z obu tych dyscyplin. Ze strony nauk medycznych pozostaje w bliskim związku z neurologią, neurobiologią, psychiatrią i – również niedawno wyodrębnioną dziedziną – neuropsychiatrią. Z zakresu nauk psychologicznych silnie powiązana jest z psychologią kliniczną, psychometrią i psychologią poznawczą.

Obserwowany w ostatnich latach szybki rozwój technik neuroobrazowania (np. encefalografia, tomografia komputerowa, tomografia emisji pozytronowej czy funkcjonalny rezonans magnetyczny) umożliwia nam rejestrowanie i analizowanie budowy struktur mózgowych i zmian zachodzących w pracy mózgu w czasie wykonywania konkretnych zadań, dzięki czemu coraz lepiej jesteśmy w stanie poznać neurobiologiczne podstawy naszego zachowania. Jak wskazuje jednak m.in. Kaczmarek pomimo tego technologicznego postępu nadal niewiele dowiadujemy się na

temat funkcjonowania naszego umysłu, procesów psychicznych w nim zachodzących [2]. Problem ten był obecny w centrum filozofii (później także medycyny) od początków jej istnienia. Obecnie pozostaje również centralnym zagadnieniem neuropsychologii i choć nie dyskutujemy już nad związkiem duszy i ciała, a badamy relacje pomiędzy zachowaniem a mózgiem, wiele ówczesnych dylematów pozostaje nadal aktualnych.

#### Neuropsychologia w epoce brązu

Najwcześniejsze teksty, jakie dotąd udało się odkryć, dotyczące anatomii, fizjologii i patologii mózgu znajdują się w tzw. Papiusie Chirurgicznym Edwina Smitha, nabytym w Egipcie w drugiej połowie XIX w. n.e. Szacuje się, iż dokument ten pochodzi z XVII w. p.n.e., natomiast ortografia i inne dane pozwalają przypuszczać, iż sam tekst (lub jego znaczące fragmenty) powstał nawet 1000 lat wcześniej, między 2500 a 3000 rokiem p.n.e. [3, 4, 5]. Papius zawiera opis 48 chorych, w tym licznych z urazami głowy, najprawdopodobniej odniesionych w czasie działań wojennych. W dokumencie tym po raz pierwszy pojawiło się spisane hieroglifami słowo określające mózg, a opis uszkodzeń tego narządu i ich konsekwencji dla zachowania cho-

rych „otwiera zagadnienie korowej lokalizacji funkcji” (Gibson, 1962, za: Walsh, 2000, s. 11) [4]. Wśród przypadków znajduje się m.in. opis pacjenta, który utracił zdolność mowy wskutek uszkodzenia mózgu wywołanego wgniecioną skronią. Zdaniem badaczy, którzy pracowali nad papirusem jest to opis uszkodzenia przedniego ośrodka mowy, tzw. ośrodka Broca, który został odkryty prawie pięć tysięcy lat później [6]. Pozostający przy zaburzeniach mowy, jak podaje Pąchalska, najstarszy i względnie dokładny opis zaburzeń mowy pochodzi z XIV w. p.n.e. i dotyczy księcia hetyckiego Mursiliasa II, który utracił zdolność mowy po uderzeniu pioruna [7, 8]. Przyczyn tego zaburzenia upatrywano wtedy w woli boskiej, i teje woli, ubłaganej przez ofiary i modły, zdaniem ówczesnych książę zawdzięczał poprawę. Tym bardziej wyjątkowe jest dzieło nieznanego egipskiego medyka piszącego Papirus Chirurgiczny, który przyczyn objawów upatrywał w odniesionych uszkodzeniach głowy i mózgu. Musiały minąć jednak tysiące lat nim mózg zyskał miano naczelnego narządu dla naszego funkcjonowania psychicznego.

### Starożytność

Urazami głowy i ich konsekwencjami dla zachowania w starożytnej Grecji jako pierwszy zajmował się ojciec medycyny Hipokrates z Kosu (ok. 430–ok. 380 p.n.e.). Jego pisma stanowią zbiór około 60 dzieł (*Corpus hippocraticum*) i zostały najprawdopodobniej spisane przez grupę lekarzy o zróżnicowanych poglądach i stanowiskach, skompletowane pod imieniem Hipokratesa. Uważa się, iż starożytni Grecy nie posiadali obszernej wiedzy na temat anatomii i funkcjonowania mózgu ze względu na istniejącą wówczas awersję do dokonywania sekcji ludzkiego ciała, jednakże posiadali dane pochodzące z sekcji czaszek zwierząt, a także z badania uszkodzeń głowy odniesionych podczas walk [4].

Mimo ograniczonej wiedzy na temat mózgu wielu greckich lekarzy, w tym Hipokrates, uznawali właśnie mózg za siedlisko duszy (psyche) czy, jak dzisiaj byśmy powiedzieli, funkcji psychicznych [6, 9]. Hipokrates uważał m.in., że uszkodzenie mózgu wywołuje objawy (np. paraliż, drgawki czy skurcze) po przeciwległej stronie ciała, co obecnie tłumaczy się krzyżowaniem dróg piramidowych.

Inny z wielkich myślicieli greckich, Arystoteles (384–322 p.n.e.), nie podzielał zdania Hipokratesa o siedlisku duszy. Uważał on, że naczelnym narządem dla psyche jest serce, natomiast mózg pełni funkcję jedynie chłodzącą krew, zapewniając nam tym samym chłodną kalkulację, refleksję. Ze względu na całkowicie błędną ocenę znaczenia mózgu trudno jest uznać Arystotelesa za jednego z prekursorów neuropsychologii, jednakże inna z jego koncepcji, na wieki wyznaczyła kierunek i istotę tej dziedziny nauki. *Sensus communis*, czyli zmysł wspólny był zaproponowanym przez Arystotelesa mechanizmem, dzięki któremu możliwe było wyjaśnienie jedności doznań zmysłowych. Arystotelesowskie zdolności psychiczne, takie jak: wy-

obrażenia, pamięć, poznanie, ocenianie czy uwaga miały być łączone w jedno doznanie w *sensus communis*, czyli sercu, które umożliwia także uświadomienie tego doznania [4, 6]. Koncepcja zmysłu wspólnego i pneumy stały się fundamentem tzw. doktryny komorowej (omówionej poniżej), która zdominowała myślenie o funkcjach psychicznych do XVIII w. n.e.

Kolejnym wielkim myślicielem, który walnie przyczynił się do powstania doktryny komorowej i odcisnął swoje piętno w historii neuropsychologii był Klaudiusz Galen (ok. 131 r. n.e.–ok. 200 r. n.e.). Ten starożytny lekarz rozpoczął swoją praktykę w szkole gladiatorskiej, gdzie miał możliwość zdobyć olbrzymią wiedzę w leczeniu ran odniesionych w walkach, w tym najprawdopodobniej miał doświadczenie z licznymi uszkodzeniami głowy. Po tym okresie został nadwornym lekarzem cesarza Marka Aureliusza, a później jeszcze czterech innych rzymskich cesarzy. Jego dorobek był tak imponujący, iż był nazywany „księciem lekarzy”. Galen „ostatecznie” uznał, że to mózg, a ściślej mówiąc układ komorowy jest siedliskiem duszy, nie serce. Rozwinął on także koncepcję gazu (oddechu) psychicznego – pneumy, która miała być odpowiedzialna za łączenie bezcielesnej duszy z ciałem, dzieląc ją na trzy rodzaje: pneumę psychiczną w mózgu umożliwiającą spostrzeżenia zmysłowe i ruch, pneumę żywotną w sercu odpowiedzialną za obieg krwi i temperaturę oraz pneumę naturalną w wątrobie sterującą metabolizmem [2, 6]. Galen rozdzielał choroby psychiczne od objawów związanych z uszkodzeniem głowy – powstawały one wskutek zaburzonej gospodarki płynami ustrojowymi (humores), koncepcji pochodzącej jeszcze od Hipokratesa. Na podstawie przewagi jednego z płynów ustrojowych Galen opisał cztery typy osobowości (temperamentu): choleryk z przewagą żółci, sangwinik z dominacją krwi, flegmatyk z przewagą śluzu i melancholik z dominacją czarnej żółci. Podział ten był podstawą teorii osobowości aż do XIX w. n.e.

### Doktryna komorowa

Na przełomie IV i V w. n.e. Nemezjusz i Święty Augustyn, czerpiąc przede wszystkim z dorobku Arystotelesa i Galena, sformułowali tzw. doktrynę komorową zgodnie z którą funkcje psychiczne czy władze umysłowe umiejscowione są w komorach mózgu. W ówczesnych czasach komory boczne uważane były za komorę pierwszą, komora trzecia była drugą, zaś czwarta komora stanowiła komorę trzecią. Zgodnie z teorią pneuma psychiczna natomiast była pompowana przez układ komorowy do obwodowych narządów zmysłów i mięśni, dzięki czemu możemy odczuwać bodźce i wykonywać wolincjonalne ruchy. Twórcy doktryny umiejscowili arystotelesowski *sensus communis* w przedniej części pierwszej komory mózgu, w której znalazły się również zdolność wyobrażania i fantazjowania, druga komora była natomiast siedliskiem oceniania i myślenia, trzecia pamięci. Jednak rozlokowanie konkretnych zdolności w poszczególnych komorach było kwestią sporów i zmieniało się na przestrzeni lat [4, 6].

## Frenologia

Koncepcja komorowa, z pewnymi modyfikacjami, utrzymywała się aż do końca XVIII wieku, a przełom przyniosły dopiero odkrycia wybitnego naukowca i neuroanatomia Franza Josepha Galla (1758–1828), który m.in. wprowadził rozróżnienie między istotą szarą i białą, a także, co dla naszych rozważań jest szczególnie ważne, odrzucił koncepcje *sensus communis* i położył nacisk na rolę kory mózgowej w przebiegu funkcji psychicznych (komory mózgowe odtąd miały pełnić jedynie rolę pomocniczą).

Ten urodzony w Wielkim Księstwie Baden naukowiec studiował medycynę w Strasburgu, a w wieku 26 lat przeniósł się do Wiednia, gdzie w krótkim czasie uzyskał dyplom lekarza. Międzynarodową sławę przyniosły Gallowi jego poglądy i prace dotyczące lokalizacji funkcji psychicznych, które były wrodzonymi dyspozycjami umysłowymi. Swoją ideę Gall nazwał „organologią”, jednak w powszechnej opinii przyjęła się nazwa „frenologia” wymyślona przez jego asystenta Christopha Spurzheima [2, 5, 6, 9]. Koncepcja ta zakładała, iż różne okolice mózgu (kory mózgowej) reprezentują poszczególne zdolności psychiczne, zaś ich poziom miał bezpośrednio zależeć od stopnia rozwoju (wielkości) danej części mózgu. Mózg natomiast składał się z szeregu odrębnych organów, z których każdy odpowiadał za odrębną zdolność, a liczba tych autonomicznych obszarów odpowiadała ilości zdolności psychicznych. Szczególne znaczenie Gall przypisał płatom czołowym, nazywanym przez niego „kwiatem mózgu”. Także teraz obszar ten cieszy się bardzo dużym zainteresowaniem neuropsychologów, w którym często na wyrost, próbuje się lokalizować „najbardziej ludzkie” cechy, takie jak świadomość czy myślenie. Rozwój i budowa mózgu, według tego podejścia, odzwierciedlone są w kształcie czaszki – aby więc zdiagnozować charakter i zdolności psychiczne człowieka wystarczy zbadać wypukłości jego czaszki. Przedstawiciele tego podejścia występowali nawet jako biegli sądowi, stwierdzając czy u oskarżonego dostatecznie „rozwinęta” jest jakaś dyspozycja np. agresja [2].

Poglądy Galla spotkały się z dużym oporem na dworze cesarstwa, zostały nawet oskarżone za sprzeczne z religią i moralnością, co w konsekwencji doprowadziło do zakazu w 1801 r. ich dalszego głoszenia. Po trzech latach Gall postanowił wyjechać i udał się na cykl wykładów do protestanckiej części Europy, by po dalszych dwóch latach osiąść ostatecznie w Paryżu. Gdziekolwiek Gall by nie przybył jego wykłady wzbudzały duże zainteresowanie i żywe reakcje zarówno jego zwolenników, jak i przeciwników [6]. Obecnie koncepcja Galla uderza swoją wysoką spekulatywnością, gdyż brak jest dowodów empirycznych, które mogłyby poprzeć śmiało (czy wręcz niedorzecznie) twierdzenia frenologów. Jednakże nie sposób nie dostrzec w tym podejściu nowej jakości. Jak trafnie stwierdził Boring (1929, za: Walsh, 2000, s. 24) koncepcja Galla jest „...przykładem teorii z gruntu błędnej, na tyle jednak słusznej, by posunęła naprzód

myśl naukową” [4]. Frenologia była impulsem do poszukiwania dowodów wieloczynnikowego funkcjonowania mózgu, gdzie procesy psychiczne zależą zarówno od budowy anatomicznej, jak i lokalizacji poszczególnych jego części, które w latach późniejszych zaowocowały teoriami wąskolokalizacyjnymi.

Koncepcja Galla była owocna również ze względu na znaczną mobilizację jej przeciwników, których najważniejszym przedstawicielem był Flourens (1794–1867). Badacz ten prowadził eksperymenty przede wszystkim na ptakach, dzięki którym próbował dowieść, że funkcje psychiczne nie są zależne od poszczególnych części mózgu, ale są rezultatem całościowego jego działania. Mózg zdaniem Flourensa nie jest zbiorem odrębnych organów, a jest układem, który działa w sposób zharmonizowany i zintegrowany. Flourens wykazał m.in., że ptaki po usunięciu niewielkiej części mózgu po pewnym czasie mogły wrócić do funkcjonowania sprzed zabiegu, bez względu na to, który obszar poddany był resekcji. Zdaniem Walsha prace te są prekursorem współczesnych koncepcji ekwipotencjalności mózgu, które wskazują na zdolność zdrowych obszarów mózgu do przejmowania funkcji części uszkodzonych [4].

## W stronę lokalizacjonizmu

Wiek XIX był zdominowany przez konflikt badaczy popierających Galla i tych sprzyjających Flourensowi. Spór był na tyle silny i negatywnie nacechowany, że nawet ważne i trafne obserwacje były zniekształcane i niedoceniane poprzez domniemaną przynależność do danej doktryny. Tak było m.in. z odkryciem Bouillauda, który w 1825 r. zauważył, iż utrata mowy w wielu przypadkach związana jest z uszkodzeniami znajdującymi się w płatach czołowych, co miało popierać teorię Galla [5]. Dopiero wiele lat później, dzięki pracy Broca, badacze powszechnie uznali rolę tych obszarów dla funkcji językowych, a miejsce frenologii zastąpiła teoria wąskolokalizacyjna. Zakładała ona istnienie wysoce wyspecjalizowanych ośrodków funkcjonalnych w mózgu, w przeciwieństwie jednak do frenologii koncepcja ta od początku miała silne poparcie w dowodach empirycznych.

Paul Broca (1824–1880) był francuskim chirurgiem, anatomem i antropologiem, którego badania i poglądy do dnia dzisiejszego stanowią podstawę rozumienia afazji. W 1861 r. Broca przedstawił mózg zmarłego pacjenta, który utracił zdolność mowy. Uszkodzenie znajdowało się w tylnej części lewego płata czołowego, co pozwalało przypuszczać o ich roli dla mowy artykułowanej. Przy czym zdaniem badacza o lokalizacji funkcjonalnej decydują zawoje, a nie wypukłości mózgu jak twierdzili frenolodzy. Kolejne przypadki kliniczne jedynie potwierdzały przypuszczenia Broca i pozwoliły opublikować jego słynne zdanie: „Mówimy lewą półkulą” – a dokładniej lewym trzecim zawojem płata czołowego [4, 6]. Obszar ten także obecnie nazywany jest obszarem Broca, a zaburzenia mowy związane z jego uszkodze-

niem afazją Broca (inaczej również afazją ruchową, kodującą, ekspresyjną). Badacz zaobserwował ponadto, iż reguła lokalizacji funkcji mowy w lewej półkuli nie dotyczy osób leworęcznych. Co ważne, mimo iż Paul Broca jest powszechnie uznawany za odkrywcę czołowego ośrodka mowy, sam badacz nigdy nie twierdził, iż jako pierwszy odkrył związek tej lokalizacji z mową i zwracał uwagę na zasługi Bouillauda.

Kilka lat po odkryciu Broca, w 1874 r. Carl Wernicke (1848–1905) przedstawił przypadek pacjenta, u którego dysfunkcji uległo rozumienie mowy, spowodowane uszkodzeniem lewego górnego zawoju skroniowego. Po raz pierwszy empirycznie zostało dowiedzione, że przynajmniej dwie różne funkcje (zdolność mowy i jej rozumienia) mogą być zaburzone wskutek uszkodzenia odrębnych obszarów mózgu [5]. Było to oczywiście wielkie wzmocnienie dla zwolenników teorii wąskolokalizacyjnej, chociaż sam Wernicke raczej uwypuklał znaczenie dla funkcji psychicznych połączeń pomiędzy wyspecjalizowanymi obszarami mózgu niż samych ośrodków jako takich [4]. Poza odkryciami Broca i Wernickego również eksperymenty fizjologiczne i anatomiczne potwierdzały jej słusność [2]. Gustaw Fritsch i Juliusz Hitzig poprzez drażnienie prądem elektrycznym lub przez usuwanie konkretnych części mózgu zwierząt obserwowali powstawanie specyficznych dysfunkcji. W 1870 r. odkryli ośrodek ruchowy w korze mózgu psa – drażnienie tej okolicy powodowało ruch kończyn, a jej resekcja skutkowałą zaburzeniami ruchowymi. W 1874 r. Władimir Betz, kijewski anatom i neurohistolog, wyodrębnił i opisał komórki piramidowe udowadniając tym samym istnienie wyspecjalizowanych komórek znajdujących się w obszarze, który wiązany był z funkcjonowaniem motorycznym [2]. Na początku XX w. Korbinian Brodmann opracował cytoarchitektoniczną mapę mózgu, z licznymi wyodrębnionymi obszarami (polami), potwierdzając odmienną budowę anatomiczną różnych ich części. Podziały te miały powiązać funkcje psychiczne ze specyficzną budową histologiczną. Jednak jak podkreśla Walsh, abstrakcyjny podział mózgu na płaty czołowe, skroniowe, ciemieniowe i potyliczne (pochodzący od kości czaszki znajdujących się nad danym obszarem) wciąż jest bardziej skuteczny w diagnozowaniu związku między mózgiem a zachowaniem, niż podział cytoarchitektoniczny. Ryzyko zbyt pochopnego kojarzenia poszczególnych obszarów mózgu z danymi czynnościami psychicznymi sprawia, że aby odpowiedzialnie dokonywać takich korelacji konieczne są badania empiryczne opierające się zarówno na klinicznych obserwacjach pacjentów z uszkodzeniami OUN, badaniach anatomorfologicznych, jak i eksperymentach fizjologicznych [2, 4].

### ***Neuropsychologia współczesna***

Odkrycia XIX i XX w. nie pozostawiają wątpliwości odnośnie roli anatomicznej budowy mózgu w generowaniu zachowań, nie jest jednak to związek tak bezpośredni i dobrze poznany, jak wielu chciałoby sądzić. Najnowsze

technologie obrazowania mózgu w niezwykle dokładny sposób umożliwiają nam zlokalizowanie uszkodzenia i/lub zaburzeń czynnościowych, nie są jednak w stanie określić stopnia dysfunkcji czynności psychicznych chorego, nawet jeżeli uszkodzeniu uległ obszar doskonale zbadany pod względem lokalizacji funkcjonalnej. To sprawiło, że współczesna neuropsychologia zmuszona była do zmiany głównego kierunku prac z poszukiwania konkretnej lokalizacji mózgowej danych czynności psychicznych (czy w praktyce klinicznej szukania miejsca uszkodzenia), gdyż rozwój technologiczny ją w tym wyřęcza, na rzecz badania funkcji psychicznych jako takich. Zaowocowało to zmianą podejścia do czynności psychicznych, przywracając im ich złożony charakter. Najwięcej zawdzięczamy w tej kwestii rosyjskiemu psychologowi i lekarzowi Aleksandrowi Romanowiczowi Łurii, „ojcowi neuropsychologii”.

Łuria (1902–1977), nawiązując do zapominanych często poglądów Wernickego, podkreślał znaczenie połączeń pomiędzy poszczególnymi wyspecjalizowanymi obszarami mózgu, przy czym to liczba i jakość połączeń, a nie sam obszar decyduje o możliwości wykonywania danych czynności psychicznych [10]. Wskazuje przy tym na rolę zarówno połączeń korowych, jak i korowo-podkorowych, co jest tożsame ze współczesnymi odkryciami nad istotnością starszych struktur (przede wszystkim struktur układu limbicznego) w generowaniu funkcji wyższych. Łuria wyraźnie zwracał uwagę również na samo rozumienie pojęcia funkcji podkreślając jej dwojaki charakter. Z jednej strony oznacza ona funkcję prostą poszczególnych komórek czy narządów – funkcją wątroby jest m.in. wydzielanie żółci natomiast wyspy Langerhansa w trzustce wydzielają insulinę. Gdy zatem dojdzie do uszkodzenia organu także funkcja ulega zaburzeniu (lub całkowitemu zanikowi) zazwyczaj w stopniu skorelowanym z rozmiarem uszkodzenia. Inaczej jest w przypadku funkcji złożonych. Składają się one z szeregu funkcji prostych, są zawsze ukierunkowane na określony cel i mogą podlegać modyfikacji w zależności od sytuacji (Kaczmarek, s. 30–32) [2]. Można tu wymienić takie funkcje, jak chociażby trawienie czy oddychanie. Cel jakim jest wchłonięcie substancji odżywczych czy dostarczenie tlenu do komórek pozostaje taki sam, ale sposób jego osiągnięcia będzie zmienny (np. możemy pobierać powietrze za pomocą mięśni międzyżebrowych lub przepony). Z tego wynika, że funkcji wyższych, do których bez wątplenia należą czynności psychiczne, nie sposób jest przyporządkować do konkretnej lokalizacji mózgowej. Możemy raczej mówić o wielu wyspecjalizowanych ośrodkach tworzących liczne połączenia i w konsekwencji układy (systemy) funkcjonalne, które zespołowo odpowiadają za przebieg danej czynności. Złożoność układów funkcjonalnych umożliwia modyfikację realizacji czynności w przypadku uszkodzenia któregoś z ich elementu, co stanowi podstawę rehabilitacji neuropsychologicznej. Łuria dokonał także hierarchizacji obszarów korowych, dzieląc korę mózgu na dwie jednostki funkcjonalne [10]:



- tylna część kory to jednostka sensoryczna, która odbiera wrażenia zmysłowe, modyfikuje je i przechowuje, aktywizuje również struktury układu limbicznego
- przednia część kory to jednostka ruchowa, która formułuje intencje, organizuje je w programy działania i je realizuje.

Obie jednostki funkcjonalne posiadają strukturę hierarchiczną:

- kora pierwszorzędowa odbiera dane zmysłowe/realizuje program działania
- kora drugorzędowa opracowuje dane/opracowuje programy działania
- kora trzeciorzędowa integruje dane/formułowanie intencji.

W modelu tym przetwarzanie informacji przez mózg ma charakter seryjny (od niższych piętér aż do kory trzeciorzędowej w jednostce sensorycznej i od kory trzeciorzędowej do piętér niższych w jednostce ruchowej) i hierarchiczny, co oznacza, że na każdym kolejnym poziomie informacja otrzymuje nową jakość. Najnowsze odkrycia jednak pokazują, iż koncepcja Łurii chociaż oddająca funkcjom psychicznym ich złożoność, nadal jest wciąż zbyt uproszczona [6]. W rzeczywistości wszystkie obszary korowe mają połączenia o charakterze dwukierunkowym, co przeczy monopolowi przetwarzania seryjnego, ilość połączeń pomiędzy różnymi obszarami mózgu nie pozwala poprzeć założenia Łurii o jednym ośrodku, w którym zachodzi integracja danych, a mnogość połączeń obszarów kory między sobą wskazuje raczej na fakt, iż dany ośrodek wykonuje więcej niż jedną czynność. Rezultaty wykonywanych czynności są natomiast wysyłane do wielu innych ośrodków w tym do struktur podkorowych. Nie ulega jednak wątpliwości, że Łuria zapoczątkował zmianę sposobu myślenia o złożonych funkcjach psychicznych, który inspirował do tworzenia nowych modeli czynności umysłowych.

Przykładem takiej inspiracji jest teoria mikrogenetyczna Jasona Browna, wieloletniego przyjaciela radzieckiego badacza. Brown zwraca uwagę na ciągłe przechodzenie jednej czynności w drugą, co utrudnia mówienie o odrębnych działaniach (np. nie jesteśmy w stanie zrozumieć tekstu, jeżeli nie pamiętamy znaczenia słów) [11]. Wskazuje także na mniejszą, niż dotychczas uważano, rolę informacji napływających z zewnątrz w percepcji – nasze doświadczenie, pamięć, wiedza, hipotezy, które stawiamy czynnie uczestniczą w tym, co postrzegamy, co pozwala nam np. szybko czytać czy rozpoznawać częściowo przesłonięte znaki drogowe [2, 6]. Brown w swojej teorii zmienia hierarchię organizacji czynności psychicznych, która jego zdaniem rozpoczyna się od układu limbicznego, następnym etapem jest kora niewyspecjalizowana, a ostatnim kora wyspecjalizowana. Organizacja ta odpowiada za przechodzenie przez kolejne fazy procesu wykonywania czynności psychicznych, od najbardziej pierwotnych do coraz bardziej złożonych.

## Zakończenie

Neuropsychologia jest młodą dziedziną nauki, przed którą stoją duże szanse, ale i oczekiwania. Rozwój technik obrazowania mózgu jak nigdy dotąd pozwala nam prześledzić budowę i funkcjonowanie mózgu, a styl życia współczesnego świata (otyłość, miażdżycy, nadciśnienie, wypadki komunikacyjne) sprawia, że coraz większa jest liczba pacjentów z uszkodzeniami OUN, a medycyna coraz lepiej radzi sobie w utrzymywaniu ich przy życiu. Zadaniem neuropsychologów jest sprawić, aby chorzy ci w jak największym możliwym stopniu odzyskiwali sprawność neuropsychiczną (i tym samym społeczną) po przebytych urazach. Związek między zachowaniem a mózgiem, jako biologicznym tworem, jest bezsporny, jednak jest on dużo bardziej subtelny i złożony niż myśleli frenolodzy czy przedstawiciele teorii wąskolokalizacyjnych. Konieczne jest lepsze zrozumienie istoty wyższych czynności psychicznych i ich powiązania z anatomią i fizjologią mózgu, tylko w ten sposób możliwe będzie tworzenie skutecznych programów terapii i rehabilitacji pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Pąchalska M.: Rehabilitacja Neuropsychologiczna. Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2008, 15.
2. Kaczmarek B.L.J.: Mózg a umysł. [w:] Podstawy Neuropsychologii Klinicznej. Domańska Ł., Borkowska A.R. (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2009, 23-40.
3. Taylor-Sarno M.: Recovery and rehabilitation in aphasia [in:] Acquired Aphasia. Taylor-Sarno M. (ed.), Academic Press, New York, 1981, 485-522.
4. Walsh K.: Neuropsychologia kliniczna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2000.
5. Walsh K., Darby D.: Neuropsychologia kliniczna Walsha. GWP, Gdańsk 2008
6. Pąchalska M.: Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózgu. Warszawa Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2007.
7. Pąchalska M.: Afazjologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa-Kraków 1999.
8. Pąchalska M.: Afazja jako współczesny problem społeczny. Rocznik Naukowy AWF, Kraków, T. XXIV, 1990, 305-313.
9. Beaumont J.G.: Introduction to neuropsychology. Guilford Press, New York 2008.
10. Łuria A.: Podstawy neuropsychologii. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1976.
11. Brown J.W.: The Life of the Mind. LEA Publishers, New Jersey, 1988.

### Adres do korespondencji:

Ewa Mojs  
Zakład Psychologii Klinicznej UMP  
Tel.: 61 8 54 72 73  
e-mail: ewa\_mojs@poczta.onet.pl

JOLANTA KŁOS<sup>1</sup>, PIOTR NOWICKI<sup>1</sup>, CZESŁAW ŻABA<sup>2</sup>, ZENON KOKOT<sup>1</sup>

## SZACOWANIE SPOŻYCIA ŚRODKÓW ODURZAJĄCYCH Z GRUPY AMFETAMIN PRZEZ MIESZKAŃCÓW MIASTA POZNANIA

*ESTIMATION OF CONSUMPTION OF AMPHETAMINE-TYPE STIMULANTS IN POZNAN, POLAND*

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Zenon J. Kokot

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: dr n. med. Czesław Żaba

---

### Streszczenie

Spożywanie substancji psychoaktywnych jest stale nasilającym się zjawiskiem w społeczeństwie. Oszacowanie ilości spożywanej substancji oraz liczby osób, której to spożycie dotyczy, dokonuje się obecnie w oparciu o badania ankietowe, wywiady kwestionariuszowe, statystyki policyjne etc. W niniejszej pracy zastosowano nowoczesną metodologię oznaczania substancji odurzających w ściekach miejskich. Wykonano analizy substancji należących do grupy amfetamin (amfetaminy, metamfetaminy i ecstasy) za pomocą ekstrakcji badanych związków w fazie stałej SPE i oznaczono metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas w próbkach ścieków miejskich pobieranych w okresie od czerwca do grudnia 2009 roku. Na tej podstawie oszacowano poziom konsumpcji badanych związków przez lokalną społeczność.

SŁOWA KLUCZOWE: amfetaminy, HPLC-MS-MS, ścieki, konsumpcja amfetamin.

### Summary

Drug abuse is a growing social problem and currently is estimated from population surveys, consumer interviews and crime statistics. A new approach based on the analysis of amphetamine like stimulants in wastewater in Poznan was applied to estimate the level of consumption of these drugs by local community. Amphetamine, metamphetamine and ecstasy were determined in wastewater treatment plant samples in Poznan from June to December 2009 using solid-phase extraction and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.

KEYWORDS: amphetamine-type stimulants, waste water treatment samples, WWTP, estimation of drug abuse.

---

### Wstęp

Oszacowanie ilości spożywanej substancji odurzającej oraz liczby osób, których to spożycie dotyczy, dokonuje się obecnie w oparciu o badania ankietowe, wywiady kwestionariuszowe, statystyki policyjne etc. Nie są to niestety metody obiektywne. Podjęte przez nas badania stanowią alternatywną metodę, bardziej obiektywną, oszacowania konsumpcji środków odurzających przez badaną społeczność. To nowe podejście do badanego zjawiska jest szczególnie przydatne w szacowaniu konsumpcji w rzeczywistym czasie oraz do wykrywania trendów, czy profili zażywanych środków przez daną populację, co z kolei umożliwi podjęcie odpowiednich środków przeciwdziałania i ocenę ich skuteczności. Połączenie obu stosowanych metod, czyli metod ankietowych i nowej metody opartej na badaniach środowiskowych wydają się być doskonałymi środkami do badania profili zażywanych substancji odurzających oraz do monitorowania badanego zjawiska w sposób ciągły [1].

Możliwość wykorzystania nieinwazyjnej metody monitorowania spożywania środków odurzających przez daną populację na podstawie badania próbek ścieków miejskich

zaproponował Daughton w 2000 roku [2]. Metoda ta została następnie zastosowana przez grupę włoskich badaczy (Castiglioni, Zuccato et al.), którzy na podstawie oznaczeń bezyloekgoniny, metabolitu kokainy, w próbkach ścieków miejskich pobranych z włoskich miast: w Cagliari, Latina, Cuneo i Varese oszacowali poziom spożycia kokainy przez lokalne społeczności [3]. Procedura ta została rozszerzona na inne substancje odurzające, jak opiaty, grupę amfetamin czy grupę związków otrzymanywanych z konopi indyjskich.

### Cel

Celem pracy było zastosowanie nowoczesnej metodologii do oznaczeń substancji odurzających z grupy amfetamin w ściekach miasta Poznania i oszacowanie na tej podstawie poziomu konsumpcji badanych środków przez lokalną społeczność.

### Materiały i metody

#### *Analiza związków odurzających w ściekach*

Punktem początkowym w opracowaniu nowej metodologii było wybranie grupy analizowanych substancji. Spośród wielu związków wybrano te o największym zna-

czeniu: grupę amfetamin, kokainę i kanabinoidy (naturalne). Następnie określono odpowiednio związki, które wydalane dostają się do ścieków i które są wskaźnikami (związkami celowymi – targets) analitycznymi do monitorowania konkretnych substancji w próbkach ścieków. Te substancje określane są jako DTRs (Drug Target Residues). Wybrano je na podstawie danych dotyczących metabolizmu badanych związków i ich obecności w moczu i są to najczęściej główne metabolity, jak w przypadku kanabinooidów i kokainy, albo związek macierzysty, który głównie jest wydalany w formie niezmienionej, jak w przypadku grupy amfetamin.

Pewna część badanych substancji może ulec degradacji zanim dotrze do miejsca próbkowania, czyli zanim osiągnie oczyszczalnię ścieków, dlatego też wyniki te mogą być niedoszacowane.

#### Metoda analityczna

Próbki pobierane były w Centralnej Oczyszczalni Ścieków Aquanet Sp. z o.o. w Poznaniu, która obsługiwała w roku 2009 praktycznie całe miasto (Poznań, Czerwonak, Mosina, Suchy Las, Swarzędz, Tarnowo Podgórne, Pobiedziska). 5 L próbki pobierano dwa razy w tygodniu w okresie od czerwca do grudnia 2009 roku z osadnika, w miejscu jeszcze przed fizyczną i chemiczną obróbką ścieków, ale po sedimentacji. Następnie próbki filtrowano (sączek typu Glass-fiber GF/A Whatman, Kent, UK), doprowadzano do pH  $7,0 \pm 0,4$  za pomocą buforu fosforanowego oraz obciążano 8 ng deuterowanych wzorców badanych substancji (amfetamina-D6, metamfetamina-D9, MDA-D5, MDMA-D5, MDEA-D5). Kolejnym etapem była ekstrakcja w fazie stałej SPE za pomocą kolumnienek kationowymiennych Narc-2 (speed disc column, 10  $\mu$ m, 6 ml, Baker), które były kondycjonowane za pomocą: 2 ml metanolu, 2 ml wody dejonizowanej oraz 2 ml buforu fosforanowego o pH 7. Następnie ekstrakcji pod ciśnieniem poddawano przesączone próbki ścieków. Po ekstrakcji kolumnienki przemywano 2 ml wody dejonizowanej, 0,5 ml 0,1 M kwasu solnego i 0,5 ml metanolu. Suszono kolumnienki pod ciśnieniem przez 20–30 minut. Substancje

zasadowe (amfetaminy) wymywano mieszaniną chloroform: izopropanol: wodorotlenek amonu (80:20:3).

Próbki po ekstrakcji za pomocą SPE odparowywano pod strumieniem azotu do suchej pozostałości. W ten sposób 4 próbki – każda przygotowana z 5 L ścieków – łączono i oznaczano substancje odurzające za pomocą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Przygotowane próbki w postaci suchej pozostałości rozpuszczano w 200  $\mu$ l stosowanej fazy ruchomej i nastrzykiwano 20  $\mu$ l próbki celem oznaczenia.

Analizę ilościową przeprowadzono za pomocą chromatografu cieczowego z potrójnym kwadrupolowym detektorem masowym – Agilent 6410B Triple Quad LC/MS System. Analizę chromatograficzną wykonano z zastosowaniem kolumny Agilent Zorbax XDBC18 (4,6 x 50 mm x 1,8  $\mu$ m). Fazą ruchomą były roztwory: A – woda z buforem mrówczanowym (pH~3,2), B – acetonitryl z gradientem 10 do 70% acetonitrylu (6,5 min).

W analizach zastosowano wzorce badanych substancji: amfetamina, metamfetamina, MDA, MDMA, MDEA oraz deuterowane wzorce: amfetamina-D6, metamfetamina-D9, MDA-D5, MDMA-D5, MDEA-D5. Wszystkie wzorce były zakupione z firmy Certilliant (Analytical Reference Standards). Wzorce te zakupione jako roztwory metanolowe (1 mg/1 ml) zostały rozcieńczone metanolem do stężenia 10 ng/ $\mu$ l i przechowywane w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  w ciemności.

Analiza spektrometrią mas była przeprowadzana w trybie MRM (Multiple Reaction Monitoring) i analizowano jony fragmentacyjne protonowanych i deprotonowanych jonów pseudomolekularnych każdej badanej substancji i jej deuterowanego odpowiednika (Tab. 1.).

Wykonano 8. punktową krzywą kalibracyjną poprzez nastrzyknięcie roztworów wzorcowych zawierających różną ilość każdej z badanych substancji należących do grupy amfetamin obciążone deuterowanym wzorcem wewnętrznym w ilości 30 ng. Określono również limit detekcji i limit oznaczalności na podstawie oznaczeń próbek ścieków obciążonych różnymi ilościami substancji wzorcowych analogicznie jak dla krzywych wzorcowych. Walidację przeprowadzono według procedury Fun-

**Tabela 1.** Warunki oznaczania badanych substancji metodą HPLC-MS-MS  
Table 1. Conditions for MRM determination of analyzed substances

Związek	Czas retencji (min)	Jon macierzysty m/z	Jon potomny I (Product ion I) m/z	Jon potomny II (Product Ion II) m/z
amfetamina-D6	3,4	142,1	125,1	93,1
amfetamina	3,4	136	119,1	91,1
MDA-D5	3,6	185	168,1	110,1
MDA	3,6	180,1	163	105,1
metamfetamina-D9	3,8	159,2	125,1	93,05
matamfetamina	3,8	150,1	119,1	91
MDMA-D5	3,9	199,1	165	107,1
MDMA	3,9	194,1	163,1	105,1

ka, zawierającej testy na homogenność, liniowość, outliery, zabezpieczenie dolnej granicy i wszystkie one zostały przeprowadzone z pozytywnym rezultatem.

#### Szacowanie poziomu konsumpcji badanych środków odurzających

Jak już wspomniano we wstępie szacowanie konsumpcji związków odurzających przez lokalną populację opiera się na oznaczaniu konkretnych związków określanych jako tzw. drug target residues, czyli DTRs. Idealny taki związek to substancja macierzysta lub metabolit, który jest głównym związkiem i najlepiej wyłącznym wydalaniem do ścieków, który jest jeszcze odpowiednio trwały w badanym środowisku. Związki te wybrano na podstawie badań metabolizmu substancji odurzających i badań trwałości tych związków. Dla grupy amfetamin wybranymi związkami są związki macierzyste, które są wydalone w postaci niezmięnionej z moczem. Wydalane metabolity badanych substancji łączą się w moczu z kwasem glukuronowym, jednak połączenia te są nietrwałe i ulegają hydrolizie w środowisku ścieków, dlatego związki te wyeliminowano jako potencjalne DTRs. Oznaczone stężenia DTR w badanych próbkach ścieków (ng/L) pomnożono przez średni przepływ wody w oczyszczalni otrzymując tzw. dzienny ładunek danej oczyszczalni (g/dzień), a następnie znormalizowano dane do rozmiarów lokalnej populacji obsługiwanej przez daną oczyszczalnię otrzymując współczynnik wydalania DTR (mg/dzień/1000 osób), czyli DTR extraction rates (współczynnik wydalania DTR).

Łączny współczynnik konsumpcji danej substancji (Collective drug consumption rates) – szacowanie ilości badanego związku konsumowanego przez populację obliczono biorąc pod uwagę procent badanego związku wydalanego jako DTR oraz współczynnik molowy DTR/zw. macierzysty.

Np. kokaina (MW 303) w 45% wydalana jako bezyloekgonina (BE) – (m.mol. 289); oznaczono współczynnik wydalania 100 mg/dzień/1000 osób co odpowiada:

$100/0,45 \cdot 303/289 = 233$  mg kokainy jest konsumowane przez 1000 osób dziennie.

Możliwe jest również szacowanie ilości dawek konsumowanych przez badaną populację przez podzielenie całkowitej konsumpcji w miligramach przez wielkość typowej, średniej konsumowanej dawki: 100 mg dla kokainy, 30 mg dla amfetaminy i metamfetaminy oraz 100 mg dla ecstazy [1, 3].

Zaproponowane podejście do badanego problemu umożliwia bezpośrednie obliczenia ilości konsumowanych substancji bez wskazania na ilość osób uzależnionych.

#### Wyniki

Za pomocą przedstawionej powyżej metodyki wykonano oznaczenia dla 5 związków z grupy amfetamin: amfetaminy, metamfetaminy, MDA, MDMA i MDEA w próbkach ścieków miejskich w ciągu badanych 7 miesięcy (od czerwca do grudnia 2009 roku). Wyniki przedstawiono w tabelach 3, 4 i 5. W badanych próbach nie oznaczono jednego ze związków, mianowicie MDEA, którego stężenie było poniżej poziomu oznaczalności. Wyniki oznaczeń wyrażone w ng/L pomnożono następnie przez średni miesięczny przepływ oczyszczalni otrzymując w ten sposób ładunek miesięczny DTR, czyli ilość substancji (DTRs) w g/miesiąc, która dociera do oczyszczalni. Następnie te wyniki pomnożono przez odpowiedni dla każdego związku współczynnik korygujący (wg Tab. 2.) i oszacowano w ten sposób ilość spożywanych związków macierzystych (środków odurzających) w g/miesiąc, którą następnie znormalizowano przez uwzględnienie ilości osób obsługiwanych przez poznańską oczyszczalnię otrzymując wynik w przeliczeniu na 1000 osób. W celu wykonania porównania otrzymanych wyników z innymi miastami europejskimi, mimo że nie wykonywano oznaczeń codziennie, przeliczono uzyskane dane na liczbę dni w miesiącu i podano jako konsumpcję badanych amfetamin w mg na dzień i na 1000 osób. Stosując zaś uśrednione i powszechnie stosowane ilości badanego związku odurzających jako podstawową dawkę otrzymano ilość dawek konsumowanych dziennie przez 1000 osób.

**Tabela 2.** Związki wybrane do monitorowania zawartości substancji odurzających w ściekach  
Table 2. Selection of drug target residues (DTRs) for illicit drugs in wastewater

Substancja	DTR	Związek pomiędzy substancją a DTR	Procent wydalany jako DTR	Wspól. Molowy Zw.Mac./DTR	Współcz. korygujący
<b>kokaina</b>	BE (bezyloekgonina) kokaina	główny metabolit zw. macierzysty i metabolit	45	1,05	2,33
<b>amfetamina</b>	amfetamina	zw. macierzysty i główny metabolit	30	1,0	3,3
<b>metamfetamina</b>	metamfetamina	zw. macierzysty i główny metabolit	0,6	0,91	152
<b>MDMA ecstazy</b>	MDMA ecstazy	zw. macierzysty i główny metabolit	65	1	1,5

**Tabela 3.** Wyniki oznaczeń amfetaminy w ściekach wraz z szacowaną konsumpcją

Table 3. Concentrations (ng/L) and loads (g/month) of amphetamine in wastewater samples and estimated consumption rates (mg/day/1000 people; doses/day/1000 people)

Amfetamina	Czerwiec 2009	Lipiec 2009	Sierpień 2009	Wrzesień 2009	Październik 2009	Listopad 2009	Grudzień 2009
<b>DTR ng/L</b> (stężenie w ściekach)	0,26 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,48 ± 0,03
<b>DTR g/miesiąc</b> (ładunek DTR)	1,09 ± 0,03	1,04 ± 0,12	1,51 ± 0,21	1,25 ± 0,10	1,16 ± 0,11	1,16 ± 0,11	1,94 ± 0,12
<b>Konsumpcja amfetaminy</b> mg/dzień/1000osób	0,22 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,30 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,39 ± 0,02
<b>Ilość dawek/dzień/ 1000 osób</b>	0,0073 ± 0,0008	0,0093 ± 0,0008	0,0100 ± 0,0007	0,0083 ± 0,0007	0,0077 ± 0,0007	0,0077 ± 0,0007	0,0129 ± 0,0008

**Tabela 4.** Wyniki oznaczeń metamfetaminy w ściekach wraz z szacowaną konsumpcją

Table 4. Concentrations (ng/L) and loads (g/month) of metamphetamine in wastewater samples and estimated consumption rates (mg/day/1000 people; doses/day/1000 people)

Metamfetamina	Czerwiec 2009	Lipiec 2009	Sierpień 2009	Wrzesień 2009	Październik 2009	Listopad 2009	Grudzień 2009
<b>DTR ng/L</b> (stężenie w ściekach)	1,22 ± 0,07	1,35 ± 0,07	1,46 ± 0,07	1,38 ± 0,07	1,37 ± 0,07	1,26 ± 0,07	1,41 ± 0,07
<b>DTR g/miesiąc</b> (ładunek DTR)	5,18 ± 0,31	5,73 ± 0,31	5,55 ± 0,29	5,11 ± 0,28	5,23 ± 0,28	4,86 ± 0,29	5,73 ± 0,30
<b>Konsumpcja metamfetaminy</b> mg/dzień/1000osób	0,72 ± 0,04	0,70 ± 0,04	0,77 ± 0,04	0,71 ± 0,04	0,73 ± 0,04	0,68 ± 0,04	0,80 ± 0,04
<b>Ilość dawek/dzień/ 1000 osób</b>	0,0241 ± 0,0015	0,0266 ± 0,0014	0,0257 ± 0,0013	0,0237 ± 0,0012	0,0243 ± 0,0013	0,0226 ± 0,0013	0,0226 ± 0,0013

**Tabela 5.** Wyniki oznaczeń MDMA (ecstasy) w ściekach wraz z szacowaną konsumpcją

Table 5. Concentrations (ng/L) and loads (g/month) of MDMA (ecstasy) in wastewater samples and estimated consumption rates (mg/day/1000 people; doses/day/1000 people)

MDMA (ecstasy)	Czerwiec 2009	Lipiec 2009	Sierpień 2009	Wrzesień 2009	Październik 2009	Listopad 2009	Grudzień 2009
<b>DTR ng/L</b> (stężenie w ściekach)	1,56 ± 0,07	1,53 ± 0,07	1,29 ± 0,07	1,38 ± 0,07	1,38 ± 0,07	1,82 ± 0,07	1,71 ± 0,07
<b>DTR g/miesiąc</b> (ładunek DTR)	6,66 ± 0,28	6,72 ± 0,29	4,90 ± 0,25	5,10 ± 0,24	5,34 ± 0,26	6,93 ± 0,26	6,92 ± 0,27
<b>Konsumpcja MDMA</b> mg/dzień/1000 osób	0,61 ± 0,03	0,61 ± 0,03	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,03	0,48 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,63 ± 0,03
<b>Ilość dawek/dzień/ 1000 osób</b>	0,0047 ± 0,0003	0,0047 ± 0,0003	0,0034 ± 0,0002	0,0035 ± 0,0002	0,0037 ± 0,0002	0,0048 ± 0,0002	0,0048 ± 0,0002

Należy pamiętać o tym, że otrzymane wyniki są obarczone błędami związanymi chociażby z metodą próbkowania czy z jednak niedokładnymi wartościami przepływów w oczyszczalni, z przeciekami w systemie kanalizacyjnym miasta a także z założeniami przyjętymi do szacowania poziomu konsumpcji (brak nowych danych metabolizmu badanych związków). Wyniki te są zawsze niedoszacowane, jednak są najbardziej obiektywnymi szacunkami obrazującymi poziom spożycia środków odurzających w porównaniu z innymi stosowanymi metodami. O ile otrzymane liczby nie są wartościami rzeczywistymi (trudno ocenić poziom niedoszacowania), to jednak wykonywanie tych oznaczeń w sposób ciągły (monitorowanie stężenia

badanych środków w ściekach) pozwala na śledzenie trendów, profili konsumowanych przez lokalną społeczność środków odurzających.

Podobne badania dla amfetamin i innych środków odurzających wykonano również w niektórych krajach europejskich, np. w Belgii [4], Hiszpanii [5], Włoszech [3, 6]. Mimo że metodologie oznaczeń nie są do końca spójne (różne próbkowanie i różna ilość próbek w tygodniu) to jednak można pokusić się o porównanie wyników otrzymanych w Poznaniu z innymi aglomeracjami. Na podstawie badań przeprowadzonych w 2008 roku można np. stwierdzić, iż w porównaniu z Mediolanem spożycie amfetaminy i ecstasy w Poznaniu (w roku 2009) jest 10-

krotnie mniejsze, a metamfetaminy 15-krotnie mniejsze. Porównując Londyn konsumpcja w naszym mieście amfetaminy jest 100-krotnie mniejsza, a pozostałych amfetamin 10-krotnie mniejsza.

### Wnioski

Zastosowano z powodzeniem nowoczesne podejście do problemu szacowania poziomu konsumpcji środków odurzających na podstawie oznaczania tych związków (lub ich metabolitów) w ściekach miejskich. Badania takie przeprowadzono w Poznaniu po raz pierwszy. Pozwoliło to na oszacowanie spożycia substancji należących do grupy amfetamin przez mieszkańców.

Przygotowana i przetestowana metoda analityczna wraz z obliczeniami pozwala na wykonywanie tych analiz w sposób ciągle monitorując w ten sposób poziom stężenia badanych substancji w ściekach.

Możliwe jest również poszerzenie badań o inne substancje psychoaktywne i obserwacja również zmieniających się profili spożywanych substancji przez populację miasta Poznania.

Wyniki uzyskane w ten sposób są niedoszacowane (ale obiektywne) i nie należy analizować bezpośrednio uzyskanych wartości, ale w połączeniu z danymi dotyczącymi konsumpcji badanych środków uzyskanymi innymi metodami (badania ankietowe) stanowią bardzo dobre źródło do analizy i oceny zjawiska narkomanii na danym terenie.

### Piśmiennictwo

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Assessing illicit drugs in wastewater, Lisbon: EMCDDA, 2008 Insights 9, [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_65636\\_EN EMCDDA-insights9-wastewater.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_65636_EN EMCDDA-insights9-wastewater.pdf)
2. Daughton C.G.: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Scientific and regulatory issue (eds Daughton C.G. and Jones-Lepp, T.), American Chemical Society, Washington, DC, 2001, pp. 348–364 (<http://epa.gov/nerlesd1/chemistry/pharma/book-conclude.htm>)
3. Zuccato E., Chiabrando Ch., Castiglioni S. et al.: Cocaine in Surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abused. *Environ. Health*, 2005, 4, 14-20
4. van Luijs A.L.N., Pecceu B. et al.: Cocaine and metabolites in waste and surface water across Belgium. *Environ. Pollut.*, 2009, 157, 123-129.
5. Boleda M.R., Galceran M.T., Ventura F.: Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain. *Water Res.*, 2009, 43, 1126-1136.
6. Mari F., Politi L., Biggeri A. et al.: Cocaine and heroin in waste water plants: A 1-year study in the city of Florence, Italy. *Forensic Sci. Int.*, 2009, 189, 88-92.

#### Adres do korespondencji:

Dr n. farm. Jolanta Kłos  
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Grunwaldzka 6  
60-780 Poznań  
Tel.: 61 854 66 18

EWA FIDLER-WITON<sup>1</sup>, KLAUDIA MIKOŁAJCZAK<sup>2</sup>, MAGDALENA WABERSKA<sup>2</sup>, ANNA MIŚKIEWICZ-CHOTNICKA<sup>1</sup>, JAROSŁAW WALKOWIAK<sup>1,2</sup>

## ŻYWIENIE NIEMOWLĄT A AKTUALNE REKOMENDACJE

### INFANT FEEDING AND CURRENT RECOMMENDATIONS

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych I Katedry Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Cichy

<sup>2</sup>Zakład Dietetyki Katedry Higieny Żywienia Człowieka

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Jan Jeszka

---

#### Streszczenie

**Wstęp.** Najwłaściwszym pokarmem dla dziecka od momentu narodzin do ukończenia 4–6 miesiąca jest mleko matki. Zbilansowana dieta zapewnia prawidłowy rozwój dziecka, a w przypadku szeregu chorób, w tym także cywilizacyjnych, pełni ważną funkcję profilaktyczną. Posiłki uzupełniające powinny być wprowadzane stopniowo, zgodnie ze schematem żywienia.

**Cel.** Celem pracy była ocena sposobu karmienia dzieci w 1. r.ż. w porównaniu do obowiązujących zaleceń.

**Metodyka.** Do badania przy użyciu autorskiego kwestionariusza zakwalifikowano 200 matek zdrowych dzieci. Kwestionariusz dotyczył sposobu karmienia dziecka, czasu rozszerzania diety i wprowadzanych produktów, a także czynników wpływających na dokonywane wybory.

**Wyniki.** W 6. miesiącu życia 33,5% niemowląt było karmionych naturalnie, natomiast odpowiednio 52,0% i 14,5% w sposób mieszany i sztuczny. Średni czas karmienia piersią wynosił 4,8 m.ż. Średni wiek wprowadzenia pierwszych posiłków uzupełniających wynosił 4,8 m.ż. a glutenu 6,9 m.ż. Pierwszym pokarmem uzupełniającym najczęściej była kaszka bezglutenowa, a kolejnym przecier z marchwi i przecier z jabłka.

**Wnioski.** Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono występowanie istotnych rozbieżności pomiędzy aktualnymi rekomendacjami a ich realizacją w codziennej praktyce. Częstość karmienia naturalnego jest stosunkowo wysoka, jednak czas wyłącznego karmienia piersią jest zbyt krótki. Produkty uzupełniające często wprowadzane są zbyt wcześnie lub zbyt późno. Na szczególne podkreślenie zasługuje zbyt późna podaż glutenu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** gluten, karmienie piersią, zalecenia żywieniowe, żywienie uzupełniające.

#### Summary

**Introduction.** Breastfeeding is the most appropriate form of nutrition for the infant from birth up to the age of 4-6 months. Adequate nutrition provides normal child development, and plays an important preventive function for a several diseases, including civilization related ones. Complementary feeding should be introduced gradually, in accordance with the nutrition recommendations.

**Aim.** The aim of this study was to compare infant feeding practices in 1st year of life with existing recommendations.

**Materials and methods.** The study comprised 200 mothers of healthy children. Feeding practices and factors influencing mothers choices were assessed with a use of own questionnaire.

**Results.** At 6 months of age 33.5% of infants were fed naturally, while 52.0% and 14.5%, respectively, in a mixed and artificial mode. The mean duration of breastfeeding was 4.8 months. The mean age of introduction of complementary food was 4.8 months. Gluten was introduced in the age of 6.9 months. The first supplementary food was usually gluten-free porridge, followed by carrot puree and apple puree.

**Conclusions.** The analysis of dietary habits showed discrepancies between the recommendations and their realization. The frequency of breastfeeding was relatively high, however the duration of the exclusive breastfeeding was too short. Complementary food was often introduced too early or too late. Too late introduction of gluten requires special emphasizing.

**KEY WORDS:** gluten, breastfeeding, complementary feeding, dietary recommendations.

---

#### Wstęp

Prawidłowe żywienie od najwcześniejszych chwil życia ma decydujące znaczenie dla zapewniania prawidłowego i optymalnego wzrastania i rozwoju (zgodnego z potencjałem genetycznym) oraz dla przyszłego zdrowia. Karmienie mlekiem matki jest naturalnym i fizjologicznym sposobem żywienia dzieci, wypracowanym na drodze ewolucji, który zapewnia zaspokojenie wszyst-

kich potrzeb żywieniowych. W 2001 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang.: World Health Organization, WHO) zaleciła wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia dziecka [1]. Stopniowe rozszerzanie diety niemowlęcia o produkty inne niż mleko (ang.: weaning time), uzasadnione jest względami żywieniowymi i rozwojowymi. Zgodnie z hipotezą okresu wrażliwego (ang.: sensitive period hypothesis) pierwsze produkty inne niż mleko matki najlepiej jest wprowadzać do

diety dziecka między 4. a 6. miesiącem życia [2]. Zagrożenia związane zarówno ze zbyt wczesnym, jak i zbyt późnym rozszerzaniem diety dziecka, są dobrze udokumentowane i obejmują między innymi występowanie biegunki, zwiększone ryzyko alergii i otyłości (zbyt wczesne rozszerzanie diety) oraz zaburzenia wzrastania, zmniejszenie odporności i niedobory żywieniowe (zbyt późne rozszerzanie diety) [3]. W Polsce w roku 2007 wprowadzony został nowy schemat żywienia niemowląt [4]. Niewiele jest danych na temat jego zastosowania w codziennej praktyce.

### Cel

Celem pracy była ocena sposobu karmienia dzieci w 1. r.ż. w porównaniu do obowiązujących zaleceń oraz czynników wpływających na wybory żywieniowe podejmowane przez matki.

### Metodyka

Badaniem objęto matki 200 zdrowych dzieci urodzonych o czasie (97 chłopców i 103 dziewcząt), znajdujących się pod opieką poradni zdrowia dziecka (Poznań, Swarzędz, Nowy Tomyśl). Średni wiek dzieci wynosił 18,1 m.ż. (zakres: 12–24 m.ż.). Charakterystykę epidemiologiczną badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

### Wyniki

W 6. miesiącu życia 33,5% niemowląt karmionych było naturalnie, natomiast odpowiednio 52,0% i 14,5% w sposób mieszany i sztuczny. Zdaniem matek najważniejszą przyczyną decyzji o karmieniu piersią było ich własne przekonanie o słuszności wyboru. Średni czas karmienia piersią wynosił 4,7 m.ż. Główne przyczyny wyboru sztucznego sposobu karmienia/zaprzestania karmienia piersią związane były z dzieckiem (Rycina 1.).

Płeć, masa urodzeniowa dziecka, sposób porodu, wiek matki oraz miejsce zamieszkania nie miały istotnego wpływu na czas karmienia piersią. Czas karmienia piersią istotnie różnił się w zależności od wykształcenia i aktywności zawodowej matki. Matki lepiej wykształcone i aktywne zawodowo karmiły dłużej (Tabela 2.).

Średni wiek wprowadzenia pierwszych posiłków uzupełniających wynosił 4,8 m.ż. Pierwszym pokarmem uzupełniającym najczęściej była kaszka bezglutenowa, a kolejnymi przecier z marchwi i przecier z jabłka. Średni wiek wprowadzania poszczególnych produktów przedstawiono na rycinie 2.

Masa urodzeniowa dziecka, sposób porodu, wiek i aktywność zawodowa matki oraz miejsce zamieszkania nie miały istotnego wpływu na średni wiek wprowadzania posiłków uzupełniających. Wiek wprowadzania po-

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej populacji (n = 200)  
Table 1. Population characteristics (n = 200)

Charakterystyka	Grupy			
	Chłopcy		Dziewczęta	
Płeć	97 (43%)		103 (51,5%)	
Poród	SN*		CC**	
	130 (65%)		70 (35%)	
Urodzeniowa masa ciała [g]	< 2500		2500-3500	> 3500
	7 (3,5%)		85 (42,5%)	108 (54,0%)
Wiek matki [lat]	< 24		25–34	> 35
	40 (20,0%)		145 (72,5%)	15 (7,5%)
Wykształcenie matki	Podstawowe	Zawodowe	Średnie	Wyższe
	2 (1,0%)	11 (5,5%)	74 (37,0%)	113 (56,5%)
Miejsce zamieszkania	Miasto		Wieś	
	157 (78,5%)		43 (21,5%)	
Liczba dzieci w rodzinie	1		2 i więcej	
	128 (64,0%)		72 (36,0%)	
Aktywność zawodowa matki	Pracująca		Niepracująca	
	123 (61,5%)		77 (38,5%)	

\* siłami natury

\*\* cięcie cesarskie

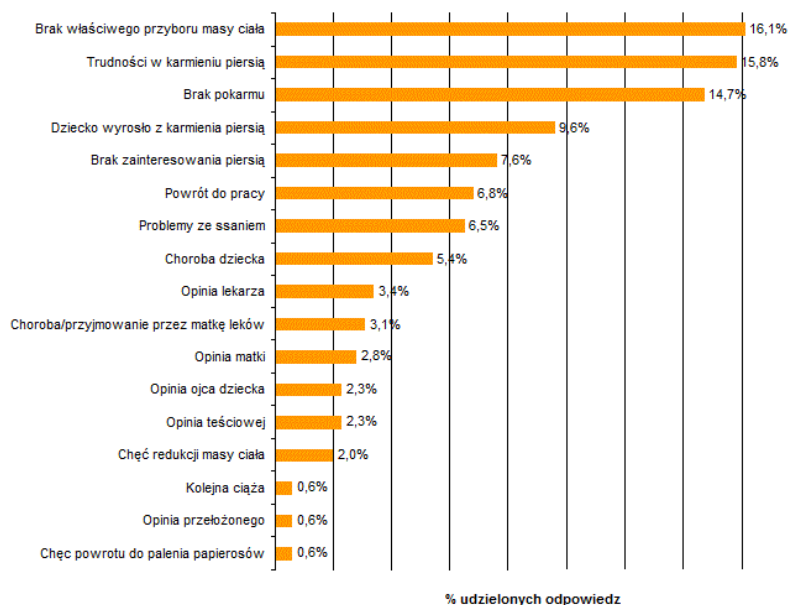
Do analizy sposobu żywienia wykorzystano autorski kwestionariusz wypełniany anonimowo. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące czasu karmienia piersią, sposobu rozszerzania diety oraz czynników wpływających na wybór sposobu żywienia dziecka. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego na przeprowadzenie badania.

siłków uzupełniających istotnie różnił się w zależności od płci dziecka i wykształcenia matki. Dieta chłopców była rozszerzana później niż dieta dziewcząt ( $p = 0,014$ ). Matki z wykształceniem podstawowym, zawodowym i średnim rozszerzały dietę dziecka zdecydowanie wcześniej niż matki z wykształceniem wyższym ( $p = 0,020$ ) (Tabela 3.).



Średni wiek wprowadzania glutenu wynosił 6,9 m.ż.  
Przed ukończeniem 4. m.ż. życia gluten otrzymywało 3,5%

dzieci, natomiast po ukończeniu 6. m.ż. życia gluten wprowadzony został u 44,5% dzieci.



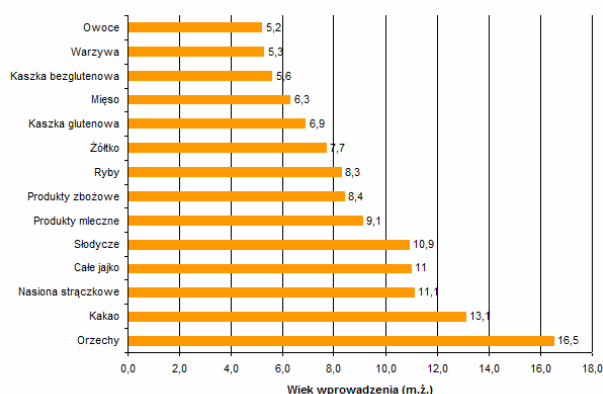
**Rycina 1.** Przyczyny wyboru sztucznego sposobu karmienia/zaprzestania karmienia piersią.  
Figure 1. Reasons for infant formula selection/breastfeeding cessation.

**Tabela 2.** Średni czas karmienia piersią w zależności od czynników socjoekonomicznych  
Table 2. Mean time of breastfeeding depending on socioeconomic factors

Charakterystyka	Grupy			p	
	Chłopcy	Dziewczęta			
Płeć	5,4 m.ż.	4,6 m.ż.		0,540	
	SN	CC			
Poród	5,1 m.ż.	4,7 m.ż.		0,638	
	< 2500	2500–3500	> 3500		
Urodzeniowa masa ciała [g]	3,3 m.ż.	5,2 m.ż.	4,9 m.ż.	0,517	
	< 24	25–34	> 35		
Wiek matki [lat]	4,3 m.ż.	5,2 m.ż.	4,3 m.ż.	0,439	
	Podstawowe	Zawodowe	Średnie		Wyższe
Wykształcenie	3,0 m.ż.	3,3 m.ż.	4,1 m.ż.	5,8 m.ż.	0,020
	Miasto	Wieś			
Miejsce zamieszkania	4,9 m.ż.	5,2 m.ż.		0,614	
	1	2 i więcej			
Liczba dzieci w rodzinie	4,9 m.ż.	5,0 m.ż.		0,840	
	Pracująca	Niepracująca			
Aktywność zawodowa matki	5,4 m.ż.	4,1 m.ż.		0,027	

\* siłami natury

\*\* cięcie cesarskie



**Rycina 2.** Średni wiek wprowadzania poszczególnych produktów.  
Figure 2. Mean age of introducing certain food product.

**Tabela 3.** Średni wiek wprowadzania posiłków uzupełniających w zależności od czynników socjoekonomicznych  
 Table 3. Mean age of weaning depending on socioeconomic factors

Charakterystyka	Grupy				p
Płeć	Chłopcy		Dziewczęta		0,014
	5,1 m.ż.		4,6 m.ż.		
Poród	SN*		CC**		0,180
	4,7 m.ż.		5,0 m.ż.		
Urodzeniowa masa ciała [g]	< 2500	2500-3500		> 3500	0,739
	4,4 m.ż.	4,8 m.ż.		4,8 m.ż.	
Wiek matki [lat]	< 25		25-34		0,303
	4,9 m.ż.		4,8 m.ż.		
Wykształcenie	Podstawowe	Zawodowe	Średnie	Wyższe	0,020
	3,0 m.ż.	3,3 m.ż.	4,1 m.ż.	5,8 m.ż.	
Miejsce zamieszkania	Miasto		Wieś		0,340
	4,8 m.ż.		5,0 m.ż.		
Liczba dzieci w rodzinie	1		> 1		0,690
	4,8 m.ż.		4,9 m.ż.		
Aktywność zawodowa matki	Pracująca		Niepracująca		0,611
	4,9 m.ż.		4,8 m.ż.		

\* siłami natury

\*\* cięcie cesarskie

### Dyskusja

Mleko matki stanowi w pierwszym półroczu życia dziecka optymalny pokarm, idealnie dostosowany do potrzeb związanych ze wzrastaniem i rozwojem. Mimo propagowania karmienia piersią odsetek matek karmiących naturalnie nadal pozostaje niewysoki. Wyniki wielu badań wskazują, że stosunkowo dużo matek karmi piersią noworodki, jednak niewiele kontynuuje wyłączone karmienie piersią zgodnie z zaleceniami do 6. miesiąca życia dziecka [5–8]. Stąd istotna wydaje się identyfikacja czynników modyfikujących długość karmienia piersią oraz wybór metody karmienia. W populacji objętej badaniem 85,5% dzieci w 6. miesiącu życia karmionych było piersią, jednak aż 52,0% dokarmianych było mieszanką niemowlęcą. Czas karmienia piersią oceniany był w Polsce wielokrotnie. W grupie niemowląt przebadanych w 6. m.ż przez Mikiel-Kostyrę i wsp. tylko 13,2% niemowląt było karmionych wyłącznie piersią [7]. Stolarczyk i wsp. odnotowali częste karmienie piersią w identycznym wieku (68%), jednak tylko 9% niemowląt karmionych było wyłącznie piersią [9]. Prawie połowa dzieci przebadanych przez Woś i wsp. w pierwszym półroczu życia była karmiona piersią, jednak tylko 2,7% nie otrzymywała poza mlekiem matki żadnych dodatkowych produktów [5].

Uważa się, że rozpoczęcie i kontynuowanie przez matkę karmienia piersią uzależnione jest od wielu czynników: wieku matki, zamożności, poziomu wykształcenia [11–13]. Czas karmienia piersią wydaje się być związany ze statusem społecznym, ilością pokarmu, aktywnością zawodową, problemami zdrowotnymi dziecka oraz czynnikami związanymi ze służbą zdrowia [11, 14]. We wcześniejszych badaniach przeprowadzonych w Polsce wykazano, że starsze matki dłużej karmią piersią [5, 10, 15, 16]. Sugeruje się

także występowanie związku pomiędzy lepszym wykształceniem matki a dłuższym karmieniem naturalnym [5, 15, 16]. W badaniach własnych nie stwierdzono jednak związku między czasem karmienia piersią a wiekiem i miejscem zamieszkania matki, a także liczbą dzieci w rodzinie. Wykazano natomiast, że matki lepiej wykształcone oraz aktywne zawodowo karmią dłużej.

Analiza czynników wpływających na wybór naturalnego sposobu karmienia wykazała, że główną przyczyną podejmowanej decyzji było własne przekonanie matek o słuszności takiej decyzji. Karmienie sztuczne lub odstawienie dziecka od piersi uwarunkowane było najczęściej przyczynami związanymi z dzieckiem (choroba dziecka, problemy dziecka ze ssaniem, niewystarczająca dla dziecka ilość pokarmu). Zgodnie z wynikami badań innych Autorów jednym z najczęstszych powodów wprowadzenia mleka modyfikowanego jest przekonanie matki o braku lub niewystarczającej ilości pokarmu [5, 8, 16, 17].

Rozszerzanie diety dziecka o produkty inne niż mleko matki uzasadnione jest względami żywieniowymi oraz rozwojowymi i wymaga pewnej dojrzałości układu pokarmowego i wydalniczego, która osiągana jest ok. 4. m.ż. życia dziecka [18]. Średni wiek wprowadzenia pierwszych posiłków uzupełniających w badanej grupie niemowląt wynosił 4,8 m.ż. Najszybciej wprowadzonym produktem zbożowym były kaszki bezglutenowe. Rodzice preferowali wcześniejsze podawanie owoców niż warzyw. Stwierdzono nieprawidłowości dotyczące wieku wprowadzania poszczególnych produktów. Część produktów wprowadzana była zbyt wcześnie np. produkty zbożowe (pieczywo) w 8,4 m.ż. (zalecany wiek wprowadzenia: 10 m.ż.), produkty mleczne w 9,1 m.ż. (zalecany wiek wprowadzenia: 11–12 m.ż.), całe jajko w 10,9 m.ż. (zalecany wiek wprowadzenia: 12 m.ż.).

dzenia: 11–12 m.ż.). Inne produkty wprowadzane były zbyt późno np. kasza glutenowa w 6,9 m.ż. (zalecany wiek wprowadzenia: 5–6 m.ż.), ryby w 8,3 m.ż. (zalecany wiek wprowadzenia: 6–7 m.ż.). Wyniki te znajdują potwierdzenie w innych badaniach, w których również stwierdzano brak stosowania się do aktualnego schematu żywienia niemowląt [5, 16, 17].

Dostępne dane sugerują, że wprowadzenie glutenu w trakcie karmienia piersią zmniejsza ryzyko celiakii (aż o 52%), a także cukrzycy typu 1 i alergii na białko pszenne [AKOBENG]. Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN (ang.: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) należy unikać zarówno zbyt wczesnej (przed 16. t.ż.), jak i zbyt późnej (po 28. t.ż.) ekspozycji na gluten. W badanej grupie stwierdzono istotne nieprawidłowości w czasie wprowadzania glutenu. Niemal 50% dzieci gluten otrzymało po raz pierwszy przed ukończeniem 4. m.ż. (3,5%) lub po ukończeniu 6. m.ż. (44,5%).

W grupie niemowląt przebadanych przez Zagórecką i wsp. w latach 2003–2005 średni czas wprowadzania glutenu wynosił 9,8 m.ż. [16]. Podobne wyniki uzyskane zostały przez Gawędę i wsp. oraz Łoś-Rycharską i wsp. [5, 10].

W badaniu Zawadzkiej-Gralec między 4. a 6. m.ż. gluten wprowadzony został u 26% dzieci, do 9. m.ż. u 43%, a po 9. m.ż. u 31% [8]. Jednak badania te przeprowadzone zostały przed 2007 rokiem, kiedy obowiązywał jeszcze „stary” schemat żywienia dzieci, zgodnie z którym gluten wprowadzić należało po 9. m.ż. dziecka. Jednakże abstrahując od odmiennych zaleceń, wskazuje to na brak ich realizacji.

Czaja-Bulsa i wsp. wykazali w 2010 roku, że w 3. m.ż. gluten otrzymywało średnio 2,5%, w 6. m.ż. 47% niemowląt, w 9. m.ż. 77,5% niemowląt a w 12 m.ż. 99% niemowląt. Pozostaje to zgodne z własnymi obserwacjami.

W badanej grupie głównym źródłem informacji na temat żywienia dzieci były kolejno książki, lekarze pediatri, internet i telewizja. W pracy Ligenzy i wsp. oraz Gawędy i wsp. tylko 3,2% i 9% matek informacje na temat karmienia piersią otrzymało od lekarza [5, 17].

Informacje zawarte w środkach masowego przekazu często formułowane są przez osoby nieposiadające fachowej wiedzy, co więcej bez konsultacji ze specjalistami. Wiedza na temat żywienia dzieci powinna być rozpowszechniana przez specjalistów, lekarzy i dietetyków. Wyniki badań własnych mogą przemawiać za występowaniem pozytywnego trendu większego wpływu wiarygodnych źródeł informacji (fachowa literatura i lekarze).

### Wnioski

1. Między aktualnymi rekomendacjami a ich realizacją w codziennej praktyce występują istotne rozbieżności.
2. Częstość karmienia piersią jest stosunkowo wysoka, choć czas wyłącznego karmienia piersią jest zbyt krótki.
3. Produkty uzupełniające często wprowadzane są zbyt wcześnie lub zbyt późno.
4. Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo często spotykana zbyt późna podaż glutenu.

### Piśmiennictwo

1. WHO: Expert Consultation on the optimal duration of exclusive breast-feeding Conclusions and Recommendation. A54/INF. Doc./4. Geneva, 28 to 30 March 2001.
2. Fewrell MS, Morgan J.B., Duggan L. et al.: Optimal duration of exclusive breast feeding: what is the evidence to support current recommendations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, 635-638.
3. Hendricks K.M., Badruddin S.H.: Weaning recommendations: the scientific basis. *Nutr. Rev.*, 1992, 50, 125-33.
4. Książyk B.J., Weker H.: Nowe zalecenia żywienia niemowląt w Polsce od roku 2007. *Pediatr. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żywienie Dziecka*, 2007, 9, 4, 292-297.
5. Gawęda A., Woś H.: Karmienie naturalne oraz czynniki warunkujące jego długość u dzieci z terenu Górnego Śląska. *Nowa Pediat.*, 2007; 1, 5-10.
6. Gissler M., Mohangoo A.D., Blondel B. et al.: Perinatal Health monitoring in Europe: results from the EUROPERISTAT project. *Inform. Health Soc. Care*, 2010, 35, 64-79.
7. Mikiel-Kostyra K., Mazur J.: Uwarunkowanie żywienia noworodków w szpitalnej opiece poporodowej. Część II: Czynniki warunkujące wyłączne karmienie piersią. *Gin. Pol.*, 2000, 71, 7, 604-610.
8. Zawadzka-Gralec A., Szóstakowska M., Swincow G.: Analiza żywienia niemowląt wiejskich na tle wybranych uwarunkowań środowiskowo-rodzinnych. *Przeg. Ped.*, 2007, 37, 284-287.
9. Stolarczyk A., Zagórecka E.: Wartość odżywcza i sposób żywienia niemowląt w 6 i 12 miesiącu życia w Polsce. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. i Żywienie Dziecka*, 2006, 8, 111-115.
10. Łoś-Rycharska E., Kiejdo P., Czerwionak-Szaflarska M.: Wpływ sposobu żywienia dzieci w wieku niemowlęcym na masę ich ciała w wieku przedszkolnym. *Pol. Merk. Lek.*, 2007, 12, 130, 263-268.
11. Lande B., Andersen L.F., Baerug A. i wsp.: Infant feeding practices and associated factors in the first six months of life: the Norwegian infant nutrition survey. *Acta Paediatr.*, 2003, 92, 152-161.
12. Ludvigsson J.F., Ludvigsson J.: Socio-economic determinants, maternal smoking and coffee consumption, and exclusive breastfeeding in 10205 children. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 1310-1319.
13. Michaelsen K.F., Larsen P.S., Thomsen B.L. et al.: The Copenhagen cohort study on infant nutrition and growth: duration of breast feeding and influencing factors. *Acta Paediatr.*, 1994, 83, 565-571.
14. Thulier D. & Mercer J.F.: Variables associated with breast-feeding duration. *J. Obstet Gynecol. Neonatal. Nurs.*, 2009, 38, 259-268.
15. Krauss H., Ignys I., Sosnowski P. et al.: The impact of breast-feeding on a child's well-being. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywienie Dziecka*, 2009, 11, 4, 145-115.
16. Zagórecka E., Piotrowska-Jastrzębska J.: Żywienie niemowląt – wybrane aspekty. *Pediatr. Pol.*, 2007, 82, 7, 559-566.
17. Ligenza I., Jakubowska-Pietkiewicz E., Łupińska A. i wsp.: Ocena sposobu żywienia noworodków i niemowląt hospitalizowanych w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości oraz analiza czynników wpływających na wybór sposobu karmienia dzieci. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, 16, 156, 605-608.

18. Ziegler E.E., Fomon S.J.: Fluid intake, renal solute load, and water balance in infancy. *J Pediatr.*, 1971, 78, 561-568.
19. Akobeng A.K., Ramanan A.V., Buchan I. et al.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91, 39-43.
20. Czaja-Bulsa G, Mirakowska M., Pietrzela D.: Realizacja nowych zaleceń żywienia niemowląt w regionie Pomorza Zachodniego w ciągu ostatnich 2 lat – mleko i gluten. *Pediat. Pol.*, 2010, 3, 216-222.

**Adres do korespondencji:**

mgr inż. Ewa Fidler  
I Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33  
60-527 Poznań  
e-mail: [ewa.fidler@gmail.com](mailto:ewa.fidler@gmail.com)  
Tel.: 608 321 970

IWONA BRODNICKA\*\*, MICHALINA NOWAK-GABRYEL\*\*\*, MARCIN GABRYEL\*\*\*, MARCIN GRABICKI\*

## ZALEŻNOŚĆ WYSTĘPOWANIA CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC (POCHP) OD WIEKU CHORYCH I OD STOPNIA CIĘŻKOŚCI CHOROBY

*DEPENDENCE OF COMORBIDITIES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD)  
ON THE AGE OF PATIENTS AND ON THE SEVERITY OF COPD*

\*Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Halina Batura-Gabryel

\*\*Wojewódzki Specjalistyczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej Chorób Płuc i Gruźlicy w Wolicy

\*\*\*Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

---

### Streszczenie

**Wstęp.** POChP charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP jest palenie tytoniu, które wywołuje i podtrzymuje lokalny i ogólnoustrojowy proces zapalny, co przyczynia się do rozwoju zmian pozapłucnych i chorób.

**Cel.** 1. Określenie rodzaju i częstości chorób współistniejących z POChP. 2. Ocena zależności ich występowania od wieku i od stopnia zaawansowania POChP wg GOLD.

**Material i metody.** Do badania włączono 196 mężczyzn, z ponad 10-letnią historią palenia tytoniu, z potwierdzoną spirometrycznie POChP w stabilnym okresie choroby. Przeprowadzono: badanie ankietowe, spirometrię, bodypletyzmoграфиę, badanie morfologii krwi, elektrokardiogram, ocenę wskaźnika stanu odżywienia BMI.

**Wyniki.** Choroby współistniejące wystąpiły u 95% pacjentów. Liczba chorób współistniejących wynosiła u jednego chorego od 1 do 10 (średnia 3,5). Najważniejsze z chorób współistniejących z POChP w badanej populacji to choroby układu krążenia (najczęściej nadciśnienie tętnicze u 47,4%). Bardzo często obserwowano niewydolność żylną (37,8%), chorobę niedokrwinną serca (36,2%), miażdżycę tętnic (31,1%), niedokrwistość (26,5%), choroby układu ruchu (46,4%). Badanie wykazało istotne różnice pomiędzy rodzajem chorób współistniejących z POChP w grupach wiekowych przed i po 65. roku życia. Struktura chorób współistniejących różni się także w zależności od stopnia zaawansowania POChP.

**Wnioski.** 1. U chorych na POChP często występuje jedna lub więcej chorób współistniejących 2. Częstość ich występowania rośnie wraz z wiekiem chorych 3. Średnia liczba chorób współistniejących nie zmienia się z postępem choroby, lecz w cięższych stopniach zaawansowania częściej występują choroby sercowo-naczyniowe. 4. U chorych na POChP należy prowadzić szeroką diagnostykę w celu rozpoznania innych chorób, w szczególności chorób układu krążenia oraz zaplanowania odpowiedniej terapii.

**SŁOWA KLUCZOWE:** POChP, choroby współistniejące, wiek, stopień ciężkości POChP.

### Summary

**Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by poorly reversible airflow limitation. The most important risk factor of this disease is smoking, which is the cause of local and systemic inflammation and takes part in pathogenesis of many extrapulmonary symptoms and comorbidities.

**Aim.** 1. To evaluate prevalence of comorbidities in COPD. 2. To assess correlation between comorbidities and age of patients and with stage of COPD according GOLD.

**Material and methods.** 196 male patients with COPD, who had more than a 10-year history of smoking in stable clinical stage were enrolled. In our study we used specially prepared questionnaire, bodyplethysmography, spirometry, CBC examination, estimation of BMI.

**Results.** The most frequent comorbidities in study group were cardiovascular diseases, especially hypertension (47,4% of patients). Veins insufficiency (37.8%), coronary arteries disease (36.2%), arteriosclerosis (31.1%), anemia (26.5%) and locomotion system disease (46.4%) were very common. Our study revealed important differences between kind of comorbidities in patients under and over 65. The structure of comorbidities also depended on stage of COPD in GOLD spirometry scale.

**Conclusions.** 1. Patients with diagnosed COPD very often suffer from one or more concomitant diseases. 2. Frequency of comorbidities is proportional to the age of patients. 3. However, the average frequency of prevalence of comorbidities did not depend on severity of COPD, in later clinical stage of COPD cardiovascular diseases were more common. 4. A comprehensive/multidimensional diagnostic procedure should be performed in every patient with COPD, to diagnose other diseases, especially cardiovascular ones and to plan an adequate therapy.

**KEY WORDS:** COPD, comorbidities, age, stage of COPD.

---

POChP jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną. Charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, wiążącym się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną na dym tytoniowy i zanieczyszczenia środowiska [1]. Występuje u około 10% dorosłych osób głównie po 40. roku życia [2]. Z powodu tej choroby rocznie w Polsce umiera ponad 15 tysięcy osób [3] (W roku 2008 15 528 rozpoznania wg ICD J40-J44) i liczba ta wzrasta. Szacuje się, że w 2020 roku POChP będzie trzecią co do częstości przyczyną zgonu z powodu chorób [4]. Wraz z częstością występowania choroby rosnąć będą również koszty społeczne i ekonomiczne związane z jej skutkami i terapią. Już teraz w krajach Unii Europejskiej około 3% wszystkich wydatków na ochronę zdrowia jest przeznaczane na walkę z POChP [5].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka i jedną z przyczyn zachorowania na POChP jest wieloletnie palenie tytoniu, które wywołuje i podtrzymuje przewlekły proces zapalny w obrębie układu oddechowego i całego organizmu, co przyczynia się do rozwoju zmian pozapłucnych i wpływa na przebieg naturalny chorób współistniejących [6-9]

POChP rzadko jest jedyną dolegliwością pacjenta. Szczególnie w wieku starszym, u chorego zwykle można rozpoznać jedną lub więcej chorób przewlekłych. Oprócz chorób silnie związanych z nałogiem palenia papierosów, występują inne schorzenia, w których patogenezie palenie papierosów odgrywa mniejszą rolę, takie jak na przykład choroba zwyrodnieniowa stawów.

Celem badania było określenie rodzaju i częstości chorób współistniejących z POChP oraz ocena zależności ich występowania od wieku i od stopnia ciężkości choroby. Pomimo iż temat ten jest w ciągu ostatnich lat podejmowany przez zagranicznych autorów, w piśmiennictwie nie znaleziono publikacji dotyczących populacji polskiej.

### Material i metody

Do badania kwalifikowano mężczyzn, palaczy tytoniu z rozpoznaniem POChP opartym na wywiadzie chorobowym, badaniu przedmiotowym i wyniku badania spirometrycznego zgodnie z kryteriami GOLD [1]. Chorzy byli w stabilnym okresie choroby. Kwalifikację do badania prowadzono wśród pacjentów Szpitala i Poradni Chorób Płuc i Gruźlicy w Wolicy woj. wielkopolskie.

W trakcie badania u każdego chorego wykonano następujące czynności:

1. Ocena częstości występowania chorób współistniejących z POChP, za pomocą specjalnie przygotowanej ankiety. Pytania ankiety obejmowały choroby płuc inne niż POChP, choroby układu krążenia, układu pokarmowego, narządu ruchu, narządu wzroku, choroby metaboliczne, neurologiczne, choroby układu moczowo-płciowego, zapalenie zatok przynosowych, choroby skóry, obturacyjny bezdech senny oraz zaburzenia stanu odżywienia. W wyborze pytań kierowano się częstością wy-

stępowania chorób w populacji ogólnej oraz w populacjach chorych na POChP opisywanych w doniesieniach anglojęzycznych [10, 13, 14].

2. Ocena zagrożenia zespołem bezdechu śródsewnego za pomocą skali Epworth (u autorów pracy).

3. Badania czynnościowe układu oddechowego: spirometrię po inhalacji 400 µg wziewnego krótkodziałającego bronchodilatatora) i bodepletyzmozografię zgodnie z obowiązującymi standardami ATS/ERS, wysiłkowy test 6-minutowego chodu, uwzględniając przeciwwskazania względne i bezwzględne do przeprowadzenia tego badania.

4. Ocena morfologii krwi obwodowej w celu zdiagnozowania anemii – krew na antykoagulant (EDTA-K3) pobrano z nakłucia żyły odłokciowej. Anemię u badanych mężczyzn rozpoznawano, gdy poziom hemoglobiny był < 13 g% wg norm WHO (15).

5. Elektrokardiogram 12-odprowadzeniowy.

6. Wskaźnik oceny stanu odżywienia BMI (ang. body mass index) (masa ciała w kg/ powierzchnia ciała w m<sup>2</sup>).

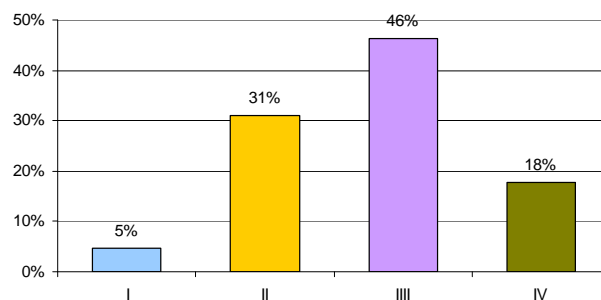
Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu STATISTICA 8.0 PL.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

### Wyniki badania

#### Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączono 196 mężczyzn, z potwierdzoną spirometrycznie POChP (kryteria GOLD 2010), w stabilnym okresie choroby. Liczba ta została określona przez statystyka jako reprezentatywna dla badanej populacji leczonych w Szpitalu i Poradni Chorób Płuc i Gruźlicy w Wolicy. Rycina 1. przedstawia rozkład chorych pod względem stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji spirometrycznej GOLD [1].



Stopień I – łagodny, Stopień II – umiarkowany, Stopień III – ciężki, Stopień IV – bardzo ciężki  
Stage I – mild, Stage II – moderate, Stage III – heavy, Stage IV – very heavy

**Rycina 1.** Stopień zaawansowania POChP w grupie badanej według GOLD.

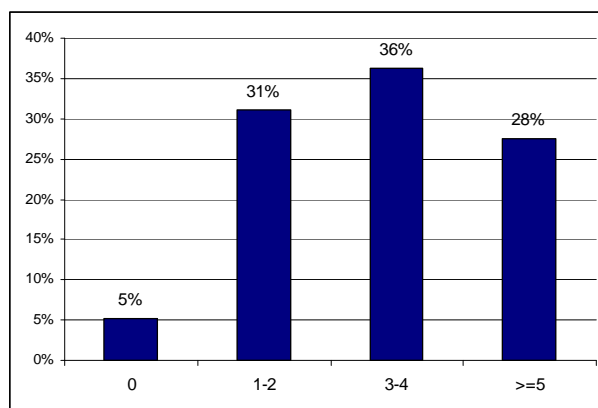
Figure 1. Stage of advancement in examined group according to GOLD.

Wszyscy chorzy byli palaczami tytoniu, z ponad 10-letnią historią nałogu. W skład tej grupy weszło 71 mężczyzn < 65 r. ż. (średnia wieku  $57,32 \pm 4,88$  lat) oraz 125 mężczyzn w wieku  $\geq 65$  lat (średnia wieku  $73,67 \pm 5,62$  lat). Średnia liczba paczkołat w grupie < 65 lat wynosiła 43, w grupie  $\geq 65$  lat – 46. Średni BMI u chorych < 65 lat to  $26 \pm 5,78$  kg/m<sup>2</sup>, a w grupie  $\geq 65$  lat  $25 \pm 5,32$  kg/m<sup>2</sup>. Średni dystans przebyty w trakcie testu 6-minutowego chodu w grupie < 65 roku życia to  $410 \pm 70$  m, a w grupie  $\geq 65$  roku życia  $347 \pm 101$  m.

#### Ocena chorób współistniejących z POChP w populacji badanej

Choroby współistniejące z POChP występowały u 95% badanych. Najczęściej były to 3 lub 4 choroby jednocześnie (36% badanych). W grupie chorych z 5 i więcej chorób współistniejących najczęściej stwierdzano 6 chorób, co stanowiło 9,2% grupy badanej. Największą liczbą chorób współistniejących było 10. Wystąpiły one zaledwie u jednej osoby. Średnio na jednego pacjenta przypadła 3,5 choroby. Rycina 2. obrazuje liczbę chorób występujących jednocześnie u danego chorego.

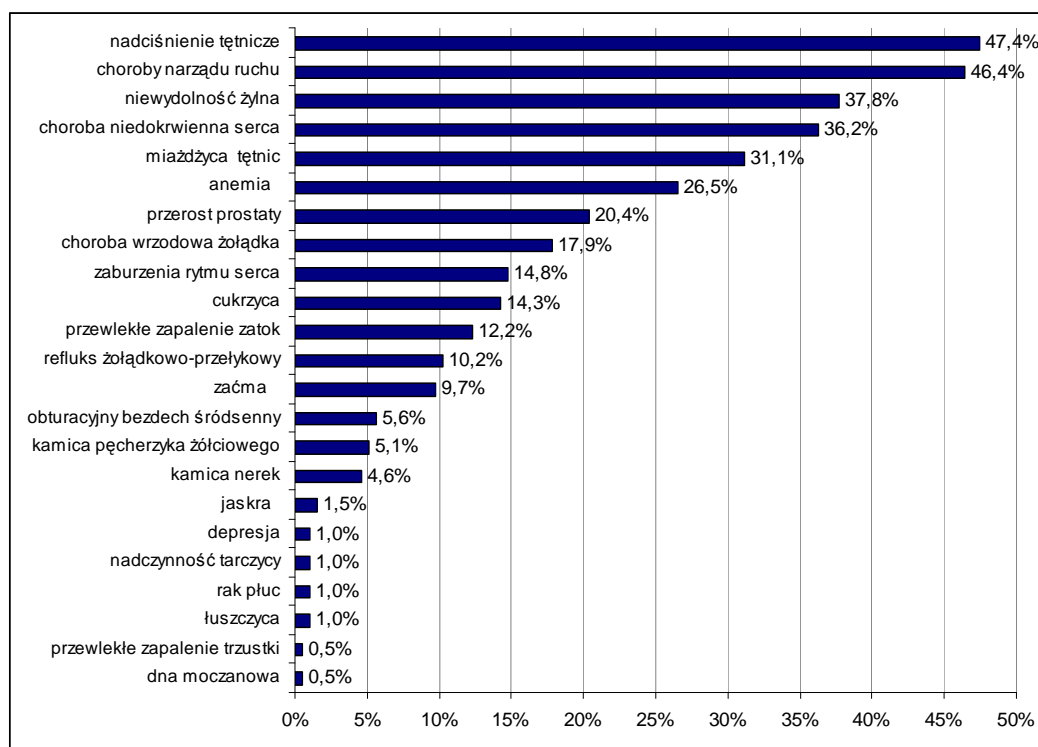
W badanej grupie wystąpiły różne 23 choroby współistniejące z POChP. Najczęściej były to: nadciśnienie tętnicze (47,4%), choroby narządu ruchu (46,4%), niewydolność żylna (37,8%), choroba niedokrwienna serca (36,2%), miażdżycę tętnic (31,1%), anemia (26,5%), przerost prostaty (20,4%), choroba wrzodowa żołądka (17,9%), zaburzenia rytmu serca (14,8%), cukrzyca (14,3%), przewlekłe zapalenie zatok (12,2%), refluks żołądkowo-przełykowy (10,2%), zaćma (9,7%), obturacyjny bezdech śródśenny (5,6%), kamica pęcherzyka żółciowego (5,1%), kamica nerek (4,6%), jaskra (1,5%), depresja (1,0%), nadczynność tarczycy (1,0%), rak płuc (1,0%), łuszczyca (1,0%), przewlekłe zapalenie trzustki (0,5%), dna moczanowa (0,5%).



**Rycina 2.** Liczba chorób współistniejących z POChP w badanej populacji.

Figure 2. Number of diseases which coexisted with COPD in examined population.

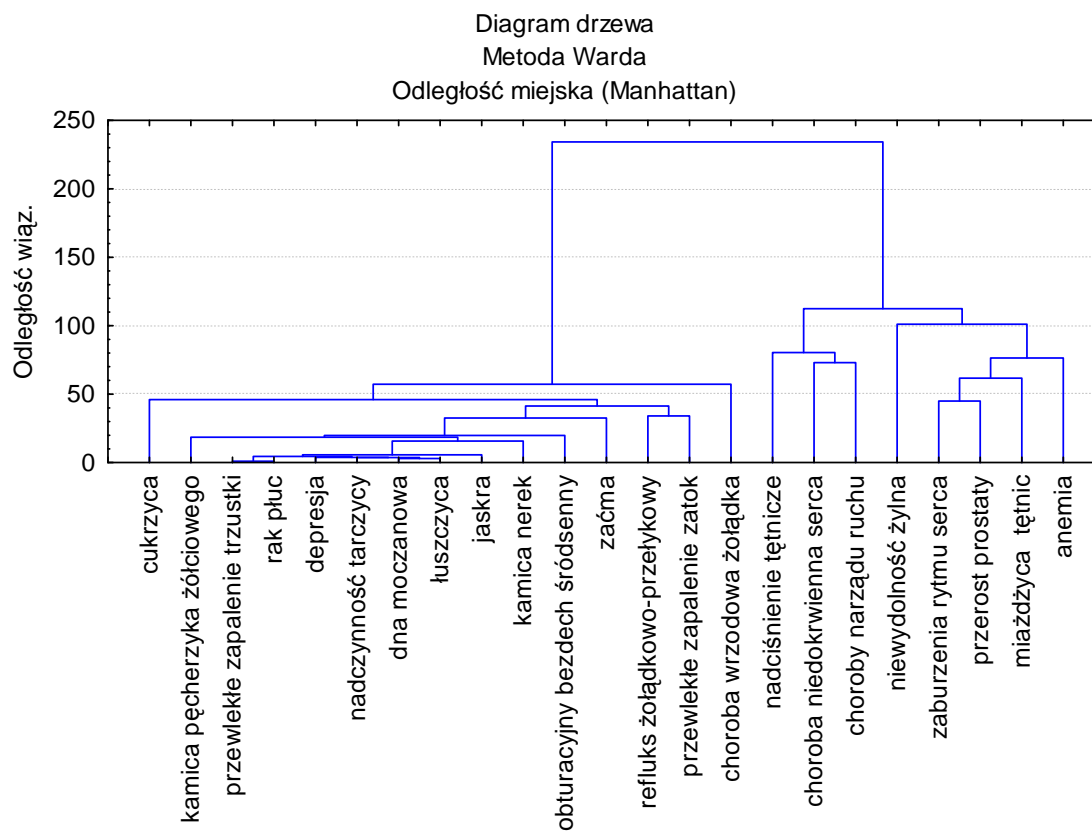
nia rytmu serca (14,8%), cukrzyca (14,3%), przewlekłe zapalenie zatok (12,2%), refluks żołądkowo-przełykowy (10,2%), zaćma (9,7%), kliniczne podejrzenie obturacyjnego bezdechu śródśennego (5,6%), kamica pęcherzyka żółciowego (5,1%), kamica nerek (4,6%), jaskra (1,5%), łuszczyca (1%), rak płuc (1%), depresja (1%), dna moczanowa (0,5%), przewlekłe zapalenie trzustki (0,5%) Na rycinie 3. przedstawiono wyniki analizy częstości występowania chorób współistniejących z POChP w grupie badanej (Rycina 3.).



**Rycina 3.** Analiza częstości występowania chorób współistniejących z POChP w badanej grupie.

Figure 3. Analysis of frequency of diseases which coexisted with COPD in examined group.





**Rycina 4.** Skupiska chorób współistniejących z POChP w badanej grupie pacjentów.  
Figure 4. Clusters of diseases which coexisted with COPD in examined group of patients.

Następnie określono najważniejsze grupy (skupiska) chorób współistniejących z POChP w badanej grupie chorych. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 4.

Diagram drzewa grupuje choroby współistniejące z POChP w dwa skupiska. Skupisko pierwsze, odchodzące wyżej w stosunku do drugiego (co świadczy o ściślejszym powiązaniu chorób względem częstości występowania), obejmuje gałąź grupującą następujące choroby: nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, choroby narządu ruchu oraz niewydolność żylną, anemię, miażdżycę tętnic, zaburzenia rytmu serca i przerost prostaty. Osiem ww. chorób jest powiązanych ze sobą znaczną częstością występowania w badanej populacji jak również faktem, iż jeśli na przykład u chorego z POChP wystąpi nadciśnienie tętnicze, to istnieje duże prawdopodobieństwo, że towarzyszyć mu będą choroby z grupy opisanych wcześniej ośmiu chorób.

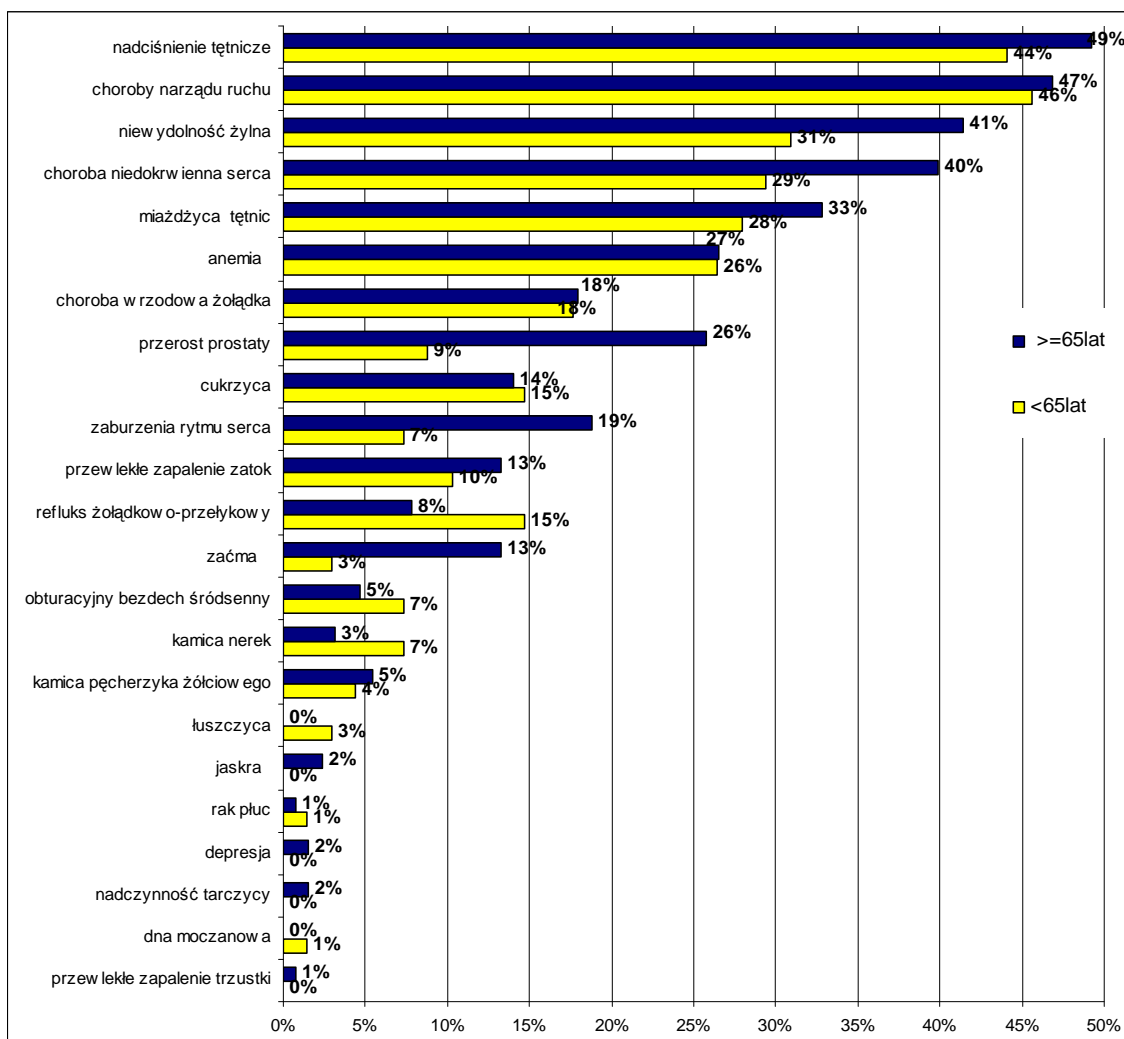
Drugie skupisko to duża grupa chorób towarzyszących POChP incydentalnie, takich jak: przewlekłe zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy, obturacyjny bezdech śródseenny, kamica nerek, jaskra, łuszczyca, dna moczanowa, nadczynność tarczycy, depresja, przewlekłe zapalenie trzustki, kamica pęcherzyka żółciowego. Spośród tych wyżej wymienionych chorób w wykresie drzewa dosyć wyso-

ko odchodzi, stanowiąc osobną gałąź, choroba wrzodowa żołądka oraz osobno cukrzyca. Świadczy to o dużym powiązaniu tych chorób z POChP pod względem częstości występowania.

#### *Częstość występowania chorób współistniejących z POChP w grupach wiekowych poniżej i powyżej 65. roku życia*

Porównanie częstości występowania chorób współistniejących z POChP w grupach wiekowych poniżej i powyżej 65. r.ż. zaprezentowano na rycinie 5. i 6. Cukrzyca, refluks żołądkowo-przełykowy, obturacyjny bezdech śródseenny, kamica nerek, łuszczyca, dna moczanowa występowały częściej u pacjentów < 65 r.ż. W grupie wiekowej  $\geq 65$  r.ż. częściej wystąpiły przerost prostaty, zaburzenia rytmu serca, niewydolność żylna, choroba niedokrwienna serca, zaćma, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca tętnic, przewlekłe zapalenie zatok, jaskra, nadczynność tarczycy, depresja, choroby narządu ruchu, kamica pęcherzyka żółciowego, przewlekłe zapalenie trzustki, choroba wrzodowa żołądka, anemia. Statystycznie znamienne częściej ( $p < 0,05$ ) w grupie chorych w wieku  $\geq 65$  r.ż. stwierdzano przerost prostaty, zaburzenia rytmu serca i zaćmę.

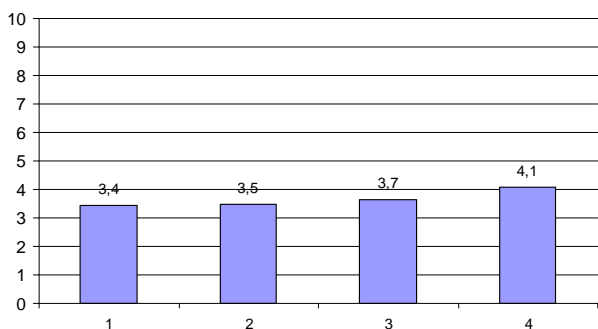




**Rycina 5.** Różnice odsetkowe w występowaniu chorób współistniejących z POChP w grupach wiekowych poniżej i powyżej 65 roku życia.

Figure 5. Percentage differences in appearance of diseases which coexisted with COPD in group of patients below and more than 65 years old.

#### Częstość występowania chorób współistniejących zależnie od stopnia ciężkości POChP



**Rycina 6.** Średnia liczba chorób współistniejących z POChP u chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby wg GOLD.

Figure 6. Average number of diseases which coexisted with COPD in patients with various stage of COPD according to GOLD.

Średnią liczbę chorób współistniejących z POChP występującą u chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby wg GOLD przedstawiono na rycinie 6. Ze statystycznego punktu widzenia te cztery grupy różnią się nieistotnie.

Analizując częstość występowania chorób współistniejących z POChP należy stwierdzić, że na pierwszych miejscach u chorych w kolejnych stopniach zaawansowania POChP według GOLD (od I do IV) najczęściej występowały nadciśnienie tętnicze oraz choroby narządu ruchu, podobnie jak w całej populacji badanej. Natomiast w grupie GOLD w stopniu IV (bardzo ciężkie) najczęstszymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca. W grupie

GOLD I (choroba łagodna) gromadzącej najmłodszych pacjentów, choroby rozwijające się z wiekiem, takie jak: miażdżyca tętnic, niewydolność żylna, choroba niedokrwienności serca nie są częste. Choroba niedokrwienności serca z czwartego miejsca pod względem częstości występowania w grupie GOLD I przesuwa się na drugie w grupie GOLD IV. Miażdżyca tętnic z szóstego miejsca w grupie GOLD I przesuwa się na czwartą pozycję pod względem częstości występowania w GOLD IV. Przerost prostaty jako choroba związana z zaawansowanym wiekiem, przesuwa się z ósmego miejsca w GOLD I i GOLD III oraz z siódmego miejsca w GOLD II na piąte miejsce w GOLD IV.

### Dyskusja

Przyczyn współwystępowania jednostek chorobowych związanych z układem oddechowym i układem krążenia można się doszukiwać w istnieniu wielu wspólnych czynników etiologicznych. Palenie papierosów jest głównym czynnikiem ryzyka POChP i chorób układu krążenia. Przypuszcza się, że znaczenie w patogenetycznym związku POChP i chorób współistniejących może mieć przewlekły ogólnoustrojowy proces zapalny, a także zapalenie miejscowe w obrębie układu oddechowego. Istotny wpływ przypisuje się hipoksji tkankowej i stresowi oksydacyjnemu [6–9, 16]. Zarówno POChP, jak i choroby sercowo-naczyniowe rozwijają się na podłożu ogólnoustrojowego procesu zapalnego. Przewlekły proces zapalny może być podtrzymywany przez czynniki ryzyka tych chorób, które mogą wpływać wzajemnie na przebieg naturalny współistniejących schorzeń [7]. Jednoczesne występowanie kilku chorób kreuje trudności diagnostyczne w ich rozpoznawaniu. Ruten F.H. i wsp. przeprowadzili analizę 405 osób w wieku  $\geq 65$  r.ż. ze stabilną POChP. U 20,1% badanych z nierozpoznaną wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego zdiagnozowali na podstawie badania ECHO, EKG, RTG klatki piersiowej skurczową lub rozkurczową dysfunkcję serca. Nierozpoznana niewydolność serca jest często spotykana u osób w wieku starszym, a współistnienie z POChP może być przyczyną nasilenia objawów klinicznych, takich jak duszność czy pogorszenie wydolności fizycznej [17]. Współwystępowanie chorób układu krążenia ma wpływ na pogorszenie sytuacji zdrowotnej pacjenta.

Choroby współistniejące zwiększają umieralność pacjentów z POChP, pogarszają jakość ich życia, utrudniają rozpoznanie choroby płuc i zwiększają koszty leczenia [7, 10–12]. Wśród przyczyn śmierci chorych na POChP dominują choroby układu krążenia (około 30% zgonów), podczas gdy samo POChP odpowiada za około 7% zgonów [8]. Spadek FEV1 o każde 10% zwiększa umieralność z powodów sercowo-naczyniowych o 28%, a częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych nie zakończonych zgonem rośnie o 20% [8].

Przeprowadzone badanie wykazało istotne różnice pomiędzy rodzajem chorób współistniejących z POChP u osób przed i po 65. roku życia. W grupie wiekowej  $< 65$ .

roku życia częściej wystąpiły: refluks żołądkowo-przełykowy, kamica nerek, łuszczyca, kliniczne podejrzenie obturacyjnego bezdechu śródsewnego, dna moczanowa, rak płuc i cukrzyca. W grupie wiekowej  $\geq 65$ . r.ż. częściej wystąpiły: przerost prostaty, zaburzenia rytmu serca, niewydolność żylna, choroba niedokrwienności serca, zaćma, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca tętnic, przewlekłe zapalenie zatok, jaskra, nadczynność tarczycy, depresja, choroby narządu ruchu, kamica pęcherzyka żółciowego, przewlekłe zapalenie trzustki, choroba wrzodowa żołądka, anemia. Wyniki prezentowanego badania potwierdzają doniesienia innych autorów dotyczące wpływu wieku chorych na częstość i rodzaj chorób współistniejących z POChP [10, 13, 14, 16].

Struktura chorób współistniejących różni się także w zależności od stopnia zaawansowania POChP wg GOLD opartej o wskaźnik FEV1 (natężoną objętość wydechową pierwszosekundową) informujący o stopniu obturacji dróg oddechowych. U pacjentów w pierwszym stopniu choroby (FEV1  $> 80\%$ ) na pierwszym miejscu wśród chorób współistniejących znajdują się choroby narządu ruchu – występują u 67% pacjentów w tym stadium, na drugim miejscu nadciśnienie tętnicze, potem przewlekłe zapalenie zatok i cukrzyca. Im wyższy stopień obturacji, tym większego znaczenia nabierają choroby układu sercowo-naczyniowego. W grupie pacjentów, których zakwalifikowano do czwartego stopnia wg GOLD (bardzo ciężkiego) najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwienności serca (u 49% badanych), choroby narządu ruchu zajmują trzecią pozycję i występują częściej (43%) niż w I i II stopniu choroby. W pierwszej piątce najczęściej występujących chorób u chorych w stopniu I (łagodnym) występuje tylko jedna choroba układu sercowo-naczyniowego, podczas gdy u pacjentów w czwartym stopniu choroby aż cztery choroby układu krążenia znajdują się w tej grupie. Rozwój i zaawansowanie zarówno chorób układu krążenia, jak i POChP zależy od czasu trwania narażenia na czynniki ryzyka i ich nasilenia. Im dłuższa historia palenia tytoniu, tym większy stopień obturacji i tym większa szansa na wystąpienie u pacjenta choroby układu krążenia. Nie obserwujemy takiej zależności w przypadku chorób narządu ruchu. Wyniki badania potwierdzają konieczność szerszej diagnostyki chorych na POChP w celu określenia, czy współistnieją inne choroby, mogące wpływać na stan ogólny chorych i ich jakość życia. W praktyce lekarskiej należy chorych na POChP kontrolować i leczyć nie tylko z powodu choroby podstawowej, ale także pod względem chorób współistniejących, w tym szczególnie chorób układu sercowo-naczyniowego. Podczas konstruowania indywidualnego planu leczenia chorych na POChP należy brać pod uwagę trudności diagnostyczne i lecznicze spowodowane występowaniem jednej lub więcej chorób współistniejących oraz możliwością interakcji leków stosowanych w tych chorobach jednocześnie. Konieczna jest ścisła współpraca między lekarzami rodzinnymi, pulmonologami, kardiologami i w razie potrzeby lekarzami innych specjalności w celu poprawy wy-

krywalności tych chorób i właściwego leczenia chorych. Dotychczas nie ma standardów postępowania w takich sytuacjach klinicznych.

### Wnioski

1. U chorych na POChP często występuje jedna lub więcej chorób współistniejących.

2. Częstość ich występowania rośnie wraz z wiekiem chorych.

3. Średnia liczba chorób współistniejących nie zmienia się z postępem choroby, lecz w cięższych stopniach zaawansowania częściej występują choroby sercowo-naczyniowe.

4. U chorych na POChP należy prowadzić szeroką diagnostykę w celu rozpoznania innych chorób, w szczególności chorób układu krążenia oraz zaplanowania odpowiedniej terapii.

### Piśmiennictwo

1. GOLD 2010 [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Zalecenia PTChP rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010, 78, 5, 318-347.
3. Korzeniewska-Koseła M.: Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w roku 2009. *Biuletyn Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc*, Warszawa 2010).
4. World Health Report. WHO, Geneva 2000.
5. <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm;2000>
6. Agusti AGN: COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir. Med.*, 2005, 99, 670-682.
7. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. and Rabe K.F.: Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2008, 31, 204-212.
8. Batura-Gabryel H.: Zmiany ogólnoustrojowe u chorych na POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009, 77, 180-185.
9. Barnes P.J., Celli B.R.: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2009, 33, 1165-1185.
10. van Manen J.G. et al.: E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J. Clin. Epidemiol.*, 2001, 54, 287-293.
11. Batura-Gabryel H.: Wpływ POChP na choroby współistniejące. *Terapia*, 2008, 9, 72-75.
12. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L., Maio S., Baldacci S. and Carrozzi L.: Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2007, 30, 993-1013.
13. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A., Criner G.J., Make B.J.: Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008, 5, 549-555.
14. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al: Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *Chest*, 2005, 128, 2099-2107.
15. World Health Organization. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series 405 Geneva, World Health Organization, 1968; pp. 1-37.
16. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauvels R.A., Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.*, 2003, 22, 672-688.
17. Ruten F.H., Cramer M.-J. M., Grobbee D.E. et al.: Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Heart J.*, 2005, 26, 1887-1894.

### Adres do korespondencji:

Marcin Gabryel  
ul. Szkolna 37a/7  
64-000 Kościan  
tel. 513025327  
e-mail: marcingabryel1@o2.pl

MARIUSZ SZCZEPANIK, ŁUKASZ KAŁUŻNY, MARIAN KRAWCZYŃSKI, WOJCIECH CICHY

## ANALIZA RETROSPEKTYWNA MASY I WYSOKOŚCI CIAŁA ORAZ WSKAŹNIKA BMI DZIECI Z MUKOWISCYDOZĄ Z WOJEWÓDZTWA WIELKOPOLSKIEGO

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF BODY WEIGHT AND HEIGHT AND BMI INDEX IN WIELKOPOLSKA REGION CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych I Katedry Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Cichy

#### Streszczenie

**Wstęp.** Etiologię niedożywienia w CF implikuje kompleks czynników organicznych i psychosocjalnych. Niedobory energetyczne u pacjentów z CF wynikają z zaburzenia równowagi pomiędzy podażą energii, a zapotrzebowaniem na nią oraz możliwością jej wykorzystania.

**Cel.** Analiza retrospektywna masy i wysokości ciała oraz wskaźnika wagowo-wzrostowego (BMI) dzieci z mukowiscydozą z Województwa Wielkopolskiego za okres od 1977 do 2000 roku.

**Metodyka.** Uzyskane z dokumentacji lekarskiej, obejmujące: kartoteki poradniane, wypisy szpitalne (1977–2000 rok) oraz z pomiarów własnych (1996–2000 rok), wyniki masy i wysokości ciała oraz wskaźnika wagowo-wzrostowego – BMI (ang. body mass index) w grupie dzieci z CF przedstawiono w analizie retrospektywnej. Wyrażono je w postaci średnich i odchylenia standardowego dla dziewczynek i chłopców do 18. roku życia.

**Wyniki i wnioski.** Retrospektywna analiza masy, wysokości ciała i wskaźnika BMI dzieci z CF w odniesieniu do norm dla dzieci zdrowych, wykazała w tej grupie utrzymujące się na przestrzeni wielu lat nieprawidłowości rozwoju fizycznego i stanu odżywienia. Jedynie permanentny postęp w leczeniu żywieniowym i farmakologicznym dzieci z CF, połączony z terapią skierowaną na pacjenta i jego rodzinę (respektowaniem zaleceń medycznych) stwarza szansę poprawy parametrów rozwoju fizycznego, stanu odżywienia i jakości życia dzieci z CF.

**SŁOWA KLUCZOWE:** dzieci, mukowiscydoza, rozwój fizyczny, stan odżywienia.

#### Summary

**Introduction.** Malnutrition etiology in CF patients is caused by many psychosocial and medical factors. Energy deficiency in CF patients is caused by imbalance between energy expenditure and intake.

**Aim.** Body mass and height, BMI in children with CF from Wielkopolska region of Poland in 1977–2000 were analyzed.

**Methods.** Retrospective analysis of examination results for 1977–2000. Results are shown as median value and standard deviation for boys and girls.

**Results and conclusion.** Results of the retrospective analysis confirmed decreased values in all analyzed parameters of nutritional status and physical development. Only nutritional and pharmacological therapy progress can improve physical development indicators and quality of life of CF children.

**KEY WORDS:** children, cystic fibrosis, physical development, nutritional status.

#### Wstęp

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis (CF) jest najczęstszą, uwarunkowaną genetycznie chorobą monogenową, dziedziczącą się autosomalnie recesywnie, nieuleczalną, prowadzącą przedwcześnie do zgonu [1, 2]. Jest to choroba ogólnoustrojowa, wielonarządowa i wieloukładowa. Manifestuje się różnorodnością postaci klinicznych oraz zróżnicowaniem ekspresji (liczne oblicza fenotypowe). Zmiany patologiczne dotyczą głównie gruczołów wydzielania zewnętrznego (panezokrynopatia).

Choroba występuje u ludzi od wielu tysięcy lat. Hipotezy naukowe sugerują, że za jej powstanie odpowiedzialne jest zjawisko heterozji, czynnikiem sprawczym mogły być zmiany w sposobie odżywiania (konsumpcja ziaren nowych gatunków roślin, zwiększona podaż mle-

ka krowiego w diecie) [3, 4]. Rozprzestrzeniła się poprzez migrację ludów i kolonializm (5).

W 1938 roku Dorothy Anderson na podstawie prowadzonych badań konkludowała: „istnieje bliski związek pomiędzy biegunką tłuszczową, zwłóknieniem torbielowatym trzustki i zapaleniami dróg oddechowych”, użyła po raz pierwszy nazwy: „cystic fibrosis of the pancreas” (zwłóknienie torbielowate trzustki), wyodrębniła odrębną jednostkę nozologiczną [6]. Faber w 1945 roku użył terminu mucoviscidosis (mucus viscus – gęsty śluz) [7].

W drugiej połowie XX wieku obserwowano duże zainteresowanie świata medycznego wyjaśnieniem podłoża patogenezy i patofizjologii CF. W 1953 roku Paul di Sant’Agnese oraz Darlong, Perera i Shea dokonali znaczącego odkrycia stwierdzając nieprawidłowy skład elektrolitów w pocie u chorych na CF [8]. W 1959 roku

Gibson i Cooke wprowadzili nieinwazyjny test jontoforezy pilokarpinowej [9]. W 1989 roku na długim ramieniu chromosomu 7 zidentyfikowano gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – regulator przez błonowego transportu w mukowiscydozie) [10]. Poznano i scharakteryzowano jego produkt, który pełni rolę kanału chlorkowego.

Dotychczas poznano 1897 mutacji genu CFTR, najczęstszą jest  $\Delta F508$  [11]. W ich wyniku dochodzi do uszkodzenia funkcji białka CFTR, zmian pH w organelach komórkowych, co skutkuje wytwarzaniem gęstego śluzu. Stopniowo wprowadzano nowe, bardziej skuteczne metody terapii. Postęp w zakresie wiedzy nad chorobą prowadzi do coraz lepszej opieki nad pacjentem.

Spektrum postrzeganych u chorych objawów klinicznych jest bardzo zróżnicowane. W różnych okresach życia chorego z CF choroba może manifestować się w odmienny sposób. Nasilenie objawów ze strony narządów objętych procesem chorobowym może być zmienne i nierównomierne, w praktyce odbiega od rutynowo wyuczonych schematów.

Najczęściej CF manifestuje się triadą objawów: postępującą obturacją oskrzeli i nawracającymi, przewlekłymi zapaleniami dróg oddechowych, prowadzącymi do przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej; zespołem niedożywienia spowodowanym upośledzeniem czynności wewnętrzwydzielniczej trzustki; wysoką koncentracją elektrolitów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  w pocie [12].

Na rozwój fizyczny chorych z CF ma wpływ wiele czynników. Jednym z najistotniejszych jest właściwy sposób odżywiania. U osób zdrowych zapotrzebowanie na składniki energetyczne, białkowe, mineralne i witaminy zmienia się w zależności od wieku, płci, masy ciała oraz aktywności fizycznej. W CF ulega ono znacznym zmianom pod wpływem przebiegu choroby i jej powikłań. Mimo prawidłowego leczenia może to być główna lub jedna z głównych przyczyn zaburzeń rozwoju, braku poprawy, lub pojawienia się powikłań związanych z pogłębiającym się niedożywieniem.

Etiologię niedożywienia w CF implikuje kompleks czynników organicznych i psychosocjalnych [13]. Niedobory energetyczne u pacjentów z CF wynikają z zaburzenia równowagi pomiędzy podażą energii, a zapotrzebowaniem na nią oraz możliwością jej wykorzystania. Pogłębia je występujący u chorych z CF mechanizm błędnego koła zaburzeń energetycznych. Ostateczne zwiększenie potrzeb energetycznych jest konsekwencją nasilonej utraty energii, wzrostu jej zapotrzebowania wynikającego z samej istoty choroby oraz często występującego zmniejszenia podaży [14, 15].

Celem pracy było przedstawienie analizy retrospektywnej masy i wysokości ciała oraz wskaźnika BMI dzieci z CF z Województwa Wielkopolskiego.

### Metodyka

Uzyskane z dokumentacji lekarskiej, obejmującej: kartoteki poradniane, wypisy szpitalne (1977–2000 rok) oraz z pomiarów własnych (1996–2000 rok), wyniki

masy i wysokości ciała oraz wskaźnika wagowo-wzrostowego – BMI (ang. body mass index) w grupie dzieci z CF przedstawiono w analizie retrospektywnej. Wyrażono je w postaci średnich i odchylenia standardowego dla dziewczynek i chłopców do 18. roku życia.

Pomiary własne: wysokości i masy ciała dokonano stosując techniki pomiarowe opisane przez Martina, Sellaera i powszechnie stosowane w antropometrii (Martin, Seller 1957 za: Wolański 1987) [16]. Wykonywano je za pomocą szwajcarskiego zestawu pomiarowego firmy GPM. Wysokościowe z dokładnością do 1 mm. Masę ciała określano z dokładnością do 100 g. Wysokość i masę ciała przedstawiono za pomocą wskaźnika wagowo-wzrostowego (BMI) [7] wyrażającego się wzorem:  $\text{BMI} = \text{masa ciała w kg} / \text{wysokość w m}^2$ . Korzystano z regionalnych norm populacyjnych [17, 18].

### Wyniki

Analizie retrospektywnej poddano wyniki: masy (od urodzenia) i wysokości (od 1,5. roku życia) ciała oraz wskaźnika BMI (od 2 roku życia) dziewcząt i chłopców z CF (Tabela 1., 2.).

Masa ciała dziewczynek z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 1.):

– krzywa średniej masy ciała dziewczynek z CF (x) przebiega w swoim zdecydowanym zakresie poniżej krzywej wyznaczonej przez średnią masy ciała dziewczynek zdrowych pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n - \text{SD}$ )

– w wieku: 0 (wiek urodzeniowy), 1,75, 2,5, 3,5, 4,5, 7, 9,5, 10,5, 13,5, 18 lat, krzywa wyznaczona średnimi masy ciała dziewczynek z CF (x) przebiega w kanale pomiędzy krzywą średniej masy ciała dziewczynek zdrowych ( $x_n$ ) i krzywą średniej masy ciała dziewczynek zdrowych pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n - \text{SD}$ ).

Wysokość ciała dziewczynek z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 2.):

– krzywa średniej wysokości ciała dziewczynek z CF (x) przebiega poniżej krzywej wyznaczonej średnią wysokością ciała zdrowych dziewczynek pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n - \text{SD}$ ) w następujących okresach życia: 4, 5, 6–6,5, 7,5–9, 10, 11, 12–13, 14–17,5 lat

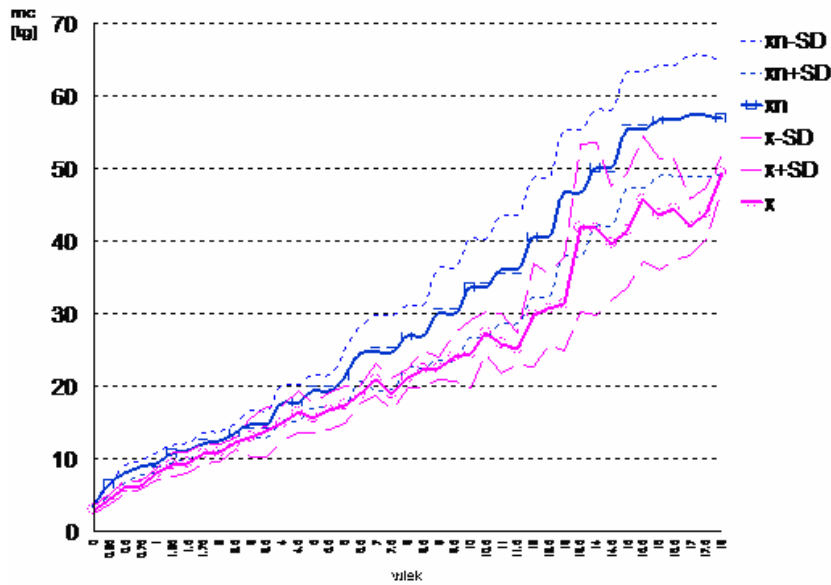
– w wieku: 1,5–3,5, 4,5, 5,5, 7, 9,5, 10,5, 11,5, 13,5, 18 lat krzywa wysokości ciała dziewczynek z CF (x) znajduje się w kanale pomiędzy krzywą średniej wysokości ciała zdrowych dziewczynek ( $x_n$ ) i krzywą średniej wysokości ciała zdrowych dziewczynek pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n - \text{SD}$ ).

Wskaźnik BMI dziewczynek z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 3):

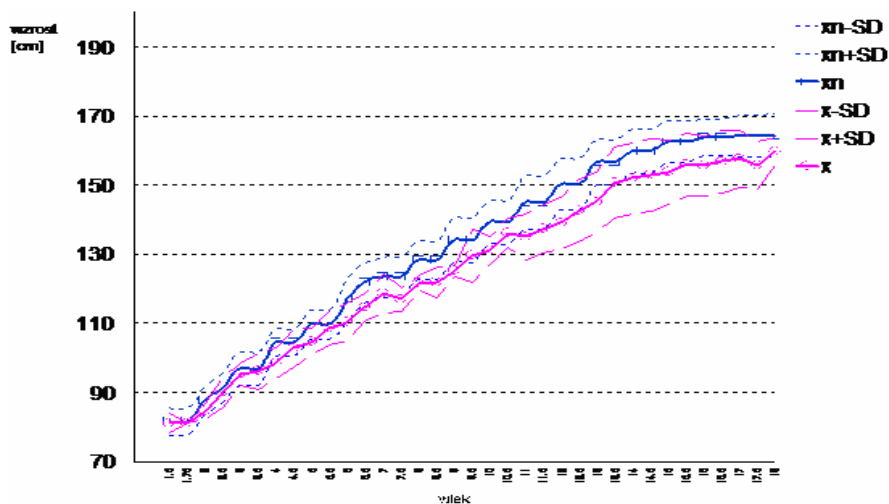
– krzywa średniej wskaźnika BMI dziewczynek z CF (x) przebiega poniżej krzywej wyznaczonej średnią wskaźnika BMI zdrowych dziewczynek pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n - \text{SD}$ ) w następujących okresach życia: 5–5,5, 8, 10, 11–11,5, 12,5–13, 15, 16–17 lat;

– w wieku: 2–2,5, 3,5–4,5, 6–7,5, 8,5–9,5, 10,5, 12, 13,5–14,5, 15,5, 17,5–18 lat krzywa BMI dziewczynek z CF (x) znajduje się w kanale pomiędzy krzywą średniego BMI zdrowych dziewczynek (xn) i krzywą średniego BMI zdrowych dziewczynek pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego (xn-SD).

– w wieku 3 lat krzywa BMI dziewczynek z CF (x) przekracza swoją wartością krzywą średniego BMI zdrowych dziewczynek (xn) i znajduje się w kanale pomiędzy tą krzywą i krzywą średniego BMI zdrowych dziewczynek powiększoną o wartość odchylenia standardowego (xn+SD).



**Rycina 1.** Średnie wartości (x) i zakres odchylenia standardowego (x-SD; x+SD) masy ciała dziewczynek z CF w odniesieniu do średnich wartości normy (xn) i odchylenia standardowego (xn-SD; xn+SD) masy ciała zdrowych dziewczynek.  
 Figure 1. Mean values (x) and standard deviation range of body mass in girls with CF in relation to the average values of norms (xn) and standard deviation (SD xn, xn + SD) body weight of healthy girls.

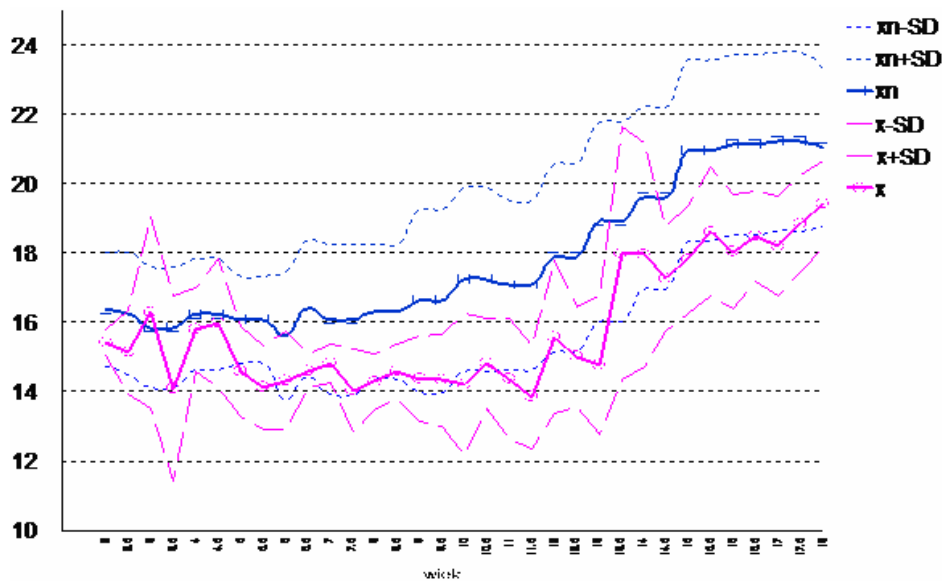


**Rycina 2.** Średnie wartości (x) i zakres odchylenia standardowego (x-SD; x+SD) wysokości ciała dziewczynek z CF w odniesieniu do średnich wartości normy (xn) i odchylenia standardowego (xn-SD; xn+SD) wysokości ciała zdrowych dziewczynek.  
 Figure 2. Mean values (x) and standard deviation range of body height in girls with CF in relation to the average values of norms (xn) and standard deviation (SD xn, xn + SD) body weight of healthy girls.

**Tabela 1.** Wartości średnie i odchylenie standardowe: masy i wysokości ciała oraz BMI dziewczynek z CF w analizie retrospektywnej

Table 1. The mean values and standard deviation: weight and body height and BMI in girls with CF in a retrospective analysis

Wiek (lata)	n	x mc (kg)	SD (±)	n	x wc (cm)	SD (±)	n	x BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SD (±)
0	17	3,06	0,54						
0,25		4,45	0,63						
0,5	9	6,10	0,85						
0,75	8	6,37	0,58						
1	8	7,99	0,82						
1,25	9	9,25	1,62						
1,5	11	9,49	1,49	4	81,00	2,83			
1,75	10	10,69	1,37	5	82,10	2,34			
2	16	10,93	1,26	8	84,52	2,12	8	15,41	0,38
2,5	16	12,24	0,84	8	90,05	4,28	8	15,14	1,21
3	16	13,08	2,67	12	95,33	3,22	12	16,28	2,78
3,5	14	13,78	3,39	11	96,25	5,25	11	14,08	2,67
4	18	14,91	2,41	14	98,40	4,49	14	15,80	1,21
4,5	20	16,47	2,89	16	102,75	5,49	16	15,98	1,85
5	14	15,69	1,99	12	104,67	3,83	12	14,58	1,28
5,5	10	16,68	2,52	10	108,60	4,67	10	14,13	1,21
6	14	17,49	2,51	14	110,36	5,34	14	14,31	1,42
6,5	14	18,94	1,22	12	114,67	4,08	12	14,59	0,49
7	12	20,92	2,26	12	118,67	5,68	12	14,82	0,57
7,5	12	19,03	2,24	14	116,86	3,39	12	14,03	1,22
8	12	21,13	1,36	12	121,65	2,35	12	14,28	0,82
8,5	18	22,42	2,65	14	121,86	4,34	14	14,59	0,81
9	18	22,48	1,56	15	125,17	1,60	15	14,37	1,24
9,5	16	24,14	3,37	16	129,71	7,68	16	14,33	1,34
10	21	24,50	4,62	14	131,07	4,09	14	14,20	2,05
10,5	12	27,47	2,95	12	136,17	4,26	12	14,81	1,29
11	11	25,96	4,09	9	135,00	6,66	8	14,37	1,72
11,5	12	25,22	2,19	10	137,38	7,15	10	13,85	1,49
12	13	29,89	7,05	11	139,06	7,53	10	15,57	2,20
12,5	11	30,69	5,05	9	142,61	9,19	9	15,02	1,44
13	10	31,42	6,35	8	145,13	8,73	7	14,76	1,99
13,5	11	41,94	11,57	9	150,72	10,41	9	17,98	3,65
14	10	41,81	11,86	8	152,10	10,34	7	17,95	3,23
14,5	11	39,75	7,85	8	153,09	10,54	6	17,26	1,51
15	10	41,52	7,81	7	153,86	9,34	6	17,81	1,54
15,5	9	45,80	8,70	7	156,04	9,02	6	18,60	1,86
16	10	43,75	7,68	6	155,67	8,57	5	18,04	1,67
16,5	9	44,50	7,00	6	156,80	9,07	5	18,49	1,32
17	6	42,03	3,91	6	157,61	8,30	5	18,19	1,44
17,5	7	43,90	3,64	4	155,75	6,99	4	18,84	1,39
18	6	49,50	2,38	4	159,75	4,11	4	19,42	1,26

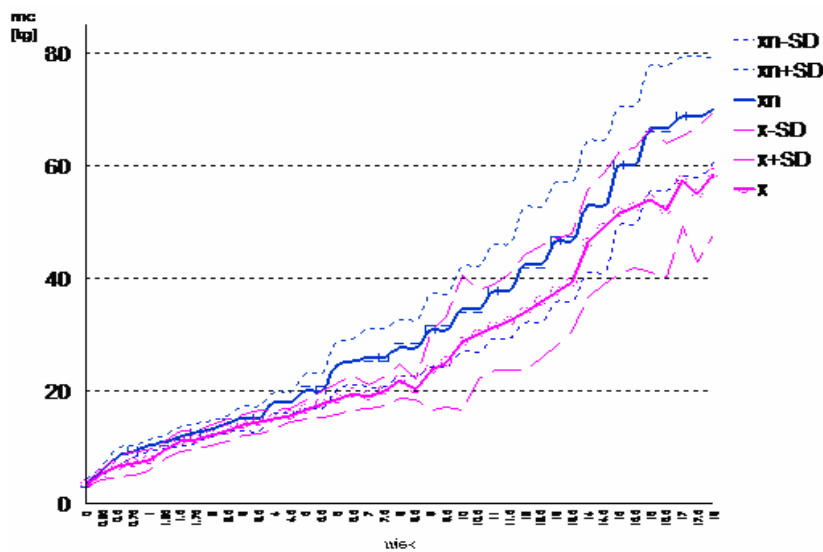


**Rycina 3.** Średnie wartości ( $\bar{x}$ ) i zakres odchylenia standardowego ( $x-SD$ ;  $x+SD$ ) BMI dziewczynek z CF w odniesieniu do średnich wartości normy ( $\bar{x}_n$ ) i odchylenia standardowego ( $x_n-SD$ ;  $x_n+SD$ ) BMI zdrowych dziewczynek.  
 Figure 3. Mean values ( $\bar{x}$ ) and standard deviation range of body mass index in girls with CF in relation to the average values of norms ( $\bar{x}_n$ ) and standard deviation ( $SD \bar{x}_n$ ,  $\bar{x}_n + SD$ ) body weight of healthy girls.

Masa ciała chłopców z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 4):

– krzywa średniej masy ciała chłopców z CF ( $\bar{x}$ ) przebiega poniżej krzywej wyznaczonej średnią masą ciała zdrowych chłopców pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n-SD$ ) w następujących okresach życia: 0,75–1,25, 4–5, 6–9, 16–18 lat;

– w wieku: 0–0,5, 1,5–3,5, 5,5, 9,5–15,5 lat krzywa masy ciała chłopców z CF ( $\bar{x}$ ) znajduje się w kanale pomiędzy krzywą średniej masy ciała zdrowych chłopców ( $\bar{x}_n$ ) i krzywą średniej masy ciała zdrowych chłopców pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $x_n-SD$ ).



**Rycina 4.** Średnie wartości ( $\bar{x}$ ) i zakres odchylenia standardowego ( $x-SD$ ;  $x+SD$ ) masy ciała chłopców z CF w odniesieniu do średnich wartości normy ( $\bar{x}_n$ ) i odchylenia standardowego ( $x_n-SD$ ;  $x_n+SD$ ) masy ciała zdrowych chłopców.  
 Figure 4. Mean values ( $\bar{x}$ ) and standard deviation range of body mass in boys with CF in relation to the average values of norms ( $\bar{x}_n$ ) and standard deviation ( $SD \bar{x}_n$ ,  $\bar{x}_n + SD$ ) body weight of healthy boys.

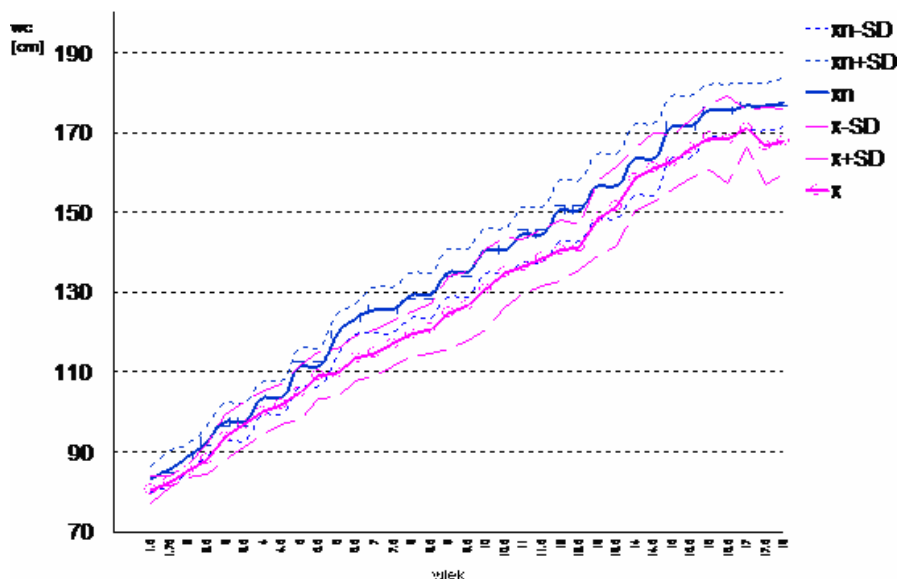


Wysokość ciała chłopców z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 5):

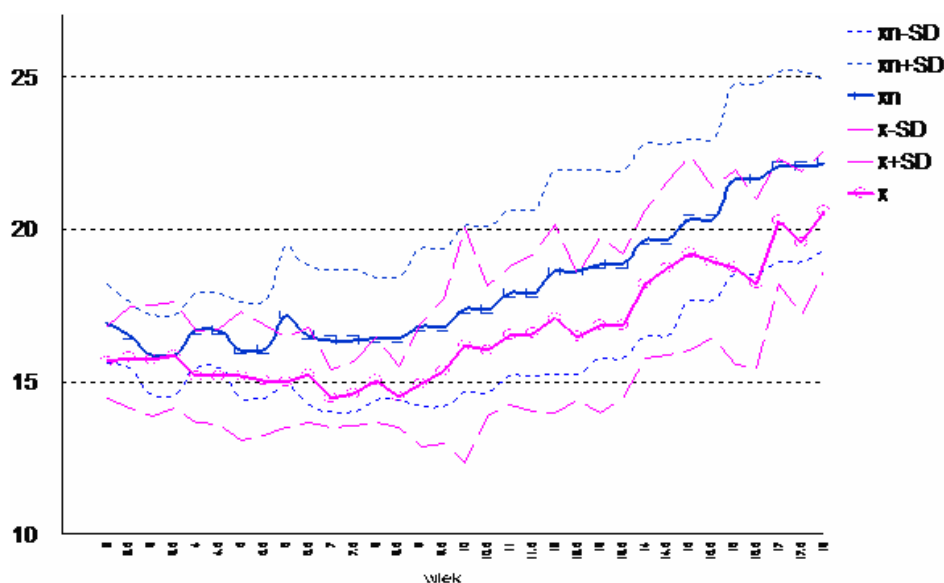
– krzywa średniej wysokości ciała chłopców z CF ( $\bar{x}$ ) przebiega poniżej krzywej wyznaczonej średnią wysokością ciała zdrowych chłopców pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $\bar{x}_n - SD$ ) w następujących okresach życia: 2–2,5, 5, 6–10, 11, 12–12,5, 15, 16,5, 17,5–18 lat;

– w wieku: 1,5–1,75, 3–4,5, 5,5, 10,5, 11,5, 13–14,5, 15,5–16, 17 lat krzywa wysokości ciała chłopców z CF ( $\bar{x}$ ) znajduje się w kanale pomiędzy krzywą średniej wysokości ciała zdrowych chłopców ( $\bar{x}_n$ ) i krzywą średniej wysokości ciała dla zdrowych chłopców pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego ( $\bar{x}_n - SD$ ).

Wskaźnik BMI chłopców z CF w analizie retrospektywnej (Ryc. 6):



**Rycina 5.** Średnie wartości ( $\bar{x}$ ) i zakres odchylenia standardowego ( $\bar{x} - SD$ ;  $\bar{x} + SD$ ) wysokości ciała chłopców z CF w odniesieniu do średnich wartości normy ( $\bar{x}_n$ ) i odchylenia standardowego ( $\bar{x}_n - SD$ ;  $\bar{x}_n + SD$ ) wysokości ciała zdrowych chłopców.  
Figure 5. Mean values ( $\bar{x}$ ) and standard deviation range of body height in boys with CF in relation to the average values of norms ( $\bar{x}_n$ ) and standard deviation ( $SD \bar{x}_n$ ,  $\bar{x}_n + SD$ ) body weight of healthy boys.



**Rycina 6.** Średnie wartości ( $\bar{x}$ ) i zakres odchylenia standardowego ( $\bar{x} - SD$ ;  $\bar{x} + SD$ ) BMI chłopców z CF w odniesieniu do średnich wartości normy ( $\bar{x}_n$ ) i odchylenia standardowego ( $\bar{x}_n - SD$ ;  $\bar{x}_n + SD$ ) BMI zdrowych chłopców.  
Figure 6. Mean values ( $\bar{x}$ ) and standard deviation range of body mass index in boys with CF in relation to the average values of norms ( $\bar{x}_n$ ) and standard deviation ( $SD \bar{x}_n$ ,  $\bar{x}_n + SD$ ) body weight of healthy boys.

– krzywa średniego wskaźnika BMI dla chłopców z CF (x) przebiega w swoim zdecydowanym zakresie w kanale pomiędzy krzywą średniego BMI chłopców zdrowych (xn) i krzywą średniego BMI chłopców zdrowych pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego (xn-SD).

– w wieku: 4–4,5, 16,5 lat, krzywa średniego BMI dla chłopców z CF (x) przebiega poniżej krzywej wyznaczonej średnią wskaźnika BMI dla zdrowych chłopców pomniejszoną o wartość odchylenia standardowego (xn-SD).

**Tabela 2.** Wartości średnie i odchylenie standardowe: masy i wysokości ciała oraz BMI chłopców z CF w analizie retrospektywnej  
Table 2. The mean values and standard deviation: weight and body height and BMI in boys with CF in a retrospective analysis

Wiek (lata)	n	x mc (kg)	SD (±)	n	x wc (cm)	SD (±)	n	x BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SD (±)
0	18	3,31	0,49						
0,25	8	5,15	0,87						
0,5	10	6,52	1,81						
0,75	16	7,17	2,18						
1	8	7,69	1,79						
1,25	12	9,42	1,58						
1,5	16	11,08	1,77	4	80,51	3,54			
1,75	22	11,42	1,62	6	82,50	1,32			
2	22	12,09	1,78	10	85,22	1,79	10	15,65	1,17
2,5	30	13,04	2,07	14	88,14	3,89	14	15,81	1,65
3	28	14,01	1,92	19	93,56	5,70	18	15,72	1,82
3,5	34	14,54	2,03	18	96,86	5,52	13	15,86	1,74
4	22	14,98	1,68	18	99,94	5,43	18	15,17	1,50
4,5	18	15,67	1,26	14	101,86	5,01	14	15,18	1,57
5	14	16,71	1,72	14	104,86	6,77	14	15,19	2,09
5,5	16	17,68	2,48	18	109,13	5,84	16	15,04	1,82
6	18	18,52	2,78	18	109,72	5,99	16	14,99	1,47
6,5	20	19,59	3,02	18	113,39	5,61	18	15,23	1,56
7	16	19,06	2,14	16	114,75	5,78	16	14,46	0,97
7,5	20	20,04	2,62	20	116,95	5,71	20	14,60	1,06
8	20	21,84	2,99	22	119,46	5,80	17	15,05	1,39
8,5	16	20,33	1,81	20	120,85	6,34	15	14,51	0,98
9	21	23,71	7,08	14	124,86	9,21	14	14,92	2,03
9,5	14	25,13	8,02	14	126,64	8,74	12	15,34	2,37
10	15	28,60	12,04	10	130,70	9,96	10	16,19	3,85
10,5	12	29,95	7,89	14	134,93	8,77	12	16,02	2,12
11	13	31,35	7,58	11	136,50	6,94	10	16,53	2,26
11,5	11	32,32	8,47	12	138,56	7,17	9	16,59	2,58
12	12	33,93	10,25	10	140,56	7,61	10	17,08	3,08
12,5	13	35,91	9,97	9	141,31	5,78	9	16,48	2,06
13	13	37,69	9,57	12	148,65	9,59	12	16,85	2,86
13,5	10	39,25	8,64	12	151,50	9,99	10	16,85	2,37
14	11	46,23	9,58	12	158,42	7,91	11	18,21	2,42
14,5	12	48,88	9,76	12	161,21	8,56	12	18,72	2,85
15	11	51,71	10,94	10	162,65	6,88	10	19,22	3,18
15,5	10	52,58	10,65	10	166,00	7,24	10	18,92	2,46
16	10	53,93	12,79	10	168,85	8,32	10	18,75	3,19
16,5	8	52,08	11,89	7	168,14	10,93	7	18,22	2,76
17	6	57,33	7,97	6	171,00	4,58	5	20,28	2,05
17,5	4	54,95	11,95	4	166,75	9,74	4	19,55	2,35
18	5	58,58	10,97	5	167,92	7,97	5	20,60	2,01

## Dyskusja

Niedożywienie, opóźnienie wzrastania i ostatecznie niższa wysokość i masa ciała były w przeszłości powszechnie stwierdzane wśród chorych z CF. Zjawiska te miały być nieodzowną składową procesy chorobowego [6].

Dopiero poznanie patofizjologii CF doprowadziło do lepszego zrozumienia tych zagadnień i zweryfikowania poglądów. W 1992 roku zaproponowano zasady stopniowanego postępowania żywieniowego w zależności od stanu odżywienia. Dla wszystkich chorych na CF obejmuje ono dietę wysokokaloryczną i bogatą w białko bez ograniczenia podaży tłuszczów, suplementację substancji niedoborowych oraz edukację żywieniową z czynnym poradnictwem dietetycznym [2, 19, 20].

Takie postępowanie ma na celu osiągnięcie prawidłowego rozwoju fizycznego oraz stanu odżywienia u chorych na CF niezależnie od wieku.

Rozwój fizyczny u dzieci z CF jest istotnym czynnikiem prognostycznym, co do przebiegu choroby. Dlatego niezwykle ważna jest jego ocena, w której szczególnie istotne są wyniki pomiarów antropometrycznych. Wskaźniki rozwoju fizycznego są dziś uznawane za pozytywne, proste i czułe mierniki zdrowia [21].

Ocenę rozwoju można przeprowadzić w dwojakim ujęciu:

- osiągniętego poziomu rozwoju fizycznego w dniu badania, w danej klasie wieku, czyli uzyskania informacji statycznej (to tzw. badania przekrojowe – cross – sectional studies)

- przebiegu indywidualnego rozwoju dziecka w ciągu kilku lat badań, czyli dynamicznego ujęcia zagadnienia (badania tzw. ciągle lub długofalowe – longitudinal studies) [22].

Stanem odżywienia określamy zespół cech somatycznych i biochemicznych organizmu, będących wykładnikiem dowozu, trawienia, wchłaniania oraz metabolizmu składników odżywczych. Wstępnie oceniamy go w rutynowym badaniu fizykalnym. Podstawowym i najczęściej stosowanym badaniem antropometrycznym, jednocześnie najprostszym wskaźnikiem oceny stanu odżywienia (podobnie jak rozwoju fizycznego) jest pomiar długości i masy ciała oraz ustalenie zależności między nimi (BMI), odniesienie otrzymanych wyników do norm wiekowych i płci [23, 24].

Badania długofalowe są trudne metodologicznie. W CF takie obserwacje należą do rzadkości. W pierwszych ciągłych badaniach od urodzenia do osiągnięcia ostatecznej wysokości i masy ciała przeprowadzonych w latach 1955–1989 Haeusler i wsp. [25] wykazali opóźnione występowanie skoku pokwitaniowego o zmniejszonym nasileniu. Ostateczna wysokość ciała kształtowała się dla obu płci na poziomie 25 centyla. Z badań Laursena i wsp. (26) z 1999 roku, analizujących zmiany sekularne u chorych z CF w okresie od lat 60-tych do końca 90-tych wynika, że największą poprawę w zakresie masy i wysokości ciała zanotowano w grupie dzieci w wieku od 1. do 12. roku życia. Wskaźnik BMI przedstawia znaczący

wzrost u chłopców 10–15-letnich i dziewcząt od 5 roku życia. Zauważono również wzrost wartości przedpokwitaniowego skoku wysokości, nie stwierdzając zmian w wartości wysokości i wieku, kiedy się on zaczyna. Linblad i wsp. [27] stwierdzili w analizie retrospektywnej przeprowadzonej wśród dzieci z CF w Szwecji w latach 1976–1993 następujące średnie wartości BMI: w 1978 roku: -0,6 SD, w 1983: -1,0 SD, w 1988: -1,0 SD, w 1993: -0,5 SD.

Pewnym niedoskonałym „ekwiwalentem badań długofalowych”, można określić przeprowadzoną przez autorów obserwację retrospektywną parametrów morfologicznych (masy i wysokości ciała oraz wskaźnika wagowo-wzrostowego) dzieci z CF z Województwa Wielkopolskiego za lata 1977–2000. Krzywe uzyskane z uśrednionych wyników pomiarów wskazują, że poprzez wieloletni okres obserwacji dzieci chore na CF prezentowały niedobory masy i wysokości ciała oraz wartości wskaźnika BMI. Krzywe kreślone dla chłopców wypadały nieznacznie lepiej niż dla dziewczynek.

Odpowiadające w czasie badaniom własnym inne wykonywane u dzieci z CF w Polsce badania oceniające rozwój fizyczny i stan odżywienia również wykazywały istotne niedobory [15, 28].

## Wnioski

Retrospektywna analiza masy, wysokości ciała i wskaźnika BMI dzieci z CF w odniesieniu do norm dla dzieci zdrowych, wykazała w tej grupie utrzymujące się na przestrzeni wielu lat nieprawidłowości rozwoju fizycznego i stanu odżywienia.

Jedynie permanentny postęp w leczeniu żywieniowym i farmakologicznym dzieci z CF, połączony z terapią skierowaną na pacjenta i jego rodzinę (respektowaniem zaleceń medycznych) stwarza szansę poprawy parametrów rozwoju fizycznego i stanu odżywienia dzieci z CF.

## Piśmiennictwo

1. McKusick V.A.: Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. Twelfth edition. McKusick VA. (red.), The John Hopkins University Press, Baltimore and London, 1998.
2. Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i wsp.: Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. *Stand. Med. Pediatria*, 2009, 6, 1-28.
3. Busch R.: On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ. Carol. Praha*, 1990, 36, 13-15.
4. Di-Sant'Agnesse P.A., Davis P.B.: Recent research in cystic fibrosis. *Monogr. Paediatr.*, 1979, 10:66-76.
5. Dockter G., Lindemann H., Wunderlich P., Dittrich-Weber H.: Mukoviszidose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1994, 1-20.
6. Andersen D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease. *Am. J. Dis. Child.*, 1938, 56, 345-399.
7. Faber S.: Some organic digestive disturbances in early life. *J. Mich. State. Med. Soc.*, 1945, 44, 587-594.

8. Di Sant'Agnesse P.A., Darling R.C., Perera G.A. et al.: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, 1953, 12, 549-563.
9. Gibson L.A., Cooke R.E.: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by electrophoresis. *Pediatrics*, 1959, 23, 545-549.
10. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B.S. et al.: Identification of cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989, 245, 1059-1065.
11. <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
12. Mazurczak T.: Mukowiscydoza. Mazurczak T. (red.), IMiDz, Warszawa, 2006, 3-87.
13. Anthony H., Paxton S., Catto-Smith A., Phelan P.: Physiological and psychosocial contributors to malnutrition in children with cystic fibrosis: review. *Clin. Nutr.*, 1999, 18, 327-335.
14. Reilly J.J., Edwards C.A., Weaver L.T.: Malnutrition in children with cystic fibrosis: the energy – balance equation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1997, 25, 127-136.
15. Walkowiak J.: Stan odżywienia i rozwój fizyczny dzieci chorych na mukowiscydozę w świetle podstawowych wskaźników wagowych i wzrostowych. *Prz. Ped.*, 1998, 28, 208-212.
16. Cieślak J., Kaczmarek M., Kaliszewska-Drozdowska M.D.: Dziecko Poznańskie '90. Cieślak J. (red.), Bogucki Wyd. Nauk., Poznań, 1994, 1-257, 1-31.
17. Chlebna-Sokół D.: Dziecko Łódzkie. Chlebna-Sokół D. (red.), Wyd. Anka, Łódź, 1998, 1-283.
18. Chrzanowska M., Gołąb S., Bocheńska Z., Panek S.: Dziecko Krakowskie. Chrzanowska M. (red.), AWF Kraków, Kraków, 1988, 1-277.
19. Ramsey B.W., Farrell P.M., Pencharz P.B.: Nutritional assessment and management in cystic fibrosis. A Consensus Report. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55, 108-116.
20. Rubin B.K., Geiger D.W.: Pulmonary function, nutrition, and self – concept in cystic fibrosis summer campers. *Chest*, 1991, 100, 649-654.
21. Krawczyński M.: Czynniki rozwoju fizycznego. *Ped. Prakt.*, 1994, 2, 5-14.
22. Krawczyński M.: Metody oceny rozwoju fizycznego. *Ped. Prakt.*, 1994, 2, 15-33.
23. Radzikowski A.: Ocena rozwoju fizycznego i stanu odżywienia [w:] Choroby przewodu pokarmowego u dzieci. Zalewski T. (red.), PZWL, Warszawa, 1995, 504-511.
24. Ryżko J.: Ocena stanu odżywienia u dzieci. *Prz. Pediatr.*, 1997, 27, 27-30.
25. Haeusler G., Frisch H., Waldhor T., Gotz M.: Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age. *Eur. J. Pediatr.*, 1994, 153, 158-163.
26. Laursen E.M., Koch C., Petersen J.H., Muller J.: Secular changes in anthropometric data in cystic fibrosis patients. *Acta Pediatr.*, 1999, 88, 169-174.
27. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B.: Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*, 1999, 30, 1151-1158.
28. Grabowska J., Łuczak B.: Rozwój biologiczny dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę. Milanowski A. (red.) Antropologia a medycyna i promocja zdrowia, Łódź, 1996, 142-154.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Mariusz Szczepanik  
Klinika Gastroenterologii Dziecięcej  
i Chorób Metabolicznych I Katedry Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33  
60-572 Poznań  
e-mail: mszmsz111@wp.pl

MARIA WANIC-KOSSOWSKA, J. PŁOTAST\*, STANISŁAW CZEKALSKI

**MIEJSCE TRIMETAZYDINY W LECZENIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA  
U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK [PChN]  
I NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM PODDANYCH HEMODIALIZOTERAPII [HD]**

*HEART ANGINA TREATMENT BY TRIMETAZIDINE  
IN CHRONIC RENAL FAILURE [CRF] PATIENTS  
WITH HYPERTENSION UNDERGOING HEMODIALYSIS THERAPY*

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski  
i Oddział Diennej Opieki Kardiologicznej ZOZ Nowe Miasto w Poznaniu\*

---

Streszczenie

**Cel.** Celem pracy była ocena przydatności trimetazydiny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i nadciśnieniem tętniczym poddanych hemodializoterapii. Szczegółowym celem pracy była analiza wpływu trimetazydiny na wybrane parametry funkcji układu krążenia i zachowanie się ciśnienia tętniczego u chorych z PChN leczonych hemodializami.

**Metodyka.** Chorzy otrzymywali przez 6 miesięcy Preductal MR firmy Servier w formie doustnej w dawce 2 razy 1 tabl. dziennie. Przed i po leczeniu wykonywano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, spoczynkowe badanie EKG, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową i badanie echokardiograficzne [ECHO]. W surowicy przed leczeniem wykonywano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczano stężenie w surowicy troponiny I [cTnI] endoteliny 1 [ET-1].

**Wyniki.** Po 6 miesiącach leczenia trimetazydyną nie obserwowano regresji przerostu lewej komory serca ani poprawy jej funkcji skurczowej i rozkurczowej. Wartości ciśnienia tętniczego nie uległy zmianom pod wpływem leczenia trimetazydyną. Występujące u 19% chorych zmiany niedokrwienne zarówno w spoczynkowym badaniu EKG, jak i w badaniu 24-godzinnym EKG nie uległy również zmniejszeniu. Leczenie trimetazydyną spowodowało natomiast ustąpienie dolegliwości wieńcowych u 5 chorych w czasie próby wysiłkowej, które uprzednio były powodem jej przerwania. W subiektywnej ocenie leczenia trimetazydyną chorzy zgłaszali lepsze samopoczucie, poczucie bezpieczeństwa, ustąpienie lęku przed wystąpieniem bólu wieńcowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** trimetazydyna, przewlekła choroba nerek, hemodializa.

Summary

**Aim.** The aim of our study was to evaluate the influence of trimetazidine treatment on heart angina, left ventricular mass, its systolic-diastolic function, exercise capacity and blood pressure in chronic renal failure patients with hypertension under hemodialysis therapy.

**Methods.** Patients obtained trimetazidine [Preductal MR] orally at the daily dose 2x20 mg for 6 months. Before and after the treatment in all patients echocardiography, treadmill stress test, ECG, 24-hour blood pressure monitoring and 24-hour ECG monitoring were done. Blood laboratory examinations, including endothelin 1 and troponin I serum levels also were evaluated.

**Results.** After 6 months of trimetazidine treatment we did not observe regression of left ventricular mass hypertrophy or improvement of its systolic-diastolic function. Blood pressure did not change under trimetazidine treatment. Ischemic changes observed in 19% patients in ECG and 24-hour ECG did not improve. Chest pain during treadmill stress test disappeared in 5 patients. Trimetazidine treatment had no influence on blood pressure, ischemic changes in ECG examination, heart rate variability or on left ventricular mass and its systolic-diastolic function. In subjective patients opinion trimetazidine treatment improve the quality of life, patients felt more safe from the recurrent coronary pain.

**KEY WORDS:** trimetazidine, renal failure, hemodialysis.

---

**Wstęp**

Wystąpienie choroby wieńcowej u chorych z PChN bywa wielokrotnie częstsze w porównaniu do innych populacji wywołane obecnością specyficznych dla mocznicy czynników ryzyka jak wtórna nadczynność przytarczyc, hiperhomocysteinemia, dyslipidemia, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny. Metaanaliza prowadzona przez badaczy kanadyjskich obejmująca 433 chorych z PChN wykazała, iż u 51% niewydolność krążenia rozwinęła się w 6 miesiącu

po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego [1, 2]. U pozostałych 15% chorych występowały cechy choroby niedokrwiennej serca, które nasilały się po rozpoczęciu dializoterapii, u 7% stwierdzano zaburzenia rytmu serca, u 8% choroby naczyń obwodowych a tylko u 19% nie stwierdzano żadnych powikłań sercowo-naczyniowych [1, 2]. Co więcej, każdego roku 7% chorych poddanych dializoterapii wykazywało *de novo* jawne cechy niewydolności krążenia związane z wiekiem, czasem trwania dializoterapii, obecnością nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, hipalbuminemii, nasilaniem się zaburzeń metabolicznych w kardio-

miocytach. W czasie 5-letniej obserwacji śmiertelność wśród tych chorych wzrosła z 23% do 52% [2].

Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z PChN wymagają leczenia wielokierunkowego, przy czym szczególnie istotne wydaje się być leczenie cytoprotekcyjne. Mimo iż leki z tej grupy nie mają bezpośredniego wpływu na hemodynamikę układu krążenia mogą być one pomocne w zapobieganiu występujących zaburzeń bioenergetycznych w kardiomiocytach [3].

Trimetazydyna jest lekiem cytoprotekcyjnym przeciwdziałającym zaburzeniom metabolicznym w kardiomiocytach w warunkach niedokrwienia. W odróżnieniu od standardowych leków wieńcowych, które działając hemodynamicznie, przywracają równowagę pomiędzy zapotrzebowaniem a zaopatrzeniem w tlen mięśnia sercowego, trimetazydyna nie wpływa na występujące zaburzenia hemodynamiczne. Mechanizm działania trimetazydyny polega na hamowaniu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych dzięki czemu stymuluje ona utlenianie glukozy w sercu [4]. Wyniki badań wykazały, że trimetazydyna hamuje utlenianie palmitynokarnityny i tylko nieznacznie wpływa na utlenianie pirogronianu zachowując oksydacyjne funkcje mitochondrialne. Zjawisku temu towarzyszy pobudzenie aktywności kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej, który reguluje szybkość utleniania glukozy. Proces ten wpływa korzystnie na sprzężenie glikolizy z utlenianiem glukozy, dzięki czemu spada produkcja jonów wodorowych, zmniejsza się kwasica wewnątrzkomórkowa, stężenie sodu i wapnia w komórce obniża się i zahamowaniu ulega tworzenie się nacieków z neutrofilii.

Trimetazydyna jest pierwszym lekiem przeciwdławicowym, który wykazuje wpływ na metabolizm związków energetycznych. Badania *in vitro* i *in vivo* dowodzą, że pod wpływem trimetazydyny zmniejsza się stopień uniesienia odcinka ST w czasie regionalnego niedokrwienia serca królika, a także strefa zawału w sercach królika i psa [5]. Wstępne doniesienia o działaniu przeciwdławicowym u ludzi znalazły potwierdzenie podczas kontrolowanych prób klinicznych. I tak Szwed i wsp. [6] w badaniu TRIMPOL I oraz Jackson i wsp. [7] wykazali znamienne wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego

pod wpływem stosowania trimetazydyny do momentu wystąpienia zmian niedokrwienych w EKG. Chierchia i wsp. [8] na podstawie wyników badań własnych udowodnili, że terapia trimetazydyną powodowała znamieną poprawę kurczliwości w spoczynkowym badaniu echokardiograficznym.

Celem naszej pracy była ocena przydatności trimetazydyny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca u chorych z PChN i nadciśnieniem tętniczym poddanych hemodializoterapii. Szczegółowym celem pracy była analiza wpływu trimetazydyny na wybrane parametry funkcji układu krążenia i zachowanie się ciśnienia tętniczego u chorych z PChN leczonych hemodializą.

### Material i metoda

Badania wykonywano w Klinice Nefrologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w Oddziale Dziennym Diagnostyki Kardiologicznej ZOZ Nowe Miasto. Badaniami objęto 18 chorych z PChN [9 kobiet, 9 mężczyzn, średnia wieku  $52,33 \pm 8,54$  lat, średni czas leczenia dializacyjnego  $36,32 \pm 18,145$  miesięcy, BMI  $22,11 \pm 6,85$  kg/m<sup>2</sup>]. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o rodzaju wykonywanych badań, wyrazili na nie zgodę, na przeprowadzenie badań uzyskano również zgodę Tere-nowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy UM w Poznaniu. Badani chorzy byli w stabilnym stanie klinicznym bez klinicznych cech choroby niedokrwiennej serca.

U chorych wdrożono leczenie trimetazydyną, stosowano Preductal MR firmy Servier przez okres 6 miesięcy w postaci doustnej 2 razy 35 mg na dobę. U wszystkich chorych przed i po leczeniu wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne [ECHO], elektrokardiograficzną próbę wysiłkową i spoczynkowe badanie EKG. Przed leczeniem wykonywano podstawowe badania laboratoryjne stosując komercyjne testy, oznaczano stężenie w surowicy troponiny I i endoteliny 1. Charakterystykę chorych oraz wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Oprócz trimetazydyny chorzy otrzymywali leki z grupy inhibitorów konwertazy [Enalapril w średniej dawce

**Tabela 1.** Kliniczne dane 18 chorych z przewlekłą chorobą nerek poddanych hemodializie leczonych trimetazydyną  
Table 1. Patient and clinical data

Dane	Liczba badanych	Wartości uzyskane
Wiek (lata)	N = 18	$52,33 \pm 8,54$
Czas dializowania (miesiące)		$36,32 \pm 18,14$
Czas obserwacji (miesiące)		6 miesięcy
BSA		$1,78 \pm 0,17$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		$22,11 \pm 6,85$
Troponina I (ug/ml)		$0,30 \pm 1,19^{**}$
Endotelina-1 (fmol/ml)		$45,96 \pm 37,68^{**}$

± odchylenie standardowe, BSA pole powierzchni ciała, BMI index masy ciała, \*p < 0,05; \*\*p < 0,001 w stosunku do wartości referencyjnych

10 mg], antagonistów kanału wapniowego [Nitrendypinę w średniej dawce 10 mg] oraz węglan wapnia [średnio 3 gramy dziennie] i erytropoetynę średnio 100 jednostek/kg/m.c.

Dla porównania wyników u 10 chorych z PChN, u których nie stosowano trimetazydyny [5 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku  $54,27 \pm 7,40$  lat, średni czas leczenia dializacyjnego  $35,15 \pm 17,93$  miesiące] wykonywano następujące badania: 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, badanie ECHO, badania przeprowadzono dwukrotnie w odstępie 6 miesięcy.

Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych ochotników w wieku 20–52 lat, średnia wieku  $51,2 \pm 10,6$  lat, u których wykonywano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera i badanie ECHO.

U każdego chorego zabiegi hemodializ wykonywano 3 razy w tygodniu przez 5 godzin, przez okres co najmniej ostatnich 6 miesięcy. W czasie obserwacji zabiegi wykonywane były zawsze w tych samych warunkach tzn. w ten sam dzień i o tej samej godzinie. Stosowano dializatory kapilarne firmy Fresenius, przepływ płynu dializacyjnego wynosił 500 ml/min, przepływ krwi około 200 ml/min. Płyn dializacyjny zawierał bufor wodorowęglanowy w stężeniu 35 mEq/l wodorowęglanów.

Analiza statystyczna obejmowała badanie różnic między zmiennymi za pomocą testu t-Studenta. Hipotezę o normalności rozkładu badanych cech weryfikowano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka [9]. Badano zależności między zmiennymi za pomocą współczynnika korelacji r Pearsona. Przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ . Obliczenia wykonywano przy pomocy pakietu Statistica v.4.5. [9].

### Wyniki

Wyniki badania ECHO u 18 chorych z PChN przed i po leczeniu trimetazydyną przedstawiono w tabeli 2. U wszystkich chorych występował istotny przerost lewej

komory serca oraz upośledzenie jej funkcji skurczowej i rozkurczowej. Po 6 miesiącach leczenia trimetazydyną nie uzyskano regresji przerostu lewej komory serca ani poprawy jej funkcji skurczowo-rozkurczowej (Tabela 2.). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem endoteliny 1 a czasem trwania rozkurczu izovolumetrycznego [IVRT]  $r = 0,530$  [ $p < 0,02$ ].

Charakterystykę echokardiograficzną 10 chorych z PChN nie leczonych trimetazydyną na początku próby i po 6 miesiącach obserwacji przedstawiono w tabeli 3. W tej grupie chorych nie stwierdzano regresji przerostu lewej komory serca. Nie obserwowano też istotnej poprawy jej funkcji skurczowej i rozkurczowej.

W badaniu spoczynkowym EKG woltaż załamka S w odprowadzeniu V3 wynosił  $1,07 \pm 0,94$  mV, załamka R w odprowadzeniu aVL wynosił  $0,60 \pm 0,61$  mV, suma SV3+RaVL wynosiła  $1,67 \pm 1,27$  mV, co wg klasyfikacji Cornell nie upoważniało do rozpoznania przerostu lewej komory serca. Woltaż załamka S w odprowadzeniu V1 wynosił  $1,42 \pm 0,74$  mV, woltaż załamka R w odprowadzeniu V5 lub V6 wynosił  $1,72 \pm 0,66$  mV, suma SV1+RV5/V6 wynosiła  $3,14 \pm 1,12$  mV, co w klasyfikacji Sokolova nie upoważniało również do potwierdzenia przerostu lewej komory serca. Suma obniżeń odcinka ST w 11 odprowadzeniach wyłączając aVR była nieistotna.

Zmiany niedokrwienne występowały u 5 chorych, charakteryzowały się obniżeniem odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach V5-V6.

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Średni czas trwania próby wysiłkowej przed leczeniem wynosił  $412,2 \pm 194,4$  sek., po leczeniu  $405,6 \pm 195,0$  sek. i był nieistotnie niższy w stosunku do wartości przed leczeniem. Wartość obciążenia przed leczeniem wynosiła  $4,71 \pm 2,45$  MET, co klasyfikowało chorych do II/III grupy wydolności krążenia wg NYHA, po leczeniu  $4,72 \pm 2,44$ . Próbę wysiłkową wykonaną u 18 chorych, przerwano u 7 chorych [38,8%] z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych, u 2 [11,1%] chorych

**Tabela 2.** Wyniki badania echokardiograficznego u 18 chorych z PChN przed i po leczeniu trimetazydyną  
Table 2. Results of echocardiographic examination in 18 crf patients before and after treatment by trimetazidine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
PW (cm)	$1,20 \pm 0,25^*$	$1,18 \pm 0,18^*$	$0,99 \pm 0,16$
IVS (cm)	$1,33 \pm 0,23^*$	$1,35 \pm 0,22^*$	$0,94 \pm 0,13$
LVM (g) K+M	$302,98 \pm 83,08^*$	$305,76 \pm 118,85^*$	$135,7 \pm 31,3$
LVMi (g/m <sup>2</sup> ) K+M	$172,15 \pm 47,20^*$	$173,73 \pm 67,53^*$	$104,7 \pm 29,8$
RWT	$0,50 \pm 0,11$	$0,51 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,06$
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	$90,98 \pm 15,72^*$	$76,01 \pm 15,42^*$	$54,03 \pm 15,68$
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	$43,01 \pm 13,61^*$	$42,65 \pm 12,41^*$	$26,39 \pm 11,66$
LVEF (%)	$50,94 \pm 10,77^*$	$53,50 \pm 10,64^*$	$62,2 \pm 6,8$
IVRT (ms)	$114,50 \pm 18,05^*$	$100,50 \pm 17,61^*$	$88,9 \pm 13,9$

± odchylenie standardowe

\*  $p < 0,05$  w stosunku do wartości grupy kontrolnej

**Tabela 3.** Wyniki badania echokardiograficznego u 10 chorych z PChN poddanych hemodializie nie leczonych trimetazydyną – 6 miesięcy obserwacji

Table 3. Results of echocardiographic examination in 10 crf patients not treated by trimetazidine – 6 months observation

Badane wartości	Wartości przed obserwacją	Wartości po 6 miesiącach	Wartości grupy kontrolnej
PW (cm)	1,05 ± 0,12	1,32 ± 0,13*	0,99 ± 0,16
IVS (cm)	1,20 ± 0,14*	1,35 ± 0,19*	0,94 ± 0,13
LVM (g) K+M	211,91 ± 52,67*	292,18 ± 75,11*	135,7 ± 31,3
LVMI (g/m <sup>2</sup> ) K+M	120,40 ± 29,92*	166,01 ± 42,68*	104,7 ± 29,8
RWT	0,51 ± 0,041*	0,58 ± 0,11*	0,41 ± 0,06
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	64,56 ± 30,17*	79,25 ± 46,63*	54,03 ± 15,68
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	27,1 ± 15,55	37,56 ± 28,79*	26,39 ± 11,66
LVEF (%)	60,16 ± 15,74	57,33 ± 11,63	62,2 ± 6,8
IVRT (ms)	116,66 ± 19,14*	118,56 ± 17,13*	88,9 ± 13,9

± odchylenie standardowe,

\* p &lt; 0,05 w stosunku do wartości grupy kontrolnej

z powodu limitu tętna i u 1 [5,5%] chorych z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego powyżej wartości 220/130 mmHg. U 6 [33,3%] badanych chorych próba wysiłkowa została przerwana z powodu wystąpienia bólu dławicowego z towarzyszącym obniżeniem odcinka ST. U pozostałych 2 chorych [11,1%] próba wysiłkowa została ukończona bez powikłań.

Po leczeniu próbę wysiłkową u tych samych 7 chorych ponownie przzerwano z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych, u 3 z nich z powodu limitu tętna. Wśród 6 chorych, u których wystąpił ból dławicowy z towarzyszącym obniżeniem odcinka ST przed leczeniem, u 5 z nich nie wystąpił ból dławicowy w czasie trwania próby, 2 chorzy próbę zakończyli bez powikłań.

W badanej grupie 15 chorych [83%] miało podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, u pozostałych 3 ciśnienie

tętnicze było prawidłowe. Wartości ciśnienia tętniczego w 24-godzinym monitorowaniu przedstawiono w tabeli 4.

Badanie 24-godzinne EKG metodą Holtera wykazało częstość rytmu serca 78,05 ± 6,00 uderzeń na minutę. U 5 chorych występowały cechy niedotlenienia mięśnia sercowego, ze stałym obniżeniem odcinka ST w odprowadzeniach V5-V6 o 1 mm. W odprowadzeniach kończynowych nie obserwowano obniżenia odcinka ST. Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe występowały u 2 chorych, u 1 – pobudzenia komorowe.

Wyniki analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego przedstawiono w tabeli 5. Po 6 miesiącach leczenia trimetazydyną, nie obserwowano istotnych zmian zarówno w wartościach zmienności rytmu zatokowego, jak również w regresji zmian niedokrwienych.

**Tabela 4.** Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 18 chorych z PChN przed i po leczeniu trimetazydyną

Table 4. Results of 24-hours blood pressure monitoring in 18 crf patients before and after treatment by trimetazidine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
SBP średnie (mmHg)	135,88 ± 19,50 *	137,18 ± 21,15*	116,50 ± 7,70
DBP średnie (mmHg)	83,27 ± 28,92 *	81,23 ± 19,23*	69,20 ± 5,20
SBP dzienne (mmHg)	136,55 ± 19,71 *	134,35 ± 24,13*	120,30 ± 8,80
DBP dzienne (mmHg)	83,77 ± 11,98 *	84,98 ± 10,11*	73,80 ± 6,70
SBP nocne (mmHg)	128,44 ± 20,13 *	130 ± 18,34*	108,10 ± 8,30
DBP nocne (mmHg)	78,00 ± 12,27 *	79,67 ± 13,74*	61,10 ± 6,20
Zmienność SBP (%)	6,05 ± 4,69 *	5,23 ± 4,23*	10
Zmienność DBP (%)	7,20 ± 4,81 *	7,56 ± 5,12*	10

± odchylenie standardowe,

\* p &lt; 0,05 w stosunku do wartości grupy kontrolnej



**Tabela 5.** Wyniki całodobowego pomiaru EKG metodą Holtera u 18 chorych z PChN przed i po leczeniu trimetazydyną  
Table 5. Results of 24-hours ECG in 18 crf patients before and after treatment by trimetazidine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
HR (uderzeń/min)	78,05 ± 6,00	81,22 ± 7,42	60-90
SDNN (ms)	94,70 ± 17,17*	95,26 ± 21,44 *	145,10 ± 39,00
PNN50 (%)	1,17 ± 1,30*	2,27 ± 3,67 *	19,9 ± 0,94
RMSSD (ms)	19,05 ± 8,01	23,46 ± 15,15	27,01 ± 7,50

± odchylenie standardowe

\*  $p < 0,05$  w stosunku do wartości grupy kontrolnej

### Omówienie

U chorych leczonych trimetazydyną, dolegliwości wieńcowe były miernie nasilone, występowały głównie w czasie wysiłku, niemniej w spoczynkowym badaniu EKG obecne były zmiany niedokrwienne, u 5 chorych występowało obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V5-V6, które nie przekraczało jednak 1 mm. U pozostałych 13 chorych w spoczynkowym badaniu EKG nie stwierdzano zmian niedokrwiennych, jak również nie występowały kliniczne objawy choroby wieńcowej. Podobny kierunek zmian obserwowano w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera. U wspomnianych 5 chorych zmiany niedokrwienne manifestowały się obniżeniem odcinka ST o 1 mm, trwającym 60 sekund w odprowadzeniach V5-V6. Kliniczne objawy choroby wieńcowej były nasilone podczas wzrostu ciśnienia tętniczego oraz podczas wysiłku.

Wykazano ponadto, iż u 3 chorych występowały zaburzenia rytmu, u 2 były to pojedyncze skurcze nadkomorowe, u 1 chorego pojedyncze skurcze komorowe w obrazie bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Badania własne nie potwierdziły obserwacji innych autorów, którzy podkreślają obecność licznych zaburzeń rytmu serca u chorych dializowanych [10].

Wartość badania holterowskiego w rozpoznaniu choroby wieńcowej w tej grupie chorych jest porównywalna z wartością próby wysiłkowej, uznanej za klasyczny test diagnostyczny.

W badaniach własnych u chorych leczonych trimetazydyną, podczas wykonywania próby wysiłkowej nie obserwowano zmian odcinka ST oraz zaburzeń rytmu serca, które uzasadniałyby przerwanie próby. U 4 z badanych chorych przerwano próbę z powodu wieńcowych dolegliwości bólowych. Natomiast u 9 chorych próbę wysiłkową przerwano z powodu zmęczenia i bólów kończyn dolnych, w 2 przypadkach powodem przerwania próby był wzrost wartości ciśnienia tętniczego powyżej 230/120 mmHg, u 1 chorego limit tętna, 2 chorych ukończyło próbę bez powikłań.

U badanych chorych dolegliwości bólowe kończyn dolnych i zmęczenie pojawiały się w pierwszych minutach trwania próby przed osiągnięciem pożądanego ob-

ciążenia serca, przy którym pojawiają się cechy jego niedokrwienia. Obserwacja ta jest charakterystyczna dla chorych z PChN, u których zmiany metaboliczne, czynnościowe, zaburzenia w ukrwieniu mięśni powodują, iż po każdym, nawet najmniejszym wysiłku fizycznym istotnie wzrasta stężenie mleczanów i amoniaku w łożysku naczyniowym odprowadzającym krew z mięśni [11].

Po 6-miesięcznym leczeniu trimetazydyną, w przeciwieństwie do licznych doniesień innych autorów nie obserwowaliśmy wydłużenia czasu trwania próby wysiłkowej, zwiększenia obciążenia, jak i poprawy wydolności na podstawie klasyfikacji NYHA [7, 12], nie zmieniła się też ilość chorych, która przerwała próbę z powodu bólu kończyn dolnych. Natomiast, spośród 6 chorych, którzy przerwali próbę z powodu dolegliwości wieńcowych, 5 ukończyło próbę bez powikłań bólowych.

Wykładniki niedokrwienia występujące zarówno w badaniu spoczynkowym EKG, jak i w 24-godzinnym monitorowaniu nie uległy żadnej zmianie w czasie 6-miesięcznego leczenia. Natomiast chorzy, u których objawy kliniczne były miernie nasilone w subiektywnym odczuciu czuli się lepiej. Dolegliwości bólowe ustąpiły u większości, chorzy mieli uczucie większego bezpieczeństwa, część z nich twierdziła, iż są silniejsi. Żaden chory nie zgłaszał występowania dolegliwości ubocznych związanych ze stosowaniem leku. Podobne obserwacje poczynili Boucher i wsp. [13], Szwed i wsp. [7, 12], którzy wykazali, iż u pacjentów otrzymujących trimetazydynę nastąpiła znaczna poprawa kliniczna. Wspomniani autorzy oraz inni [14] zaobserwowali u pacjentów z chorobą niedokrwienną pod wpływem stosowania trimetazydyny zmniejszenie częstości epizodów bólowych i spadek zapotrzebowania na krótko działające nitraty. U pacjentów z chorobą wieńcową, jak wykazano w szeregu badań, trimetazydyna jest na równi skuteczna i lepiej tolerowana w porównaniu z lekami wywierającymi wpływ hemodynamiczny [15]. W wyniku powyższych obserwacji w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 1997 r. trimetazydyna wymieniona została jako skuteczny lek metaboliczny w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej po raz pierwszy [16]. Zalecenia kliniczne z 2005 r. dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę proponują stosowanie trimetazydyny jako leku uzupełniającego w leczeniu choroby niedokrwiennej serca [17]. Spo-

śród uczestników badania TRIMPOL I 50 osób chorowało na cukrzycę, a dolegliwości wieńcowe nie były wystarczająco opanowane konwencjonalnymi lekami przeciwdławicowymi. Analiza tej podgrupy chorych wykazała poprawę parametrów próby wysiłkowej na bieżni oraz złagodzenie objawów klinicznych choroby wieńcowej z jednoczesną doskonałą tolerancją leku [7]. W badaniu TRIMPOL II wykazano, iż w grupie chorych po rewaskularyzacji z nawrotem bólów dławicowych, trimetazydyna dodana do prowadzonego wcześniej leczenia metoprololem poprawia parametry testu wysiłkowego oraz zmniejsza objawy kliniczne w porównaniu do pacjentów leczonych metoprololem i *placebo* [18].

Wyniki naszych badań wykazały u wszystkich chorych przerost lewej komory serca, który nie uległ regresji po 6 miesiącach leczenia trimetazydyną. Podobnie nie poprawiła się skurczowa i rozkurczowa funkcja serca. Leczenie trimetazydyną nie wpłynęło również na zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi. Liczne dane w literaturze podają, iż trimetazydyna wykazuje przede wszystkim działanie przeciwdławicowe, nie wpływa natomiast na hemodynamikę układu krążenia i wartości ciśnienia tętniczego [12, 19]. Dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazały, iż dożylnie podanie trimetazydyny w pojedynczej dawce 0,25–1,0 mg/kg/mc. nie miało wpływu na częstotliwość rytmu serca, pojemność minutową, średnie ciśnienie tętnicze, przepływ krwi przez tętnicę udową oraz skurczowe i końcowo rozkurczowe ciśnienie w lewej komorze serca [20]. U mężczyzn ze stabilną dławicą piersiową jednorazowe podanie trimetazydyny w dawce 60 mg doustnie nie miało wpływu na spoczynkową częstość rytmu serca i skurczowe ciśnienie tętnicze w porównaniu z *placebo* [21]. Podobnie leczenie trimetazydyną w dawce 3 x 20 mg doustnie przez 15 dni u 15 mężczyzn z chorobą wieńcową nie wpłynęło na częstotliwość rytmu serca, skurczowe ciśnienie tętnicze w spoczynku, jak i podczas niedokrwienia wywołanego obciążeniem [22].

Zgodnie z piśmiennictwem u około 27% chorych dializowanych objawy choroby niedokrwiennej serca nie są wywołane zmianami miażdżycowymi w obrębie tętnic wieńcowych a wynikają one głównie z przerostu lewej komory serca [23]. Zachwianie proporcji pomiędzy masą lewej komory serca a gęstością naczyń wieńcowych, zmniejszenie ich światła przez pogrubienie błony wewnętrznej, pogrubienie i zwapnienia w obrębie błony środkowej oraz zwłóknienie śródmiąższowe to czynniki, które prowadzą do zmniejszenia rezerwy wieńcowej. W badaniach własnych pod wpływem leczenia trimetazydyną masa lewej komory nie uległa zmianie, zmniejszyły się natomiast dolegliwości wieńcowe szczególnie w czasie wysiłku.

Wobec złożonej etiologii zmian niedokrwiennych u chorych z PChN, wydaje się, iż interpretacja tych spostrzeżeń może opierać się na zjawisku zachowania pod wpływem trimetazydyny prawidłowej czynności mitochondriów komórek mięśnia serca poprzez utrzymanie odpowiedniego wewnątrzkomórkowego stężenia ATP,

jak również poprzez zmniejszenie produkcji wolnych rodników.

Brak natomiast poprawy podczas próby wysiłkowej u chorych z PChN można tłumaczyć obecnością miopatii mocznicowej, na którą trimetazydyna nie wywiera wpływu.

Badania eksperymentalne Kantora i wsp. [4] wykazały, iż trimetazydyna hamuje wyłącznie utlenianie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Izolowane serca szczurów perfundowano roztworem Krebsa-Henseleita zawierającym m.in. kwasy tłuszczowe o łańcuchach różnej długości. W sercach perfundowanych roztworem zawierającym palmitynian, szybkość utleniania glukozy istotnie zwiększyła się z  $1889 \pm 119$  do  $2379 \pm 166$  g/suchej masy-1/min-1 a szybkość utleniania palmitynianu uległa istotnemu zahamowaniu [4]. Wpływ trimetazydyny na utlenianie glukozy wiązał się z 37% wzrostem aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, enzymem ograniczającym szybkość utleniania glukozy. W warunkach niedokrwienia i nagłego zmniejszenia przepływu, trimetazydyna powodowała wzrost utleniania glukozy aż o 210%. W sercach prawidłowo utlenionych trimetazydyna nie wpływała na szybkość glikolizy. Z chwilą, gdy palmitynian zastąpiono krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym wówczas nie obserwowano wpływu trimetazydyny na glikolizę, utlenianie glukozy, kwasów tłuszczowych ani na aktywność dehydrogenazy pirogronianowej. W przedstawionym eksperymencie zmniejszonemu utlenianiu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych towarzyszyło obniżenie aktywności izoformy ostatniego enzymu uczestniczącego w beta-oksydacji kwasów tłuszczowych – tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A, który to enzym wykazuje największe powinowactwo do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wyniki badań autorów sugerują więc, że przeciwdławicowe działanie trimetazydyny zależne jest od hamowania aktywności izoformy tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A o największym powinowactwie do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Proces ten prowadzi do zahamowania utleniania kwasów tłuszczowych i do pobudzenia utleniania glukozy [4].

Mimo iż u badanych przez nas chorych zmiany wieńcowe w badaniu EKG były miernie nasilone, bez typowych objawów klinicznych, nie można wykluczyć obecności zmian niedokrwiennych w sercu. Występowanie nadciśnienia tętniczego i związanych z tym powikłań narządowych, potęgowane jest przez zaburzenia hormonalne i metaboliczne typowe dla mocznicy. Liczne doniesienia dowodzą, iż podwyższone wartości angiotensyny II, endoteliny 1, parathormonu sprzyjają rozwojowi przerostu serca oraz wiążą się z przewlekłym niedokrwieniem narządowym u chorych z PChN [24, 25, 26, 27].

Wyniki licznych badań wskazują, iż podwyższone wartości zarówno troponiny T [cTnT], jak i troponiny I [cTnI] u chorych z PChN współlistnieją z przerostem lewej komory serca i stanowią czuły wskaźnik strukturalnego/minimalnego uszkodzenia miocardium [MMD] mimo braku charakterystycznych cech choroby niedokrwiennej serca [28, 29]. W badaniach własnych zgodnie z danymi piśmiennictwa uznano wyższość diagnostyczną cTnI u chorych z PChN. Stężenie cTnI u chorych leczonych trimeta-

zydą było istotnie wyższe od wartości referencyjnych [30]. Uzyskana natomiast korelacja pomiędzy masą lewej komory a stężeniem cTnI w surowicy w badaniach Lowbera i wsp. [31] oraz Król i wsp. [32] pozwala wysunąć hipotezę, która zakłada, iż podwyższone stężenie troponiny u chorych z PChN ma związek z przerostem lewej komory serca. Zdaniem wspomnianych badaczy zmniejszona rezerwa wieńcowa, a tym samym zwiększona podatność na niedokrwienie, szczególnie w warunkach stresu tłumaczy podwyższone wartości troponiny w surowicy w przypadku występowania przerostu serca.

Wspomniani autorzy [31, 32] wykazali ponadto zależność pomiędzy stężeniem troponiny a stężeniem endoteliny 1 [ET-1] w surowicy sugerując udział ET-1 w rozwoju MMD. W badaniach własnych stężenie ET-1 w surowicy było bardzo wysokie a uzyskana korelacja pomiędzy jej stężeniem a czasem trwania rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory serca pośrednio potwierdza rolę tego hormonu w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN [27].

Ponieważ powikłania sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych z PChN, wczesna prewencja i podjęcie leczenia jest w pełni uzasadnione. Mimo iż leki cytoprotekcyjne nie wpływają bezpośrednio na zachowanie się ciśnienia tętniczego ani na hemodynamikę układu krążenia są one przydatne w leczeniu zaburzeń bioenergetycznych komórek. Są to leki bezpieczne, które powinny znaleźć się w arnamentarium leków stosowanych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN leczonych hemodializami.

### Wnioski

1. Leczenie trimetazydyną chorych z PChN nie powodowało regresji przerostu lewej komory serca, nie wpływało na jej funkcję skurczową i rozkurczową, jak również nie miało istotnego wpływu na zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi.

2. Leczenie trimetazydyną chorych z PChN spowodowało ustąpienie dolegliwości wieńcowych występujących u części chorych w czasie próby wysiłkowej, które były uprzednio powodem jej przerwania.

3. W subiektywnej ocenie leczenia trimetazydyną chorzy zgłaszali lepsze samopoczucie, większe poczucie bezpieczeństwa, ustąpienie lęku przed wystąpieniem bólu wieńcowego.

### Piśmiennictwo

1. Jackson G.: Skojarzone leczenie dławicy piersiowej: przegląd skojarzonego leczenia hemodynamicznego oraz rola kombinacji leków hemodynamicznych i działających na metabolizm serca. (Przedruk) *Int. J. Clin. Practice*, 2001, 55, 4, 256.
2. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., Koronkiewicz A., Mamcarz A., Orszulak W., Skibińska E., Szymczak K., Świątek J., Winter M.: Leczenie skojarzone stabilnej choroby wieńcowej z zastosowaniem trymetazydyny i metoprololu. (Przedruk) *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 2267.

3. Thadani U.: Recurrent and refractory angina following revascularization procedures in patients with stable angina pectoris. *C. Artery Dis.*, 2004, 15, (suppl. 1), S1.
4. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D.: Trimetazydyna, lek o działaniu przeciwdławicowym, zmienia metabolizm energetyczny w sercu z utleniania kwasów tłuszczowych na utlenianie glukozy poprzez hamowanie aktywności mitochondrialnej izoformy tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A o największym powinowactwie do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Przedruk z *J. Am. Heart Association*, 200, 86, 5, 1.
5. Lopaschuk G.D., Belke D.D., Gamble J., Itoi I., Schonekess B.O.: Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1213, 263.
6. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., Koronkiewicz A., Mamcarz A. i wsp.: Leczenie skojarzone stabilnej choroby wieńcowej z zastosowaniem trimetazydyny i metoprololu. (Przedruk) z *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 2267.
7. Jackson G.: Leczenie dławicy piersiowej: przegląd skojarzonego leczenia hemodynamicznego oraz rola kombinacji leków hemodynamicznych i działających na metabolizm serca. (Przedruk) z *Int. J. Clin. Practice*, 2001, 55, 4, 256.
8. Chierchia S.L., Fragasso G.: Zapobieganie niedokrwinnym zaburzeniom kurczliwości serca przez trimetazydynę. (Przedruk) z *Eur. Heart J.*, 1999, 1, (suppl. 0), 9.
9. Stanisław A.: Przystępny kurs statystyki medycznej w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków, 1998.
10. Ramirez C., Brueggemeyer C.D., Newton J.L.: Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron*, 1984, 36, 212.
11. Andrews R., Walsh J.T., Evans A.: Abnormalities of skeletal muscle metabolism in patients with heart failure: evidence that they are present at rest. *Heart*, 2001, 78, 358.
12. szwed H.: Cytoprotekcja – skuteczne uzupełnianie terapii lekami hemodynamicznymi w świetle nowych doniesień. *Med. po Dypl.*, 2000, 1, 11.
13. Boucher F.R., Hearse J.D., Opie L.H.: Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, 24, 45.
14. Kay L., Finelli C., Aussedat J., Guarniri C., Rossi A.: Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondria function. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, 45.
15. Lu Ch, Dąbrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L.: Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 82, 1, 898.
16. E Society of Cardiology Task Force. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 394.
17. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. *Diabet. Prakt.*, 2004, 5, (suppl. D), D22.
18. Szwed H.: Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. *C. Artery Dis.*, 2004, 15, (suppl. 1), S17.
19. Mc Clellan K.J., Plosker G.L.: Trimetazydyna. Przegląd zastosowania w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

- i innych postaciach choroby niedokrwiennej serca. (Przedruk) z *Drugs*, 1999, 58(1), 143.
20. Timour Q., Harpey C., Durr F.: Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamic changes? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1991, 5, 1043.
  21. Sellier P., Audouin P., Payen B.: Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 33, 205.
  22. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S.: Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina: comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 37, 279.
  23. Goldsmith D.J.A., Covic A.: Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int.*, 2001, 60, 2059.
  24. Amann K., Kroneneberg G., Gehlen F., Wessels S., Orth S. et al: Cardiac remodelling in experimental renal failure – an immunohistochemical study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, 8, 1958.
  25. Smogorzewski M., Massry S.G.: Uremic cardiomyopathy. Role of parathyroid hormone. *Kidney Int.*, 1997, 52, (suppl. 62), S12.
  26. Amann K., Ritz E., Wiest G., Klaus G., Mall G.: A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, 4, 1814.
  27. Cowbun P.J., Cleland J.G.F.: Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 19, 1772.
  28. Musso P., Cox J., Vidano E., Zambon D., Panteghini M.: Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin. Bioch.*, 1999, 32, 129.
  29. Beegan P., Lafferty E., Blumsohn A., Henderson I.S., Mc Gregor E.: Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 60, 2399.
  30. Mair J., Morandell D., Genser S.: Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 1995, 41, 9, 1266.
  31. Lowbeer C., Ottosson-Seeberger A., Gustafsson S.: Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, 1948.
  32. Król E., Myślicki M., Rutkowski P., Burakowski S., Łysiak-Szydłowska W., Rutkowski B.: Czy podwyższony poziom sercowej izoformy troponiny T u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek może świadczyć o zmianach strukturalnych w mięśniu sercowym. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2001, 5, 34.

**Adres do korespondencji:**

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

MONIKA ZYSNARSKA, IRENA WOJNICZ-MICHERA\*, MAŁGORZATA TABOROWSKA\*, PAWEŁ KOŁECKI, TOMASZ MAKSYMIOUK

## KOBIETA – OPIEKUN OSOBY PRZEWLEKLE CHOREJ – WYZNACZNIKI PRZECIĄŻENIA

### WOMAN – A CARER FOR A CHRONICALLY-ILL PERSON – DETERMINANTS OF OVERLOAD

Zakład Zdrowia Publicznego  
Katedra Medycyny Społecznej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
p.o. Kierownika Zakładu: dr n. med. Tomasz Maksymiuk  
Wydział Medyczny  
\*Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu  
Dziekan Wydziału: prof. dr hab. n. med. Witold Woźniak

---

#### Streszczenie

**Wstęp.** Każda rodzina ma swój model uczuć, motywów, wyobrażeń, zainteresowań, wzajemnego zrozumienia. Model rodziny zawiera podstawowe spojrzenie jej członków na rzeczywistość i sposoby radzenia sobie z nią. To właśnie nadaje swoisty, niepowtarzalny rys, wyrażający się w codziennych wewnętrznych relacjach oraz kontaktach ze światem zewnętrznym [1]. Ważne są więzi łączące członków rodziny wobec choroby przewlekłej. Pojawiają się dotąd niedoświadczane emocje [2]. Opieka nad przewlekle chorym, niejednokrotnie długotrwała, odzwierciedla się również w jakości życia osoby pełniącej rolę opiekuna, najczęściej najbliższego członka rodziny.

**Cel.** Rozpoznanie najważniejszych problemów bio-psycho-społecznych opiekuna przewlekle chorego. Cele pośrednie: ustalenie danych demograficzno-społecznych, sposobu przygotowania do opieki nad przewlekle chorym, wykorzystywanych form wsparcia; ocena predyspozycji do lęku/depresji.

**Metodyka.** Badania przeprowadzono w połowie 2010 roku w Kaliszu, Ostrowie Wielkopolskim i Pleszewie oraz w ich powiatach. Objęły one 121 osób. Metodą badawczą był sondaż diagnostyczny, a wykorzystanymi narzędziami – kwestionariusze ankiety [pierwszy – przeznaczony dla osoby chorej, drugi skierowany dla członka rodziny lub opiekuna pacjenta] oraz przystosowana Skala Lęku i Depresji (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale). Zwrotność kwestionariuszy: 85 procent.

**Wyniki i wnioski.** W świetle badania stwierdzono, że rolę opiekuna osoby przewlekle chorej częściej realizują kobiety. Przeciążenia, których występowanie deklarują mają charakter ilościowy – odzwierciedlający się w zdrowiu fizycznym oraz jakościowy – determinujący niepożądane sytuacje w zakresie dobrostanu psychicznego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroba przewlekła, opiekun, przeciążenie.

#### Summary

**Introduction.** Each family has its own pattern of feelings/motives/beliefs/interests and of mutual understanding. It comprises views of its members on reality and ways to cope with it. The family's unique character is expressed in everyday relations/contacts with the outside world. Bonds among family members become important in the face of chronic disease. New emotions emerge. Care over a chronically-ill patient – often long-term – is reflected also in the carer's quality of life (frequently the closest family member).

**Aim.** Identification of chief bio-psycho-social issues associated with the carer. The intermediate objectives: analysis of socio-demographic data, preparation to the care, expected support, and anxiety/depression potential in the carer.

**Methods.** The study was conducted in mid-2010 in Kalisz, Ostrow Wielkopolski, Pleszew, and their counties. Studied group: 121 adults, both genders. Diagnostic survey was employed, through two questionnaire versions: for the patient and the family member/the carer. The adapted Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale was also used. Questionnaire return-rate: 85.0%.

**Results and conclusions.** The study demonstrated that females were more frequently involved in the chronically-ill person's care. It was accompanied by quantitative overload – reflected in worsening physical health, and qualitative one – inducing undesirable situations within the psychical wellness domain.

**KEYWORDS:** chronic disease, carer, overload.

---

#### Wstęp

Pojęcia „opiekun rodzinny” lub „opiekun nieformalny” weszły już na stałe do słownictwa literatury, koncentrującej się na zagadnieniach opieki nad osobami przewlekle chorymi. Mimo iż nie ma pełnej zgody między badaczami, politykami społecznymi, usługodawcami lub samymi opiekunami w różnicowaniu tych pojęć, to nale-

żałoby przyjąć, że termin opieka nieformalna jest pojęciem szerszym niż opieka rodzinna. Odnosi się do wszystkich świadczeniodawców, którzy nie mieszczą się w definicji opiekunów formalnych, czyli zatrudnionych w sektorze usług publicznych [3].

W Polsce, podobnie jak w innych krajach, coraz częściej zwraca się uwagę na trudną rolę nieformalnych opiekunów osób przewlekle chorych. Wiąże się ona z ograni-

zeniami – zarówno w sferze prywatnej, jak i zawodowej, z problemami zdrowotnymi, z brakiem snu, utratą energii, stanami lękowymi i depresją. Dlatego mówiąc o godności pacjenta, nie można zapominać o godności opiekuna. Permanentny brak wsparcia ukierunkowanego na osoby pomagające innym ludziom, to zagadnienie akcentowane przez przedstawicieli Stowarzyszenia „Eurocarers”, Parlament Europejski i podkreślane w unijnej Strategii Europa 2020. Liczba członków rodzin, bo nimi najczęściej są nieformalni opiekunowie, jest bardzo duża i ciągle rośnie. W 2009 roku parlament brytyjski opublikował raport, według którego w Wielkiej Brytanii działa 6 milionów nieformalnych opiekunów, świadczących usługi wartości około 23 miliardów funtów. Szacunkowo w całej Europie około 20 milionów opiekunów świadczy niepłatne usługi w zakresie opieki domowej powyżej 20 godzin w tygodniu. Podobnie w Szwecji, 80% godzin opieki jest wykonywane przez członków rodzin, pracujących „na czarno” opiekunów, sąsiadów. Wśród nich przeważają kobiety. W większości państw „starej” Unii, opieka pochodzi z dwóch źródeł: członkowie rodziny dostają wsparcie od opiekunów instytucjonalnych. W ostateczności, kiedy domowi opiekunowie nie radzą już sobie z problemami chorego, wysyłają bliską osobę do placówki stacjonarnej. Decyzja o umieszczeniu członka rodziny w takim ośrodku nie jest łatwa, szczególnie jeśli mowa o tradycyjnej, wielopokoleniowej rodzinie. W małym środowisku zdarza się, że informacja o oddaniu podopiecznego do specjalistycznego ośrodka, wywołuje stygmatyzację rodziny. Bezsporny jest zatem fakt, iż najbardziej korzystnym trendem jest utrzymanie modelu opieki domowej – na innych jednak niż obecnie zasadach. Człowiek, który opiekuje się chorym, musi posiadać konkretną perspektywę i świadomość wielkości wkładu, który wnosi do systemu opieki zdrowotnej [4].

Istotne jest również sformalizowanie udzielanego wsparcia przez powołane w tym celu instytucje i opracowanie odpowiednich procedur, automatycznie uruchamianych w momencie podjęcia decyzji o świadczeniu nieprofesjonalnej opieki. Ranga roli nieformalnego opiekuna i jakość jego życia powinna stawać się zatem coraz częściej przedmiotem analiz naukowych.

Celem głównym pracy było rozpoznanie najważniejszych problemów bio-psycho-społecznych osoby pełniącej rolę opiekuna przewlekle chorego. Cele pośrednie ukierunkowane zostały na: zebranie danych demograficzno-społecznych; rozpoznanie sposobu przygotowania do sprawowania opieki nad przewlekle chorym; zaprezentowanie wykorzystywanych form wsparcia, a także ocenę predyspozycji do występowania zaburzeń o charakterze lękowym i depresyjnym.

### Metodyka

Badania przeprowadzono w drugim kwartale 2010 roku w Kaliszu, powiecie kaliskim, Ostrowie Wielkopolskim i powiecie ostrowskim oraz Pleszewie i powiecie pleszewskim. Objęły one 121 osób obu płci. Zaprezentowane analizy ukierunkowano jednak, zgodnie z wcze-

śniejszym założeniem, wyłącznie na kobiety pełniące rolę nieformalnego opiekuna. Liczba respondentek zakwalifikowanych do badania wyniosła 97 osób. Zastosowaną metodą badawczą był sondaż diagnostyczny, a wykorzystanymi narzędziami kwestionariusz ankiety oraz przystosowana Skala Lęku i Depresji (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale). Zwrotność kwestionariuszy wyniosła 85 procent.

### Wyniki badań

Otrzymane wyniki wskazują, iż najczęściej rolę nieformalnego opiekuna pełni kobieta. Wśród 121 osób, które wyraziły zgodę na udział w sondażu i spełniało podstawowe kryterium – świadczenie usługi na rzecz przewlekle chorego – 80,17% stanowiły respondentki. Można zatem zauważyć związek między płcią, a sprawowaniem opieki. Dalsze analizy ukierunkowano – zgodnie z tematem pracy na kobietę – jej dobrostan i wyznaczniki przeciążenia.

Wiek kobiet sprawujących opiekę nad przewlekle chorym wahał się między 20. a 76. rokiem życia. Najczęściej respondentki deklarowały, iż znajdują się w przedziale wiekowym 36–50 (45,36%) i posiadają wykształcenie średnie – 44,33%. Kobiety biorące udział w badaniu to mężatki (68,04%), mieszkające w małym mieście (40,21%) i opiekujące się chorym mężczyzną (52%) z wykształceniem podstawowym (36,08%) lub zawodowym (35,05%).

Większość respondentek opiekujących się chorym zajmuje się nim całkowicie sama lub korzysta z doraźnej pomocy rodziny (87,63%). Dokładne zestawienie wyników obrazuje rycina nr 1.

Respondentki deklarują również brak przygotowania do realizowania roli opiekuna (76,29%). Można zatem hipotetycznie założyć, iż w połączeniu z wcześniejszym wynikiem, rzeczywistość, w której obecnie funkcjonują może stanowić dla nich duże obciążenie. W związku z powyższą tezą, postanowiono przeanalizować wybrane zagadnienia integralnie związane z realizowanymi zadaniami.

Poczucie zmęczenia, czyli przejściowe zmniejszenie zdolności do pracy spowodowane brakiem rezerw energetycznych, towarzyszy wszystkim respondentkom i najczęściej utrzymuje się ciągle na tym samym poziomie – była to opinia 55,67% osób. Zdaniem 34,02% kobiet ma natomiast charakter rosnący. Podstawowe jego objawy to: symptomy fizyczne (ból głowy, kregosłupa) – 49,48%, obniżona wydajność – rekompensowana zwiększeniem wysiłku i tempa pracy – 27,84%, obniżona koncentracja uwagi, przygnębienie lub nadmierna pobudliwość – 18,56%. Większość nieprofesjonalnych opiekunów – 60,82%, zauważa u siebie dużą tendencję do odczuwania analizowanego stanu. Jego przewlekły charakter odzwierciedla się między innymi w momencie zasypiania. Aż 69,07% respondentek cierpi na bezsenność pomimo odczuwanego zmęczenia.

Przemęczenie nie stanowi także przeszkody w odczuwaniu radości życia. Większość opiekunów deklaruje, iż potrafi się nim cieszyć (57,73%) lub próbuje za-

uważać jego pozytywne strony (36,08%). Udział procentowy osób, które całkowicie przestały czerpać radość z życia wynosi 6,19%. Respondentki starają się również nie uzewnętrzniać smutku związanego z chorobą bliskiej osoby. Metodą walki z przygnębieniem jest śmiech. Wśród badanych, aż 73,20% stara się śmiać bardzo często lub często – mimo osobistych problemów. Jednak w samotności bardzo często wyobrażają sobie życie pozbawione trudności związanych z realizowaną funkcją opiekuńczą. Częste wyobrażenia o życiu bez obciążeń towarzyszą 82,47% respondentek.

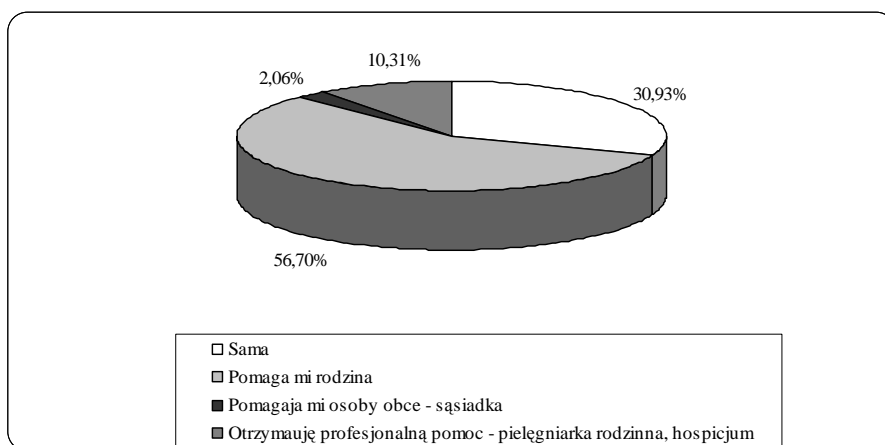
Wśród osobistych strat wymienianych przez badane kobiety w związku z realizowanymi zadaniami pojawiają się następujące opcje odpowiedzi:

- nieregularny styl życia – 25,77%
- problemy zdrowotne, stres – 19,59%
- stres – 18,56%
- poświęcenie życia osobistego – 9,28%
- nieregularny styl życia, problemy zdrowotne, stres – 5,15%

- poświęcenie życia osobistego, nieregularny styl życia – 4,12%
- nieregularny styl życia, stres – 3,09%
- poświęcenie życia osobistego, problemy zdrowotne – 3,09%
- nieregularny styl życia, problemy zdrowotne – 2,06%
- poświęcenie życia osobistego, problemy zdrowotne, stres – 2,06%
- brak strat – 1,03%
- ponoszenie osobistych strat w sposób okazjonalny – 1,03%
- poświęcanie życia osobistego, nieregularny styl życia, problemy zdrowotne, stres – 1,03%
- poświęcenie życia osobistego, nieregularny styl życia, problemy zdrowotne – 1,03%

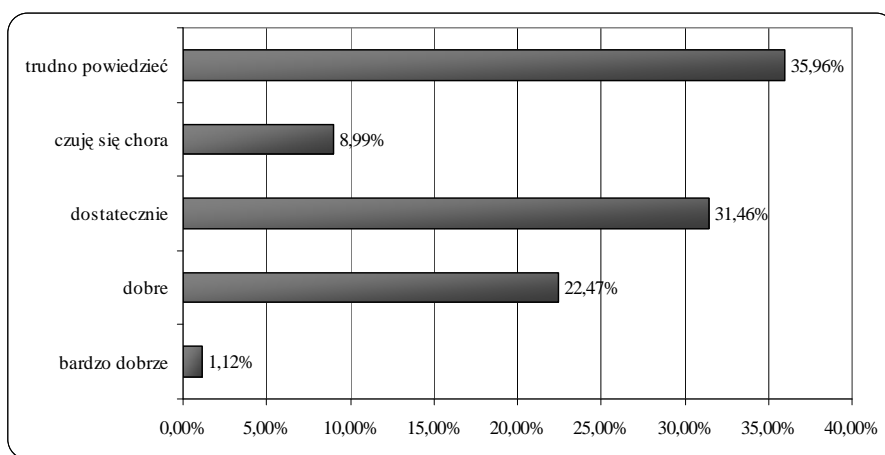
Nie udzieliło odpowiedzi – 3,09% badanych.

Badane osoby zaakcentowały również ograniczenia w życiu społecznym. Aż 60,82% opiekunek nie podtrzymuje kontaktów towarzyskich.



**Rycina 1.** Sprawowanie opieki – podmioty wspierające.

Figure 1. Rendering of care - supportive persons/institutions.



**Rycina 2.** Samocena zdrowia kobiet – opiekunek osób przewlekle chorych.

Figure 2. Health self-assessment by women-carers of chronically-ill persons.

W związku z odczuwanym deficytem w zakresie dobrostanu bio-psycho-społecznego, poproszono uczestniczące w badaniu osoby o dokonanie samooceny zdrowia. Otrzymane wyniki zaprezentowano w sposób graficzny (por. ryc. 2).

Jak wynika z powyższego zestawienia, tylko 23,60% kobiet czuje się bardzo dobrze lub dobrze (8,25% nie udzieliło żadnej odpowiedzi). Respondentki podkreślają również występowanie licznych dolegliwości bólowych (dotyczących najczęściej kręgosłupa, stawów i głowy). Tylko 35,05% badanych nie odczuwa permanentnego bólu.

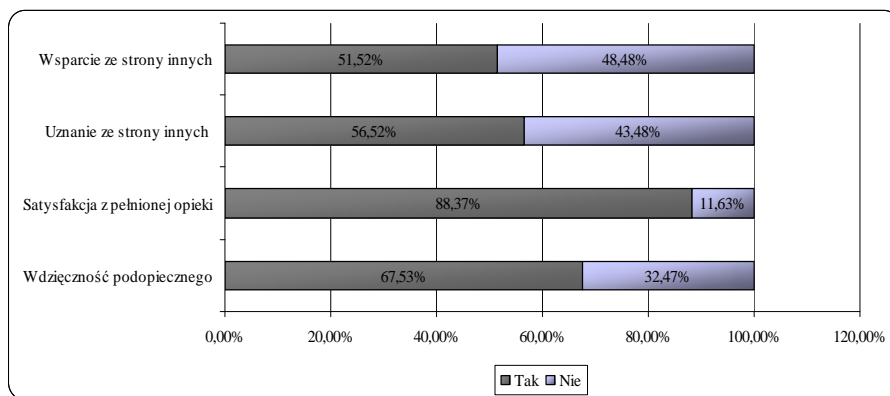
Wobec choroby bliskiej osoby badane starają się zachować dystans i spokojnie rozwiązywać pojawiające się problemy. Takie stanowisko deklaruje 61,86% osób. Reakcja impulsywna pojawia się w 27,84% przypadkach, natomiast próba wyparcia dotyczy 10,31% respondentek. Badane osoby wyznaczyły również kilka czynników, które obniżają poziom przeciążenia, wywołanego koniecznością sprawowania opieki nad chorym (ryc. 3.). Wśród nich, najważniejszą rolę odgrywa satysfakcja z bycia najważniejszą osobą dla chorego oraz okazywana przez niego wdzięczność.

Prawdopodobnie wymienione czynniki stanowią również uzasadnienie opinii dotyczącej ponownego pełnienia w przyszłości roli opiekuna. Taką deklarację składa 79,38%

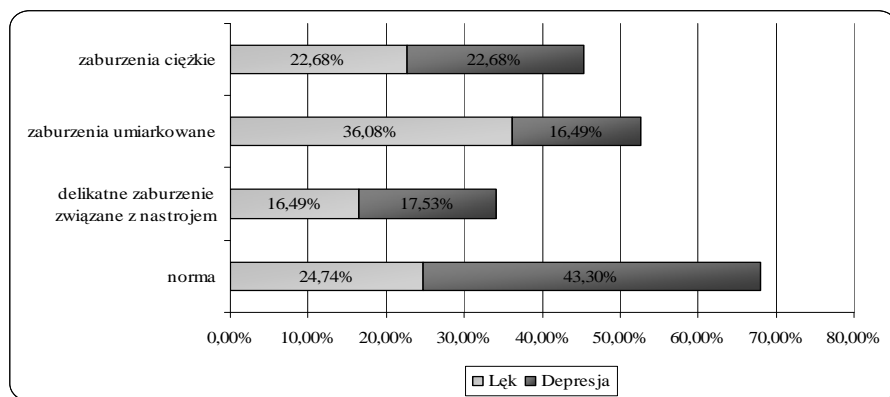
respondentek. Prowadzony sondaż diagnostyczny ukierunkowano również na ocenę dobrostanu psychicznego opiekuna osoby przewlekle chorej. Do tego celu wykorzystano przystosowaną skalę lęku i depresji (HADS). Składa się ona z dwóch kategorii pytań – związanych z odczuwanym lękiem oraz skłonnością do generowania depresji. Na uwagę zasługuje fakt, iż 58,76% respondentek przejawia tendencje lękowe o charakterze umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń. W sposób jednoznaczny zostały również zaakcentowane skłonności depresyjne (zaburzenia umiarkowane i ciężkie występują u 39,18% kobiet). Szczegółowe zestawienie otrzymanych wyników obrazuje rycina 4.

### Dyskusja

Choroby przewlekle najczęściej wywołują zmiany w systemie wartości wszystkich członków rodziny. Zwyczaj opieka nad przewlekle chorym powoduje długotrwały stres, w wyniku czego dochodzi do szczególnego rodzaju obciążenia [1]. W doniesieniach naukowych, trudno znaleźć jednoznaczną definicję obciążenia opiekuna rodzinnego. Pojęcie to odnoszone jest zazwyczaj do sytuacji spowodowanej wieloma problemami, które wykazują tendencję do trwania. Często jest traktowane jako synonim stresu, prowadzący do fizycznego, psychicznego i emocjonalnego wyczerpania opiekuna [3].



**Rycina 3.** Czynniki zmniejszające poczucie obciążenia  
Figure 3. Factors diminishing the sense of burden of taking care



**Rycina 4.** Ocena dobrostanu psychicznego opiekunek osób przewlekle chorych w aspekcie skali HADS.  
Figure 4. Psychological wellness assessment female carers of chronically-ill using the HADS scale.



Mimo zagrożeń, trudno jednak nie zaakcentować tezy, iż rodzina jest najpowszechniejszym i najważniejszym dostawcą usług opiekuńczych w Polsce (są to opinie 88% respondentów mieszkających na wsi oraz 86% w mieście). Osobą, która najczęściej pełni rolę głównego opiekuna jest najbliższy członek rodziny. Inni krewni zwykle ograniczają się do udzielania wsparcia – w różnym zakresie. Jedynie 4% badanych doświadcza pomocy ze strony sąsiadów i znajomych [3, 5]. Podobnie wyniki kształtują się w badaniach własnych. Rolę opiekuna członkowie rodziny realizują w 87,63%, natomiast udział procentowy osób przewlekle chorych korzystających z pomocy sąsiedzkiej wynosi 2,06%. Sprawowanie opieki nad przewlekle chorym pociąga za sobą znaczne obciążenia psychofizyczne. Odzwierciedla się to w sytuacji zdrowotnej nieprofesjonalnych opiekunów. Przeprowadzone badania udowodniły, że większość osób opiekujących się bliskim, odczuwa permanentne zmęczenie. W 2001 roku stwierdzono, że samoocena zdrowia opiekuna mimo jego występowania – kształtuje się na poziomie dobrym – 30% i bardzo dobrym. Swoje zdrowie jako złe i bardzo złe oceniło 15% respondentów [3]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów pracy, najwięcej osób miało problem z jednoznacznym określeniem swojego dobrostanu – 32,99%, dostatecznie oceniło je 28,87% respondentów, a dobrze 20,62%. Żle czuło się 8,25% kobiet – opiekunów. Badane osoby podkreśliły również pewien związek między zmęczeniem, będącym wypadkową przeciążenia pracą, a pojawianiem się dolegliwości o charakterze somatycznym. Wśród wymienianych problemów zdrowotnych najczęściej występowały bóle głowy, kręgosłupa i stawów.

Czynnikami minimalizującymi odczuwane obciążenie była satysfakcja opiekuna z pełnionej opieki (wypadkowa związku uczuciowego z podopiecznym), wdzięczność chorego (okazywana w różny sposób) oraz uznanie ze strony innych i otrzymywane wsparcie od najbliższych (tylko 10,31% opiekunów może liczyć na stałą, profesjonalną pomoc). Powyższe determinanty zaakcentowane zostały również w innych doniesieniach – także w aspekcie profesjonalnych opiekunów [3, 6, 7]. Można zatem założyć, iż brak wsparcia opiekuna rodzinnego ze strony ochrony zdrowia jest kompensowany pomocą najbliższych. Trudno jednak przyjąć postawę obojętną wobec tak ukształtowanej w polskim systemie opieki zdrowotnej sytuacji nieprofesjonalnych opiekunów. Odpowiedzią na narastające potrzeby w zakresie czynności opiekuńczych powinny być liczne inicjatywy, podejmowane przez organy ustawodawcze, wykonawcze i samorządowe ukierunkowane na usprawnienie systemu sprawowania opieki nad ludźmi, którzy jej potrzebują.

Rola opiekuna osoby przewlekle chorej wiąże się także z ciągłym narażeniem na sytuacje generujące szczególne emocje, lęk, a nawet w przedłużającym się okresie czasu przygnębienie i depresję. Stany te są od lat przedmiotem obserwacji i badań, które ograniczają się jednak do opiekunów profesjonalnych [8, 9]. Niestety, psychiczne następstwa przeciążenia rozpoznano również

u badanych kobiet. Otrzymane wyniki są podstawą do bardziej wnikliwego zainteresowania się tym zagadnieniem. Znaczny udział procentowy respondentek z tendencjami lękowymi i depresyjnymi świadczy o dużym zapotrzebowaniu na profesjonalne wsparcie. Trudność sytuacji polega jednak na tym, że badane często nie zdają sobie sprawy z problemu, który ich dotyczy (świadczy o tym samoocena stanu zdrowia oraz skoncentrowanie uwagi na dolegliwościach fizycznych). Podobne wnioski wyciągnęli inni autorzy [5].

Interesującym zagadnieniem była również opisywana w innych doniesieniach [10] sytuacja, polegająca na braku zależności między licznymi trudnościami wynikającymi z zakresu podejmowanych działań na rzecz podopiecznego, a jednoznaczną gotowością do ich realizowania. Respondenci nie żalowali swoich decyzji dotyczących podejmowanych czynności opiekuńczych i deklarowali – w przypadku pojawienia się takiej konieczności – powtórzenie ich w przyszłości.

### Wnioski

1. Opieka nad przewlekle chorymi najczęściej opiera się na nieformalnej sieci opiekunów rodzinnych. Wśród nich główną rolę pełnią kobiety.

2. Satysfakcja z opieki nad osobą przewlekle chorą stanowi najistotniejszy czynnik motywujący do jej kontynuowania – mimo dużego obciążenia opiekuna.

3. Przewlekle zmęczenie i stres oraz ich negatywny wpływ na funkcjonowanie organizmu często należą do czynników ignorowanych. Trudno jednak nie dostrzec powiązań między dolegliwościami bólowymi, tendencjami lękowymi, depresyjnymi oraz deficytem w kontaktach towarzyskich z realizowaną rolą.

4. Konieczne jest podejmowanie przez organy ustawodawcze, wykonawcze i samorządowe zróżnicowanych inicjatyw, ukierunkowanych na usprawnienie systemu sprawowania opieki nad ludźmi, którzy jej potrzebują. W tym zakresie szczególną rolę powinni odgrywać naukowcy, którzy poprzez prowadzone badania, dostarczają dowodów świadczących o priorytetowym charakterze analizowanego zjawiska.

### Piśmiennictwo

1. Kawula S., Brągiel J., Janke A.W.: *Pedagogika rodziny. Obszary i panorama problematyki*. Wyd. Adam Marszałek, Toruń 2007.
2. Niebrój L., Kosińska M.: *Rodzina: Opieka nad chorym*. ŚAM, Katowice 2003, 31-32.
3. Bień B., Wojszel Z.B., Wilmańska J., Sienkiewicz J.: *Starość pod ochroną. Opiekunowie rodzinni niesprawnych osób starych w Polsce – porównawcze studium środowiska miejskiego i wiejskiego w Polsce*. Oficyna Wydawnicza TEXT, Kraków 2001.
4. Jakubiak L.: *Epidemia długowieczności*. *Rynek Zdr.*, 2010, 6, 59.
5. Gabryelewicz T., Kotarka-Minc S., Maczka M. i wsp.: *Charakterystyka polskiej populacji osób z chorobą Alzheimera i ich opiekunów: Raport z badania obserwacyjnego EXON*. *Psychogeriat. Pol.*, 2006, 3 (2), 75-84.

6. Gugała B.: Obciążenie stresem, a umiejętność radzenia sobie z nim. *Pielęg. Położ.*, 2003, 7, 18-19.
7. Kapała W.: O pracy pielęgniarek w Polsce – głos w dyskusji. *Antidotum – Zarządzanie w Opiece Zdrowotnej* – miesięcznik Stowarzyszenia Menedżerów Opieki Zdrowotnej, 2001, 8, 9-15.
8. Kliszcz J., Nowicka-Sauer K., Sadowska A., Trzeciak B.: Control over emotions, their expression and influence on somatic and mental health in nurses. *Zdr. Publ.*, 2004, 2, 200-204.
9. Kliszcz J., Nowicka-Sauer K., Sadowska A., Trzeciak B.: Emotional control and the level of anxiety and depression in nurses. *Zdr. Publ.*, 2004, 3, 346-349.
10. Kachaniuk A., Wilusz A., Wysokiński M.: Zakres działań podejmowanych przez opiekunów na rzecz osób starszych. *Probl. Piel.*, 2008, 16 (3), 255-258.

**Adres do korespondencji:**

Monika Zysnarska  
tel. 607 811 167  
zysmonika@interia.pl

MIROŚLAWA CYLKOWSKA-NOWAK<sup>1</sup>, SYLWIA KROPIŃSKA<sup>2</sup>, NATASZA CZEPULIS<sup>2</sup>, SŁAWOMIR TOBIS<sup>1</sup>,  
EWA ZASADZKA<sup>2</sup>, KATARZYNA WIECZOROWSKA-TOBIS<sup>2</sup>

## TERAPEUTA ZAJĘCIOWY W ZESPOLE GERIATRYCZNYM

### *OCCUPATIONAL THERAPIST IN GERIATRIC TEAM*

<sup>1</sup>Zakład Edukacji

Katedra Nauk o Zdrowiu

dr n. hum. Mirosława Cyłkowska-Nowak

<sup>2</sup>Zakład Geriatrii i Gerontologii

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

---

#### Streszczenie

Starzenie się społeczeństw wymusza zmianę podejścia do problemów starszych pacjentów. Leczenie bowiem tych chorych wymaga holistycznego podejścia możliwego dzięki współdziałaniu, w ramach zespołu multidyscyplinarnego wielu profesjonalistów. Zespół geriatryczny składa się co najmniej z lekarza, pielęgniarki, fizjoterapeuty i pracownika socjalnego. Każdy z członków zespołu jest odpowiedzialny za niezależną ocenę pacjenta przy pomocy osobnych narzędzi. Cele zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe, ustalane są na spotkaniach zespołu. Istniejące w wysoko rozwiniętych krajach modele opieki geriatrycznej zwracają uwagę na rolę jaką spełnia terapeuta zajęciowy w zespole geriatrycznym. Jednak w naszym kraju terapia zajęciowa jest stosunkowo mało rozpowszechniona, a terapeuta zajęciowy nie jest członkiem zespołu. W pracy scharakteryzowano miejsce terapeuty zajęciowego w zespole geriatrycznym, wskazując na korzyści dla chorego wynikające z tej współpracy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zespół multidyscyplinarny, geriatria, terapia zajęciowa.

#### Summary

The aging of societies requires a change in approach to the problems of older patients. Treatment for these patients requires a holistic approach, made possible by cooperation of several professionals within a multidisciplinary team. The geriatric team consists of at least a doctor, nurse, physiotherapist and social worker. Each team member is responsible for an independent assessment of the patient with the help of individual tools. Goals, both short term and long term, are formulated at team meetings. Geriatric care models existing in developed countries, highlight the role of the occupational therapist in the geriatric team. However, in our country, occupational therapy is little widespread, and the occupational therapist is not a member of the team. In the paper the position of the occupational therapist in geriatric team is characterized, showing the benefits to the patient resulting from this cooperation.

**KEY WORDS:** multidisciplinary team, geriatric medicine, occupational therapy.

---

Starzenie się społeczeństw wymusza zmianę podejścia do problemów starszych pacjentów. Przed tym problemem stopniowo staje coraz więcej krajów. W tym kontekście zwrócić należy uwagę, że (według prognoz) do 2060 roku Polska stanie się najstarszym krajem Europy – subpopulacja osób o ukończonym 65. roku życia (65+) ma do tego czasu w naszym kraju osiągnąć 36%, podczas gdy w całej Europie będzie to nieco ponad 30%. Jeśli dodatkowo porównamy to z obecną sytuacją (w Polsce subpopulacja ta wynosi nieco ponad 13%, a średnio w Europie 17%), to łatwo zauważyć, że szybkość starzenia społeczeństwa polskiego znacznie przekracza tempo tego procesu obserwowanego w innych krajach naszego kontynentu [1].

Szybkie starzenie społeczeństw wymaga dostosowania systemów opieki zdrowotnej i społecznej do zwiększającego się zapotrzebowania. Na szczęście w związku z rozwojem edukacji zdrowotnej i świadomości w zakresie prewencji zdrowotnej porównywalna wiekowo populacja jest w coraz lepszej kondycji zdrowotnej [2]. Tak więc zapotrzebowanie na opiekę nie wzrasta proporcjo-

nalnie do wzrostu populacji osób starszych. Niemniej jednak w systemach zdrowotnych większości krajów świata jest coraz więcej osób starszych i coraz więcej osób niesprawnych.

Sam proces starzenia nie powoduje niesprawności. Niestety jednak zmniejszenie rezerwy czynnościowej, rozpoczynające się pomiędzy 30–40 rokiem życia i postępujące wraz z upływem czasu, utrudnia utrzymanie homeostazy. Zwiększa to ryzyko wystąpienia procesów chorobowych w warunkach stresowych czyli powoduje, że ryzyko wystąpienia patologii, gdy zadziała czynnik potencjalnie chorobotwórczy jest większe w starości niż u osób młodych. Co więcej jest ono tym większe, im starsza jest analizowana osoba, a więc zdecydowanie narasta wraz z upływem czasu. Takie podejście prezentujące współczesny pogląd na starzenie, wyraźnie wskazuje, że proces starzenia, choć sam nie powoduje chorób, toruje im drogę, czyli ułatwia ich występowanie, a co za tym idzie również zwiększa ryzyko niesprawności wynikającej z współistnienia wielu jednostek chorobowych.

Dane GUS pokazują, że w najstarszej grupie wiekowej (70 lat i więcej) częściej niż co dziesiąta osoba nie jest w stanie odkręcić kurka, częściej niż co siódma – nie jest w stanie samodzielnie dbać o higienę, a częściej niż co dwudziesta – położyć się i wstać z łóżka. Niepełnosprawność ma stwierdzoną prawie co trzecia osoba w tej grupie wiekowej. W tej grupie wiekowej długotrwałe problemy zdrowotne dotyczą 81,8% mężczyzn i 85,7% kobiet [3].

W kontekście tego uzmysłowić sobie należy, że optymalizacja opieki nad niepełnosprawnym chorym starszym stanowi wyzwanie dla wszystkich systemów opieki w rozwiniętych krajach świata. Stąd coraz większe zainteresowanie geriatrią, której celem jest optymalizacja sprawności chorych starszych. Optymalizację tę należy rozumieć jako zapobieganie niesamodzielności w przypadku osób samodzielnych, a minimalizację jej stopnia – w przypadku wcześniej niesprawnych [4].

### **Holistyczne podejście do chorego**

W ostatnim czasie coraz częściej podejściu narządowemu w medycynie przeciwstawia się podejście holistyczne. Jednym z dowodów tego jest wzrastające zainteresowanie jakością życia chorych w kontekście efektywności terapii. Najważniejsza jest wtedy sytuacja pacjenta z jego własnej perspektywy. Jakość życia można bowiem odnieść do dystansu pomiędzy oczekiwaniami, a możliwościami ich zaspokojenia, co wyraźnie zwraca uwagę, że im wyższe oczekiwania tym potencjalnie trudniej je zaspokoić, a tym samym osiągnąć wysoką jakość życia. Jakość życia ma wiele determinant, przy czym obecność choroby, mierzona nasileniem objawów, zmian w badaniu przedmiotowym czy w wynikach badań dodatkowych, a także prognozą, jest tylko jednym z branych pod uwagę elementów. Ważny jest też stan funkcjonalny czyli samodzielność, a także status socjo-ekonomiczny [5].

Warto przy tym zdać sobie sprawę, że zainteresowanie holistycznym podejściem do pacjenta nie ma na celu zaprzeczania niewątpliwym osiągnięciom w zakresie istniejących wielu wąskich specjalizacji koncentrujących się na poszczególnych układach czy chorobach. Chodzi jedynie o zwrócenie uwagi, że leczeniu poddaje się całego pacjenta. Jest to niezwykle ważne w geriatrii [6].

### **Multidyscyplinarny zespół geriatryczny**

Holistyczne podejście do choroby można odnieść do definicji zdrowia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zgodnie z którą zdrowie to nie tylko całkowity brak choroby, czy kalectwa, ale także stan pełnego, fizycznego, umysłowego i społecznego dobrostanu (dobrego samopoczucia). Zgodnie z tym ocena stanu zdrowia jest koniecznością analizy wszystkich trzech obszarów i wdrożenia działań terapeutycznych w zakresie tych

wszystkich, w których jest to potrzebne. Niezbędna jest tu więc szeroka analiza problemów do rozwiązania.

Taka analiza jest możliwa tylko poprzez spojrzenie na pacjenta z różnych perspektyw. Poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym wykonywanym przez lekarza, ważny jest stan czynnościowy i potrzeby z zakresu pielęgnacji czy samoobsługi. W ocenie wykorzystuje się też metody fizjoterapeutyczne, psychometryczne oraz te stosowane w naukach społecznych. Wykonanie takiej analizy i rozwiązanie wszystkich istniejących problemów jednoosobowo jest niemożliwe. Konieczne jest współdziałanie w ramach zespołu multidyscyplinarnego [6].

W skład zespołu wchodzić powinien co najmniej lekarz, pielęgniarka, fizjoterapeuta i pracownik socjalny. Konieczna jest współpraca zespołu z psychologiem. W razie potrzeby zespół zostaje poszerzony o dietetyka czy farmaceutę. Istniejące w wysoko rozwiniętych krajach modele opieki geriatrycznej zwracają uwagę na rolę jaką spełnia terapeuta zajęciowy w zespole geriatrycznym.

Każdy z członków zespołu jest odpowiedzialny za niezależną ocenę pacjenta przy pomocy innych narzędzi w ramach swoich kompetencji. Cele zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe ustalane są na spotkaniach zespołu. Dyskusje stanu klinicznego poszczególnych chorych mają też za zadanie porównanie koncepcji prewencyjno-terapeutycznych poszczególnych członków zespołu, po to, aby nie podejmować działań potencjalnie przeciwstawnych. Zespół w zakresie priorytetów terapeutycznych musi uwzględniać opinię pacjenta, a w szczególnych sytuacjach również jego opiekunów.

Wszyscy członkowie zespołu muszą mieć niezbędną wiedzę z zakresu specyfiki chorych starszych, nie tylko cech występujących u nich chorób, ale także m.in. uwarunkowań socjo-ekonomicznych czy ograniczeń w procesie komunikacji. Wiedza ta, podobnie jak znajomość przez wszystkich używanych do oceny chorych starszych narzędzi pozwala na efektywną komunikację członków zespołu. Z drugiej strony odmienne kierunki kształcenia i zakres podejmowanych zadań pozwalają członkom zespołu na realizację kompleksowego programu opieki nad osobą starszą, nakierowanego na przywracanie czy utrzymanie wszystkich funkcji, a więc nie tylko fizycznych, ale psychicznych czy społecznych. Takie szerokie potraktowanie potrzeb pacjenta, pozwala na włączenie nie tylko leczenia farmakologicznego, ale także innych jego form, takich jak: psychoterapia z elementami treningu pamięci, kinezyterapia, fizykoterapia, masaż czy dietoterapia. Formy te są wolne od działań niepożądanych, co z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii ma szczególne znaczenie. Trudno sobie wyobrazić kompleksowe działania podejmowane przez zespół geriatryczny na rzecz pacjenta starszego bez włączenia do niego terapeuty zajęciowego.

### **Co to jest terapia zajęciowa?**

Każdy człowiek podejmuje w codziennym życiu szereg aktywności, działań, po prostu zajęć. Wypełniają one

ludzkie życie i nie stanowią przedmiotu zainteresowań dopóty, dopóki nie przysparzają trudności. Brak możliwości podejmowania różnorodnych zajęć jest stosunkowo często problemem u osób starszych. Wilcock i Townsend stwierdzają, iż często „siedzą (one) samotnie w domach opieki lub innych tego typu zamkniętych miejscach, nie mając nic do roboty” [7]. Przyczyn tego stanu rzeczy należy upatrywać w ogólnym zmniejszeniu sił życiowych i przyjmowaniu biernego trybu życia, ale także w częstszym ujawnianiu się niepełnosprawności w tej grupie wiekowej.

Niepełnosprawność wykazuje duże zróżnicowanie. Obejmuje ona bowiem różne ograniczenia funkcjonalne, które mogą mieć charakter stały lub czasowy, całkowity lub częściowy; mogą też dotyczyć różnych sfer. Ponadto niepełnosprawność może wynikać z ograniczenia czy dysfunkcji jednej lub kilku sfer. Najważniejsze jest jednak, że obniżenie jakości życia spowodowane przez niepełnosprawność ma charakter subiektywny i jest tylko częściowo związane ze stopniem niepełnosprawności. Innymi słowy dwie osoby o tym samym stopniu niepełnosprawności mogą mieć zupełnie inną jakość życia we wszystkich aspektach możliwych ograniczeń, a więc zarówno indywidualnym i społecznym, jak i sytuacyjnym. Jakość życia oceniana jest bowiem z perspektywy pacjenta [8].

Niepełnosprawność, która wywołana jest uszkodzeniem ciała czy przewlekłą chorobą może powodować dysfunkcjonalność organizmu, niepełnosprawność psychiczną i obniżoną sprawność społeczną, co dalej prowadzi do dysbalansu między możliwościami danej osoby a stawianymi jej oczekiwaniami. Tak więc problem niepełnosprawności jest złożony, choroba lub zaburzenie prowadzi do uszkodzenia, uszkodzenie powoduje niepełnosprawność i upośledzenie funkcji, i życia w społeczeństwie [9].

Ogólne zmniejszenie sił życiowych i niepełnosprawność, występujące u starszych osób, prowadzą zwykle do znacznego spadku jakości życia i zmniejszającej się samodzielności oraz stwarzają konieczność zapewnienia wsparcia w codziennych sytuacjach. Dlatego celowe wydaje się podjęcie specyficznej interwencji – odmiennej od działania lekarza, pielęgniarki, fizjoterapeuty czy pracownika socjalnego, a polegającej na przywróceniu osobie starszej zarówno motywacji, jak i zdolności do podejmowania różnorodnych zajęć. Warto też poczynić w tym miejscu uwagę, że często brak jest jakiegokolwiek propozycji zarówno instytucjonalnej formy aktywizacji osób starszych (poza oglądaniem telewizji), jak i inicjatyw środowiskowych, lokalnych w miejscu ich zamieszkania.

Światowa Federacja Terapeutów Zajęciowych (World Federation of Occupational Therapists, WFOT) zaproponowała definiowanie terapii zajęciowej jako profesji „związanej z promowaniem zdrowia i dobrego samopoczucia poprzez aktywność zajęciową. Zasadniczym celem terapii zajęciowej jest umożliwienie ludziom uczestniczenia w codziennych aktywnościach. Terapeuci zajęciowi osiągają ten wynik poprzez danie możliwości

ludziom robienia rzeczy, w ramach których będą powiększać własną zdolność do uczestniczenia lub modyfikowania środowiska w sposób wspierający ich udział w działaniu” [9].

Wykazano skuteczność terapii zajęciowej w usprawnianiu chorych m.in. z depresją [10] i z poudarowymi zaburzeniami funkcji poznawczych [11]. Terapia zajęciowa jest również skuteczną formą zmniejszania ryzyka upadków [12].

Najważniejsze formy terapii zajęciowej to socjoterapia (oddziaływania społeczne jako terapia), ergoterapia (praca i rekreacja jako formy terapii) oraz arteterapia (sztuka jako forma terapii). Formy oddziaływania terapeutycznego w terapii zajęciowej są jednak bardzo urozmaicone. Jednym z wykorzystywanych narzędzi może być fotografia, która ze względu na swoje związki ze sztuką lokuje się w obszarze arteterapii.

Wykorzystanie fotografii w terapii służy przede wszystkim do polepszenia lub zbudowania nowego kanału komunikacji z pacjentem. Fotografia jest tutaj stosowana w charakterze biernym (praca wykorzystująca zdjęcia istniejące) lub czynnym (praca o charakterze kreatywnym) [13].

Ciekawym rodzajem terapii przez fotografię jest wspólnie z terapeutą oglądanie albumu rodzinnego pacjenta, które unaocznia jego historię oraz stosunki z rodziną i gronem znajomych, mogące mieć znaczenie w terapii. Formy czynne terapii mogą składać się z takich aktywności, jak wykonywanie zdjęć w rzeczywistości istniejącej, tworzenie własnych kompozycji fotograficznych czy inscenizacja zadanych przez terapeuta sytuacji, które mogą być skorelowane z problemami pacjenta. Ogólnie rzecz biorąc, dzięki wizualno-motorycznemu charakterowi działań fotograficznych terapeuta jest w stanie osiągnąć cele nieosiągalne innymi metodami.

### ***Miejsce terapeuty zajęciowego w multidyscyplinarnym zespole geriatrycznym***

Jak twierdzą Baggs i Schmitt [14], współpraca w jakimkolwiek zespole obejmuje koordynację indywidualnych działań, kooperację podziału i wykonywania razem pracy oraz współudział w określaniu celów, planowaniu, rozwiązywaniu problemów, podejmowaniu decyzji oraz ponoszeniu odpowiedzialności. Współpraca może zachodzić między dwoma osobami, które reprezentują tę samą lub różne dziedziny lub między małymi grupami ludzi reprezentującymi jedną lub szereg dyscyplin. Pracownicy ochrony zdrowia mają tendencję do silnej identyfikacji z ich własną dyscypliną, jej językiem, wartościami i praktykami oraz odnoszą się najlepiej do członków grupy reprezentującymi ich własną dyscyplinę. Kooperacja może być bardzo trudna w procesie efektywnego negocjowania wewnątrz grupy z powodu różnic w socjalizacji dyscyplinarnej [15]. Komunikacja w poprzek – dyscyplinarna może być utrudniona z wielu powodów. Jednak także sytuacje konfliktowe, ścieranie się reprezentantów różnych profesji często okazuje się

profesjonalnie satysfakcjonujące i korzystne dla doświadczonych pacjentów i ich rodzin. Różnice w zakresie perspektyw postrzegania problemów pacjenta dają bowiem unikalny wkład w kooperację [16].

Geriatra w krajach wysoko rozwiniętych jest jedną z subdyscyplin medycyny i pól w opiece zdrowotnej, w którym współpraca w zespole stała się powszechną praktyką. Od lat 80. badacze zjawisk w ochronie zdrowia poświęcali dużo uwagi szczególnym potrzebom, preferencjom, zdolnościom pacjentów w podeszłym wieku. Ta grupa chorych cierpi na złożone problemy zdrowotne, często sprzężone z innymi, co wymusza konieczność kontaktowania się z dużą liczbą różnych specjalistów i czyni proces opieki, terapii i rehabilitacji ogromnie rozfragmentaryzowanym. Oczekiwany stanem rzeczy jest w tych okolicznościach zapewnienie jak najpełniejszej koordynacji opieki i leczenia [17].

Skład, organizacja, włączanie kolejnych profesjonalistów do multidyscyplinarnego zespołu geriatrycznego oraz jego funkcjonowanie może być znacznie zróżnicowane. Związki między współpracującymi osobami mogą być mniej lub bardziej sformalizowane i ściśle. Składy zespołów mogą być stałe lub doraźnie poszerzane. Niemniej większość publikacji anglojęzycznych podejmujących tę problematykę uwzględnia obecność w zespole terapeuty zajęciowego [18].

Terapia zajęciowa jest stosunkowo mało rozpowszechnioną w naszym kraju profesjonalną sferą oddziaływania na pacjentów. Jaki jest zatem wkład terapeuty zajęciowego w funkcjonowanie multidyscyplinarnego zespołu geriatrycznego? Jaka jest jego rola?

Najogólniej terapeuta zajęciowy koncentruje się na pomocy pacjentom w uzyskiwaniu lub odzyskiwaniu samodzielności, autonomii w codziennym życiu. W literaturze przedmiotu często wymieniane są następujące cele profesjonalnej działalności terapeutów zajęciowych:

- ocena ludzkich zdolności do zajmowania się sobą, do samoopieki, samopielęgnacji, samodzielnego utrzymania higieny, ubierania się) w połączeniu z poradnictwem i tworzeniem sytuacji terapeutycznych sprzyjających rozwojowi nowych dyspozycji lub reedukacji utraconych
- pomoc ludziom w adaptacji do ich własnego środowiska życia lub jego modyfikowaniu do aktualnie uzewnętrznianych cech i potrzeb (np. dokonaniu zmiany wysokości blatów kuchennych w związku z funkcjonowaniem w pozycji siedzącej, pomoc w zaprojektowaniu i doborze różnorodnych udogodnień w łazience) oraz radzeniu sobie w codziennym życiu
- rozwijanie u pacjentów myślenia o przyszłości, stymulowanie do podejmowania rozmaitych decyzji, planowania różnorodnych zajęć oraz ich rzeczywistego realizowania

- wzmaganie liczby interakcji społecznych (zachęcanie do rozwijania grup wtórnych samopomocowych, grup zainteresowań, stowarzyszenia się), zapobieganie izolacji i wycofywaniu się pacjenta [19].

Ważne zadanie terapeuty zajęciowego wiąże się zatem z identyfikowaniem problemów pacjenta w sferze codziennego, życiowego funkcjonowania w wieku podeszłym przy użyciu obserwacji, pomiarów z zastosowaniem testów i skal ocen oraz precyzowanie zaleceń i wskazywanie kierunków ich rozwiązywania. Warto zatem uwzględnić potencjał terapii zajęciowej w organizowaniu multidyscyplinarnego zespołu geriatrycznego oraz jak argumentuje Cott – poznać i zrozumieć jego rolę, zbudować partnerskie relacje interprofesjonalne, a także włączyć go do kooperatywnego podejmowania decyzji niosących postęp w opiece, terapii i rehabilitacji pacjentów w podeszłym wieku. Terapia zajęciowa jest rodzajem rehabilitacji funkcjonalnej, dopełnia działalność rozwijaną w sferze oddziaływań fizjoterapeutycznych. Dlatego wydaje się, że fizjoterapeuta i terapeuta zajęciowy powinni reprezentować w multidyscyplinarnym zespole geriatrycznym bardzo spójne – by nie powiedzieć tożsame – stanowiska. Kooperacja wewnątrzgrupowa z pozostałymi członkami zespołu wymagać będzie z pewnością uruchomienia rozmaitych strategii komunikacyjnych i negocjacyjnych [20].

### Piśmiennictwo

1. Eurostat, 2008, Proportion of population aged 65 and over, Eurostat, 2008, Proportion of population aged 65 and over, <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&init=1&plugin=1&language=en&pcode=tps00028>.
2. The elderly patient. W: Essentials of clinical geriatrics. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB (red), Mc Graw-Hill, 1999, 19-43.
3. GUS – Stan zdrowia ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2004 r. Warszawa 2007, 18-34 (tab II/20; II/21).
4. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL\\_stan\\_zdrowia\\_2004\\_teryt.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004_teryt.pdf)
5. Wieczorowska-Tobis K.: Specyfika medycyny geriatrycznej. *Pol. Med. Rodz.*, 2004 (6)1, 557-560.
6. Rubinstein L.Z., Rubinstein L.V.: Multidimensional geriatric assessment. In: Geriatric medicine and gerontology. Tallis R.C., Fillit H.M. (eds.), Elsevier Science Limited, 2003, 291-301.
7. Derejczyk J., Grodzicki T., Jakrzewska-Sawińska A. i wsp.: Standardy świadczenia usług medycznych w specjalności geriatra. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego Kolegium Lekarzy Specjalistów Geriatrii w Polsce i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Geriatrii. *Geront. Pol.*, 2005, 13 (2), 67-83.
8. Wilcock W., Townsend E.A.: Occupational justice. In: Willard and Spackman's occupational therapy. Crepeau E.B., Cohn E.S., Schell B.A.B. (eds.), 11th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009, 192-199.
9. Stochmiałek J.: Pedagogika rewalidacyjna. Wyd. Żak, Warszawa 1994, 167-170.

10. Reference Points for the Design and Delivery of Degree Programmes in Occupational Therapy. Tuning Project, Bilbao: 2008, 25-27. ([http://www.unideusto.org/tuningeu/images/storiesPublications/OCCUPATIONAL\\_THERAPY\\_FOR\\_WRBSITE.pdf](http://www.unideusto.org/tuningeu/images/storiesPublications/OCCUPATIONAL_THERAPY_FOR_WRBSITE.pdf))
11. Hees H.L., Koeter M.W.J., Vries G., Ooteman W., Schene A.H.: Effectiveness of adjuvant occupational therapy in employees with depression: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 2010, 10, 558.
12. Legg L., Drummond A., Langhorne P.: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006, 4 [Art. No.: CD003585. DOI: 10.1002/14651858.CD003585.pub2].
13. Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J., et al.: Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, 15; (2):CD007146.
14. Wheeler M.: Photo-psycho-praxis. *Eur. J. Psychotherapy Counselling*, 2009, 11(1), 63-76.
15. Baggs, J.G., Schmitt, M.H.: Collaboration between nurses and physicians. *J. Nurs. Scholarship*, 1988, 20, 145-149.
16. Kreps, G.L.: The pervasive role of information in health and health care: implications for health communication policy. W: *Communication yearbook 11J*. Anderson (Ed.), CA: Sage, Newbury Park 1988, 240.
17. Ellingson L.L.: Communication, Collaboration, and Teamwork among Health Care Professionals. *Communication Research Trends*, 2002, 21(3), 8.
18. Beisecker A.E.: Older persons' medical encounters and their outcomes. *Research On Aging*, 1996, 18, 9-31.
19. Ellingson L.L.: Communication, Collaboration, and Teamwork among Health Care Professionals. *Communication Research Trends*, 2002, 21(3), 9.
20. McAllister-Williams H., Mistra A.: Mental Health Professionals. [http://www.netdoctor.co.uk/diseases/depression/mentalhealthprofessionals\\_000358.htm](http://www.netdoctor.co.uk/diseases/depression/mentalhealthprofessionals_000358.htm)
21. Cott C.: Structure and meaning in multidisciplinary teamwork. *Sociology of Health and Illness*, 1998, 20, 848-873.

**Adres do korespondencji:**

Katarzyna Wieczorowska-Tobis  
Zakład Geriatrii i Gerontologii  
ul. Świącickiego 6  
60-781 Poznań  
tel./fax: 618546573  
e-mail: kwt@tobis.pl

## NADWAGA I OTYŁOŚĆ U DZIECI I MŁODZIEŻY

### OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: prof. UM dr hab. n. med. Marek Niedziela

#### Streszczenie

Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości wśród osób dorosłych a także wśród dzieci i młodzieży w różnych społecznościach osiąga obecnie rozmiary ogólnoświatowej epidemii. Otyłość staje się dominującą przyczyną wielu przewlekłych chorób prowadząc do utraty zdrowia a nawet zgonu. Eksperti Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podają, że w 2000 r. już ponad 300 mln dorosłych zaklasyfikowanych zostało jako osoby otyłe, z czego 132 mln w krajach rozwiniętych i 170 mln w innych regionach świata. Można powiedzieć, że obecnie epidemia otyłości objęła swoim zasięgiem nie tylko bogate państwa zachodu, ale także kraje rozwijające się, przekraczając nie tylko granice państw i kontynentów, ale także systemów ekonomicznych i społeczno-politycznych. Autorzy licznych publikacji szczególną uwagę zwracają na narastający problem otyłości wśród młodzieży oraz wśród dzieci młodszych niezależnie od miejsca zamieszkania i szerokości geograficznej.

SŁOWA KLUCZOWE: nadwaga, otyłość, BMI, dzieci.

#### Summary

Prevalence of overweight and obesity among adults and especially among children and youth in different communities now reaches a worldwide epidemic size. Obesity is becoming the dominant cause of many chronic diseases, leading to loss of health and even death. Experts from the World Health Organization (WHO) report that in 2000 over 300 million adults were classified as obese, of which 132 million in developed countries and 170 million in other regions of the world. You could say that the obesity epidemic now spread over not only the rich countries of the West, but also developing countries, exceeding not only the borders and continents, but also economic and socio-political systems. [www.who.int](http://www.who.int): Obesity and overweight: World Health Organization, 2003. The authors of numerous publications pay special attention to the rising problem of obesity among adolescents and among younger children wherever and at which latitude they live.

KEY WORDS: overweight, obesity, BMI, children.

#### Wstęp

W czasach współczesnych otyłość jest jednym z najbardziej powszechnych stanów chorobowych w rozwiniętych społeczeństwach. W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwuje się stały wzrost liczby otyłych osób [1]. W Europie na nadwagę cierpi ponad 50% dorosłych (400 milionów), a 130 milionów jest otyłych. Częstość występowania otyłości w Europie określa się na 10–25% u mężczyzn i 10–30% u kobiet [2, 3]. W badaniu (WOBASZ) koordynowanym przez Instytut Kardiologii w Warszawie, przeprowadzonym w 6 wybranych ośrodkach akademickich, które objęło reprezentatywną grupę Polaków w wieku od 20–74 lat wykazano, że około 40% dorosłej populacji społeczeństwa polskiego posiada właściwą masę ciała. Wynika z tego, że większa część Polaków ma nadwagę lub otyłość. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono otyłość i nadwagę u połowy – 50% polskich kobiet i 61% mężczyzn, w tym otyłość u 22% kobiet i 21% mężczyzn. Inaczej sytuacja wygląda w poszczególnych województwach. Najwyższy odsetek otyłych mężczyzn zarejestrowano w województwie wielkopolskim (28,2%), dolnośląskim (24%) i mazowieckim (23,6%). Najwyższy odsetek otyłości wśród kobiet (24%) odnotowano w woj. opolskim. Województwa, w których odsetek otyłych kobiet jest wyższy niż średnia

krajowa, to: mazowieckie (23,1%), lubelskie (22,8%), zachodniopomorskie (22,2%) oraz małopolskie (21,6%) [4].

W medycznym pojęciu otyłość definiuje się jako ogólnoustrojową przewlekłą chorobę metaboliczną wynikającą z zaburzenia równowagi między poborem i wydatkowaniem energii (zaburzenie homeostazy energetycznej organizmu), o wysokiej zapadalności, która ze względu na swoje rozpowszechnienie stanowi bardzo poważny problem zdrowotny. Otyłość charakteryzuje się patologicznym zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. W miarę nasilania się tego procesu oraz w miarę wpływu czasu pojawiają się patologie i dysfunkcje, dotyczące wszystkich układów organizmu człowieka, ostatecznie odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zgonu [5–7].

#### Antropometryczne metody oceny otyłości u dzieci i młodzieży

Metodami pozwalającymi z dużą dokładnością oszacować wielkość tkanki tłuszczowej są m.in. podwójna absorpcjometria DXA, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i bioimpedancja elektryczna, które pozwalają ocenić w przybliżeniu skład masy ciała z rozróżnieniem zawartości tkanki tłuszczowej, mięśni i wody.



W praktyce klinicznej lekarz korzysta ze znacznie prostszych metod antropometrycznych oznaczając wskaźnik talia-biodro WHR (*waist/hip ratio*), czy mierząc obwód talii WC (*waist circumference*). Najczęściej stosowanym wskaźnikiem opartym na interpretacji proporcji masy i wysokości ciała określającym nadwagę i otyłość jest BMI (*body mass index*) [8].

$$\text{wskaźnik BMI} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{[\text{wysokość ciała (m)}]^2}$$

Wartości BMI wyraża się w  $\text{kg/m}^2$ . Norma wg WHO wynosi 19–25  $\text{kg/m}^2$ . Oznaczanie BMI rekomendują na świecie WHO i IOTF, a w Polsce Narodowy Program Zapobiegania Nadwadze i Otyłości oraz Przewlekłym Chorobom Niezakaźnym poprzez Poprawę Żywienia i Aktywności Fizycznej POL-HEALTH, który realizuje Instytut Żywności i Żywienia.

Silna korelacja wskaźnika BMI z ilością tkanki tłuszczowej w ustroju, natomiast w mniejszym stopniu z wysokością ciała – w porównaniu z innymi wskaźnikami, uznana została przez Światową Organizację Zdrowia za podstawowy element oceny stanu odżywienia białkowo-energetycznego organizmu. Wskaźnik BMI pozwala określić ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. Na jego podstawie można ocenić stopień odżywienia danej osoby: czy jest niedożywiona (gdy tkanki tłuszczowej jest za mało), ma nadwagę lub otyłość (gdy jest jej w nadmiarze).

W celu ujednoczenia sposobów oceny nadwagi i otyłości u osób dorosłych, Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła jednolite, wspólne kryteria powszechnie stosowane już dzisiaj na całym świecie [9]. Interpretację wartości BMI przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Interpretacja wskaźnika BMI wg WHO  
Table 1. Interpretation of BMI according to WHO

Zakres BMI	Ryzyko rozwoju chorób, stanu niedożywienia i przedwczesnych zgonów
< 16	III stopień szczupłości (poważne niedożywienie)
16,00–16,99	II stopień szczupłości (zwiększone niedożywienie)
17,00–18,49	I stopień szczupłości (umiarkowane niedożywienie)
<b>18,50–24,99</b>	<b>Wartości prawidłowe, najmniejsze ryzyko</b>
25,00–29,9	Nadwaga (stan przedotyłościowy)
30,00–34,99	I stopień otyłości (umiarkowane ryzyko)
35,00–39,99	II stopień otyłości (zwiększone ryzyko)
≥ 40,0	III stopień otyłości (poważne ryzyko)

W okresie wzrastania u dzieci i młodzieży do 18. roku życia w celu oceny stanu odżywienia stosuje się tablice

i siatki centylowe odpowiednie dla wieku i płci badanych, uwzględniające normy dla określonej populacji, regionu czy obszaru geograficznego. Dla populacji Ameryki Północnej obowiązują normy opublikowane w 2000 r., przez *National Center for Health Statistics* [10]. Badacze europejscy są zdania, że BMI w przedziale 85–95 percentyla upoważnia do rozpoznania nadwagi, a powyżej 95 percentyla – otyłości [11]. Podział nadwagi i otyłości wg rozkładu centylowego BMI przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Klasyfikacja nadwagi i otyłości dzieci i młodzieży na podstawie rozkładu centylowego BMI  
Table 2. Classification of overweight and obesity in children and adolescents based on BMI percentile distribution

Podział	Przedział centylowy BMI
Niedobór masy ciała	< 5 centyl
Nadwaga	85–95 centyl
Otyłość	≥ 95 centyl

W Polsce najczęściej stosowane są siatki centylowe opracowane w Instytucie Matki i Dziecka przez Palczewską i Niedźwiedzką wg których nadwagę stwierdza się przy BMI w zakresie 90–97 centyla, a otyłość przy BMI powyżej 97 centyla, w odniesieniu do wieku i płci [12].

Ocenę BMI odnosi się również do wartości średniej BMI i wielokrotności odchylenia standardowego właściwego dla danej populacji SDS (*Standard Deviation Score*). Wartością definiującą otyłość jest wartość wskaźnika BMI powyżej dwóch odchyliń standardowych dla wieku i płci dzieci i młodzieży do 18. roku życia [13].

W badaniach klinicznych i epidemiologicznych zastosowanie również znajduje wskaźnik Cole'a (CI), umożliwiający procentową ocenę nadwagi w stosunku do BMI standardowego równego 50 centylowi. Określany również jako RBMI (*Relative Body Mass Index*). Obliczany według wzoru:

$$\text{RBMI} = \frac{\text{BMI pacjenta}}{\text{BMI dla 50c standard}} \times 100$$

Wartości wskaźnika Cole'a wyrażone w procentach służą do określania stanu odżywienia dzieci i młodzieży [14]. Zakresy przedziałów (CI) przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.** Klasyfikacja nadwagi i otyłości dzieci i młodzieży wg wskaźnika Cole'a (CI)  
Table 3. Classification of overweight and obesity in children and adolescents according to Cole's index (CI)

CI	Przedział	Stan odżywienia
	< 75%	wyniszczenie
	75–89%	niedożywienie
	90–109%	norma
	110–119%	nadwaga
	≥ 120%	otyłość

### **Epidemiologia otyłości na świecie i w Polsce**

W krajach rozwiniętych i rozwijających się gwałtownie wzrasta występowanie otyłości, osiągając już skalę epidemii. Krajem o szczególnie wysokim odsetku ludzi otyłych są Stany Zjednoczone Ameryki, gdzie w latach 2005–2006 wg NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) u 32,7% dorosłych Amerykanów stwierdzono nadwagę (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>), u 34,3% rozpoznano otyłość (BMI 31–40 kg/m<sup>2</sup>) i u 5,9% otyłość olbrzymią (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), zatem 72,9% dorosłych obywateli USA miało zbyt wysoką masę ciała [15]. W Stanach Zjednoczonych od lat 80-tych XX wieku częstość występowania otyłości podwoiła się wśród dorosłych i potroiła wśród dzieci [16, 17]. Potwierdzają to także obserwacje z ostatnich lat. Według NHANES w latach 2007–2008 częstość występowania otyłości w populacji amerykańskich dzieci i młodzieży w wieku od 2–19 lat wynosiła 16,9%. W okresie pomiędzy 1976–1980 a 1999–2000 zaobserwowano wyraźny wzrost częstości występowania otyłości. W latach 1976–1980 wśród amerykańskich dzieci młodszych w wieku od 2–5 lat częstość występowania otyłości wzrosła z 5,0% do 10,4%, a w latach 2007–2008 wyraźny wzrost występowania otyłości z 6,5% do 19,5% zaobserwowano wśród dzieci w wieku 6–11 lat. W tym samym okresie czasu wśród amerykańskich nastolatków w wieku 12–19 lat ilość otyłych wzrosła z 5,0% do 18,1% [18].

W innych częściach świata problem otyłości dotyczy jeszcze większego odsetka społeczeństwa, np. aż 2–3-krotnie częściej rozpoznaje się nadwagę i/lub otyłość wśród dzieci i młodzieży pochodzących ze Zjednoczonych Emiratów Arabskich w porównaniu z innymi danymi statystycznymi u całej populacji [19]. W badaniu kanadyjskim porównując dane z 1981 r. i 1996 r. stwierdzono, że częstość występowania nadwagi i otyłości zwiększyła się odpowiednio z 11% do 33% u chłopców i z 13% do 27% u dziewcząt w przedziale wiekowym 7–13 lat, natomiast samej otyłości z 2% do 10% u chłopców i z 2% do 9% u dziewcząt [20]. W Europejskim badaniu *The Cuenca Study*, w którym wzięło udział 307 dzieci w wieku 9–12 lat, nadwagę miało 26,6% dzieci, w tym kryterium otyłości spełniało 3,9% badanych dzieci [21]. Według raportu opracowanego przez międzynarodowy zespół ekspertów (*Obesity Consensus Working Group*) w Finlandii otyłość obecnie rozpoznaje się u 4,9% 15-letnich chłopców i u 5,1% dziewcząt w tym wieku. Autorzy raportu dokonali ponadto zestawienia częstości nadwagi i otyłości w innych krajach Europy. Okazało się, że w krajach Europy Zachodniej odsetek otyłych chłopców i dziewcząt w wieku 15 lat wynosi odpowiednio: 5,1% i 4,4% w Austrii, 5,2% i 5,8% w Belgii, 3,2% i 6,5% w Danii, 2,7% i 4% we Francji, 5,4% i 5,1% w Niemczech. W krajach Europy Południowej odsetki te są wyższe, na przykład w Grecji wynoszą 10,8% i 5,5%, a w Portugalii – 5,2% i 6,7%. Częstość nadwagi w popu-

lacji 15-latków w wymienionych krajach jest zdecydowanie wyższa niż występowania otyłości. Największa nadwaga u dzieci występuje w Grecji, u 8,9% chłopców i u 16,4% dziewcząt [22].

Na tle świata problem nadwagi i otyłości w Polsce narasta systematycznie, plasujemy się w czołówce państw dotkniętych epidemią otyłości. W ciągu ostatnich kilkunastu lat, podobnie jak i na świecie, tak i w Polsce, dokonała się zmiana sposobu żywienia oraz trybu życia nastolatków. Duża różnorodność, zwiększona dostępność potraw wysokokalorycznych, zmiana nawyków żywieniowych, spożywanie wysoko przetworzonych gotowych dań, brak dyscypliny żywieniowej oraz brak ruchu przyczyniają się do powiększania liczby dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością w Polsce [23]. W badaniach populacyjnych nadwagi i otyłości u dzieci w wieku 6–17 lat przeprowadzonych w Polsce w roku szkolnym 1994–1995, nadwagę stwierdzono u 8,7% dzieci i młodzieży, a otyłość u 3,4%. Nadmiar masy ciała występował znacznie częściej u dziewcząt niż u chłopców oraz u dzieci mieszkających w mieście niż na wsi. Pod tym względem przeważały województwa zachodniej i centralnej Polski [24]. W późniejszych doniesieniach inni autorzy w ramach przeprowadzonych badań antropometrycznych według najnowszych kryteriów zalecanych przez Instytut Matki i Dziecka oraz wytycznych IOTF, ocenili częstość występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym na terenie Podkarpacia. W badaniu na podstawie siatek centylowych dla 90 i 97 centyla nadwagę wykazano u 8% chłopców i 10,5% dziewczynek, a otyłość u około 7% chłopców i 11% dziewczynek [25]. Najnowsze badania przekrojowe w Polsce wykonane przez A. Krzyżaniak w roku szkolnym 2008/2009 wykazały niepokojące zjawisko zwiększania się masy ciała uczniów. We wszystkich kategoriach wieku i płci zaobserwowano aktualnie wyższą masę ciała w porównaniu do badań wykonanych 10 lat temu. W badanej populacji częstość występowania nadwagi i otyłości wynosiła 10,5% u chłopców i 10,4% u dziewcząt. Odsetek ten jest zbliżony do danych ogólnopolskich zawartych w pracy Oblacińskiej z 2007 r. W badaniu Krzyżaniak, wg kryteriów Cole'a, dotyczących oceny występowania nadwagi i otyłości w oparciu o wskaźnik proporcji wagowo-wzrostowej BMI, odsetek uczniów z nadwagą wzrastał do 21 u chłopców i 15 u dziewcząt. Otyłość według tych kryteriów rozpoznano u 5,1% chłopców i 3,7% dziewcząt [26].

Porównania między cytowanymi badaniami są bardzo trudne, gdyż różna jest liczebność badanych populacji dzieci i młodzieży a cytowane dane epidemiologiczne odnoszą się do różnych grup dzieci w różnych przedziałach wiekowych i w różnych latach. Mimo to jednak wyraźnie zarysowuje się tendencja do zwiększania się odsetka dzieci z nadmierną masą ciała w krajach wysoko rozwiniętych i szybko rozwijających się, w tym w Polsce. Dotyczy to głównie dzieci w okresie pokwitania oraz w młodszych grupach wiekowych. Otyłość i nadwagę stwierdza się przede wszystkim u dzieci mieszkających w dużych skupiskach miejskich.

### Czynniki sprzyjające rozwojowi otyłości

W najprostszym rozumieniu otyłość jest spowodowana przez przewlekły brak równowagi (dodatni bilans) między energią dostarczaną z pożywieniem, a energią wydatkowaną. Otyłość prosta u dzieci i młodzieży jest jednym z zaburzeń w stanie zdrowia, w których kluczową rolę odgrywa współistnienie czynników genetycznych, środowiskowych i behawioralnych wpływających na utrzymanie równowagi energetycznej organizmu. Obecnie uważa się, że czynniki genetyczne odpowiedzialne są w 30–40%, za powstanie otyłości a pozostałe inne czynniki w 60–70% [5, 27]. Dotychczas znanych jest ponad 400 genów związanych z rodzinnym występowaniem otyłości. Dobrze poznano gen leptyny regulujący jej wytwarzanie i wydzielanie. Leptyna jest białkiem wytwarzanym przez komórki tłuszczowe, które w podwzgórzcu odpowiadają za kontrolę układu łaknienia. Zwiększenie masy tłuszczowej powoduje wzrost stężenia leptyny w osoczu, prowadząc do zmniejszenia apetytu i pojawienia się uczucia sytości. System ten warunkuje osobniczy poziom wrażliwości na powstawanie dodatniego bilansu energetycznego, przez skłonność do nadmiernej magazynowania tkanki tłuszczowej i obniżonego tempa przemiany materii [28–30].

Tkanka tłuszczowa, uznana jako ważny element układu dokrewnego, jest źródłem wielu hormonów, takich jak: leptyna, adiponektyna i rezystyna. Adipocyty wykazują ekspresję wielu receptorów będących miejscem docelowym działania różnych hormonów, między innymi insuliny, które umożliwiają interakcję tkanki tłuszczowej z układem dokrewnym i nerwowym. Tkanka tłuszczowa poprzez wydzielane adipocytokiny może modyfikować insulinowrażliwość samych adipocytów (działanie auto- i parakryne), a także innych tkanek (działanie endokryne) [31]. Adipocyty są też źródłem innych, biologicznie aktywnych substancji, m.in. cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  i IL-6, które są charakterystyczne dla przewlekłego stanu zapalnego oraz odgrywają istotną rolę w procesach metabolicznych [32]. Szczególnie niebezpieczna dla zdrowia jest otyłość typu brzusznej. Patognomicznym zaburzeniem występującym w otyłości brzusznej jest insulinooporność, która wpływa na aktywację miażdżycorodnych procesów prozapalnych i prozakrzepowych oraz rozwój cukrzycy typu 2. Kompensacyjna hiperinsulinemia może indukować wzrost ciśnienia tętniczego, prowadząc ostatecznie do nadciśnienia [33]. Na podstawie glikemii i insuliny na czczo wylicza się pośredni wskaźnik insulinooporności: HOMA-IR wg wzoru:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glukoza na czczo (mmol/l)} \times \text{insulina na czczo (\mu\text{IU/ml})}{22,5}$$

Insulinooporność rozpoznaje się wtedy, gdy wartość HOMA-IR przekroczy > 2,5.

Z czynników środowiskowych i behawioralnych najważniejsze wydają się być: nieprawidłowe odżywianie, niska aktywność fizyczna, siedzący tryb życia czy niedobór snu. Ustalono między innymi, że skrócenie czasu

snu wpływa na zwiększenie stężenia ghreliny i obniżenie stężenia leptyny, prowadząc w ten sposób do zwiększenia łaknienia i w konsekwencji przyrostu masy ciała [34].

### Następstwa otyłości

**Tabela 4.** Następstwa otyłości, powikłania zdrowotne otyłości  
Table 4. The consequences of obesity, health complications of obesity

Rodzaj powikłań	Objawy
Neurologiczne	Guz rzekomy mózgu
Endokrynologiczne	Insulinooporność Cukrzyca typu 2 Przedwczesne dojrzewanie Zespół policystycznych jajników Hipogonadyzm
Sercowo-naczyniowe	Zaburzenia lipidowe Nadciśnienie tętnicze Koagulopatia Przewlekłe zapalenie Dysfunkcja śródbłonna
Płucne	Zespół nocnego bezdechu Astma Nietolerancja ćwiczeń fizycznych
Żołądkowo-jelitowe	Choroba refluksowa przełyku Choroba stłuszczeniowa wątroby Kamica żółciowa Zaparcia stolca
Nerkowe	Stwardnienie kłębuszków nerkowych (glomerulosclerosis)
Mięśniowo-szkieletowe	Bóle pleców Złuszczenie nasady głowy kości udowej Złamanie przedramienia Płaskostopie
Psychosocjalne	Zła samoocena Lęk Depresja Zaburzenia jedzenia Izolacja socjalna Gorsze wyniki w nauce

Badania wskazują, że 70–80% młodzieży z otyłością stwierdzoną w okresie dojrzewania stanie się otyłymi dorosłymi, z dużym ryzykiem wystąpienia wielu powikłań: choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, czy zespołu metabolicznego manifestującego się hiperinsulinemią, hiperglikemią, hiperlipidemią

i dyslipidemią, a także niektórych postaci nowotworów: raka piersi, jelita grubego, prostaty, nerki, pęcherzyka żółciowego [35, 36]. Udowodniono również, że przyrost masy ciała ciężarnych GWG wiąże się z występowaniem otyłości wśród dzieci, powodując wzrost BMI potomstwa w każdym wieku [37]. Autorzy publikacji poświęconych problematyce osób młodych z nadwagą lub otyłością wskazują na wzrost śmiertelności ogólnej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie [38–40]. Niekorzystnym zjawiskiem jest fakt, że otyłość zwiększa zapadalność na cukrzycę typu 2 i dyslipidemię. Według kryteriów Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej IDF obie te patologie, wraz z otyłością i nadciśnieniem tętniczym, stanowią składowe zespołu metabolicznego, który nie leczony, znacznie zwiększa umieralność [41–43].

W omówieniu konsekwencji otyłości nie można pominąć następstw psychicznych, do których należą depresja, brak akceptacji swojego wyglądu i niższa ocena społeczna, przy czym paradoksalnie poprzez uruchomienie psychologicznych mechanizmów wynagradzania jedzeniem u wielu otyłych ludzi dochodzi do wzmocnienia łaknienia i postępu otyłości. Ważniejsze powikłania otyłości oraz możliwe skutki zdrowotne wymienione są w tabeli 4 [44].

## Podsumowanie

Nadwaga i otyłość stanowią coraz większy problem w populacji wieku rozwojowego. Polska dołączyła do grupy państw, w których narastający problem otyłości wśród dzieci wymaga natychmiastowego działania. W światowym piśmiennictwie udowodniono, że otyłość w okresie dzieciństwa prowadzi do otyłości w wieku dorosłym i niesie za sobą ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Opiekunowie i rodzice nie są świadomi problemu jakim jest nadwaga i otyłość u dzieci. Konieczne jest wprowadzenie skutecznych programów edukacyjnych oraz profilaktyka od najmłodszych lat. W Polsce zagadnienie to realizuje Narodowy Program Zapobiegania Nadwadze i Otyłości oraz Przewlekłym Chorobom Niezakaźnym poprzez Poprawę Żywienia i Aktywności Fizycznej POL-HEALTH, w oparciu o Instytut Żywności i Żywienia.

## Piśmiennictwo

- James W.P.: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J. Intern. Med.*, 2008, 263(4), 336-352.
- WHO: The challenge of obesity In the WHO European region Fact sheet Euro/13/052005.
- Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva 3-5 June 1997 WHO/NUT/NCD. Geneva 1998, 276.
- Biela U., Pajak A., Kaczmarczyk-Chalas K., et al.: [Incidence of overweight and obesity in women and men between the ages of 20-74. Results of the WOBASZ program]. *Kardiolog. Pol.*, 2005, 63(6 Suppl 4), 632-635.
- Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Zaburzenia endokrynne tkanki tłuszczowej w patogeniezie otyłości. Otyłość. Zespół metaboliczny. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007, 138-147.
- Cichy W.: Podstawy endokrynologii wieku rozwojowego. Korman E. (red.), PZWL, Warszawa 1999, 357-388.
- Oblacińska A., Jodkowska M.: Otyłość u polskich nastolatków, *Epidemiologia, styl życia, samopoczucie*. Instytut Matki i Dziecka. Zakład Medycyny Szkolnej, Warszawa 2007.
- Pupek-Musialik D., Kujawska-Luczak M., Bogdański P.: Otyłość i nadwaga - epidemia XXI wieku. *Przew. Lek.*, 2008, 1, 117-123.
- WHO Raport [www.WHO.com](http://www.WHO.com)
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Body Mass Index for Age, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 2000.
- Flodmark C.E., Lissau I., Moreno L.A., et al.: New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28(10), 1189-1196.
- Palczewska I., Niedzwiedzka Z.: [Somatic development indices in children and youth of Warsaw]. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2001, 5(2 Suppl 1), 18-118.
- Krzyżaniak A., Krawczyński M., Walkowiak J.: Wskaźniki proporcji wagowo-wzrostowych w populacji dzieci i młodzieży miasta Poznania. *Pediatr. Prakt.*, 2000, 8, 355-364.
- Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al.: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000, 320(7244), 1240-1243.
- NCHS Health E-Stat, Prevalence of overweight, obesity and extreme obesity among adults: United States, trends 1960-62 through 2005-2006 [http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/overweight/overweight\\_adult.html](http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/overweight/overweight_adult.html)
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J. et al.: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998, 22(1), 39-47.
- Lamberg L: Rx for obesity: eat less, exercise more, and--maybe--get more sleep. *JAMA*, 2006, 295(20), 2341-2344.
- Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., et al.: Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*, 303(3), 242-249.
- Al-Haddad F.H., Little B.B., Abdul Ghafoor A.G: Childhood obesity in United Arab Emirates schoolchildren: a national study. *Ann. Hum. Biol.*, 2005, 32(1), 72-79.
- Tremblay M.S., Katzmarzyk P.T., Willms J.D.: Temporal trends in overweight and obesity in Canada, 1981-1996. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26(4), 538-543.
- Martinez Vizcaino F., Salcedo Aguilar F., Rodriguez Artalejo F., et al.: [Obesity prevalence and tracking of body mass index after a 6 years follow up study in children and adolescents: the Cuenca Study, Spain]. *Med. Clin. (Barc.)*, 2002, 119(9), 327-330.
- Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., et al.: Childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90(3), 1871-1887.
- Mazur A., Małecka-Tendera E: Overweight and obesity in Polish schoolchildren established by the national and IOTF criteria. In: Childhood Obesity - From Basic Sciences to Public Health. Giuseppe de Nicola., 2004, 101-108.
- Oblacińska A., Wrocławska M., Woynarowska B: Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji w wieku szkolnym w Polsce oraz opieka zdrowotna nad uczniami z tym zaburzeniem. *Ped. Pol.*, 1997, 72, 241-245.

25. Mazur A., Małecka-Tendera E., Lewin-Kowalik J.: Nadwaga i otyłość u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego. *Ped. Pol.*, 2001, 76, 743-748.
26. Krzyżaniak A.: Zdrowie poznańskich uczniów. Krzyżaniak A. (red.), Wydawnictwo Miejskie, 2009
27. Silventoinen K., Rokholm B., Kaprio J. et al.: The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2010, 34(1), 29-40.
28. Sorensen T.I., Echwald S.M.: Obesity genes. *BMJ*, 2001, 322(7287), 630-631.
29. Szostak W., Cybulska B.: Zespół metaboliczny. Nowy cel w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. *Lek. Rodz.*, 2004, 9, 7/8, 792, 794-797, 799-800, 803.
30. Tounian P.: Otyłość u dzieci. Tounian P., Kokot F., (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2008, 31-33, 48-64.
31. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89(6), 2548-2556.
32. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E.: The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006, 64(4), 355-365.
33. Otto Buczkowska E.: [Insulin resistance and hyperinsulinemia--risk factors of the metabolic syndrome in the pubertal population]. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2005, 11(2), 109-114.
34. Spiegel K., Tasali E., Penev P., et al.: Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141(11), 846-850.
35. Dietz W.H.: Overweight in childhood and adolescence. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(9), 855-857.
36. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. et al.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(17), 1625-1638.
37. Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F., Gamborg M., et al.: Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2010, 34(1), 67-74.
38. DiPietro L., Mossberg H.O., Stunkard A.J.: A 40-year history of overweight children in Stockholm: life-time overweight, morbidity, and mortality. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1994, 18(9), 585-590.
39. Nieto F.J., Szklo M., Comstock G.W.: Childhood weight and growth rate as predictors of adult mortality. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136(2), 201-213.
40. Lloyd L.J., Langley-Evans S.C., McMullen S.: Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2010, 34(1), 18-28.
41. Janeczko D.: Zespół metaboliczny - epidemia XXI wieku. *Przew. Lek.*, 2005, 3, 14-27.
42. August G.P., Caprio S., Fennoy I. et al.: Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(12), 4576-4599.
43. Rosenzweig J.L., Ferrannini E., Grundy S.M. et al.: Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(10), 3671-3689.
44. Ten S., Maclaren N.: Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89(6), 2526-2539.

**Adres do korespondencji:**

Prof. UM dr hab. n. med. Marek Niedziela  
Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Tel.: 61-8491481, kom. 606640392  
e-mail: mniedzie@ump.edu.pl

HANNA MIKOŚ, MARCIN MIKOŚ, MICHAŁ MIKOŚ, MONIKA OBARA-MOSZYŃSKA, MAREK NIEDZIELA

## ROLA SZLAKU OPG/RANKL/RANK W OTYŁOŚCI U DZIECI I MŁODZIEŻY

### THE ROLE OF THE OPG/RANKL/RANK SYSTEM IN OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: prof. UM dr hab. n. med. Marek Niedziela

#### Streszczenie

Osteoprotegeryna (OPG), ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik kappa B (RANKL) i receptor aktywujący jądrowy czynnik kappa B (RANK), stanowią system cytokin, który jest jednym z ważniejszych elementów regulacji metabolizmu kostnego. OPG jest białkiem produkowanym przez komórki wielu tkanek, należącym do nadrodziny receptorów czynnika martwicy guza o masie cząsteczkowej 55 kDa. OPG ma zdolność wiązania RANKL, gdyż stanowi jego rozpuszczalny receptor, co uniemożliwia wiązanie się RANKL z jego receptorem RANK, obecnym na powierzchni komórek. W efekcie zostaje zahamowany proces różnicowania i dojrzewania osteoklastów, spowalniając proces resorpcji kości. Poza udziałem w metabolizmie tkanki kostnej, OPG odgrywa nie w pełni wyjaśnioną rolę w patomechanizmie chorób układu krążenia i otyłości. Etiopatogeneza tych chorób nie jest dokładnie poznana, jakkolwiek badania na modelach zwierzęcych potwierdziły rolę OPG jako ważnej cytokiny hamującej proces osteoklastogenezy oraz kalcyfikacji naczyń wieńcowych.

SŁOWA KLUCZOWE: otyłość, BMI, dzieci, osteoprotegeryna, RANKL.

#### Summary

Cytokine system consisting of osteoprotegerin (OPG), RANKL and its receptor RANK, has been shown to be important regulator of osteoclastogenesis. OPG is a soluble glycoprotein with a molecular weight of 55 kDa, produced by cells of many tissues and belongs to the tumor necrosis factor receptor superfamily. OPG acts as a decoy receptor of RANKL, binding RANKL and thereby blocking the interactions between its receptor – RANK and, thus, inhibiting osteoclast formation and bone resorption. Recent studies have shown that besides its role in bone metabolism, OPG acts as marker of cardiovascular disease, and plays not entirely clear role in obesity. Etiopathogenesis of these diseases is still not fully understood, however animal models have confirmed that OPG is an important inhibitor of osteoclastogenesis and arterial calcification.

KEY WORDS: obesity, BMI, children, osteoprotegerin, RANKL.

#### Wstęp

Otyłość oraz jej konsekwencje w postaci cukrzycy, zespołu metabolicznego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego są jedną z plag XXI wieku. U podstaw patogenetycznych tego procesu leży przewlekły stan zapalny, którego mechanizm nie został do końca poznany. Oddziaływanie tkanki tłuszczowej oraz produkowanych przez nią cytokin na układ kostny oraz wzajemne korelacje obu układów jest przedmiotem badań prowadzonych w ostatnich latach przez wiele ośrodków naukowych. Bardzo mało danych dotyczy związku cytokin biorących udział w metabolizmie kostnym u dzieci z otyłością w powiązaniu z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zależności te badano głównie u osób dorosłych. Procesy zapalne leżące u podłoża zmian miażdżycowych w ścianie tętnic oraz zwapnienie w obrębie błony środkowej mogą zmieniać poziom OPG w surowicy. Prawdopodobnie cytokiny prozapalne biorące udział w inicjowaniu miażdżycy tętnic powodują uszkodzenie komórek śródbłonna i jednocześnie zwiększają ekspresję OPG w komórkach ścian naczyń. W wielu badaniach stwierdzono, że

poziom OPG wzrasta w różnych stadiach zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Obserwuje się, że zaawansowanym zmianom miażdżycowym występującym w ścianie tętnic wieńcowych towarzyszy wyższe stężenie OPG w surowicy [1–2]. Pomiar stężenia OPG w surowicy mógłby być użytecznym markerem stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [3].

W badaniach prowadzonych nad rolą osteoprotegeryny najczęściej analizowano korelację OPG z wiekiem, związek OPG z płcią, poziomem hormonów (estradiolu i testosteronu) oraz z gęstością mineralną kości (BMD) [4–6].

#### Budowa i rola cząsteczki osteoprotegeryny

Osteoprotegeryna została odkryta w 1997 roku przez Simonet i wsp., którzy prowadząc prace nad cDNA jelita szczurów zidentyfikowali białko o nieznanym wówczas funkcji, wykazujące podobieństwo do rodziny receptorów dla czynnika martwicy guza – TNFR [7]. Gen kodujący ludzką osteoprotegerynę jest zlokalizowany na chromosomie 8 (8q24), składa się z 5 egzonów a jego

wielkość wynosi 29 kb [8]. Obecność mRNA dla OPG wykryto w komórkach podścieliska szpiku kostnego, komórkach dendrytycznych, komórkach śródbłonka, komórkach limfoidalnych, fibroblastach, monocytach, limfocytach B i T oraz megakariocytach. OPG jest wytwarzana w wielu tkankach i narządach, takich jak: kości, szpik kostny, mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, serce, płuca, nerki, żołądek, jelito, łożysko, wątroba, tarczyca, skóra, śledziona, prostata, rdzeń kręgowy i mózg [7, 9–11].

Cząsteczka osteoprotegeryny zbudowana jest z 401 reszt aminokwasowych, z białkiem początkowym, zawierającym 21 reszt. W cząsteczce OPG można wyróżnić trzy strukturalne obszary swoiście determinujące jej aktywność [7–8, 11–13]. Całość składa się z 7 domen strukturalnych. Od N-końca występują 4 bogate w cysteinę domeny podobne do pozakomórkowych domen u innych członków rodziny receptorów TNF. Są one odpowiedzialne za aktywność OPG jako inhibitora osteoklastogenezy, poprzez wiązanie z RANKL oraz za dimeryzację OPG, poprzez cysteinę w pozycji 400 (Cys400). Obie postaci OPG, dimer i monomer, są równoważne pod względem hamowania aktywności osteoklastów. C-końcowa część cząsteczki OPG, obejmująca domeny 5 i 6, zawiera 2 homologiczne „obszary śmierci” DDH, uczestniczące w transdukcji sygnału apoptozy. Podobne sekwencje znaleziono również u cytoplazmatycznych mediatorów apoptozy, tj. TNFR 1, CD95/Fas, czy zależnego od TNF receptora dla liganda indukującego apoptozę TRAIL. Obszary 5 i 6 zdolne są przewodzić sygnał dla apoptozy, który przedstawia się jako połączenie białka OPG/Fas. Część przezbłonowa Fas łączy się z cząsteczką OPG pomiędzy domeną 4 i 5. Domena 7 jest regionem wiążącym heparynę, miejscem występującym często w strukturze białkowych czynników wzrostu lub molekuł sygnalnych. W domenie tej zlokalizowana jest cząsteczka cysteiny niezbędna do tworzenia połączeń dwusiarczkowych i dimeryzacji. Osteoprotegeryna występuje w 3 izoformach: jako monomer i homodimer oraz w kompleksie ze swoim ligandem RANKL. Dimeryzacja odbywa się wewnątrzkomórkowo i możliwa jest dzięki wytwarzaniu mostków dwusiarczkowych między dwoma cząsteczkami w pozycji Cys 400. Dimer jest formą dominującą *in vivo* i wykazuje największą aktywność biologiczną oraz powinowactwo do RANKL [14–17].

Początkowo OPG została zakwalifikowana jako białko należące do rodziny receptorów TNF(TNFR). Jednak później okazało się, że OPG wpływa na metabolizm osteoklastów poprzez hamowanie ich proliferacji i końcowego etapu różnicowania [13]. Poza tym OPG indukuje apoptozę dojrzałych osteoklastów. Dodatkowo, OPG antagonizuje proresorpcyjny wpływ 1,25-(OH)-D3 i PTH. Ponadto osteoprotegerynę uważa się za molekułę odpowiedzialną za powiązania metabolizmu kostnego z procesami kalcyfikacji układu sercowo-naczyniowego [18–22].

Jak wspomniano OPG jest wytwarzana niemal przez wszystkie ludzkie tkanki i narządy. Synteza OPG jest regulowana przez wiele czynników. Jej stężenie zwiększa się między innymi pod wpływem: witaminy D3, estradiolu, transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β), czynnika

martwicy guza alfa (TNF-α), interleukiny-1 (IL-1), białka morfogenetycznego kości-2 (BMP-2). Przeciwny efekt wywołują natomiast: parathormon (PTH), peptyd PTH-podobny (PTHrP), glikokortykosteroidy (GKS), prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE 2) i inne [23–24]. Wykaz czynników wpływających na poziom OPG i RANKL zamieszczono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Czynniki wpływające na poziom OPG i RANKL w surowicy  
Table 1. Factors affecting the levels of OPG and RANKL in serum

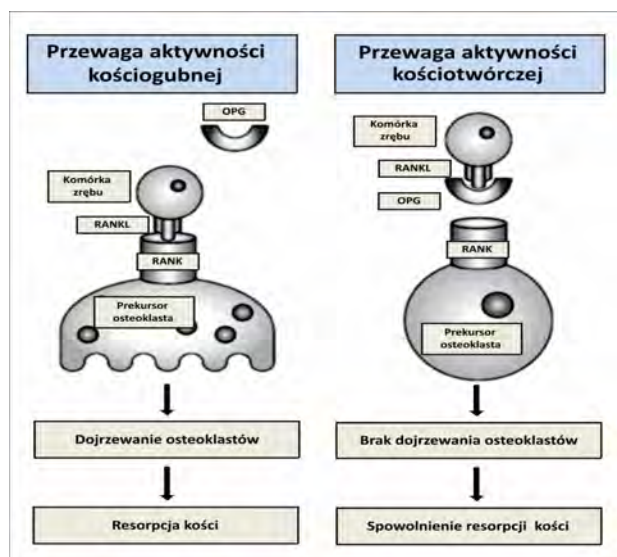
Czynniki wpływające na poziom OPG i RANKL	OPG	RANKL
PTH	↓	↑
17β-estradiol	↑	↓
1,25 (OH) witamina D <sub>3</sub>	↑	↑
Wapń	↑	↑
IL-1	↑	↑
IL-4	?	↓
IL-6	?	↑
IL-11	?	↑
IL-13	↑	?
IL-17	?	↑
IL-18	↑	?
TNF-α	↑	↑
TGF-β	↑	↓
BMP-2	↑	?
Glikokortykosteroidy	↓	↑
Leki immunosupresyjne	↓	↑
Prostaglandyna E <sub>2</sub>	↓	↑

### Rola szlaku OPG/RANK/RANKL w przebudowie kości

Tkanka kostna jest zróżnicowaną tkanką łączną charakteryzującą się dużą wytrzymałością i wysoką aktywnością metaboliczną. Dzięki tym właściwościom pełni ona rolę mechaniczną – stanowi „rusztowanie” dla organizmu, funkcję ochronną dla narządów wewnętrznych, a także krwiotwórczą [25]. W ciągu całego życia człowieka tkanka kostna podlega niszczeniu i odtwarzaniu czyli remodelowaniu. W remodelowaniu uczestniczą dwa typy komórek: komórki kościotwórcze – steoblasty oraz komórki kościogubne – osteoklasty. W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między działaniem obu tych typów komórek. Wyniki prowadzonych badań wskazały, że w procesie właściwego dojrzewania i funkcjonowania osteoklastów ogromną rolę odgrywa szlak, którego głównymi elementami są osteoprotegeryna (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik kappa B, RANK oraz ligand dla RANK, RANKL [26–28]. Osteoklasty są wielojądrowymi komórkami specyficznymi dla tkanki kostnej. Pochodzą z tej samej linii komórkowej co monocyty i makrofagi. Proces ich dojrzewania przebiega na



powierzchni kości lub w jej pobliżu. Pierwszym czynnikiem na szlaku dojrzewania osteoklastów jest polipeptydowy czynnik wzrostu CSF-1 oraz czynnik transkrypcyjny PU.1, które stymulują komórki prekursorowe osteoklastów do proliferacji. Do dalszego różnicowania się komórek oraz do ich fuzji niezbędny jest RANKL, który poprzez zwiążanie się z RANK wywołuje kaskadę sygnałową wewnątrz dojrzewającego osteoklastu, co prowadzi do powstania w pełni aktywnej komórki resorpcyjnej kości. W odpowiedzi na aktywację RANK poprzez RANKL dojrzewający osteoklast ulega zmianom strukturalnym i metabolicznym, które umożliwiają mu działanie resorpcyjne. RANKL obecny jest na każdym dalszym etapie osteoklastogenezy. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że RANKL zależnie od stężenia może aktywować dojrzałe już osteoklasty do działania resorpcyjnego. Zarówno *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono, że RANKL oraz IL-1 wpływają pozytywnie na przeżywalność dojrzałych osteoklastów. Osteoprotegeryna ma z kolei zdolność wiąźzania się z RANKL (stanowi jego rozpuszczalny receptor), co uniemożliwia wiąźzanie się RANKL z RANK [14] i w konsekwencji zatrzymuje cały szlak dojrzewania osteoklastów już na jego początkowych etapach [24, 29–30]. Różnicowanie, dojrzewanie i aktywność osteoklastów, a więc intensywność resorpcji kości, zależy od względnej równowagi pomiędzy ilością RANKL i OPG: w przypadku przewagi RANKL nad OPG poziom resorpcji kości jest patologicznie podwyższony, a w przypadku przewagi OPG nad RANKL intensywność procesu resorpcji jest patologicznie obniżona [31].



**Rycina 1.** Rola szlaku OPG/RANKL/RANK w regulacji gospodarki kostnej wg Raggi P. et al. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2007; 4: 26–33 (w modyfikacji Marcina Mikosia).

Figure 1. The role of the pathway OPG/RANKL/RANK in the regulation of bone by Raggi P., et al. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2007; 4: 26–33 (modified by Marcin Mikoś).

Uszkodzenie genu *RANKL* objawia się osteopetrozą i w skrajnych przypadkach, brakiem osteoklastów [32].

Usunięcie genu *OPG* u myszy skutkuje osteopenią, obniżeniem wytrzymałości mechanicznej kości oraz złamaniami [33]. Ważnym aspektem działania *OPG* w układzie immunologicznym jest jej relacja do TRAIL – cytotoksycznego liganda aktywującego apoptozę związanego z TNF. *OPG* wiąźzając się z TRAIL hamuje indukowaną przez niego apoptozę komórek, ale jednocześnie zablokowany zostaje jej hamujący wpływ na osteoklasto-genezę [18]. Regulację gospodarki kostnej z udziałem *OPG/PANKL/RANK* ilustruje rycina 1.

### Zależność pomiędzy tkanką tłuszczową a tkanką kostną

Przed wielu laty zauważono, że między tkanką tłuszczową i kostną istnieją ściśle zależności, związane między innymi ze wspólnymi mechanizmami regulującymi procesy różnicowania i dojrzewania adipocytów i osteoblastów. Podstawowym ogniwem łączącym obie tkanki jest wspólne pochodzenie adipocytów i osteoblastów z mezenchymalnej komórki zrębu szpiku kostnego [34]. Dane z licznych badań prowadzonych na przestrzeni lat dowiodły, że masa ciała, lepiej niż BMI, dodatnio koreluje z gęstością mineralną kości (BMD), a jej spadek prowadzi do obniżenia masy kostnej [35]. Za wspólne determinanty związków tkanki tłuszczowej i kości uważa się kilka genów-kandydatów, między innymi: IGF-1, leptynę, receptor dla leptyny, receptor dla estrogenów i IL-6. Pojawia się coraz więcej doniesień o możliwym wspólnym szlaku metabolicznym dla rozwoju osteoporozy i otyłości poprzez aktywację systemu *OPG/RANK/RANKL*. Badania potwierdzają, że subkliniczny stan zapalny (*low grade inflammation*), który ma miejsce nie tylko w otyłości, ale też w innych zaburzeniach metabolicznych, np. nadciśnieniu tętniczym czy cukrzycy, ale przede wszystkim w miażdżycy, może być czynnikiem sprawczym aktywującym szlak cytokin odpowiedzialny za procesy resorpcji kości. Stan zapalny istniejący w otyłości może zatem nasilać osteoklastogenezę i tym samym pogarszać jakość tkanki kostnej [36].

Aktualnie uważa się, że produkty tkanki tłuszczowej – dipocytokiny mogą mieć istotny wpływ na interakcję tkanka tłuszczowa – kość. Przykładem jest leptyna – produkt genu *ob*. Receptor dla leptyny ulega ekspresji m.in. na osteoblastach i chondrocytach [37]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że podanie leptyny hamuje aktywność osteoklastów przez hamowanie syntezy RANKL, liganda RANKL oraz powoduje wzrost produkcji *OPG* i stymuluje różnicowanie osteoblastów w hodowlach ludzkich obwodowych komórek jednojądrzastych. W badaniach *in vivo*, Farooqi i wsp. wykazała wzrost masy kostnej towarzyszący redukcji masy ciała podczas terapii rekombinowaną leptyną u dzieci z jej wrodzonym niedoborem [38–39]. Podobne działanie wykazuje adiponektyna, która ulega ekspresji m.in. na osteoblastach i hamuje aktywność osteoklastów *in vitro*, a zwiększa masę kostną *in vivo* u myszy. Obserwowane niskie stężenie adiponektyny u osób otyłych może mieć



dotadni wpływ na kościotworzenie [40–41]. U osób otyłych obserwuje się zatem ochronne działanie osteoprotegeryny w stosunku do masy kostnej. Tkanka tłuszczowa jest źródłem jednej trzeciej krążącej w osoczu interleukiny 6 (IL-6) wykazującej plejotropowe działanie cytokiny prozapalnej. Podobnie jak w przypadku leptyny, obserwuje się podwyższone stężenia IL-6 u osób otyłych, a jej podanie obwodowe powoduje hiperglikemię, hiperlipidemię i insulinooporność tak u ludzi, jak i u zwierząt [42–43]. IL-6 postrzegano przez wiele lat jako czynnik osteoresorpcyjny, jednakże nowe prace eksperymentalne donoszą o korzystnym wpływie IL-6 na osteoblasty [44]. Myszy pozbawione genu dla IL-6 okazały się zdrowe, co więcej, były odporne na zmiany stawowe i destrukcję kolagenu w porównaniu z myszami bez tego defektu genetycznego. Wydaje się, że IL-6 ma znaczenie dla formowania się tkanki kostnej u zwierząt w sytuacji zwiększonego obrotu kostnego [45].

### ***Rola OPG w kalcyfikacji naczyń i patogenezie chorób sercowo-naczyniowych***

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że system OPG/RANK/RANKL jest także zaangażowany w procesy zachodzące w układzie naczyniowym, a procesy biologiczne przebiegające w kościach i naczyniach mogą być ze sobą ściśle powiązane. Osteoprotegeryna jest nowo odkrytą cytokiną, której działanie wiąże się z metabolizmem kostnym i kalcyfikacją tkanek miękkich, w tym naczyń tętniczych. Wyniki badań wskazują na zwiększoną sztywność tętnic u chorych z otyłością prostą. OPG może być istotnym czynnikiem w patogenezie schorzeń naczyniowych [46]. Otyłość stanowi czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Ponieważ liczba osób otyłych ciągle wzrasta, niezwykle istotne jest wczesne wykrycie wskaźników przebudowy układu naczyniowego oraz badania nad czynnikami prowadzącymi do zmian w układzie krążenia. Dysfunkcja śródbłonna stanowi kluczową zmianę zapoczątkowującą proces miażdżycowy [47–48]. Jak wynika z danych zawartych w piśmiennictwie stężenie OPG w surowicy krwi jest zarówno niezależnym czynnikiem związanym z progresją miażdżycy tętnic szyjnych, jak i czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [1, 49]. W komórkach śródbłonna OPG może hamować apoptozę, ponieważ łączy się z ligandem zależnym od czynnika martwicy nowotworów TRAIL [18, 21].

Wyższe stężenia OPG w surowicy krwi mogą na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego hamować progresję miażdżycy szczególnie, że OPG blokuje TRAIL, ligand indukujący apoptozę związany z TNF. Z drugiej strony wiadomo, że choroby naczyniowe są indukowane przez układ immunologiczny a ekspresja OPG w ścianie naczyń jest stymulowana przez takie cytokiny prozapalne, jak IL-1, TNF- $\alpha$  [50]. Badacze ostatnio skłaniają się do tezy o podwójnej roli OPG z powodu oddziaływań z dwoma różnymi ligandami RANKL i TRAIL, przypisując jej funk-

cję ochronną i szkodliwą w procesie kalcyfikacji naczyń i w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych [28]. Najnowsze publikacje donoszące o istnieniu zależności pomiędzy podwyższonym poziomem osteoprotegeryny a głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak: otyłość, wiek, cukrzyca, wskaźnik talia-biodro, profil lipidowy, insulinooporność, nadciśnienie, sugerują potencjalne zastosowanie osteoprotegeryny jako biomarkera ryzyka i rokowania przebiegu chorób układu krążenia u osób dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży [4, 51–58].

Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat nad osteoprotegeryną w populacji dziecięcej nie są zbyt liczne. W postaci pojedynczych doniesień dostarczają różne i dyskusyjne wyniki. Najczęściej dotyczą takich schorzeń, jak: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1, przewlekła niewydolność nerek, nerczak zarodkowy, choroba Kawasaki, nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) [45, 59–65].

Pomimo że badania dotyczące osteoprotegeryny trwają od 1997 roku, czyli prawie 14 lat, nie ma jednoznacznych danych określających wartości uznane za prawidłowe stężenia OPG w surowicy osób zdrowych, z uwzględnieniem płci i wieku. Na ich podstawie można by oceniać zmiany w stężeniu OPG w różnych stanach klinicznych, oraz wnioskować o ewentualnej roli osteoprotegeryny w badanych schorzeniach. W literaturze spotyka się niewiele danych określających wartości przyjętego za normę stężenia OPG w surowicy zdrowych osób dorosłych [66–68]. Nie można jednak wyników badań dotyczących stężenia OPG u ludzi dorosłych bezpośrednio odnieść do populacji dzieci i młodzieży. W badaniach Masi i wsp. wykazano, że stężenie OPG w populacji dziecięcej jest znacząco niższe niż u dorosłych [59]. Brakuje wciąż danych określających wartości referencyjne dla populacji dzieci i młodzieży, uwzględniających dynamiczny metabolizm tkanki kostnej w wieku rozwojowym.

W literaturze opisującej rolę osteoprotegeryny w populacji dziecięcej ciekawe badania przeprowadził Buzi [69]. Przebadał 88 dzieci, określając stężenie OPG i RANKL w surowicy. Badana populacja obejmowała dzieci zdrowe, z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Turnera oraz przedwczesnym dojrzewaniem płciowym. Średnie stężenie w grupie dzieci zdrowych wynosiło  $4,05 \pm 1,63$  pmol/l. Wartości OPG u dzieci młodszych od 1–4 lat ( $5,87 \pm 2,22$  pmol/l) były znacząco wyższe niż u dzieci starszych w wieku 4–14 lat ( $3,55 \pm 0,97$  pmol/l). W wyniku obserwacji stwierdzono zbliżone wartości OPG u dzieci starszych do wartości stężeń OPG oznaczanych u dorosłych. Jedną z niewielu prac badających rolę osteoprotegeryny w otyłości z udziałem dzieci i młodzieży wykonana została w 2008 roku przez Marie-Helene Gannage Yared na grupie 106 dzieci. W badaniu tym nie wykazano różnicy statystycznie pomiędzy stężeniem OPG w populacji dzieci otyłych ( $5,17$  pmol/l) a grupą kontrolną ( $4,96$  pmol/l). W populacji otyłych dzieci autorzy stwierdzili brak powiązania OPG z BMI, poziomem cholesterolu, triglicerydów i HDL. Stwierdzono natomiast pozytywną korelację OPG z HOMA-IR i CRP [58].

## Podsumowanie

W podsumowaniu należy stwierdzić, że badania prowadzone od czasu odkrycia OPG, opisujące rolę układu cytokin Osteoprotegeryna/RANKL/RANK, mogą przyczynić się do wyjaśnienia ich roli w patogenezie chorób związanych z otyłością oraz będących następstwem otyłości. Stwierdzono, że stężenia osteoprotegeryny korelują z nasileniem choroby wieńcowej i są podwyższone zarówno u mężczyzn i u kobiet, a także, że stężenia te wiążą się z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wysłunięto hipotezę dotyczącą roli układu OPG/RANKL/RANK jako cytokin zaangażowanych zarówno w proces osteoporozy, jak i kalcyfikacji naczyń. Badacze zgodnie stwierdzają, że monitorowanie stężenia OPG w surowicy krwi w młodym wieku u dzieci i młodzieży z otyłością może być ważnym wskaźnikiem ryzyka rozwoju i przebiegu chorób sercowo-naczyniowych w późniejszym okresie życia.

## Piśmiennictwo

- Kiechl S., Schett G., Wenning G., et al.: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109(18), 2175-2180.
- Schoppet M., Sattler A.M., Schaefer J.R. et al.: Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88(3), 1024-1028.
- Collin-Osdoby P.: Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ. Res.*, 2004, 95(11), 1046-1057.
- Szulc P., Hofbauer L.C., Heufelder A.E. et al.: Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(7), 3162-3165.
- Khosla S., Arrighi H.M., Melton L.J. et al.: Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos. Int.*, 2002, 13(5), 394-399.
- Rogers A., Saleh G., Hannon R.A. et al.: Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87(10), 4470-4475.
- Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997, 89(2), 309-319.
- Morinaga T., Nakagawa N., Yasuda H. et al.: Cloning and characterization of the gene encoding human osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor. *Eur. J. Biochem.*, 1998, 254(3), 685-691.
- Kwon B.S., Wang S., Udagawa N. et al.: TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J.*, 1998, 12(10), 845-854.
- Tan K.B., Harrop J., Reddy M. et al.: Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene*, 1997, 204(1-2), 35-46.
- Yun T.J., Chaudhary P.M., Shu G.L. et al.: OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J. Immunol.*, 1998, 161(11), 6113-6121.
- Yamaguchi K., Kinoshita M., Goto M. et al.: Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273(9), 5117-5123.
- Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. et al.: Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, 1998, 139(3), 1329-1337.
- Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C.: RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22(4), 549-553.
- Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S. et al.: RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2005, 38(2), 161-170.
- Lories R.J., Luyten F.P. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin. Rheumatol.*, 2001, 20(1), 3-9.
- Huang L., Xu J., Wood D.J. et al.: Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156(3), 761-767.
- Emery J.G., McDonnell P., Burke M.B. et al.: Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273(23), 14363-14367.
- Holecki M., Zahorska-Markiewicz B., Wiecek A. et al.: Obesity and bone metabolism. *Endokrynol. Pol.*, 2008, 59(3), 218-223.
- Fuller K., Wong B., Fox S. et al.: TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J. Exp. Med.*, 1998, 188(5), 997-1001.
- Malyankar U.M., Scatena M., Suchland K.L., et al.: Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275(28), 20959-20962.
- Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., et al.: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95(7), 3597-3602.
- Theill L.E., Boyle W.J., Penninger J.M.: RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, 20, 795-823.
- Potencjał diagnostyczno-terapeutyczny systemu RANKL/RANK/OPG  
<http://www.biol.uni.wroc.pl/biol2003/RANKL/Kryskiewicz-PotencjalRankL.html>
- Czerwiński E.: Zaburzenia Metabolizmu Tkanki Kostnej. Szmidt J., Gruca Z., Krawczyk M. (red.), *Med. Prakt.*, Kraków, 2004, 77-82.
- Khosla S.: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 2001, 142(12), 5050-5055.
- Baud'huin M., Lamoureux F., Duplomb L. et al.: RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol. Life Sci.*, 2007, 64(18), 2334-2350.

28. Van Campenhout A., Golledge J.: Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2), 321-329.
29. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L.: Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423(6937), 337-342.
30. Kryskiewicz E., Lorenc R.S.: Mechanisms of action of anticatabolic drugs used in osteoporosis therapy. *Endokrynol. Pol.*, 2009, 60(2), 134-144.
31. Hofbauer L.C., Schoppet M.: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004, 292(4), 490-495.
32. Bekker P.J., Holloway D.L., Rasmussen A.S. et al.: A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19(7), 1059-1066.
33. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. et al.: osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.*, 1998, 12(9), 1260-1268.
34. Reid I.R.: Relationships between fat and bone. *Osteoporos. Int.*, 2008, 19(5), 595-606.
35. Ravn P., Cizza G., Bjarnason N.H. et al.: Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14(9), 1622-1627.
36. Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B. et al.: Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev. Diabet. Stud.*, 2007, 4(2), 98-104.
37. Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al.: Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J. Endocrinol.*, 2002, 175(2), 405-415.
38. Ducy P., Amling M., Takeda S. et al.: Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100(2), 197-207.
39. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al.: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341(12), 879-884.
40. Oshima K., Nampei A., Matsuda M., et al.: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 331(2), 520-526.
41. Jurimae J., Rembel K., Jurimae T. et al.: Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm. Metab. Res.*, 2005, 37(5), 297-302.
42. Rotter V., Nagaev I., Smith U.: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(46), 45777-45784.
43. Prins J.B.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 16(4), 639-651.
44. Richards C.D., Langdon C., Deschamps P. et al.: Stimulation of osteoclast differentiation in vitro by mouse oncostatin M, leukaemia inhibitory factor, cardiotrophin-1 and interleukin 6: synergy with dexamethasone. *Cytokine*, 2000, 12(6), 613-621.
45. Franchimont N., Wertz S., Malaise M.: Interleukin-6: An osteotropic factor influencing bone formation? *Bone*, 2005, 37(5), 601-606.
46. Mizia-Stec K., Gasior Z., Zahorska-Markiewicz B. et al.: The indexes of arterial structure and function in women with simple obesity: a preliminary study. *Heart Vessels*, 2008, 23(4), 224-229.
47. Behrendt D., Ganz P.: Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90(10), 40-48.
48. Kuvin J.T., Karas R.H.: Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*, 2003, 107(25), 3243-3247.
49. Ziegler S., Kudlacek S., Luger A. et al.: Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 2005, 182(1), 175-180.
50. Ross R.: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340(2), 115-126.
51. Frost M.L., Grella R., Millasseau S.C. et al.: Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif. Tissue Int.*, 2008, 83(2), 112-120.
52. Rasmussen L.M., Tarnow L., Hansen T.K. et al.: Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154(1), 75-81.
53. Xiang G.D., Xu L., Zhao L.S., et al.: The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006, 55(7), 2126-2131.
54. Gannage-Yared M.H., Fares F., Semaan M. et al.: Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006, 64(6), 652-658.
55. Knudsen S.T., Foss C.H., Poulsen P.L. et al.: Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 149(1), 39-42.
56. Yaturu S., Rains J., Jain S.K.: Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*, 2008, 44(1), 168-171.
57. Ugur-Altun B., Altun A., Gerenli M. et al.: The relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and serum osteoprotegerin levels in obesity. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2005, 68(3), 217-222.
58. Gannage-Yared M.H., Yaghi C., Habre B. et al.: Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 158(3), 353-359.
59. Masi L., Simonini G., Piscitelli E. et al.: Osteoprotegerin (OPG)/RANK-L system in juvenile idiopathic arthritis: is there a potential modulating role for OPG/RANK-L in bone injury? *J. Rheumatol.*, 2004, 31(5), 986-991.
60. Rouster-Stevens K.A., Langman C.B., Price H.E. et al.: RANKL:osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(3), 977-983.

61. Galluzzi F., Stagi S., Salti R. et al.: Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 153(6), 879-885.
62. Ziółkowska H., Roszkowska-Blaim M: [Osteoprotegerin and calcium-phosphorus metabolism parameters in children with chronic renal failure]. *Prz. Lek.*, 2006, 63(3), 68-71.
63. Granchi D., Garaventa A., Amato I., et al.: Plasma levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in patients with neuroblastoma. *Int. J. Cancer.*, 2006, 119(1), 146-151.
64. Simonini G., Masi L., Giani T. et al.: Osteoprotegerin serum levels in Kawasaki disease: an additional potential marker in predicting children with coronary artery involvement. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(11), 2233-2238.
65. Sylvester F.A., Davis P.M., Wyzga N. et al.: Are activated T cells regulators of bone metabolism in children with Crohn disease? *J. Pediatr.*, 2006, 148(4), 461-466.
66. Kudlacek S., Schneider B., Woloszczuk W. et al.: Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone*, 2003, 32(6), 681-686.
67. Omland T., Drazner M.H., Ueland T. et al.: Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*, 2007, 49(6), 1392-1398.
68. Trofimov S., Pantsulaia I., Kobylansky E. et al.: Circulating levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 150(3), 305-311.
69. Buzi F., Maccarinelli G., Guaragni B. et al.: Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factors kB (RANKL) concentrations in normal children and in children with pubertal precocity, Turner's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2004, 60(1), 87-91.

**Adres do korespondencji:**

Prof. UM dr hab. n. med. Marek Niedziela  
Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej  
II Katedra Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Tel.: 61-8491481, kom. 606640392  
e-mail: mniedzie@ump.edu.pl

## REGULAMIN

### Informacje ogólne

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

Następnie:

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

Zaleca się, by ilość cytowanych pozycji nie przekraczała 35.

### Informacje szczegółowe

#### I. Prace oryginalne

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

#### II. Prace kazuistyczne

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

#### III. Prace poglądowe

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

#### IV. Sprawozdania ze zjazdów i recenzje

- objętość sprawozdań i recenzji nie powinna przekraczać 2 stron.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### General

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

### Detailed informations

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