

Ewa FLOREK<sup>1</sup>  
 Agata CZARNYWOJTEK<sup>2</sup>  
 Wojciech PIEKOSZEWSKI<sup>3</sup>  
 Izabela WARMUZ-STANGIERSKA<sup>2</sup>  
 Małgorzata  
 ZGORZALEWICZ-STACHOWIAK<sup>4</sup>  
 Barbara RABSKA-PIETRZAK<sup>5</sup>  
 Marek RUCHAŁA<sup>2</sup>  
 Izabela NIEDZIELA<sup>6</sup>  
 Krzesiśława KOMAR-RYCHLIKA<sup>6</sup>  
 Jerzy SOWIŃSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Badań Środowiskowych Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
 Kierownik Laboratorium:  
 Prof. dr hab. Ewa Florek

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych  
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
 Kierownik Katedry:  
 Prof. dr hab. med. Jacek Wysocki

<sup>3</sup>Instytut Ekspertyz Sądowych w Krakowie  
 Dyrektor Instytutu:  
 Aleksander Głazek

<sup>4</sup>Pracownia Elektrodiagnostyki Medycznej Katedry Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
 Kierownik Kliniki:  
 Prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński

<sup>5</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wzrostu i Rozwoju, Instytut Pediatrii  
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
 Kierownik Kliniki:  
 Dr hab. med. Marek Niedziela

<sup>6</sup>Poradnia Okulistyczna  
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### Słowa kluczowe:

- palenie tytoniu
- choroba Gravesa-Basedowa
- kotynina

#### Key words:

- tobacco smoking
- Graves-Basedow disease
- cotinine

## Nikotynizm jako czynnik środowiskowy w etiologii choroby Graves-Basedowa

Nikotynizm jest uznanym czynnikiem środowiskowym w etiopatogenezie wytrzeszczu naciekowo-obrzękowego (OT) w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, prowadzącym do uszkodzenia tkanek miękkich oczodołu poprzez wywołanie w nich hipoksji. Kotynina, metabolit nikotyny, jest markerem narażenia aktywnego i biernego na dym tytoniowy. Celem pracy była ocena stężenia kotyniny w moczu u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz ocena zależności pomiędzy poziomem tego biomarkera a skalą nasilenia nikotynizmu analizowaną w oparciu o badania ankietowe (test Fagerströma). Badaniem objęto kobiety: 24 z chorobą Gravesa-Basedowa (GB) bez oftalmopatii (35,6 ± 14,2 lat) i 23 z OT (42,3 ± 11,0 lat) oraz 25 z wolem guzkowym nadczynnym (WGN) (34,5 ± 12,3 lat). Ocenę palenia tytoniu oraz biernego narażenia na dym tytoniowy ETS (Environmental Tobacco Smoke) przeprowadzono w oparciu o badania ankietowe – test Fagerströma oraz ocenę stężenia kotyniny w moczu. W analizowanej grupie z chorobą GB 24 osoby (51,1%) miały wytrzeszcz łagodny, natomiast u 23 osób (48,9%) stwierdzono wytrzeszcz naciekowo-obrzękowy według CAS (ang. Clinical Activity Score). Wartości pomiaru egzofthalmometrycznego wykazały: orbitopatię łagodną u 3 (13,0%) osób (od 16 do 20 mm), wytrzeszcz umiarkowany u 15 (65,2%) osób (od 21 do 23 mm) oraz wytrzeszcz nasilony u 5 (21,8%) badanych (od 24 mm do 29 mm). Najwyższe stężenie kotyniny w moczu stwierdzono w grupie pacjentów z OT (1360,9 ± 789,3 ng/mg kreatyniny), natomiast najniższe u chorych z WGN (360,0 ± 318,7 ng/mg kreatyniny). Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy stężeniem kotyniny u chorych palących z OT a pacjentami z GB bez wytrzeszczu ( $p < 0,05$ ). Osoby palące i niepalące z OT nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie stężeń TRAb (test Manna-Whitney'a  $p = 0,16$ ). U chorych z OT nie wykazano korelacji pomiędzy paleniem papierosów (stężeniami kotyniny), a stężeniem TRAb (Pearson  $r = 0,28$ ;  $p = 0,58$ ). Powyższe wskaźniki nikotynizmu stwierdzone u chorych z oftalmopatią tarczycową sugerują wpływ tego czynnika na rozwój choroby.

## Tobacco smoking as an environmental factor in etiology of Graves' disease

Tobacco smoking is a recognized environmental factor in aetiology of ophthalmopathy in patients with Graves' disease leading to destruction of soft tissue around the eye orbits due to induced hypoxia. Cotinine is a nicotine metabolite that is a biomarker of the exposure (active and passive to tobacco smoke). The aim of this study was to measure the level of cotinine in urine of the patients with hyperthyroidism and analyse the relationship between level of this biomarker and score in tobacco dependence test (Fagerström test). Twenty four women with Graves' disease without ophthalmopathy (GB) (35.6 ± 14.2 yrs), 23 with Graves Ophthalmopathy (GO) (42.3 ± 11.0 yrs) and 25 with toxic nodular goiter (TNG) (34.5 ± 12.3 yrs). The evaluation of smoking or exposure to tobacco smoke was performed on the base of Fagerström questionnaire, and cotinine level in urine. In analyzing a group with GB disease: 24 people (51.1%) had mild exophthalmous, while 23 people (48.9%) diagnosed with malignant exophthalmous according to CAS (Clinical Activity Score). Measured values with an exophthalmometer showed: mild exophthalmous in 3 (13.0%) patients (from 16 to 20 mm), medium exophthalmous in 15 (65.2%) patients (from 21 to 23 mm) and pronounced exophthalmous in 5 (21.8%) patients (from 24 mm to 29 mm). The highest statistically significant level of cotinine in urine was observed in patients with GO was (1360.9 ± 789.3 ng/mg creatinine), while the lowest was in TNG patients (360.0 ± 318.7 ng/mg creatinine). There was statistically significant difference between smoking patients with GO and in the patients with GB without ophthalmopathy ( $p < 0,05$ ). Smokers and non-smokers with GO had no differences in level of TRAb (Mann-Whitney test  $p = 0,16$ ). No correlation was found between tobacco smoking (cotinine level) and the level of TRAb in patients with GO (Pearson  $r = 0,28$   $p = 0,58$ ). The higher values of the markers of tobacco smoking in thyroid ophthalmopathy patients can suggest influence of nicotine on Graves ophthalmopathy.

Adres do korespondencji:  
 Prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski  
 Instytut Ekspertyz Sądowych  
 31-033 Kraków, ul. Westerplatte 9  
 e-mail: wpiekosz@tlen.pl

## Wstęp

Oftalmopatia (OT) występująca w chorobie Gravesa-Basedowa (GB) uwarunkowana jest czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Genetyczne predyspozycje związane są z obecnością odpowiednich antygenów zgodności tkankowej. Najczęstsze z nich to antygeny: HLA-DW3 i HLA-B8 (rasa biała), przy czym obecność antygeny HLA-DW-3 stwarza dwukrotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z antygenem HLA-B8. Wyniki ostatnich badań wskazują na związek pomiędzy dwoma loci, które predysponują do zmian patologicznych w GB: DRB1 i CTRLA-4. Wykazano również przewagę znaczenia allelu DRB1\*07 nad DRB1\*03 w etiologii tej choroby [2,9].

Do innych czynników usposabiających do wstąpienia zmian ocznych obok płci żeńskiej, wieku oraz rodzaju stosowanej terapii w leczeniu nadczynności tarczycy należy palenie tytoniu. Nikotynizm zwiększa ryzyko wystąpienia OT u osób predysponowanych do jej ujawnienia [18]. Ponadto, jako uznany czynnik środowiskowy w etiopatogenezie wytrzeszczu naciekowo-obrzękowego, prowadzi do uszkodzenia tkanek miękkich oczodołu poprzez wywołanie w nich hipoksji. Prawdopodobnie pochodne antracenu, substancje smoliste i nikotyna zawarte w dymie tytoniowym, poprzez upośledzenie nadzoru immunologicznego, mogą prowadzić do nasilenia reakcji immunologicznych. Udowodniono, że u palaczy dochodzi do obniżenia poziomu witaminy B6, która działa ochronnie poprzez zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich gałek ocznych [15].

Aktywne i bierne narażenie na dym tytoniowy ocenia się na podstawie pomiaru stężenia kotyniny w moczu. Kotynina jest ona najczęściej wykorzystywanym biomarkerem, pozwalającym odróżnić osoby palące od niepalących czy narażonych na dym tyto-

*Poniżej 7 punktów – uzależniony od nikotyny, a palenie tytoniu jest dla Pani/Pana bądź wyuczonym, bądź psychospołecznie uwarunkowanym zachowaniem. W rzucaniu palenia powinna wystarczyć Pani/Panu silna wola i motywacja zostania abstynentem, skrupulatne wykonanie dobrze zaplanowanego programu samokontroli oraz wsparcie ze strony otoczenia. Zasadne może okazać się również skorzystanie z porad psychologa lub psychoterapeuty w celu leczenia psychogennej zależności od nikotyny. Farmakologiczne środki odwykowe, w tym substytuty nikotyny, nie będą prawdopodobnie potrzebne.*

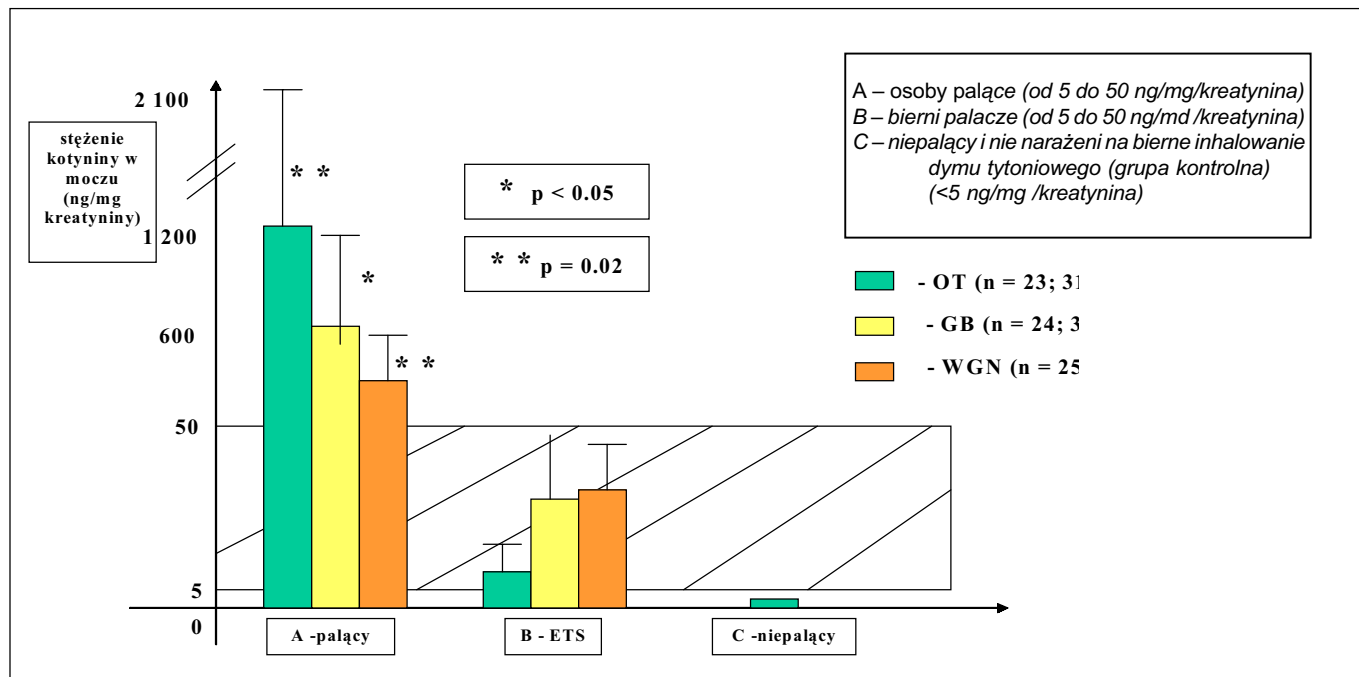
*7 punktów i więcej – jest Pani/Pan prawdopodobnie farmakologicznie uzależniona/uzależniony od nikotyny. Po zaprzestaniu palenia główny Pani/Pana problem mogą stanowić dolegliwości związane z odstawieniem nikotyny, w tym głód nikotynowy (o objawach odstawienia nikotyny może Pani/Pan przeczytać na kolejnych stronach poradnika). Poza zastosowaniem samokontroli i skorzystaniem z porad psychoterapeuty, należy rozważyć, czy nie skorzystać ze środków farmakologicznych zawierających nikotynę np. nikotynowej gumy do żucia lub nasκώνych plastrów nikotynowych lub innych leków przepisywanych przez lekarza, łagodzących objawy odstawienia nikotyny.*

niowy. Stężenia kotyniny w surowicy i ślinie są porównywalne, natomiast w moczu poziom metabolitu jest 5-6 razy wyższy. W wyniku metabolizmu nikotyny jak główny metabolit powstaje kotynina (80%), a pozostałe związki to: nornikotyna, 1'-N-tlenek nikotyny, glukuronian nikotyny, a około 10% niezmienionego alkaloidu wydalą się do moczu. Kotynina ulega dalszym przemianom w wątrobie i w nerkach i tylko 5% wydalą się do moczu w postaci niezmienionej [17,19]. Kotynina jest najczulszym markerem odzwierciedlającym ilość wypalanych papierosów w ciągu dnia oraz

Tabela I

Test dla osób palących papierosy wg Fagerströma [4].  
Fagerström's test for smokers [4].

1. Jak szybko po przebudzeniu zapala Pan/Pani zazwyczaj pierwszego papierosa ?
  - do 5 minut (3 pkt.)
  - od 6 do 30 minut (2 pkt.)
  - od 31 do 60 minut (1 pkt.)
  - po 60 minucie (0 pkt.)
2. Czy sprawia Panu/Pani trudności powstrzymanie się od palenia tytoniu w miejscach, gdzie jest to zakazane (np. kościół, biblioteka, kino) ?
  - tak (1 pkt.)
  - nie (0 pkt.)
3. Z którego papierosa jest Panu/Pani najtrudniej zrezygnować ?
  - z pierwszego rano (1 pkt.)
  - z każdego innego (0 pkt.)
4. Ile papierosów wypala Pan/Pani w ciągu dnia ?
  - 10 lub mniej (0 pkt.)
  - 11-20 (1 pkt.)
  - 21-30 (2 pkt.)
  - 31 i więcej (3 pkt.)
5. Czy częściej pali Pan/Pani papierosy w ciągu pierwszych godzin po przebudzeniu niż w pozostałej części dnia ?
  - tak (1 pkt.)
  - nie (0 pkt.)
6. Czy pali Pan/Pani podczas choroby, która zmusza Pana/Panią do pozostania w łóżku przez większą część dnia ?
  - tak (1 pkt.)
  - nie (0 pkt.)



Rycina 1

Stężenia kotyniny w moczu u pacjentów z nadczynnością tarczycy.  
Concentration of cotinine in urine in patients with hyperthyroidism.

**Tabela II**  
**Wskaźnik aktywności klinicznej (CAS - Clinical Activity Score) u pacjentów bez wytrzeszczu i z oftalmopatią w przebiegu choroby Graves-Basedowa.**

**Clinical Activity Score (CAS) in patients with and without Graves' ophthalmopathy in the course of Graves' disease.**

CAS*	GB n = 24	OT n = 23
samoistny ból pozagalkowy	6	21
ból podczas ruchów gałek	15	23
zaczerwienienie powiek	12	19
nastryknięcie spojówek	11	23
obrzęk spojówek	–	20
obrzęk mięśnia łzowego	–	15
obrzęk lub uczucie pełności powiek	–	23

\*każdy objaw dodatni = 1 punkt,  
zakres 0-7; postać aktywna  $\geq 4$  punkty

**Tabela III**  
**Stężenie kotyniny w moczu oraz ocena stopnia zaawansowania orbitopatii tarczycowej w przebiegu Gravesa-Basedowa.**  
**The level of urine cotinine and estimation of the advancement degree of Graves' ophthalmopathy.**

Objawy	Oceniany parametr		Stężenie kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny) <sup>2</sup>
	Wytrzeszcz (mm)	Podwójne widzenie <sup>1</sup>	
Łagodne n = 3 (13,0%)	19-20	Okresowe	24,6 $\pm$ 18,3
Umiarkowane n = 15 (65,2%)	21-23	Niestałe	74,4 $\pm$ 48,2
Nasilone n = 5 (21,8%)	> 24	Stałe	1254,5 $\pm$ 664,8
Orbitopatia zaawansowana = co najmniej: - jeden objaw nasilony - dwa objawy umiarkowane - jeden objaw umiarkowany i dwa łagodne			

<sup>1</sup>Podwójne widzenie:  
- okresowe (obecne tylko po wysiłku wzrokowym)  
- niestałe (obecne przy spojrzeniu ku górze i/lub na boki)  
- stałe (obecne przy spojrzeniu na wprost i/lub ku dołowi)  
<sup>2</sup>A - niepalący i nie narażeni na biernie inhalowanie dymu tytoniowego (grupa kontrolna) (< 5 ng/mg kotynina/kreatynina)  
B - bierni palacze, ETS (od 5 do 50 ng/mg kotynina/kreatynina)  
C - osoby palące (od 5 do 50 ng/mg kotynina/kreatynina)

pozwala ocenić tzw. biernych palaczy (biernie narażenie na dym tytoniowy, ETS – *Environmental Tobacco Smoke*).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących oceny nasilenia nikotynizmu w oparciu o stężenie kotyniny, zarówno wśród pacjentów z OT jak również w przypadku innych zaburzeń tyreologicznych (chorobie Gravesa-Basedowa, wolu guzkowym nadczynnym).

Celem pracy była próba wykorzystania oznaczeń kotyniny w moczu i testu *Fagerströma* w ocenie znaczenia palenia tytoniu w nadczynności tarczycy

### Materiały i metody

Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Objęto nimi wyłącznie kobiety Grupy badane stanowiły 24 pacjentki z chorobą Gravesa-Basedowa bez oftalmopatii (GB) (35,6  $\pm$  14,2 lat), 23 pacjentki z różnym stopniem nasilenia oftalmopatii tarczycowej (OT) (42,3  $\pm$  11,0 lat) oraz 25 pacjentek z wolem guzkowym nadczynnym (WGN) (34,5  $\pm$  12,3 lat).

Za pomocą skali CAS (*Clinical Activity Score*) u wszystkich chorych oznaczono wskaźnik aktywności klinicznej OT [11] oraz stopień nasilenia oftalmopatii według *Bartaleny L.* i wsp [1]. Nasilenie wytrzeszczu mierzono przy pomocy egzoftalmometru *Hertla*. Dodatkowo oznaczono stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH-TRAb (norma: do 1,5 U/l), metodą RIA (firma Brahms).

Ocenę palenia tytoniu oraz biernego narażenia na ETS przeprowadzono w

**Tabela IVa**  
**Wyniki stężenia kotyniny w moczu oraz testu Fagerströma u pacjentów z OT.**

**Results of concentration of cotinine in urine and Fagerström questionnaire in patients with GO.**

Zakres wartości normy kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny) <sup>1</sup>	Stężenie kotyniny w moczu u chorych z OT (ng/mg kreatyniny)	Badania ankietowe u badanych z OT (punkty) zakres i śr. pkt.	Analiza statystyczna
< 5	3,1 $\pm$ 1, 6 (n = 3)	0 pkt. (n = 1)	NS
5 - 50	10,5 $\pm$ 5,3 (n = 1)	od 0 do 7 pkt.; śr. 4,0 (n = 8)	NS
> 50	1360,9 $\pm$ 789,3 (n = 19)	od 5 do 11 pkt.; śr. 8,2 (n = 15)	NS

NS - wynik nieistotny statystycznie

<sup>1</sup>A - niepalący i nie narażeni na biernie inhalowanie dymu tytoniowego (grupa kontrolna) (< 5 ng/mg kotynina/kreatynina)

B - bierni palacze, ETS (od 5 do 50 ng/mg kotynina/kreatynina)

C - osoby palące (od 5 do 50 ng/mg kotynina/kreatynina)

**Tabela IVb**  
**Wyniki stężenia kotyniny w moczu oraz testu Fagerströma u pacjentów z GB.**

**Results of concentration of cotinine in urine and Fagerström questionnaire in patients with Graves' disease.**

Zakres wartości normy kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny)	Stężenie kotyniny w moczu u chorych z GB (ng/mg kreatyniny)	Badania ankietowe u badanych z GB (punkty) zakres i śr. pkt.	analiza statystyczna
< 5	0,0 $\pm$ 0,0 (n = 7)	0 pkt. (n = 7)	–
5 - 50	33,1 $\pm$ 15,9 (n = 8)	od 0 do 7 pkt.; śr. 4,0 (n = 10)	NS
> 50	523,3 $\pm$ 112,4 (n = 9)	od 4 do 11pkt.; śr. 8,2 (n = 7)	NS

NS - wynik nieistotny statystycznie

**Tabela IVc**  
**Wyniki stężenia kotyniny w moczu oraz testu Fagerströma u pacjentów z WGN.**

**Results of concentration of cotinine in urine and Fagerström questionnaire in patients with TNG.**

Zakres wartości normy kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny)	Stężenie kotyniny w moczu u chorych z WGN (ng/mg kreatyniny)	Badania ankietowe u badanych z WGN (punkty) zakres i śr. pkt.	Analiza statystyczna
< 5	0,0 $\pm$ 0,0 (n = 20)	0 pkt. (n = 20)	–
5 - 50	35,9 $\pm$ 10,6 (n = 2)	od 2 - do 5 pkt.; śr. 4,6(n = 1)	NS
> 50	360,0 $\pm$ 318,7 (n = 3)	od 3 - do 11pkt.; śr. 9,6 (n = 4)	NS

NS - wynik nieistotny statystycznie

oparciu o badania ankietowe (test *Fagerströma*) (tabela I) [4] oraz pomiar stężenia kotyniny w moczu.

W przypadku uzyskania 7 punktów (lub mniej) w teście *Fagerströma* pacjent nie jest prawdopodobnie uzależniony od nikotyny, natomiast wartość powyżej 7 punktów wskazuje na uzależnienie od nikotyny (maksymalna liczba punktów wynosi 11).

Osoby badane, wśród których znajdowali się pacjenci z chorobą GB, OT i WGN, zostały podzielone (w zależności od stężenia kotyniny w moczu) na trzy grupy:

A – niepalący i nienarażeni na biernie inhalowanie dymu tytoniowego (grupa kontrolna) (<5 ng/mg kreatyniny),

B – bierni palacze (od 5 do 50 ng/mg kreatyniny) oraz

C – osoby palące (od 5 do 50 ng/kreatyniny) [3].

Kotynina była oznaczona metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej [7]. Próby moczu zostały poddane ekstrakcji do fazy stałej (SPE) na kolumnach Octyl C-8 oraz Silica Gel. Analizę chromatograficzną wykonano z zastosowaniem chromatografu Crystal 200 (ATI Unicam) z detekcją spektrofotometryczną (254 nm)

na kolumnie Supelcolil LC-8 (Supelco) względem wzorca wewnętrznego 3,4-dihydroksybenzylaminy. Fazę ruchomą o zawartości 88% wody, 12% acetonitrylu (Sigma), 1,1 g/l oktasulfonianu sodu, 5,95 g/l K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH ustalono na 4,6 stężonym H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Zakres liniowości metody wyniósł od 0 do 2000 ng/ml, zakres oznaczalności wyniósł 5 ng/ml, a współczynnik zmienności 10%.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie przy użyciu statystyki opisowej. Posłużono się programem Statistica PL w 6.0. W przypadku braku rozkładu normalnego zastosowano test U *Manna-Whitneya* (istotność statystyczna  $p < 0,05$ ).

### Wyniki

W analizowanej grupie pacjentek z chorobą GB 24 osoby (51,1%) miały wytrzeszcz łagodny, natomiast u 23 osób (48,9%) stwierdzono wytrzeszcz naciekowo-obrzękowy według CAS (tabela II). Wartości pomiaru egzoftalmometrycznego wykazały: orbitopatię łagodną u 3 (13,0%) osób (od 16 do 20 mm), wytrzeszcz umiarkowany u 15 (65,2%) osób (od 21 do 23 mm) oraz wytrzeszcz nasilony u 5 (21,8%) badanych (od 24 mm do 29 mm) (tabela III).

W badaniach nie wykazano korelacji pomiędzy wysokimi stężeniami kotyniny w moczu, wskazującymi bezpośrednio na uzależnienie od nikotyny, a wynikami badań metodą kwestionariuszową. W przypadku OT, gdzie stężenie kotyniny wyniosło  $1360,9 \pm 789,3$  ng/mg kreatyniny w teście *Fagerström* wyniki punktacji zawierały się w przedziale od 5 punktów – brak uzależnienia od nikotyny, do 11 punktów, które ewidentnie wskazuje na silne uzależnienie. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku GB i WGN.

Najwyższe istotne statystycznie stężenie kotyniny w moczu stwierdzono w grupie pacjentów z OT ( $1360,9 \pm 789,3$  ng/mg kreatyniny), natomiast najniższe u chorych WGN ( $360,0 \pm 318,7$  ng/mg kreatyniny) (tabela IVa-IVc, rycina 1). W przypadku znacznego nasilenia wytrzeszczu ( $> 24$  mm;  $\geq 4$  według CAS) stwierdzono najwyższe stężenie kotyniny w moczu ( $1254,5 \pm 664,8$  ng/mg kreatyniny) (tabela I). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy stężeniem kotyniny u chorych palących z OT a grupą chorych z GB bez wytrzeszczu ( $p < 0,05$ ).

Osoby palące i niepalące z OT nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie stężenia TRAb (test *Manna-Whitney'a*  $p = 0,16$ ). U chorych z OT nie wykazano korelacji pomiędzy paleniem papierosów (stężeniami kotyniny) a stężeniem TRAb (*Pearson*  $r = 0,28$ ;  $p = 0,58$ ).

### Dyskusja

Poza przyczynami genetycznymi i psychologicznymi predysponującymi do wystąpienia OT, istnieje wiele różnych czynników mających zdecydowany wpływ na jej występowanie i przebieg, np. płeć żeńska predysponuje do wystąpienia zmian ocznych czy rodzaj stosowanej terapii [8]. Wytrzeszcz łagodny u kobiet występuje znacznie częściej niż u mężczyzn. Liczbowo wyraża to się stosunkiem 9.3:1. Dysproporcja ta jest mniejsza, jeżeli chodzi o oftalmopatię złośliwą i wynosi 1.4:1. Przedział wieku, w którym najczęściej pojawiają się zmiany oczne to 35 a 50 rok życia. Analiza wpływu rodzaju terapii zasadniczej stosowanej w chorobie GB na zmiany oczne wykazała, że terapia <sup>131</sup>I może sprzyjać progresji oftalmopatii [20].

Aktualnie dużą rolę przypisuje się paleniu tytoniu jako czynnikowi środowiskowemu. *Wiersinga* [12,24] podaje nikotynizm jako jeden z nadrzędnych czynników progresji oftalmopatii. Dym papierosowy może też potencjalnie uwrażliwiać tkanki miękkie gałki ocznej na czynniki patogenne, wiodące do ujawnienia i nasilenia OT. W etiologii OT palenie tytoniu (obok ciąży i stresu emocjonalnego) jest najsilniejszym aktywatorem środowiskowym. Stwierdzono, że konsekwencją uzależnienia od nikotyny jest zmiana struktury receptora TSH oraz zwiększenie jego immunogenności. Pod wpływem hipoksji dochodzi do obniżenia stężenia antagonisty receptora IL-1 (IL-1 ra) i tym samym do osłabienia hamowania efektu zapalnego IL-1 [13,16,21,22]. Obserwowana jest również zwiększona ekspresja HLA-DR na fibroblastach oczodołu i związana z tym wzmocniona produkcja glikozaminoglikanów [10,23].

Podwyższone stężenie kotyniny u pacjentów palących z OT może sugerować zależność między paleniem papierosów a toczącym się procesem autoimmunologicznym w obrębie oczodołu. W analizowanym materiale stężenie kotyniny było istotnie statystycznie wyższe u chorych z OT niż u chorych GB czy WGN, co wskazywałoby na zwiększoną ilość wypalanego tytoniu. W analizowanym materiale stwierdzono najwyższe stężenie tego markera w moczu u chorych z najbardziej zaawansowanym stopniem oftalmopatii.

Obecnie najlepszą metodą pozwalającą na odróżnienie osób palących od niepalących jest oznaczenie stężenia kotyniny w moczu. W Polsce istnieją liczne monografie z zakresu badania stężenia kotyniny, ale dotyczą problemu nikotynizmu u kobiet ciężarnych [5] oraz działania nikotyny na płód [5, 6,7]. Wpływ nikotynizmu na funkcje tarczycy opisywany był w zaledwie pojedynczych publikacjach dotyczących OT [16,21,22] czy woli guzkowych toksycznych [14].

Istotną rolę w etiologii OT w przebiegu GB odgrywa palenie tytoniu. Istnieje więc potrzeba zastosowania, w tej grupie pacjentów, obiektywnej metody do oceny nasilenia nikotynizmu w oparciu o oznaczenie stężenia kotyniny w moczu.

Badania ankietowe, które niejednokrotnie były wykorzystywane w tym celu nie spełniły oczekiwanej roli, gdyż jak każdy kwestionariusz, były obciążone błędem związanym z nie zawsze udzielanymi prawdziwymi odpowiedziami przez respondenta.

### Wnioski

1. Wyższe wskaźniki nikotynizmu, stwierdzone u chorych z oftalmopatią tarczycową, sugerują wpływ tego czynnika na rozwój choroby.

2. Wydaje się, że test *Fagerströma* ma ograniczoną wartość walidacyjną w odniesieniu do osób palących i powinien być potwierdzany badaniami toksykologicznymi.

### Piśmiennictwo

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Rev* 2000; 21: 168.
2. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Seki N et al. Association of tumor necrosis factor and human leukocyte antigen DRB1 alleles with Graves' ophthalmopathy. *Hum Immunol* 2004; 65: 632.
3. Bramer SL, Kaijungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers* 2003, 8, 187.
4. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159.
5. Florek E, Marszałek A. An experimental study of the influence of tobacco smoke on fertility and reproduction. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 272.
6. Florek E, Piekoszewski W. Tytoń a zdrowie - choroby odtytoniowe. ed. Akademia Medyczna, Poznań, 2003.
7. Florek E, Piekoszewski W, Bręborowicz GH et al. Use of a questionnaire and biomarkers for evaluation of tobacco smoking in parturient women. *Przegl Lek* 2004; 61: 345-348.
8. Karasek M, Lewiński A. Etiopathogenesis of Graves' disease. *Neuro Endocrinol Letters* 2003; 24: 161.
9. Kula D, Bednarczuk T, Jurecka-Lubieniecka B et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1\*07. *Thyroid* 2006; 16: 447.
10. Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 67.
11. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy. *Endocrine Rev* 2000; 21: 168.
12. Myśliwiec J, Kinałska I. Cigarette smoking-the defined risk factor of ophthalmopathy in Grave's disease. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106: 967.
13. Myśliwiec J, Kretowski A, Topolska J et al. Serum Th1 and Th2 profile cytokine level changes in patients with Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Horm Metab Res* 2001; 33: 739.
14. Perros P, Kendall-Taylor P. Pathogenetic mechanisms in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Intern Med* 1995; 231: 205.
15. Ruchała M. Wpływ palenia papierosów na funkcje gruczołów wydzielania wewnętrznego. Tytoń albo zdrowie - fakty medyczne. Materiały konferencyjne. Poznań. Wydaw. Miejskie 2004, 35.
16. Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 197.
17. Seccareccia F, Zuccaro P, Pacifici R et al. Research Group of the MATISS Project. Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies: the experience of the MATISS project. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 487.
18. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 291.
19. Tricker AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. *Toxicology* 2003; 183: 151.
20. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153.
21. Wakelkamp IM, Gerding MN, van der Meer JW et al. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 127: 316.
22. Wakelkamp IM, Gerding MN, van der Meer JW et al. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 453.
23. Weetman AP, Zhang L, Webb S et al. Analysis of HLA-DQB and HLA DPB alleles in Graves' disease by oligonucleotide probing of enzymatically amplified DNA. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 65.
24. Wiersinga WM. The philosophy of Graves' ophthalmopathy. The philosophy of Graves' ophthalmopathy. *Orbit* 2005; 24: 165.