



The level of cotinine — marker of tobacco smoking, in patients with hyperthyroidism

Agata Czarnywojtek¹, Małgorzata Zgorzalewicz-Stachowiak², Ewa Florek³, Wojciech Piekoszewski⁴, Izabela Warmuz-Stangierska¹, Izabela Kulińska-Niedziela⁵, Krzesiśława Komar-Rychlicka⁵, Jerzy Sowiński¹

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

²Laboratory of Medical Diagnostics, Department of Preventive Medicine, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

³Laboratory of Environmental Research Department of Toxicology Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

⁴Institute of Forensic Research, Cracow

⁵Outpatient Clinic of Ophthalmology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

Abstract

Introduction: Orbitopathy associated with Graves' disease TAO (thyroid associated orbitopathy) is likewise connected with environmental factors including tobacco smoking. Tobacco smoking increases the risk of ophthalmologic pathology and leads to the orbital tissue damage due to the hypoxia.

The aim of the study was to correlate the concentration of urinescotinine (marker of tobacco smoking) in Graves' disease patients with TAO with points received on the Fagerström questionnaire.

Materials and methods: Thirty women with different degree of exacerbation of TAO in Graves' disease (34.28 ± 12.04 yr.) were examined. As control we used 29 women with Graves' disease without TAO (29.35 ± 12.33 yr.). The diagnosis was established according to level of TSH and level of thyrotropin receptor antibodies (TRAb). Measure of tobacco smoking or exposure to second hand tobacco smoke ETS (environmental tobacco smoke) carried out according to the Fagerström questionnaire, and measured cotinine level (the major metabolite of nicotine in urine). The level of clinical ophthalmopathy was measured according to the CAS (Clinical Activity Score) scale and degree of progression of TAO according to American Thyroid Association (NOSPECS scale). Additionally increase of exophthalmus was measured using the Hertl's exophthalmometer.

Results: In the group with TAO: 19 (63.3%) persons had mild exophthalmos (according to CAS), medium in 13 (43.3%) patients, and pronounced exophthalmous in 10 (33%) patients. There was statistically significant difference in the

level of TRAb (18.4 ± 8.2 vs. 5.1 ± 3.4 IU/l; $p < 0.0001$) between TAO and controls. There was no correlation between TSH (0.6 ± 0.02 vs. 0.4 ± 0.04 ; $p = 0.18$) and fT4 (38.8 ± 29.3 vs. 26.1 ± 17.3 ; $p = 0.026$) in both analyzed groups. Smokers and non-smokers with TAO had no statistically significant in level of TRAb (Mann-Whitney test $p = 0.16$). No correlation was found between smoking tobacco (cotinine level) and the level of TRAb in patients with TAO (Pearson $r = 0.28$ $p = 0.58$). There was a statistically significant difference between the level of urine cotinine in smoking patients with TAO in the highest level of ophthalmopathy exacerbation (> 24 mm; ≥ 4 points according to CAS) and those without TAO (Mann-Whitney's test $p = 0.04$).

Conclusions:

1. In patients with Graves' disease with TAO the highest score of tobacco smoking has been found in persons with the highest ophthalmopathy exacerbation.
2. Estimation of cotinine concentration in urine is the most objective and useful method of tobacco smoking.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 6 (57): 612–618)

Key words: tobacco smoking, hyperthyroidism, Graves' disease, cotinine



Agata Czarnywojtek, M.D., Ph.D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań
Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
phone: 061 86 91 355
e-mail: agata.rat@wp.pl



Stężenie kotyniny — markera nikotynizmu — u pacjentów z nadczynnością tarczycy

Agata Czarnywojtek¹, Małgorzata Zgorzalewicz-Stachowiak², Ewa Florek³, Wojciech Piekoszewski⁴,
Izabela Warmuz-Stangierska¹, Izabela Kulińska-Niedziela⁵, Krzesiśława Komar-Rychlicka⁵, Jerzy Sowiński¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Pracownia Elektrodiagnostyki Medycznej, Katedra Profilaktyki Zdrowotnej, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

³Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁴Instytut Ekspertyz Sądowych, Kraków

⁵Poradnia Okulistyczna, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Wstęp: Orbitopatia (TAO, *thyroid associated orbitopathy*) występująca w chorobie Gravesa-Basedowa (GB) uwarunkowana jest dodatkowo czynnikami środowiskowymi, w tym paleniem tytoniu. Nikotynizm prowadzi do uszkodzenia tkanek miękkich oczodołu poprzez wywołanie w nich hipoksji. Celem pracy była ocena stężenia kotyniny u pacjentów z TAO oraz porównanie uzyskanych wyników z punktacją testu Fagerströma.

Materiał i metody: Badaniem objęto wyłącznie 30 kobiet z różnym stopniem nasilenia TAO (34,28 ± 12,04 lat). Grupę kontrolną stanowiło 29 kobiet z GB bez TAO (29,35 ± 12,33 lat). Rozpoznanie ustalono na podstawie oznaczenia stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) oraz stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH — TRAb. Ocenę palenia tytoniu oraz biernego narażenia na dym tytoniowy (ETS, *environmental tobacco smoke*) przeprowadzono, opierając się na: badaniach ankietowych (test Fagerströma) oraz ocenie stężenia kotyniny, głównego metabolitu nikotyny w moczu. Za pomocą skali *Clinical Activity Score* (CAS) oraz skali *American Thyroid Association* (NOSPECS) oznaczono wskaźnik aktywności klinicznej orbitopatii oraz stopień nasilenia wytrzeszczu. Ponadto nasilenie wytrzeszczu mierzono za pomocą egzoftalmometru Hertla.

Wyniki: W grupie GB z TAO 19 osób (63,3%) miało wytrzeszcz łagodny (według CAS), natomiast u 11 osób (36,7%) stwierdzono wytrzeszcz naciekowo-obrzękowy. Wartości pomiaru egzoftalmometrycznego: wytrzeszcz łagodny rozpoznano u 7 (23,3%) osób, wytrzeszcz umiarkowany u 13 (43,3%) oraz wytrzeszcz nasilony u 10 (33%) badanych. Stwierdzono istotnie znaczącą statystycznie różnicę w zakresie stężenia TRAb (18,4 ± 8,2 vs. 5,1 ± 3,4 jm./l; p < 0,0001) pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Nie wykazano istotnej statystycznie

zależności między stężeniem TSH (0,6 ± 0,02 vs. 0,4 ± 0,04; p = 0,18) oraz ft4 (38,8 ± 29,3 vs. 26,1 ± 17,3; p = 0,026) w obu analizowanych grupach. Osoby palące i niepalące z TAO w przebiegu GB nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie stężenia TRAb (test Manna-Whitneya p = 0,16). U chorych z TAO nie wykazano korelacji pomiędzy paleniem tytoniu (stężeniami kotyniny) a stężeniem TRAb (Pearson r = 0,28; p = 0,58). Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy stężeniem kotyniny u chorych palących z największym stopniem nasilenia TAO (> 24 mm; ≥ 4 według CAS) a stężeniem w grupie chorych bez wytrzeszczu (test Manna-Whitneya p = 0,04).

Wnioski:

1. W grupie chorych z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa najwyższy wskaźnik narażenia na dym tytoniowy stwierdzono u osób z największym jej nasileniem.
2. Ocena stężenia kotyniny w moczu stanowi najbardziej przydatne i obiektywne narzędzie określające natężenie czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy.

(*Endokrynol Pol* 2006; 6 (57): 612–618)

Słowa kluczowe: palenie tytoniu, nadczynność tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, kotynina



Dr med. Agata Czarnywojtek
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: 061 86 91 355
e-mail: agata.rat@wp.pl

Wstęp

Choroba Gravesa-Basedowa (GB) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii, przebiegającą głównie z nadczynnością tarczycy. Charakterystyczną cechą tej patologii jest występowanie manifestacji pozataarczycowych w postaci oftalmopatii/orbitopatii Gravesa-Basedowa (TAO, *thyroid associated orbitopathy*) oraz dermopatii (obrzęku śluzakowatego). Ze względu na to, że wyniki leczenia, zwłaszcza TAO, przy wykorzystaniu obecnie dostępnych metod często bywają niezadowalające, istotne jest dokładne poznanie etiologii tej choroby. Wiedza ta mogłaby się przyczynić do rozwoju nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Etiopatogeneza choroby Gravesa-Basedowa i oftalmopatii nie jest do końca poznana. Pod uwagę brane są zarówno czynniki endogenne, jak i egzogenne. Do tych pierwszych należą: niska masa urodzeniowa, płęć żeńska oraz czynniki genetyczne. Mechanizm dziedziczenia tej choroby jest wielogenowy i charakteryzuje się niepełną penetracją genów. Mimo że do dnia dzisiejszego nie poznano pojedynczego genu, którego ekspresja byłaby niezbędna do jej rozwoju, wiadomo iż istotną rolę odgrywają antygeny zgodności tkankowej — HLA. Zidentyfikowano także wiele genów wykazujących polimorfizm, których niektóre allele wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania [1, 2].

Na wystąpienie TAO w GB wpływają także czynniki środowiskowe. Najczęściej wymieniane w piśmiennictwie są: nadmiar i niedobór jodu, niedobór selenu, stres, infekcje bakteryjne i wirusowe, leki (estrogeny, interferon), promieniowanie jonizujące oraz palenie tytoniu [3].

Nikotynizm zwiększa ryzyko wystąpienia TAO u osób predysponowanych, ponadto jako uznany czynnik środowiskowy w etiopatogenezie wytrzeszczu naciekowobrzękowego prowadzi do uszkodzenia tkanek miękkich oczodołu poprzez wywołanie w nich hipoksji [4, 5].

Ocenę nikotynizmu rutynowo dokonuje się na podstawie wyników testu Fagerströma [6], jednak jedynym obiektywnym wskaźnikiem może być oznaczenie stężenia kotyniny (1-metyl-5,3-pirydyl-2-pirrolidynon) w moczu [7]. Metabolit ten jest najczęściej wykorzystywanym biomarkerem, pozwalającym odróżnić osoby palące od niepalących oraz palaczy biernych. Stężenia kotyniny w surowicy i ślinie są porównywalne, natomiast w moczu stężenie metabolitu jest 5–6 razy wyższe. W wyniku metabolizmu nikotyny w 80% powstaje kotynina, a pozostałe związki to: nornikotyna, 1'-N-tlenek nikotyny, glukuronian nikotyny. Około 10% niezmiennego alkaloidu wydalą się do moczu. Kotynina ulega dalszym przemianom w wątrobie i w nerkach, a tylko 5% wydalą się z moczem w postaci niezmiennionej [7–9].

W dostępnych badaniach naukowych nie znaleziono publikacji odnoszących się do opierającej się na stę-

żeniu kotyniny oceny nasilenia nikotynizmu wśród pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Celem pracy była ocena stężenia kotyniny u pacjentów z TAO w przebiegu GB oraz porównanie uzyskanych wyników z punktacją testu Fagerströma.

Materiały i metody

Badania przeprowadzono w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Objęto nimi 30 kobiet z różnym stopniem nasilenia TAO w przebiegu GB ($34,28 \pm 12,04$ lat). Grupę kontrolną stanowiło 29 kobiet z GB bez TAO ($29,35 \pm 12,33$ lat).

W celu rozpoznania nadczynności tarczycy oznaczono stężenie tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) (norma: 0,35–3,85 mJ/ml) i fT4 (norma: $11,5 \pm 21,0$ pmol/l) w surowicy: metodą elektrochemiluminescencji (ELC, *electrochemicalluminescence*) (zestawy firmy Roche) oraz stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH — TRAb (norma: do 1,5 jM/l): metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*) (firma Brahms).

Za pomocą skali *Clinical Activity Score* (CAS) u wszystkich kobiet oznaczono wskaźnik aktywności klinicznej oftalmopatii [10] oraz oceniono nasilenie TAO według Bartalena i wsp. [12], natomiast stopień zaawansowania określono zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA, *American Thyroid Association*) według skali *No symptoms or sings—Only sings—Soft-tissues—Proptosis—Extraocular muscles—Cornea—Sight loss* (NOSPECS) [11]. Ponadto nasilenie wytrzeszczu mierzono za pomocą egzoftalmometru Hertla.

Ocenę palenia tytoniu oraz biernego narażenia na dym tytoniowy (ETS, *Environmental Tobacco Smoke*) przeprowadzono, opierając się na: badaniach ankietowych — test Fagerströma oraz ocenie stężenia kotyniny — głównego metabolitu nikotyny w moczu.

Test Fagerströma jest ankietą służącą przede wszystkim do pomiaru farmakogennego uzależnienia od nikotyny. Uzyskanie 7 punktów (lub mniej) wskazuje, że badana osoba jest prawdopodobnie farmakologicznie uzależniona od nikotyny, natomiast wartość powyżej 7 punktów świadczy o pewnym uzależnieniu od nikotyny (maksymalna liczba punktów wynosi 11).

Osoby badane podzielono, w zależności od stężenia kotyniny w moczu, na 3 grupy: A — niepalące i nienarażone na bierne inhalowanie dymu tytoniowego (grupa kontrolna) (< 5 ng/mg kotynina/kreatynina), B — bierni palacze ($5–50$ ng/mg kotynina/kreatynina) oraz C — osoby palące ($5–50$ ng/mg kotynina/kreatynina) [7].

Kotyninę oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej [18]. Próby moczu poddano

ekstrakcji do fazy stałej (SPE, *solid phase extraction*) na kolumnach Octyl C-8 oraz *Silica Gel*. Dziesięć mililitrów moczu zbuforowanego do pH równego 9 наносono na wykondycjonowaną kolumnę C-8, przemywaną 1 ml wody. Następnie przeprowadzono transfer próbki na kolumnę SiOH 3 ml chloroformu. Elucję wykonano przy użyciu roztworu dichlorometanu i metanolu z dodatkiem amoniaku. Analizę chromatograficzną wykonano aparatem 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_2HPO_4 , pH ustalono na 4,6 stężonym H_3PO_4 . Zakres liniowości metody wynosił od 0 do 2000 ng/ml, zakres oznaczalności — 5 ng/ml, a współczynnik zmienności — 10%.

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

Wyniki

Według skali NOSPECS w grupie GB z TAO 19 osób (63,3%) miało wytrzeszcz łagodny, natomiast u 11 osób (36,7%) stwierdzono wytrzeszcz naciekowo-obrzękowy (tab. I). Opierając się na wskaźniku CAS w grupie z TAO, wszyscy pacjenci podawali ból podczas ruchów gałek ocznych, nastrzyknięcie spojówek oraz obrzęk lub uczucie pełności powiek. Natomiast u chorych z GB bez TAO nie stwierdzono obrzęku spojówek, mięska łzowego czy uczucia pełności powiek (tab. II). Wartości pomiaru egzoftalmometrycznego wykazały: wytrzeszcz łagodny u 7 (23,3%) osób (16–20 mm), wytrzeszcz umiarkowany u 13 (43,3%) osób (21–23 mm) oraz wytrzeszcz nasilony u 10 badanych (24–29 mm) (tab. III).

Tabela I

Stopień zaawansowania TAO według Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (skala NOSPECS) w badanej grupie [11]

Table I

Degree of progression of TAO according to American Thyroid Association (NOSPECS scale) in studied group [11]

Klasa	Nazwa angielska	Nazwa polska	Grupa badana n = 30
0	No symptoms or signs	Brak objawów ocznych	–
1	Only signs	Tylko objawy przedmiotowe (ograniczone do retrakcji powiek)	16 (53,4%)
2	Soft-tissues	Zajęcie tkanek miękkich oczodołu	6 (20,0%)
3	Proptosis	Wytrzeszcz	5 (16,6%)
4	Extraocular muscles	Zajęcie mięśni zewnątrzgałkowych	3 (10,0%)
5	Cornea	Zajęcie rogówki	–
6	Sight loss	Utrata wzroku (uszkodzenie nerwu II)	–

Tabela II

Wskaźnik aktywności klinicznej (CAS, Clinical Activity Score) w badanej grupie [10]

Table II

Clinical Activity Score (CAS) in studied group [10]

CAS*	GB n = 29	TAO n = 30
Samoistny ból pozagalkowy	9 (31,0%)	26 (86,6%)
Ból podczas ruchów gałek	17 (58,6%)	30 (100,0%)
Zaczerwienienie powiek	15 (51,7%)	29 (96,6%)
Nastrzyknięcie spojówek	14 (48,8%)	30 (100,0%)
Obrzęk spojówek	–	21 (70,0%)
Obrzęk mięska łzowego	–	18 (60,0%)
Obrzęk lub uczucie pełności powiek	–	30 (100,0%)

*każdy objaw dodatni = 1 pkt, zakres 0–7; postać aktywna ≥ 4 pkt
GB — choroba Gravesa-Basedowa; TAO (*thyroid associated orbitopathy*)
— oftalmopatia Gravesa-Basedowa

Stwierdzono istotnie znaczącą statystycznie różnicę w zakresie stężenia TRAb ($18,4 \pm 8,2$ vs. $5,1 \pm 3,4$ j.m./l; $p < 0,0001$) pomiędzy grupą badaną z TAO a kontrolną z GB. Osoby palące i niepalące z TAO w przebiegu GB nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie stężenia TRAb (test Manna-Whitneya $p = 0,16$). U chorych z TAO nie wykazano korelacji pomiędzy paleniem tytoniu (stężeniami kotyniny) a stężeniem TRAb (Pearson $r = 0,28$; $p = 0,58$). Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między stężeniem TSH ($0,6 \pm 0,02$ vs. $0,4 \pm 0,04$; $p = 0,18$) oraz fT4 ($38,8 \pm 29,3$ vs. $26,1 \pm 17,3$; $p = 0,026$) w obu analizowanych grupach.

Wartość kotyniny w moczu była 2-krotnie wyższa u chorych palących z TAO w porównaniu z pacjentami z GB (tab. III–V oraz ryc. 1). Prawie połowa pacjentów z TAO była uzależniona od nikotyny (test Fagerströma

Tabela III

Ocena zaawansowania orbitopatii tarczycowej oraz stężenie kotyniny w moczu u pacjentów z TAO [12]

Table III

The estimation of intensity of Graves' ophthalmopathy and level of urine cotinine in patients with TAO [12]

Orbitopatia	Oceniany parametr		Stężenie kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny)
	Wytrzeszcz (mm)	Podwójne widzenie ¹	
Łagodne n = 7 (23,33%)	19–20	Okresowe	35,6 ± 16,2
Umiarkowane n = 13 (43,3%)	21–23	Niestałe	84,5 ± 54,4
Nasilone n = 10 (33,4%)	> 24	Stałe	1123,3 ± 610,5

Orbitopatia zaawansowana = co najmniej:

- jeden objaw nasilony
- dwa objawy umiarkowane
- jeden objaw umiarkowany i dwa łagodne

¹Podwójne 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).

Tabela IV

Wyniki stężenia kotyniny w moczu oraz testu Fagerströma u pacjentów z TAO

Table IV

Results of concentration of cotinine in urine and Fagerström questionnaire in patients with TAO

Zakres wartości, normy kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny)	Stężenie kotyniny w moczu u chorych z TAO (ng/mg kreatyniny)	Badania ankietowe u badanych z TAO, zakres (punkty)	Analiza statystyczna
< 5*	2,1 ± 1,4 (n = 6)	0 (n = 1)	NS
5–50	14,3 ± 6,7 (n = 8)	0–7 (n = 20)	NS
> 50	1234,5 ± 654,2 (n = 16)	5–11 (n = 19)	NS

Tabela V

Wyniki stężenia kotyniny w moczu oraz testu Fagerströma u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (GB)

Table V

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

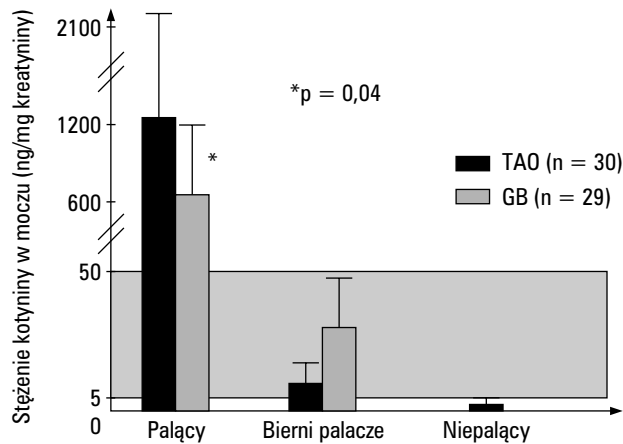
Zakres wartości, normy kotyniny w moczu (ng/mg kreatyniny)	Stężenie kotyniny w moczu u chorych z GB (ng/mg kreatyniny)	Badania ankietowe u badanych z GB, zakres (punkty)	Analiza statystyczna
< 5	0,0 ± 0,0 (n = 9)	0 (n = 9)	–
5–50	33,1 ± 15,9 (n = 10)	0–7 (n = 12)	NS
> 50	523,3 ± 112,4 (n = 10)	4–11 (n = 8)	NS

NS — wynik nieistotny statystycznie

*A — niepalący i nienarażeni na bierne inhalowanie dymu tytoniowego (grupa kontrolna) (< 5 ng/mg kotynina/kreatynina)

B — bierni palacze (5–50 ng/mg kotynina/kreatynina)

C — osoby palące (5–50 ng/mg kotynina/kreatynina)



Rycina 1. Wyniki stężenia kotyniny w moczu u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (GB) i TAO

Figure 1. Results of concentration of cotinine in urine in patients with Graves' disease and TAO

> 7 punktów), przy czym stopień nasilenia wytrzeszczu oraz stężenie kotyniny w moczu były najwyższe.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między stężeniem kotyniny u chorych palących z największym stopniem nasilenia TAO (> 24 mm; ≥ 4 punkty według CAS) a stężeniem w grupie chorych bez wytrzeszczu (test Manna-Whitneya $p = 0,04$) (tab. II).

Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób palących nie zawsze korelowały z wysokimi stężeniami kotyniny w moczu (23% wyników fałszywie ujemnych). Stąd u pacjentów z TAO, u których stężenie kotyniny wynosiło $1234,5 \pm 654,2$ ng/mg, wyniki punktacji w teście Fagerströma zawierały się w przedziale od 3 (brak uzależnienia od nikotyny) do 11 punktów (silne uzależnienie).

Dyskusja

Choroba Gravesa-Basedowa jest schorzeniem autoimmunologicznym o złożonym i nie do końca poznanim, poligenowym mechanizmie dziedziczenia. Genetyczne predyspozycje wiążą się 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 2-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z antygenem HLA-B8. W ostatnich doniesieniach podkreślono 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 [1, 2].

W rozpatrywaniu etiologii wytrzeszczu w przebiegu tej choroby nie można pominąć roli innych czynników endogennych i egzogennych. Obok płci żeńskiej,

wieku, ciąży czy rodzaju stosowanej terapii, coraz częściej zwraca się uwagę na nikotynizm jako największy aktywator środowiskowy. Prawdopodobnie substancje toksyczne zawarte w dymie tytoniowym (pochodne antracenu, substancje smoliste i nikotyna) poprzez upośledzenie nadzoru immunologicznego doprowadzają do nadekspresji reakcji immunologicznych oraz hipoksji tkankowej [14, 15]. Dym papierosowy może też potencjalnie uwrażliwiać tkanki gałki ocznej na czynniki patogenne, wiodące do ujawnienia i nasilenia TAO.

Stwierdzono, że konsekwencją nałogu nikotynowego jest zmiana struktury receptora TSH oraz zwiększenie jego immunogenności.

Pod wpływem hipoksji tkankowej dochodzi do obniżenia stężenia antagonisty receptora IL-1 (IL-1 ra) i tym samym do osłabienia hamowania efektu zapalnego IL-1. Obserwowana jest również zwiększona ekspresja HLA-DR na fibroblastach oczodołu i związana z tym nadprodukcja glikozaminoglikanów [17, 22]. Udowodniono, że u palaczy dochodzi do obniżenia stężenia witaminy B₆, która posiada działanie ochronne i zmniejszające obrzęk gałek ocznych [7].

Wyższe wartości kotyniny w moczu u chorych z TAO obciążonych nikotynizmem mogą wskazywać na jego związek z toczącym się procesem o podłożu autoimmunologicznym. Wpływ nikotynizmu na funkcje tarczycy omawiają jedynie pojedyncze publikacje, nie ma natomiast jednoznacznych danych dotyczących roli kotyniny jako swoistego markera w etiologii nadczynności tarczycy [5, 16, 17, 21]. Stopień zaawansowania TAO określono zgodnie z klasyfikacją ATA i opierając się na wywiadzie oraz badaniu okulistycznym (tab. I). Grupa ta poszczególne objawy w 6 klasach, pierwsze litery angielskich nazw dają skrót NOSPECS. Ponieważ NOSPECS nie określa fazy procesu TAO, a jedynie jego skutki, to w celu oceny dynamiki aktualnie toczących się zmian chorobowych w przedstawionych badaniach zastosowano dodatkowo skalę CAS (tab. II). Jest to klasyfikacja punktowa, oparta na 4 klasycznych cechach zapalenia: ból, zaczerwienienie, obrzęk i pogorszenie funkcji narządu wzroku. Każdemu dodatniemu objawowi przypisuje się jeden punkt, a suma punktów stanowi wartość CAS. Postać aktywną TAO cechuje CAS wynosząca co najmniej 4 punkty. W powyższej pracy analizowano związek pomiędzy nikotynizmem a nasileniem wytrzeszczu (skala CAS) na podstawie stężenia kotyniny w moczu. Zauważono, że u pacjentów uzależnionych od nikotyny i spożywających nadmierne jej ilości, gdzie stężenie kotyniny w moczu wynosiło $1123,3 \pm 610,5$ ng/mg kreatyniny, stopień nasilenia wytrzeszczu był najwyższy (> 4 punktów według CAS, wytrzeszcz ≥ 24 mm).

Test Fagerströma jako badanie ankietowe, które bywa wykorzystywane do oceny nikotynizmu, w ba-

daniach autorów pracy nie spełnił oczekiwanej roli, gdyż okazało się, że — jak każdy kwestionariusz — obciążony jest błędem subiektywizmu udzielanych odpowiedzi.

Dokładny mechanizm szkodliwego udziału nikotynizmu w patogenezie TAO w przebiegu GB nie jest do końca poznany, co uzasadnia potrzebę szczegółowego zajęcia się tym tematem. Celowa wydaje się kontynuacja badań w tej grupie chorych nad stopniem nasilenia wytrzeszczu po zaprzestaniu palenia tytoniu.

Wnioski

1. W grupie chorych z oftalmopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa najwyższy wskaźnik narażenia na dym tytoniowy stwierdzono u osób z największym jej nasileniem.
2. Ocena stężenia kotyniny w moczu stanowi najbardziej przydatne i obiektywne narzędzie określające natężenie czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy.

Piśmiennictwo

1. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Seki N i wsp. Association of tumor necrosis factor and human leukocyte antigen DRB1 alleles with Graves' ophthalmopathy. *Hum Immunol* 2004; 65 (6): 632–639.
2. Kula D, Bednarczuk T, Jurecka-Lubieniecka B i wsp. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1*07. *Thyroid* 2006; 16 (5): 447–453.
3. Wiersinga WM. The philosophy of Graves' ophthalmopathy. *Orbit* 2005; 24 (3): 165–171.
4. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 291–294.
5. Wakelkamp IM, Gerding MN, van der Meer JW i wsp. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2002; 127 (2): 316–320.
6. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159–182.
7. Tricker AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. *Toxicology* 2003; 183 (1–3): 151–173.
8. Bramer SL, Kaijungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers* 2003; 8 (3–4): 187–203.
9. Seccareccia F, Zuccaro P, Pacifici R i wsp. 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 (6): 487–492.
10. 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: 168–199.
11. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association (letter). *JCEM* 1977; 44: 203–204.
12. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Rev* 2000; 21: 168–199.
13. Ruchała M. Wpływ palenia papierosów na funkcje gruczołów wydzielania wewnętrznego. Tytoń albo zdrowie — fakty medyczne. Materiały pokonferencyjne pod redakcją Szczepana Cofty, Poznań. Wydawnictwo Miejskie 2004; 35–37.
14. Myśliwiec J, Kinalska I. Cigarette smoking—the defined risk factor of ophthalmopathy in Grave's disease. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106 (4): 967–971.
15. Bednarek J, Wysocki H, Sowiński J. Oxidative stress peripheral parameters in Graves' disease: the effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 13–18.
16. Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G i wsp. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 197–201.
17. Wakelkamp IM, Gerding MN, van der Meer JW i wsp. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2000; 121 (3): 453–437.
18. Florek E, Marszałek A. An experimental study of the influence of tobacco smoke on fertility and reproduction. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 272–278.
19. Weetman AP, Zhang L, Webb S i wsp. Analysis of HLA-DQB and HLA DPB alleles in Graves' disease by oligonucleotide probing of enzymatically amplified DNA. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 65–71.
20. Perros P, Kendall-Taylor P. Pathogenetic mechanisms in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Intern Med* 1995; 231: 205–211.
21. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders — a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153–161.
22. Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 67–72.