

EP ENDOKRYNOLOGIA POLSKA

POLISH JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY

Zeszyt edukacyjny I/Education supplement I

Tom/Volume 61

Rok/Year 2010

PRACE POGLĄDOWE/REVIEWS

Profilaktyka jodowa a ograniczenie spożycia soli — wyzwanie XXI wieku

Iodine-deficiency prophylaxis and the restriction of salt consumption — a 21st century challenge

Zbigniew Szybiński, Mirosław Jarosz, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Krystyna Stolarz-Skrzypek,

Kalina Kawecka-Jaszcz, Iwona Traczyk, Katarzyna Stoś 1

SZKOLENIE PODYPLOMOWE/POSTGRADUATE EDUCATION

Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy — problemy i postępowanie u dorosłych

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency — management in adults

Urszula Ambroziak, Tomasz Bednarczuk, Maria Ginalska-Malinowska, Ewa Maria Małunowicz,

Barbara Grzechocińska, Paweł Kamiński, Leszek Bablok, Jerzy Przedlacki, Ewa Bar-Andziak 7

Profilaktyka dotycząca niedoborów witaminy D

— polskie zalecenia 2009

Prophylaxis of vitamin D deficiency — Polish Recommendation 2009 22

Transseksualizm — aspekty diagnostyczne i terapeutyczne

Transsexualism — diagnostic and therapeutic aspects

Marek Mędraś, Paweł Józków 27

Leczenie chirurgiczne guzów nadnerczy

Surgical treatment of adrenal tumors

Maciej Otto 32

Suplementacja witaminy D u osób dorosłych — wytyczne

Vitamin D supplementation in adults — guidelines

Ewa Marcinowska-Suchowierska, Magdalena Walicka, Marek Talała, Wanda Horst-Sikorska,

Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Ewa Sewerynek 39



Profilaktyka jodowa a ograniczenie spożycia soli — wyzwanie XXI wieku

Iodine-deficiency prophylaxis and the restriction of salt consumption
— a 21st century challenge

Zbigniew Szybiński¹, Mirosław Jarosz², Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹,
Krystyna Stolarz-Skrzypek³, Kalina Kawecka-Jaszcz³, Iwona Traczyk², Katarzyna Stoś²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Ośrodek Współpracujący z WHO w zakresie Żywienia, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

³I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (1): 135–140

Streszczenie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wystosowała rekomendacje (Techniczne Konsultacje: Paryż 2006, Luksemburg 2007) dotyczące konieczności ograniczenia spożycia soli jako czynnika ryzyka nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, zawałów serca, udarów oraz niektórych chorób nowotworowych. Wyzwanie to podjęła Komisja Europejska i utworzona przez nią Grupa Wysokiego Szczebla ds. Żywienia i Aktywności Fizycznej. Zgodnie z zaleceniami WHO dzienne spożycie soli nie powinno przekraczać 5 g NaCl (2 g sodu)/osobę. Średnie dzienne spożycie soli w Polsce wynosi 13,5 g/osobę, w tym 8,8 g soli kuchennej, a w niektórych regionach kraju dochodzi do 15,0 g/osobę. Opracowane przez grono ekspertów Instytutu Żywności i Żywienia „Stanowisko w sprawie podjęcia inicjatywy zmniejszenia spożycia soli w Polsce” określa kierunki działania obejmujące: zmiany receptur przetworów spożywczych w przemyśle spożywczym i placówkach żywienia zbiorowego, wzmoczenie nadzoru organów rządowej kontroli żywności, kontynuację odpowiednich działań legislacyjnych. Dotyczą one również działań edukacyjnych, kierowanych do konsumentów, producentów żywności, pracowników ochrony zdrowia i instytucji zdrowia publicznego, oraz przedstawicieli mediów. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podejmuje akcję promocji ograniczania spożycia soli i kontroli nadciśnienia tętniczego na poziomie populacyjnym. Program taki wymaga synchronizacji działań z Polską Komisją ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu w zakresie niezbędnych modyfikacji systemu profilaktyki jodowej. Ograniczenie spożycia soli zmniejszy bowiem dzienną dawkę jodu. Aktualne modyfikacje systemu profilaktyki jodowej idą w kierunku zwiększenia spożycia innych nośników jodu: mleka i wód mineralnych ze sprawdzoną zawartością jodu. W obu wypadkach stężenie jodu osiąga wartość 0,1–0,2 mg jodków i nośniki te mogą uzupełnić niedobór jodu spowodowany ograniczeniem spożycia soli. Wymaga to szerokiej akcji edukacyjnej, która jest częścią programu nowopowołanego Ośrodka Współpracującego z WHO w zakresie żywienia przy Klinice Endokrynologii UJCM w Krakowie.

(Endokryinol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 1–6)

Słowa kluczowe: profilaktyka jodowa, wole, ograniczenie spożycia soli, nadciśnienie

Abstract

The World Health Organization (WHO) issued a recommendation (Technical Consultation: Paris 2006, Luxembourg 2007) that salt consumption, as a risk factor for hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and select cancers, should be restricted. The European Commission looked to adhere to this recommendation by creating the High Level Group on Nutrition and Physical Activity. According to WHO

recommendations, a daily allowance of 5 g NaCl (*i.e.*, 2 g Na) for individual salt consumption should not be exceeded. At present, mean individual salt consumption in Poland totals 13.5 g, of which salt used in household constitutes 8.8 g. In some regions of Poland, this number reaches upwards of 15.0 g/person. The Position Paper on Initiatives Aimed at Decreasing Salt Consumption in Poland, developed by an expert group at the National Food and Nutrition Institute, set the course for intervention, including changing recipes for mass-produced food products and large-scale catering, improving oversight by food control agencies, and continuing legislative changes. These interventions should also include education directed towards consumers, food producers, public health professionals, healthcare workers, and media representatives. The Position Paper of the Polish Hypertension Society also sets the course for promoting restricted salt consumption and controlling hypertension on a population level. However, household salt is the main carrier of iodine in the Polish model of iodine prophylaxis. Thus, any interventions also require synchronized action with the Polish Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Current efforts aimed at preventing iodine-deficiency look to increase consumption of other iodine-rich products (*e.g.*, milk,



Prof. zw. dr hab. n. med. Zbigniew Szybiński, Katedra i Klinika Endokrynologii, Ośrodek Współpracujący z WHO w zakresie Żywienia, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel. 12 424 75 20, faks 12 424 73 99;
e-mail: szybin@cm-uj.krakow.pl

mineral water) with standardized levels of iodine. Once they achieve an iodine concentration of 0.1–0.2 mg, these products can easily supplement any decrease in physiological iodine levels resulting from reduced salt consumption. Also required are wide-ranging educational campaigns which will be coordinated by the new designated WHO Collaborating Centre for Nutrition at the Chair of Endocrinology at Jagiellonian University, *Collegium Medicum* in Kraków. (*Pol J Endocrinol* 2010; 61 (education supplement I): 1–6)

Key words: iodine prophylaxis, goitre, restriction of salt consumption, hypertension

Wstęp

W konsultacjach Technicznych Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w Paryżu w 2006 roku [1] i Luksemburgu w 2007 roku [2] uwzględniono szkodliwe skutki wysokiej zawartości soli w dietach, zalecając zmniejszenie jej spożycia do 5 g NaCl na osobę dziennie, co stanowi odpowiednik 2 g sodu. Wyzwanie to podjęła utworzona przez Komisję Europejską Grupa Wysokiego Szczebla ds. Żywienia i Aktywności Fizycznej (*High Level Group on Nutrition and Physical Activity*). Przyjęła ona za priorytet w 2008 roku podjęcie działań na rzecz obniżenia spożycia soli. Spożycie soli w Polsce na tle innych krajów Europy jest wyjątkowo duże (tab. I), a nadciśnienie tętnicze dotyczy około 9 mln osób. Nadmiar soli w diecie jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i jego powikłań, takich jak: udar mózgu, zawał serca i niewydolność krążenia, oraz osteoporozy i niektórych chorób nowotworowych. Powikłania nadciśnienia tętniczego są główną przyczyną umieralności osób starszych powyżej 60. roku życia i drugą co do ważności przyczyną umieralności u osób młodszych w wieku 15–59 lat. Wiąże się to z wysokimi kosztami leczenia, które w krajach Unii Europejskiej w 2005 roku wyniosły aż 169 mld euro [3]. Katedra i Klinika Endokrynologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego koordynuje aktualnie dwa wiodące w tym zakresie programy: wielośrodkowy Program Eliminacji Niedoboru Jodu finansowany przez Ministerstwo Zdrowia [4] oraz Program Ograniczenia Spożycia Soli w diecie szpitalnej w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. Jednak działania na rzecz zmniejszenia spożycia soli w Polsce powinny się opierać na szeroko zakrojonym programie na poziomie populacyjnym obejmującym działania zwrócone do konsumentów i producentów żywności, pracowników ochrony zdrowia, organów urzędowej kontroli żywności, specjalistów z zakresu zdrowia publicznego i przedstawicieli mediów. Program ograniczenia spożycia soli musi być koordynowany z jednoczesnymi działaniami zabezpieczającymi prawidłową podaż jodu rekomendowaną przez WHO (tab. II), która opiera się w Polsce oraz w większości krajów europejskich na profilaktyce jodowej polegającej na jodowaniu soli dawką jodu obliczoną na podstawie jej aktualnego spożycia [5]. W wyniku działalności Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu od 1998 roku system profilaktyki jodowej w Polsce polega na obowiązkowym jodowaniu soli kuchennej na poziomie 30 ± 10 mg KJ/kg

Tabela I. Dzielne indywidualne spożycie soli w wybranych krajach Europy (g/dzień) [1]

Table I. Daily individual salt consumption in selected European countries (g/day) [1]

Dania	8,2–8,4
Francja	7,9–8,4
Belgia	8,3–8,7
Niemcy	8,2–8,8
Portugalia	9,0–11,5
Wielka Brytania	9,7–11,7
Włochy	9,2–10,8
Polska	13,5 g (w tym 8,8 g soli kuchennej) [25]

Na podstawie: WHO 2003, Szponar i wsp. Instytut Żywności i Żywienia 2008 r.

Tabela II. Rekomendowane dzienne zapotrzebowanie na jod w diecie (mg/osobę/dzień) [32]

Table II. Recommended daily dietary iodine consumption (mg/person/day) [32]

Dzieci przedszkolne	0–59 miesięcy 90
Dzieci szkolne	6–12 lat 120
Dorośli i dzieci	> 12 lat 150
Kobiety w ciąży i karmiące	250

Na podstawie: WHO, UNICEF, ICCIDD-22

[6]. System ten okazał się niezwykle efektywny i doprowadził w ciągu kilku lat do wyeliminowania wola endemicznego u dzieci szkolnych [7].

Ograniczenie spożycia soli musi więc być procesem kontrolowanym i prowadzonym wraz z koniecznymi modyfikacjami systemu profilaktyki jodowej. Odpowiedzią na to wyzwanie były Konsultacje Techniczne WHO w 2007 roku w Luksemburgu [2], które wskazały drogę do modyfikacji systemów profilaktyki jodowej na całym świecie. W Polsce synchronizację tych działań zapewnia z jednej strony wspomniany wyżej wielośrodkowy Program Eliminacji Niedoboru Jodu, a z drugiej wdrożenie przez Instytut Żywności i Żywienia działań opartych na opracowanym przez grupę ekspertów dokumencie: „Stanowisko w sprawie podjęcia inicjatywy zmniejszania spożycia soli w Polsce” [8]. Ważnym czyn-

nikiem synchronizującym te działania stał się również powołany przez Biuro Regionalne WHO w Kopenhadze Ośrodek Współpracujący z WHO przy Klinice Endokrynologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, którego program obejmuje wdrażanie ograniczenia spożycia soli i modyfikacje profilaktyki jodowej.

Sód — główny środowiskowy czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z podstawowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i w Polsce występuje u około 30% dorosłej populacji. Dalsze 30% populacji ma ciśnienie wysokie prawidłowe, które również zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [9–11]. Zależność między spożyciem sodu a ciśnieniem tętniczym wykazano w wielu badaniach o charakterze epidemiologicznym i obserwacyjnym oraz interwencyjnym [12–14]. W powszechnie znanym badaniu *International Study of Sodium, Potassium, and Blood Pressure (INTERSALT)* [15], które objęło ponad 10 tysięcy uczestników, wykazano, że im większe jest spożycie sodu, tym wyższe wartości ciśnienia tętniczego i jego przyrost z wiekiem. Z kolei wyniki badania *DASH-Sodium* wykazały, że obniżenie dziennego spożycia sodu przez stosowanie diety niskosodowej skutecznie obniża ciśnienie tętnicze, a dodatkowy korzystny efekt daje połączenie niskiego spożycia sodu ze „zdrową dietą DASH” (dieta bogata w warzywa, owoce, płatki zbożowe, nabiał, uboga w czerwone mięso i tłuszcze oraz słodycze). Obecnie przeciętne spożycie soli kuchennej w Polsce jest bardzo wysokie, szacowane na 15 g/dobę. Na tle innych krajów europejskich uczestniczących w programie *European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)* populacja w Krakowie charakteryzowała się najwyższym spożyciem sodu [11]. Ograniczenie ilości sodu w diecie jest jednym z głównych zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym spożycie poniżej 5 g soli kuchennej na dobę, co odpowiada 2,0 g (90 mmol) sodu [15]. Uzasadnione jest również stosowanie tego zalecenia w odniesieniu do całej populacji, co może się przyczynić do poprawy zdrowotności społeczeństwa i odegrać znaczącą rolę w pierwotnej profilaktyce nadciśnienia tętniczego i innych chorób sercowo-naczyniowych.

Prof. G. MacGregor z Blood Pressure Unit, St. George's University w Londynie od kilku lat prowadzi w Anglii program *Consensus Action on Salt and Health (CASH)*, w którym osiągnięto już pierwsze sukcesy — spożycie soli kuchennej w Wielkiej Brytanii zaczęło spadać. Rozszerzeniem akcji CASH na arenie międzynarodowej jest *World Action on Salt and Health (WASH)*,

do której przyłączyło się Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, zalecające stosowanie w diecie produktów o ograniczonej zawartości sodu [16].

Redukcja spożycia soli w Polsce w świetle działań Komisji Europejskiej i Światowej Organizacji Zdrowia

Nadmiar soli jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego i jego powikłań (udar mózgu, zawał serca, niewydolność krążenia) oraz miażdżycy, osteoporozy i niektórych chorób nowotworowych — głównych przewlekłych chorób niezakaźnych. Są one główną przyczyną umieralności osób powyżej 60. roku życia i drugą co do ważności u osób w wieku 15–59 lat. Koszty leczenia tych chorób, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, są bardzo duże. Występowanie tych chorób wiąże się w znacznym stopniu ze spożyciem soli kuchennej, które w wielu krajach jest bardzo wysokie. W Polsce nawet 3-krotnie przekracza zalecenia WHO, które obecnie wynoszą do 5 g soli/d. W innych krajach europejskich spożycie soli jest znacznie niższe (tab. I).

Uwzględniając te alarmujące dane, WHO oraz Unia Europejska podjęły inicjatywy na rzecz obniżania spożycia soli. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca opracowanie i wdrożenie narodowych strategii redukcji soli w diecie uwzględniające, między innymi czynniki kulturowe: tradycyjne zwyczaje żywieniowe, główne źródła soli w diecie, strukturę wieku populacji [1].

Komisja Europejska na pierwszym spotkaniu Grupy Wysokiego Szczebla ds. Żywności i Aktywności Fizycznej [*High Level Group (HLG) on Nutrition and Physical Activity*] w listopadzie 2007 roku oraz niektóre kraje członkowskie zgłosiły propozycję podjęcia działań na rzecz obniżenia zawartości soli w produktach spożywczych, zgodnie z Białą Księgą Komisji Europejskiej. Celem tego przedsięwzięcia jest redukcja spożycia soli w populacji. Wyniki powinny być dostarczane do Komisji Europejskiej.

Polska, biorąc pod uwagę wysokie spożycie soli w naszym kraju oraz częste występowanie chorób związanych z jej spożyciem, popiera te inicjatywy przez włączenie się do działań na rzecz redukcji spożycia soli. Przystępując do działania, opracowano „Stanowisko w sprawie podjęcia inicjatywy zmniejszenia spożycia soli w Polsce” [8], które poddano szerokiej dyskusji. Uczestniczyli w niej między innymi przedstawiciele resortu zdrowia, Głównego Inspektoratu Sanitarnego, świata nauki, producentów żywności. W opracowanym dokumencie, popierając inicjatywę HLG, stwierdzono między innymi, że działania na rzecz zmniejszenia spożycia soli w Polsce powinny obejmować:

— opracowanie, w ramach Narodowego Programu Zapobiegania Nadwadze i Otyłości oraz Przewle-

kłym Chorobom Niezakaźnym przez Poprawę Żywienia i Aktywności Fizycznej (POL-HEALTH), programu obniżania spożycia soli zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej;

- jednoczesne działania edukacyjne obejmujące konsumentów, przetwórców żywności, pracowników służby zdrowia, organów urzędowej kontroli żywności, specjalistów z zakresu zdrowia publicznego i przedstawicieli mediów w zakresie ograniczania dosalania potraw oraz zalecania stosowania i spożywania przetworów mniej słonych, w tym soli niskosodowej;
- rozwijanie poradnictwa dietetycznego niezbędnego w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych wywołanych między innymi nadmiernym spożyciem soli;
- działania na rzecz sukcesywnej zmiany receptur przetworów spożywczych i potraw będących głównym nośnikiem soli w diecie (zmniejszanie zawartości soli) we współpracy z przemysłem spożywczym i zakładami żywienia zbiorowego;
- obniżanie zawartości soli w posiłkach wydawanych w placówkach oświatowo-wychowawczych oraz placówkach żywienia zbiorowego;
- wprowadzenie do programów nauczania zasad prawidłowego żywienia z uwzględnieniem ograniczenia spożycia soli;
- wzmożenie nadzoru organów urzędowej kontroli żywności w zakresie jakości znakowania środków spożywczych, z uwzględnieniem soli przyprawowych;
- kontynuowanie działań legislacyjnych wspierających ograniczanie spożycia soli.

Założono, że realizacja powyższych działań, zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej, powinna zmniejszyć istotnie spożycie soli w polskiej populacji w ciągu 4 lat. W 2009 roku Polska powinna przygotować raport, na przykład postępu w planowanych działaniach.

Modyfikacje profilaktyki jodowej w Polsce wobec konieczności ograniczenia spożycia soli

W związku z wstrzymaniem kontrolowanej profilaktyki jodowej w 1980 roku, zespół pediatrów *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie zauważył zwiększoną częstość przypadków wola u noworodków [17]. W 1987 roku został uruchomiony program Ministerstwa Zdrowia, w którym oceniano skutki awarii w Czarnobylu koordynowane przez prof. J. Naumana [18], który stwierdził wysoką częstość wola u dorosłych, potwierdzoną w badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych u dzieci szkolnych w latach 1992–1993, koordynowanych przez prof. Z. Szybińskiego [19]. Na skutek interwencji Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego ponownie przywrócono jodowanie soli kuchennej, jednak zastosowano nie

w pełni skuteczny model nieobowiązkowego jodowania. Niedobór jodu grozi poważnymi konsekwencjami na poziomie populacyjnym. Synteza hormonów tarczycy 4-jodotyrozyny i tyroksyny, które regulują wszystkie szlaki przemiany materii i wywierają decydujący wpływ na rozwój mózgu, wymaga codziennej dawki jodu w pożywieniu, a prócz tego jod jest jednym z najsilniejszych przeciwutleniaczy i działa ochronnie w procesach zapalnych i nowotworowych. Ciężki niedobór jodu w ciąży może doprowadzić do nieodwracalnego niedorozwoju mózgu u płodu i do tak zwanego kretynizmu. Obraz ten obserwowany jeszcze w Polsce w okresie międzywojennym został całkowicie wyeliminowany przez profilaktykę jodową, ale umiarkowany niedobór jodu prowadzi do obniżenia wyższych funkcji mózgu, jak zdolność uczenia się, zapamiętywania i kojarzenia, oraz obniża w istotnym stopniu miernik tych funkcji — iloraz inteligencji. Niedobór jodu powoduje powiększenie tarczycy, zwiększa częstość chorób tarczycy, w tym raka tarczycy, oraz zwiększa częstość raka żołądka [20, 22, 23].

W 1991 roku w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego powołał Polską Komisję ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu (PKKZNJ), przewodniczący — prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szybiński) z siedzibą w Katedrze i Klinice Endokrynologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Komisja, na wzór innych krajów europejskich, skupia czołowych endokrynologów, ekspertów od polityki żywieniowej oraz jodowania soli i pasz zwierzęcych.

W wyniku stwierdzonego w badaniach epidemiologicznych stanu endemii wola w Polsce na wniosek Komisji Minister Zdrowia wydał w 1996 roku Zarządzenie o powszechnym jodowaniu soli kuchennej (30 ± 10 mg KI/1 kg soli). Komisja sprecyzowała również pozostałe elementy modelu profilaktyki jodowej obejmujące jodowanie odżywek dla noworodków niekarmionych piersią oraz stosowanie dodatkowej dawki (0,10–0,15 mg) jodu u ciężarnych i karmiących kobiet [24, 25]. Wyniki prowadzonych pod nadzorem PKKZNJ badań, koordynowanych przez Oddział Kliniczny Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, wykazały wybitną poprawę w zakresie stwierdzanych poprzednio skutków niedoboru jodu. W najmłodszej grupie dzieci szkolnych w wieku 6–8 lat częstość wola endemicznego spadła poniżej 5%, a więc poniżej proggu endemicznego [7], zmniejszyła się częstość podklinicznej niedoczynności tarczycy u noworodków [26, 27], a konferencja ekspertów WHO i Międzynarodowej Komisji ds. Niedoboru Jodu przesunęła Polskę do grupy krajów europejskich z prawidłową podażą jodu na poziomie populacyjnym [28]. Efektywna profilakty-

Tabela III. Wody mineralne o znanym stężeniu jodków (0,1–0,2 mg/l)**Table III. Brands of mineral water with standardized levels of iodine (0,1–0,2 mg/L)**

Wysowianka	Piwniczanka
Kujawianka	Szczawniczanka
Muszynianka	Celestynka

Tabela IV. Stężenie jodu w mleku krowim [mg/l]**Table IV. Iodine concentration in cow's milk [mg/L]**

1970	20–40
2008	86,6–142,6 [29]

ka jodowa spowodowała wyraźny spadek częstości zróżnicowanego raka tarczycy, a zwłaszcza jego bardziej złośliwej formy — raka pęcherzykowego [22]. Udowodniono również zależność spadku częstości raka żołądka od profilaktyki jodowej, co tłumaczy się ochronną rolą jodu jako przeciwutleniacza i jego zdolnością gromadzenia się w śluzówce dystalnej części żołądka [23]. W ostatnich rekomendacjach WHO (Paryż 2006 r., Luksemburg 2007 r.) wprowadzono konieczność ograniczania spożycia soli kuchennej jako czynnika ryzyka nadciśnienia i miażdżycy do poziomu 5,0 g dziennie, a więc o blisko 50% mniej od aktualnego poziomu spożycia. Ważnym elementem uzupełniającym w tej sytuacji podaż jodu mogą się stać składniki pożywienia zawierające jod, a wśród nich istotną rolę mogą odegrać wody mineralne zawierające kontrolowane stężenie jodu (0,10–0,20 mg/l — tab. III). W latach 2007–2008 w porozumieniu z Instytutem Zootechniki w Bałicach podjęto akcje jodowania lizawek solnych krów mlecznych [29], co spowodowało wzrost stężenia jodu w mleku z 30 do $120 \pm 10 \mu\text{g/l}$ (tab. IV), osiągając poziom stężenia jodu obserwowany w krajach Unii Europejskiej, w których stosuje się standaryzowane pasze zwierzęce. Te dwa nowe nośniki jodu — standaryzowane wody mineralne i mleko — powinny stać się stałym składnikiem codziennej diety, a zwłaszcza codzienne picie szklanki mleka u dzieci i kobiet w ciąży.

Szczególny problem zdrowia publicznego to zabezpieczenie dodatkowej dawki jodu na poziomie 0,10–0,15 mg/d. u kobiet w ciąży i kobiet karmiących zgodnie z rekomendacjami WHO [30].

W dotychczasowych badaniach wykonanych przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie oraz przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi wykazano, że tylko około 50% kobiet w ciąży otrzymuje dodatkową zalecaną dawkę jodu [31].

Decydującą rolę w tym zakresie mają lekarze pierwszego kontaktu oraz położnicy, do których obowiązku należy dopilnowanie pobierania przez kobiety w ciąży codziennej dodatkowej dawki jodu (100–150 μg) w postaci tabletki (często w postaci preparatu mineralno-witaminowego).

Wprowadzane zmiany w systemie profilaktyki jodowej wymagają ciągłego monitorowania na poziomie populacyjnym. Dokonuje się to przez realizację Programu Eliminacji Niedoboru Jodu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Program ten obejmuje monitoring bardzo czułego wskaźnika, jakim jest stężenie hormonu TSH u noworodków, kontrolowany w systemie przesiewu neonatologicznego, „Akcję ThyroMobile” rozwijaną u dzieci szkolnych i u kobiet w ciąży, gdzie mierzy się stężenie jodu w moczu i wielkość tarczycy, realizowany we współpracy z Instytutem Żywności i Żywienia program monitorowania wydalania sodu i jodu w moczu u osób dorosłych oraz rejestr zapadalności na raka tarczycy i jego formy histopatologiczne. Efektywny model profilaktyki jodowej w Polsce ma jeszcze jeden istotny aspekt — stanowi ochronę populacji przed nadmiernym kumulowaniem się izotopu ^{131}I w tarczycy w wypadku awarii nuklearnej, podobnej do awarii w Czarnobylu.

Podsumowanie

1. W rekomendacjach WHO zaleca się ograniczenie dziennego spożycia soli (NaCl) do 5,0 g jako bezpiecznej granicy chroniącej przed nadciśnieniem tętniczym i jego powikłaniami: miażdżycą, zawałem serca i udarem mózgu.
2. W ramach Narodowego Programu Zapobiegania Nadwadze i Otyłości oraz zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej program obniżania spożycia soli, określony w „Stanowisku w sprawie ograniczenia spożycia soli w Polsce” opracowanym przez Instytut Żywności i Żywienia, powinien rozpocząć działania edukacyjne obejmujące konsumentów, przetwórców żywności, pracowników ochrony zdrowia oraz mediów, działania na rzecz sukcesywnej zmiany receptur w przemyśle spożywczym i w placówkach żywienia zbiorowego oraz wprowadzenie do programów nauczania zasad prawidłowego żywienia. Realizacja powyższych działań powinna zmniejszyć istotnie spożycie soli w polskiej populacji w ciągu 4 lat.
3. Ograniczenie spożycia soli powinno obejmować model profilaktyki jodowej, wprowadzającej do spożycia dodatkowe nośniki jodu jak mleko i jodowane wody mineralne.
4. Należy prowadzić ciągle nadzór organów urzędowej kontroli żywności nad realizacją programu ograniczenia spożycia soli i modyfikacji profilaktyki jo-

dowej oraz nad spożyciem sodu i jodu na poziomie populacyjnym.

5. Należy kontynuować Program Eliminacji Niedoboru Jodu zapewniającego ciągłą kontrolę efektywności profilaktyki jodowej.
6. Powinno się kontynuować działania legislacyjne wspierające ograniczanie spożycia soli oraz współpracować ze Światową Organizacją Zdrowia i z Komisją Europejską.

Podziękowania

Autorzy pragną wyrazić wdzięczność firmie Merck KGaA Dormstadt za pomoc w przeprowadzeniu badania, a zwłaszcza za udostępnienie ambulansu „Thyromobil”.

Piśmiennictwo

1. WHO, Forum and Technical Meeting on Reducing Salt intake in Population. Paris, France. October, 2006.
2. WHO, Report of a WHO Expert Consultation: Salt as a Vehicle for Fortification, Luxembourg 21–22 March 2007.
3. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 4 (supl. 1): S1–S48.
4. Szybiński Z, Lewiński A. National Programme for the Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Poland (1999–2003). *Pol J Endocrinol* 1998; 49: 203–212.
5. WHO, Iodine and Health Eliminating Iodine Deficiency Disorders Safely through Salt iodization. Geneva, WHO, 1994: 1–7.
6. Recommendation of the Polish Council for Control of Iodine Deficiency Disorders and Polish Society of Endocrinology. *Pol J Endocrinol* 1998 (supl. 1): 3, 39, 201.
7. Szybiński Z, Gólkowski F i wsp. Effectiveness of the model of iodine prophylaxis adopted in Poland. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 309–313.
8. Stanowisko w sprawie podjęcia inicjatywy zmniejszenia spożycia soli w Polsce. Instytut Żywności i Żywienia 2008.
9. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 557–562.
10. Stolarz-Skrzypek K, Kawecka-Jaszcz K. Ograniczenie spożycia soli kuchennej jako metoda prewencji nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 1: 28–33.
11. Stolarz K, Staessen JA, Kawecka-Jaszcz K i wsp. European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Genetic variation in CYP11B2 and AT1R influences heart rate variability conditional on sodium excretion. *Hypertension* 2004; 44: 156–162.
12. Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C i wsp. Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *Lancet* 1997; 350: 850–854.
13. Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA i wsp. Dose-response of sodium excretion and blood pressure change among overweight nonhypertensive adults in a 3-year dietary intervention study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 47–54.
14. Mac Gregor GA, Markandu ND, Sagnella GA i wsp. Double-blind study of three sodium intake and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989; 2: 1244–1247.
15. INTERSALT Cooperative Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. *Brit Med Journal* 1988; 297: 319–328.
16. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Stosowanie produktów o ograniczonej zawartości sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 84.
17. Tylek-Lemańska D, Rybakowa M, Kumorowicz-Kopec M i wsp. Iodine deficiency disorders incidence in neonates based on the experience with mass screening for congenital hypothyroidism in southeast Poland in the years 1985–2000. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (supl. 2): 32–38.
18. Nauman J. Results of studies performed within MZ-XVII Program. *Polish J Endocrinol* 1991; 42: 153–167.
19. Szybiński Z, Zarnecki A. Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. *Pol J Endocrinol* 1993; 44: 373–388.
20. Delange F, Benker G, Caron PH i wsp. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180–187.
21. Delange E. Serum TSH in the neonates as an indicator of iodine deficiency. *Pol J Endocrinol* 1998; 49 (supl. 3): 1–8.
22. Gólkowski F, Szybiński Z i wsp. Iodine prophylaxis — the protective factor against stomach cancer. *Eur J Nutr* 2007; 46: 251–256.
23. Huszno B, Szybiński Z, Przybylik-Mazurek E i wsp. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histiotype and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (supl. 2): 71–76.
24. Szponar L, Kundzicz M, Stos K i wsp. Primary prevention of iodine Deficiency in bottle-fed infants. *Pol J Endocrinol* 1998; 49: 45–54.
25. Sekuła W, Ołtarzewska M, Banysz A. Ocena spożycia chlorku sodu w Polsce na podstawie wyników budżetów gospodarstw domowych. *Żyw Człow Met* 2008; 35: 265.
26. Ołtarzewski M, Szymborski J. Neonatal hypothyroid screening in monitoring of iodine deficiency and iodine supplementation in Poland. *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (supl. 2): 27–31.
27. Delange F, Lewiński A i wsp. A programme of iodine supplementation using only iodized household salt is efficient — the case of Poland. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 331–333.
28. WHO — Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. WHO, 2003.
29. Brzóska F, Szybiński Z, Śliwiński B. Zawartość jodu w mleku spożywczym w Polsce — wyniki monitoringu w latach 2007–2008. *Endokrynologia Polska* 2009; 60: 449–454.
30. Szybiński Z, Zdebski Z, Lewiński A i wsp. Influence of iodine supplementation on the incidence of goiter and ioduria in pregnant women with iodine deficiency. *Pol J Endocrinol* 1998; 49: 151–162.
31. Sobieszkańska-Jabłońska A, Lewiński A, Karbownik M i wsp. Effects of iodine prophylaxis and levothyroxine treatment on clinical and biochemical indicators of excessive thyroid stimulation in pregnant women and newborns. *Pol J Endocrinol* 1998; (supl. 1/3): 171–182.
32. WHO Technical Consultation. Daily value of iodine intake WHO, Geneva 2005.



Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy — problemy i postępowanie u dorosłych

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency — management in adults

Urszula Ambroziak¹, Tomasz Bednarczuk¹, Maria Ginalska-Malinowska², Ewa Maria Małunowicz³, Barbara Grzechocińska⁴, Paweł Kamiński⁴, Leszek Bablok⁴, Jerzy Przedlacki⁵, Ewa Bar-Andziak¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

³Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁴I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁵Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (1): 142–155

Streszczenie

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) z niedoboru 21-hydroksylazy jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych w sposób autosomalny recesywny. Upośledzenie syntezy kortyzolu doprowadza do nadmiernej stymulacji nadnerczy przez ACTH, przerostu nadnerczy i nadmiernej syntezy androgenów. Zespół ten cechuje się dużą korelacją pomiędzy genotypem i fenotypem — rodzaj mutacji genu *CYP21A2* wpływa na stopień niedoboru 21-hydroksylazy.

Objawy kliniczne w klasycznych postaciach CAH u dorosłych wynikają z: niedoczynności kory i rdzenia nadnerczy, hiperandrogenizmu oraz działań ubocznych stosowanych w leczeniu glikokortykosteroidów. Postać nieklasyczna może czasem przebiegać bezobjawowo.

U pacjentów z klasyczną postacią CAH częściej niż w normalnej populacji stwierdza się otyłość, hiperinsulinizm i insulinooporność oraz hiperleptynię. Nieprawidłowości te sprzyjają rozwojowi zespołu metabolicznego i jego konsekwencjom, w tym dysfunkcji śródbłonna i rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami jest także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy.

Chorzy z CAH wymagają stałego monitorowania zarówno parametrów biochemicznych (17 α -hydroksyprogesteronu i androstendionu), jak i klinicznych (kontrola masy ciała, pomiary obwodu talii, ciśnienia tętniczego, glikemii, lipidogramu) oraz densytometrycznej oceny gęstości mineralnej kości.

Podstawowym celem leczenia dorosłych chorych z CAH jest poprawa jakości życia, zapewnienie płodności, zmniejszenie objawów hiperandrogenizacji u kobiet oraz minimalizacja objawów niepożądanych glikokortykosteroidoterapii.

Pacjenci z postacią klasyczną wymagają leczenia glikokortykosteroidami, a w przypadkach przebiegających z utratą soli także mineralokortykosteroidem. Niezwykle rzadko konieczne jest zastosowanie radykalnego postępowania, jakim jest obustronna adrenaektomia.

Pacjenci z postacią nieklasyczną, z brakiem objawów klinicznych wymagają obserwacji, leczenie natomiast nie zawsze jest konieczne.

Opieka nad dorosłymi chorymi z CAH powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych, ponieważ wymaga współpracy endokrynologa, diabetologa, ginekologa, androloga, urologa i psychologa. (**Endokrynol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 7–21**)

Słowa kluczowe: wrodzony przerost nadnerczy, 21-hydroksylaza, glikokortykosteroidy

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency is one of the most common autosomal recessive hereditary diseases. The impairment of cortisol synthesis leads to excessive stimulation of the adrenal glands by adrenocorticotrophic hormone (ACTH), adrenal hyperplasia, and excessive androgen synthesis. The syndrome is characterised by a considerable correlation between the genotype and the phenotype with the type of *CYP21A2* gene mutation affecting the severity of 21-hydroxylase deficiency.

The clinical manifestations of CAH in adults result from adrenocortical and adrenomedullary insufficiency, hyperandrogenism, and the adverse effects of glucocorticosteroids used for the treatment of the condition. Non-classic CAH may sometimes be asymptomatic.

In patients with classic CAH obesity, hyperinsulinaemia, insulin resistance, and hyperleptinaemia are more often seen than in the general population. These abnormalities promote the development of metabolic syndrome and its sequelae, including endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. Long-term glucocorticosteroid treatment is also a known risk factor for osteoporosis.

Patients with CAH require constant monitoring of biochemical parameters (17 α -hydroxyprogesterone and androstenedione), clinical parameters (body mass, waist circumference, blood pressure, glucose, and lipids), and bone mineral density by densitometry.

The principal goal of treatment in adults with CAH is to improve quality of life, ensure that they remain fertile, reduce the manifestations of hyperandrogenisation in females, and minimise the adverse effects of glucocorticosteroid treatment.

Patients with classic CAH require treatment with glucocorticosteroids and, in cases of salt wasting, also with a mineralocorticosteroid. Radical measures, such as bilateral adrenalectomy, are very rarely needed.



Asymptomatic patients with non-classic CAH require monitoring; treatment is not always necessary.

Medical care for patients with CAH should be provided by reference centres, as the management of such patients requires collaboration between an endocrinologist, diabetologist, gynaecologist, andrologist, urologist, and psychologist.

(Pol J Endocrinol 2010; 61 (education supplement I): 7–21)

Key words: congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase, glucocorticosteroids

Grant Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 1WN/W1/08.

Wykaz używanych skrótów:

AA — antyandrogeny

ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) — kortykotropina

ART (*adrenal rest tumor*) — ektopowa tkanka nadnerczowa

BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości

CAH (*congenital adrenal hyperplasia*) — wrodzony przerost nadnerczy

CRH (*corticotropin releasing hormone*) — kortykoliberyna

DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron

DHEAS (*dehydroepiandrosterone sulphate*) — siarczan dehydroepiandrosteronu

DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) — densytometria

DXM (*dexametasone*) — deksametazon

EBM (*evidence based medicine*) — medycyna oparta na faktach

Fludro — fludrokortyzon

GC/MS — chromatografia gazowa z detektorem masowym

GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu

GKS (*glucocorticoids*) — glikokortykosteroidy

IFG — (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu 1

IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy

IMT (*intima media thickness*) — grubość *intima media*

LA GKS (*long acting glucocorticoids*) — długodziałające glikokortykosteroidy

LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący

MKS — mineralokortykosteroidy

MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

NC (*non-classic CAH*) — postać nieklasyczna CAH

OC (*oral contraception*) — doustne tabletki antykoncepcyjne

PCOS (*polycystic ovary syndrome*) — zespół policystycznych jajników

PRA (*plasma renin activity*) — aktywność reninowa osocza

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

SHBG (*sex hormone binding globulin*) — globulina wiążąca hormony płciowe

SW (*salt wasting*) — postać klasyczna CAH z utratą soli

SV (*simple virilizing*) — postać klasyczna CAH bez utraty soli

THAldo — tetrahydroaldosteron

3 β HSD 2 — dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa typu 2

11 β HSD 2 — dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 2

17-OHP — 17 α -hydroksyprogesteron

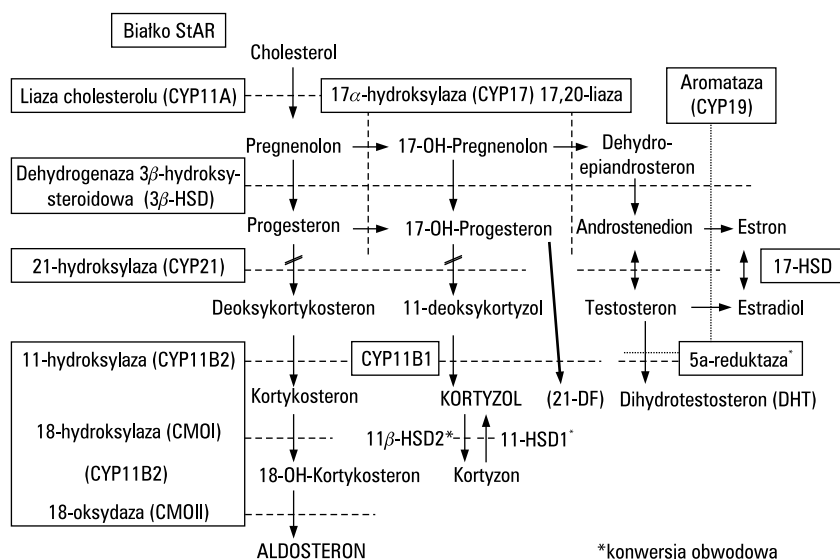
Wstęp

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH) należy do grupy zaburzeń syntezy kortyzolu dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. Najczęstszą postacią CAH (> 95%) jest niedobór 21-hydroksylazy. Mutacje genu CYP21A2 kodującego enzym 21-hydroksylazę w warstwie pasmowatej i kłębkowatej kory nadnerczy skutkują niedoborem kortyzolu, a w ciężkich przypadkach także aldosteronu. Powoduje to stymulację kortykotropiny (ACTH) i nadmierne wydzielanie tych steroidów, które znajdują się przed zablokowanym etapem syntezy — to znaczy 17 α -hydroksyprogesteronu (17-OHP), ulegającego wzmożonej konwersji do androgenów [1, 2]. Na rycinie 1 przedstawiono schemat biosyntezy steroidów nadnerczowo-gonadowych ukazujący zaburzenia jej szlaku w CAH z niedoboru 21-hydroksylazy.

Wyróżnia się trzy główne typy kliniczne CAH, zależne od stopnia niedoboru 21-hydroksylazy, takie jak:

- **postać klasyczną z utratą soli (SW)**, która występuje przy całkowitym braku aktywności enzymu w warstwie pasmowatej i kłębkowatej kory nadnerczy i powoduje niedobór kortyzolu oraz aldosteronu;
- **postać klasyczną bez utraty soli (SV)**, z zachowaną 1–2-procentową aktywnością enzymu, która przebiega bez objawów klinicznych niedoboru aldosteronu przy współistniejącym niedoborze kortyzolu;
- **postać nieklasyczną (NC)**, czyli późno ujawniający się przerost nadnerczy z łagodnym nadmiarem androgenów w okresie późnego dzieciństwa lub w czasie pokwitania, z zachowaną 20–50-procentową aktywnością 21-hydroksylazy.

Na podstawie badań przesiewowych przeprowadzonych u noworodków, dostępnych w takich krajach, jak Stany Zjednoczone, Portugalia, Wielka Brytania, Kanada czy Hiszpania, ustalono średnią częstość występowania postaci klasycznej na około 1:15 000 żywo uro-



Rycina 1. Schemat biosyntezy steroidów w nadnerczach i gonadach pokazujący zmianę jej szlaku w CAH z niedoboru 21-hydroksylazy. Według M.I. New, w modyfikacji E.M. Małunowicz [3]; 21-DF — 21-deoksykortyzol

Figure 1. Pathway of adrenal and gonadal steroidogenesis in 21-hydroxylase deficiency. Modified by E.M. Małunowicz from M.I. New [3]; 21-DF — 21-deoxycortisol

dzonych dzieci. W niektórych grupach etnicznych częstość ta jest zdecydowanie wyższa, na przykład wśród Eskimosów Yupik zamieszkujących Alaskę wynosi 1:280, a wśród mieszkańców francuskiej wyspy La Reunion 1:2100. W Polsce CAH nie jest objęty programem badań przesiewowych — częstość występowania ocenia się na około 1:10 000 do 1:14 000 żywych urodzeń [4].

Spośród postaci klasycznych we wszystkich badanych populacjach dominuje postać z utratą soli, stanowiąca 67% przypadków [5]. Nieklasyczna postać CAH występuje częściej — około 1:1000 przypadków [6]. Podobnie jak w postaci klasycznej, tak i tu, w pewnych grupach etnicznych częstość ta jest zdecydowanie wyższa. Dotyczy to Żydów Aszkenazyjskich (1:27), Hiszpanów (1:40) i Chorwatów (1:50).

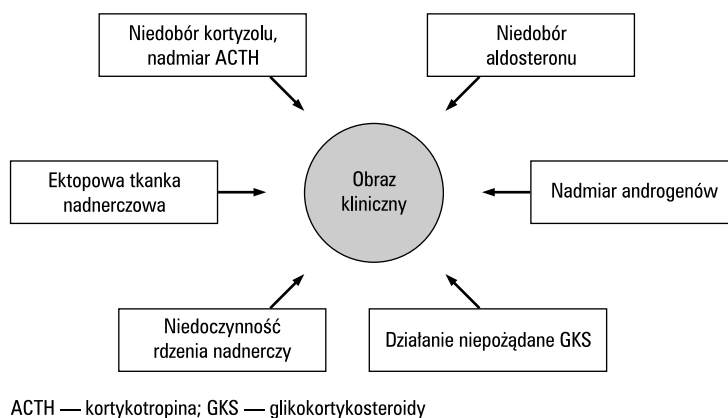
Obraz kliniczny wrodzonego przerostu nadnerczy u dorosłych

Objawy kliniczne w klasycznych postaciach CAH u dorosłych są bardzo zróżnicowane i wynikają z różnego stopnia niedoczynności kory i rdzenia nadnerczy, nadmiaru androgenów i osobniczej wrażliwości na działanie androgenów, obecności ektopowej tkanki nadnerczowej oraz działań ubocznych glikokortykosteroidów (GKS) stosowanych w leczeniu tego zespołu (ryc. 2).

Objawy niedoczynności kory i rdzenia nadnerczy
Niedoczynność kory nadnerczy stwierdza się u chorych z postaciami klasycznymi CAH. Dorośli pacjenci z CAH

— nieleczeni lub nieadekwatnie leczeni — mogą zgłaszać następujące dolegliwości: ogólne osłabienie, łatwą męczliwość, utratę apetytu i chudnięcie. U części chorych występuje także hiperpigmentacja skóry związana z wysokimi stężeniami ACTH. W stanie zagrażającego przełomu nadnerczowego dołączają się bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, bóle mięśniowe, niedociśnienie tętnicze i hipotonia ortostatyczna [7].

U chorych z klasyczną formą CAH występuje także niedoczynność rdzenia nadnerczy, co wynika zarówno z zaburzeń formowania rdzenia nadnerczy w okresie płodowym, jak i zaburzeń syntezy hormonów rdzenia nadnerczy. W jednym i drugim przypadku przyczyną jest niedobór kortyzolu. U pacjentów z CAH stwierdza się niższe stężenia adrenaliny i metoksyadrenaliny w osoczu oraz niższe stężenie adrenaliny w moczu w porównaniu z grupą kontrolną [8]. Wykazano także obniżoną odpowiedź adrenaliny na krótkotrwałą, intensywny wysiłek fizyczny, nieulegającą poprawie pod wpływem stresowych dawek GKS [9]. Niedobór adrenaliny wobec towarzyszącego niedoboru kortyzolu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, szczególnie w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania na hormony kory nadnerczy [10]. Niedobór adrenaliny towarzyszący niedoborowi kortyzolu i aldosteronu oraz nadmiarowi progesteronu o działaniu antymineralokortykoidowym stanowi także dodatkowy czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego u chorych z klasycznym CAH, niereagującego na zwiększone dawki GKS [1].



Rycina 2. Składowe obrazu klinicznego CAH

Figure 2. Components of clinical picture of CAH

Objawy ze strony układu płciowego

U kobiet z niewyrównaną czynnością nadnerczy dominują objawy hiperandrogenizacji pod postacią hirsutyзму, trądziku i zaburzeń miesiączkowania. U kobiet z klasyczną postacią CAH częściej obserwuje się niedostateczny rozwój gruczołów piersiowych, co wynika najprawdopodobniej ze zwiększonej ekspozycji na androgeny w życiu płodowym. U około 40% kobiet z postacią SW i 20% kobiet z SV występują zaburzenia płodności [11]. Przyczyny obniżonej płodności są złożone:

- wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na wysokie stężenia androgenów może przyczyniać się zaburzenia rozwoju osi podwzgórze–przysadka–gonady [12];
- wysokie stężenia progesteronu, 17-OHP i androgenów wpływają niekorzystnie na dynamikę wydzielania gonadotropin i powodują występowanie cykli bezowulacyjnych [10];
- wysokie stężenia progesteronu mogą hamować prawidłowy rozwój endometrium i uniemożliwiać implantację zarodka [13];
- częste współwystępowanie zespołu policystycznych jajników (PCOS) i insulinooporności zwiększa ryzyko występowania cykli bezowulacyjnych;
- do zaburzeń funkcji jajnika może przyczyniać się także obecność ektopowej tkanki nadnerczowej (ART) o lokalizacji jajnikowej [14];
- płodność kobiety z klasyczną formą CAH może być obniżona na skutek problemów ze współżyciem wynikających z wad budowy anatomicznej zewnętrznych narządów płciowych lub suboptymalnego wyniku operacji rekonstrukcyjnej. Ta grupa kobiet częściej niż zdrowe rówieśniczki skarży się na ból i krwawienie w trakcie stosunków płciowych.

Głównymi objawami CAH u dorosłych mężczyzn jest obecność ART zlokalizowanej w jądrach oraz niepłodność. Do przyczyn niepłodności męskiej zalicza się:

- ART (patrz niżej);
- supresję hormonu luteinizującego (LH);
- współwystępowanie insulinooporności i zespołu metabolicznego.

Supresja LH wynika z nadmiernej aromatyzacji androgenów do estrogenów, co wpływa na zahamowanie wydzielania gonadotropin przez przysadkę. Stwierdzany hipogonadyzm hipogonadotropowy może wiązać się także ze zmniejszeniem objętości jąder. Wykazano jednak, że leczenie GKS może poprawić jakość nasienia i płodność w tej grupie mężczyzn z CAH [15, 16].

Mężczyźni z CAH powinni więc, poza okresową kontrolą obrazową jąder, mieć także w odstępach 3–5-letnich przeprowadzane badanie nasienia.

Ektopowa tkanka nadnerczowa

Ektopową tkankę nadnerczową stwierdza się w okolicach nadnerczy oraz na drodze embrionalnego zstępowania nadnerczy. Jej najczęstszą lokalizacją jest okolica pnia trzewnego, więzadło szerokie, jądra (u kobiet jajniki), powrózek nasienny, nerki i inne [14, 17]. Powstanie ART wiąże się najczęściej z embrionalnym okresem inkorporacji rdzenia nadnerczy w obręb kory nadnerczy lub z obecnością wielu zawiązków nadnerczy [18]. Ektopową tkankę nadnerczową stwierdza się nawet u 50% niemowląt, jednak z czasem ulega ona inwolucji i w ogólnej populacji dorosłych jej występowanie określa się na około 1%.

Jądrowa ART występuje u co najmniej 1/3 mężczyzn z klasycznym CAH, częściej w postaci SW. Natomiast w jednym z badań aż u 16/17 młodych mężczyzn stwierdzono za pomocą USG obecność ART w jądrach [19]. Ektopową tkankę nadnerczową stwierdza się już we wczesnym dzieciństwie przed 10. rokiem życia, nawet u odpowiednio leczonych pacjentów [20]. U źle wyrównanych pacjentów z heterotopową lokalizacją komó-

rek nadnerczy, wysokie stężenia ACTH mogą doprowadzić do rozwoju guzów jąder. Do objawów klinicznych należy tkliwość i powiększenie jąder. Zmiany te w większości przypadków nie są stwierdzane palpacyjnie. Badaniem służącym rozpoznaniu jest ultrasonografia, gdzie stwierdza się zwykle obustronne, hipoechogeniczne ogniska niezaburzające konturu jąder [19]. W diagnostyce ART jąder może być także wykorzystywane badanie rezonansu magnetycznego (MRI). Czułość obu badań w rozpoznawaniu ART jest porównywalna [17].

Obecność ART w obrębie jąder może powodować ucisk na kanaliki nasienne i naczynia, co w rezultacie prowadzi do włóknienia parenchymy i może skutkować zaburzeniami spermatogenezy, funkcji komórek Leydiga i niepłodnością. Stwierdzenie zmian ogniskowych w obrębie jąder może budzić niepokój i wskazywać na obecność nowotworu złośliwego, szczególnie *leydigoma*. Pod wpływem leczenia GKS większość zmian o typie ART ulega zmniejszeniu, co jest ważnym elementem różnicującym z *leydigoma* [21]. W przypadkach wątpliwych można rozważyć wykonanie biopsji zmian, jednak mimo typowych dla *leydigoma* cech histopatologicznych (kryształy Reinckego) rozpoznanie może i tak przysparzać dużych trudności [22]. Dlatego u chorych, u których nie dojdzie do zmniejszenia ART pod wpływem leczenia GKS, powinno się rozważyć oszczędzające leczenie operacyjne [23]. Podobnie u chorych z oligospermia i dolegliwościami bólowymi, w przypadku braku skuteczności GKS, należy rozważyć leczenie operacyjne. Wyniki takiego leczenia są dobre w odniesieniu do dolegliwości bólowych, ale nie pewne co do poprawy jakości nasienia [24].

Objawy postaci nieklasycznej wrodzonego przerostu nadnerczy

Późno ujawniająca się, nieklasyczna postać CAH stanowi przyczynę średnio około 1–2% zespołów hiperandrogenizacji w rasie kaukaskiej [25, 26]. Najczęstszymi objawami występującymi u dorosłych kobiet są: hirsutyzm, *oligomenorrhoea*, trądzik, niepłodność, łysienie czołowe i rzadko pierwotny brak miesiączki lub objawy wirylizacji (owłosienie typu męskiego, powiększenie lechtaczki, pogrubienie głosu). Zaburzenia płodności dotyczą około 13% kobiet z nieklasyczną postacią CAH [27]. Przyczyny niepłodności są złożone i podobne jak w postaciach klasycznych. U części kobiet przebieg choroby jest bezobjawowy, co stwierdzono w trakcie badań rodzin osób z rozpoznaną nieklasyczną postacią CAH.

Mimo że częstość występowania postaci nieklasycznej jest taka sama zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, to istnieje niewiele publikacji dotyczących mężczyzn, głównie ze względu na bezobjawowy przebieg zabu-

rzenia u tej płci. U mężczyzn z postacią nieklasyczną najczęściej jest zachowana prawidłowa funkcja komórek Leydiga i nie występują u nich zaburzenia spermatogenezy, choć u części stwierdza się obecność ART i zaburzenia płodności [6].

Guzy nadnerczy

Zmiany ogniskowe w obrębie nadnerczy zarówno jedno-, jak i obustronne zdecydowanie częściej stwierdza się wśród pacjentów z CAH zarówno z postaciami klasycznymi, jak i formą nieklasyczną [28]. Większą częstość ich występowania stwierdza się także wśród heterozygot (nosicieli mutacji genu *CYP21A2*) w porównaniu ze zdrową populacją [28]. Guzy nadnerczy u chorych na CAH mogą ulegać zmniejszeniu pod wpływem leczenia GKS. Istnieją tylko pojedyncze opisy przypadków raka nadnercza u chorych na CAH [29, 30]. Pacjenci z CAH powinni być więc badani pod kątem obecności guzów nadnercza, a chorzy z guzami nadnerczy pod kątem CAH.

Wzrost i gęstość mineralna kości

Dorośli pacjenci z postaciami klasycznymi mają niższy wzrost w porównaniu ze średnią populacyjną o 1,4 SD (10 cm) [31]. Wynika to z jednej strony z wczesnej ekspozycji na androgeny i przyspieszenia tempa wzrastania we wczesnym dzieciństwie z przedwczesnym zamknięciem nasad kości długich, a z drugiej strony z supresyjnego wpływu nadmiernych dawek GKS na wydzielanie hormonu wzrostu. Niższy wzrost może być konsekwencją zarówno hiperandrogenizmu, jak i przejściowej hiperkortyzolemii w okresie dzieciństwa.

Długotrwałe leczenie GKS stanowi znany czynnik ryzyka obniżenia gęstości kości (BMD). Podczas gdy w badaniach obejmujących obserwacją dzieci, nie stwierdzono obniżenia BMD, to wśród dorosłych osób diagnozowano istotnie niższą BMD u chorych z CAH w porównaniu z grupą kontrolną (tab. I) [32–36]. Grupą najbardziej narażoną na niską BMD są pacjenci z postacią SW, a więc leczeni najwyższymi dawkami GKS. Wykazano także, że niższe wartości BMD były stwierdzone u chorych leczonych dłużej działającymi GKS w porównaniu z osobami leczonymi hydrokortyzonem [34]. Ponadto u chorych z osteopenią stwierdzono obniżenie stężenia androgenów: dehydroepiandrosteronu (DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), co dotyczyło szczególnie kobiet w okresie postmenopauzalnym leczonych długodziałającymi GKS [35]. Badanie szwedzkie Falhammara i wsp. wzbudziło szczególne zainteresowanie obserwacją dotyczącą podgrupy chorych powyżej 30. roku życia. Cechy osteopenii stwierdzano u 73% kobiet z klasyczną postacią CAH w porównaniu z 21% pacjentów z grupy kontrolnej. Ponadto po raz pierwszy zauważono tendencję do zwiększonej liczby

Tabela I. Analiza BMD u dorosłych chorych na CAH. Zmodyfikowano na podstawie [10]

Table I. BMD in adult CAH patients. Modified from [10]

Badanie	Liczba chorych	Kraj	Wyniki
Jaaskelainen i wsp.	32 (30 cl, 16 K, 16–52 l) v. populacja fińska	Finlandia	BMD (LS, FN) niższa niż CG Negatywna korelacja BMD i dawki GKS LA GKS — niższe BMD
King i wsp.	26 cl K (21–71 l) v. 9 CG	Stany Zjednoczone	Osteopenia: 45% SW, 13% SV, 11% CG BMD (LS, WB) niższa niż w CG ($p < 0,05$) Chorzy z osteopenią — obniżone stężenie DHEA i DHEAS (głównie u kobiet postmenopauzalnych)
Sciannamblo i wsp.	30 cl (15 K, 16–29 l) v. 138 CG	Włochy	BMD WB niższa niż w CG ($p < 0,03$) Frakcja kostna ALP i C-telopeptyd wyższe w grupie z CAH ($p < 0,04$) Brak korelacji BMD lub markerów obrotu kostnego z dawką GKS
Falhammar i wsp.	61 K (55 cl, 18–63 l) v. 61 CG	Szwecja	BMD (LS, FN, WB) niższa niż w CG ($p < 0,001$) < 30. r. osteopenia 48% v. 12% CG > 30. r. osteopenia 73% v. 21% CG Złamania osteoporotyczne częściej w grupie z CAH ($p = 0,058$)

ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna; BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości; CAH (*congenital adrenal hyperplasia*) — wrodzony przerost nadnerczy; CG (*control group*) — grupa kontrolna; cl (*classic*) — postać klasyczna; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron; DHEAS (*dehydroepiandrosterone sulphate*) — siarczan dehydroepiandrosteronu; FN (*femoral neck*) — szyjka kości udowej; LS (*lumbar spine*) — kręgosłup lędźwiowy; LA GKS (*long acting glucocorticoids*) — długodziałające glikokortykosteroidy; WB (*whole body*) — (densytometria) całego ciała

złamań osteoporotycznych (kręgosłup, szyjka kości udowej i nadgarstek) w grupie leczonej GKS [36].

Nie określono wskazań do badania markerów obrotu kostnego u chorych na CAH.

Podsumowując obserwacje wynikające z dotychczasowych badań, można wymienić kilka przyczyn obniżenia BMD u dorosłych chorych na CAH:

- długotrwałe stosowanie GKS;
- stosowanie dłużej działających GKS o większej sile supresji ACTH, a więc także większej sile supresji androgenów;
- stosowanie większych dawek GKS;
- dołączenie innych czynników ryzyka osteoporozy (m.in. hipogonadyzmu).

Wyniki tych obserwacji wskazują na konieczność stałego monitorowania stanu kośćca i podjęcia profilaktyki osteoporozy. Stosowanie jak najmniejszych dawek GKS, unikanie długodziałających GKS w wieku okołoimenopauzalnym i postmenopauzalnym oraz szczegółowe monitorowanie innych czynników sprzyjających rozwojowi osteoporozy powinny być pierwszymi krokami w ramach profilaktyki utraty masy kostnej u chorych z CAH. Dieta bogata w wapń i witaminę D, uzupełnienie preparatami wapnia i witaminy D oraz odpowiednia aktywność fizyczna to kolejne podstawowe zalecenie u tych chorych. Wskazane jest także okresowe wykonywanie badania densytometrycznego kości u dorosłych pacjentów z CAH.

Zespół metaboliczny

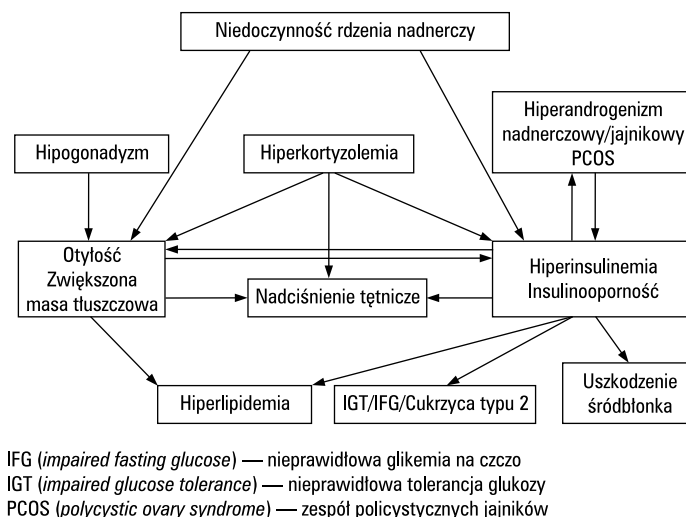
Klasyczna postać CAH stanowi istotne ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. U chorych stwierdza się bowiem zwiększony procent masy tłuszczowej ciała, zwiększoną częstość występowania nadwagi/otyłości, wyższe stężenia insuliny i insulinooporność [37, 38].

Głównymi przyczynami wystąpienia zaburzeń metabolicznych u chorych z CAH jest okresowa hiperkortyzolemia (której nie można uniknąć podczas leczenia GKS), niedoczynność rdzenia nadnerczy oraz hiperandrogenizm (ryc. 3) [8].

Po podaniu pojedynczej dawki hydrokortyzonu *p.o.* maksymalne stężenie leku stwierdza się po 1 lub 2 godzinach, podczas gdy po 5 lub 6 godzinach leku nie stwierdza się już w surowicy [39]. Pacjenci z CAH są więc stale narażeni na okresową hipokortyzolemię i stymulację kory nadnerczy przez ACTH albo na przejściową hiperkortyzolemię.

Występująca u chorych na klasyczny CAH niedoczynność rdzenia nadnerczy niesie za sobą istotne implikacje metaboliczne, takie jak:

- niedobór adrenaliny, który jest jednym z czynników stymulujących wystąpienie hiperinsulinemii i insulinooporności na skutek braku hamującego działania amin katecholowych poprzez receptory β_3 na wydzielanie insuliny [40];
- niedobór adrenaliny, który w tym samym mechanizmie sprzyja hiperleptynemii [40];



Rycina 3. Zależności metaboliczne u chorych na klasyczną formę CAH. Zmodyfikowano na podstawie [73]

Figure 3. Metabolic interactions in classic CAH patients. Modified from [73]

— niedobór adrenaliny będący czynnikiem sprzyjającym rozwojowi otyłości. Aktywacja układu współczulnego zwiększa lipolizę, zmniejsza magazynowanie bogatych w triglicerydy lipoprotein w tkance tłuszczowej oraz zwiększa termogenezę w brunatnej tkance tłuszczowej, co w sumie doprowadza do zmniejszenia magazynów tłuszczu. W sytuacji niedoboru adrenaliny dochodzi do upośledzenia termogenezy i lipolizy, co sprzyja zwiększeniu masy tkanki tłuszczowej [40].

Hiperandrogenizm stanowi kolejny czynnik zmniejszający insulinowrażliwość i doprowadzający do stanu hiperinsulinemii najprawdopodobniej w mechanizmie stymulacji wydzielania hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1).

Hiperinsulinemia i insulinooporność w połączeniu z otyłością i okresową hiperkortyzolemią mogą się przyczynić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz bezpośredniego uszkodzenia śródbłonna, podwyższając ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z CAH. W jednym z badań u 84% pacjentów z klasyczną formą CAH nie obserwowano nocnego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego, co jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [41]. Wśród 19 pacjentów z klasyczną formą CAH, w wieku średnio 28,5 roku, poza obniżeniem insulinowrażliwości stwierdzono pogrubienie *intima media* w porównaniu z grupą kontrolną, co jest wczesnym wskaźnikiem miażdżycy i kolejnym ważnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [42].

Wiadomo, że normalizacja ciśnienia tętniczego oraz modyfikacja zaburzeń metabolicznych spowalnia istotnie progresję zmian miażdżycowych. Pacjenci z kla-

syczną formą CAH powinni więc być starannie obserwowani pod kątem składowych zespołu metabolicznego. Wczesna interwencja dotycząca zmian stylu życia, a więc przede wszystkim odpowiednia dieta i wysiłek fizyczny mogą się przyczynić do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Zaburzenia psychospołeczne i jakość życia

W ostatnim badaniu oceniającym jakość życia chorych na CAH, przeprowadzonym w 17 brytyjskich ośrodkach, objęto obserwacją 203 osoby (138 kobiet i 65 mężczyzn, w wieku 18–69 lat) i wykazano, w odróżnieniu od wcześniejszych obserwacji, że jakość życia chorych na CAH jest istotnie obniżona, porównywalna z jakością życia chorych z zastoinową niewydolnością serca i chorych dializowanych [43].

Istotnym problemem są zaburzenia psychospołeczne występujące u kobiet z CAH. Wynikają one z jednej strony z wpływu androgenów (w okresie życia płodowego i po porodzie) na funkcje ośrodkowego układu nerwowego, z drugiej strony z somatycznych konsekwencji hiperandrogenizacji [44]. Pacjentki z CAH częściej są samotne, mniej aktywne seksualnie, mają gorsze postrzeganie własnego ciała i gorsze postrzeganie siebie w grupie [45]. Wśród kobiet zarówno z klasyczną, jak i nieklasyczną formą CAH częściej stwierdza się także zachowania homoseksualne i biseksualne.

Badając zdolności poznawcze chorych z CAH nie stwierdzono, aby współczynnik inteligencji (IQ) tych chorych istotnie odbiegał od grupy kontrolnej [46]. Jedynie chorzy z postacią SW, którzy w okresie dzieciństwa przeżyli przełom nadnerczowy i byli narażeni na stany hipoglikemii czy zaburzeń elektrolitowych, mogą prezentować niższe IQ [47].

Diagnostyka wrodzonego przerostu nadnerczy

Diagnostyka postaci klasycznych wrodzonego przerostu nadnerczy

Klasyczna postać CAH (SW) ze względu na objawy kliniczne utraty soli u obu płci (u dziewczynek dodatkowo nieprawidłowe zewnętrzne narządy płciowe), wykrywa się w większości przypadków w okresie noworodkowym. Natomiast CAH (SV) u chłopców i u dziewczynek z nieznacznym przerostem lechtaczki może być rozpoznany dopiero w okresie wczesnego dzieciństwa, gdy pojawią się objawy przedwczesnego pokwitania. Niekiedy niezbyt nasilone klinicznie postaci CAH (SV) rozpoznaje się dopiero w wieku dorosłym.

Diagnostyka laboratoryjna klasycznych postaci CAH obejmuje:

- ocenę stężenia 17-OHP w surowicy;
- test stymulacji z ACTH;
- analizę profilową steroidów w moczu (profil steroidowy) metodą chromatografii gazowej z detektorem masowym (GC/MS);
- badania mutacji genu *CYP21A2*

Badaniem przesiewowym w kierunku CAH z niedoboru 21-hydroksylazy jest oznaczenie 17-OHP w kropli krwi pobranej na bibułę pomiędzy 3.–5. dniem życia.

Prowadzone w wielu krajach Europy oraz wielu stanach Stanów Zjednoczonych badania przesiewowe noworodków pozwalają na wczesne wykrycie CAH z niedoboru 21-hydroksylazy.

U większości pacjentów z CAH SW i SV stężenie 17-OHP w surowicy przekracza 35 ng/ml, zwykle osiągając wartości powyżej 100 ng/ml (norma < 1–2 ng/ml w zależności od wieku, płci i rodzaju zestawu testowego) [48].

Ponieważ istnieje możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników (wcześniaki, masa urodzeniowa < 2500 g, noworodki w stresie chorobowym) wszystkie podwyższone wyniki 17-OHP wymagają weryfikacji przy użyciu metod wymienionych wyżej (pkt 2–4) [49].

Dokonanie rozpoznania tylko na podstawie oznaczeń 17-OHP w surowicy krwi może być także przyczyną błędnej diagnozy niedoboru 21-hydroksylazy. Należy bowiem pamiętać, że podwyższone stężenie 17-OHP występuje także w innych zaburzeniach steroidogenezy, takich jak:

- wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 11 β -hydroksylazy;
- wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej typu 2 (3 β -HSD 2);
- niedobór 17, 20-liazy, przebiegający z prawidłowym stężeniem kortyzolu;
- niewrażliwość receptora GKS;
- wrodzony przerost nadnerczy z powodu niedoboru P450 oksydoreduktazy, która jest kofaktorem ak-

tywności jednocześnie 21-hydroksylazy i 17 α -hydroksylazy oraz aromatazy.

Ponadto podwyższone stężenie 17-OHP stwierdza się także u wcześniaków i noworodków z masą urodzeniową poniżej 2500 g. Jest to wynik reakcji krzyżowych przeciwciał używanych do oznaczeń 17-OHP ze steroidami jeszcze bardzo aktywnej warstwy płodowej kory nadnerczy.

Noworodki urodzone o czasie w stresie chorobowym (stresowa stymulacja przez ACTH kory nadnerczy) także wydzielają zwiększone ilości 17-OHP [50].

Test stymulacji 17-OHP po podaniu syntetycznej kortykotropiny wykorzystuje się zarówno do rozstrzygnięcia wątpliwych diagnostycznie przypadków, jak i różnicowania pomiędzy postacią klasyczną i nieklasyczną CAH [50, 51]. Tetrakozaktyd (Synacthen) w dawce 250 μ g wstrzykuje się domięśniowo, a stężenie 17-OHP w surowicy oznacza się wyjściowo oraz po 30 i 60 minutach. Niektóre ośrodki preferują oznaczenie 17-OHP w dwóch punktach: wyjściowo oraz po 60 minutach [17]. W postaci SW stężenia 17-OHP po stymulacji są najwyższe i sięgają 300–1000 ng/ml, w postaci SV najczęściej zwierają się w zakresie 100–300 ng/ml, natomiast w postaci nieklasycznej — 15–100 ng/ml.

Wykonanie analizy profilowej steroidów w moczu metodą GC/MS pozwala na dokładną ocenę zaburzeń steroidogenezy. Jednorazowa porcja moczu wystarcza dla rozpoznania CAH z powodu niedoboru 21-hydroksylazy, 11 β -hydroksylazy, 17 α -hydroksylazy i 3 β -HSD. W celu rozpoznania innych zaburzeń steroidogenezy przebiegających z objawami podobnymi do CAH, z powodu niedoboru 21-hydroksylazy, potrzebna jest dobowy zbiórka moczu [50, 52].

Markerem typowym tylko dla niedoboru 21-hydroksylazy, pochodzenia wyłącznie nadnerczowego, jest 21-deoksykortyzol, ale niestety nie są dostępne komercyjne zestawy testowe do jego oznaczania w surowicy krwi. Metabolitem tego steroidu w moczu jest pregnantriolon, oznaczany w profilu steroidowym w moczu metodą GC/MS.

U pacjentów z CAH SW stwierdza się obniżone stężenie aldosteronu i 11-dezoksykortykosteronu oraz podwyższoną aktywność reninową osocza (PRA), hiponatremię, hiperkaliemię oraz kwasicę metaboliczną [49].

Wyniki ostatnich badań wykazały, że niewielki niedobór aldosteronu występuje także w CAH SV i w postaci nieklasycznej, chociaż nie towarzyszą mu biochemiczne cechy utraty soli. U tych chorych stwierdza się nieprawidłowy (obniżony) stosunek stężenia aldosteronu w surowicy krwi do PRA. Zwiększona PRA stymuluje lekko zaburzoną syntezę aldosteronu do poziomu zabezpieczającego prawidłowe stężenie sodu. Dlatego stosunek aldosteron/PRA może być używany do oceny zaburzeń syntezy aldosteronu u pacjentów

z różnymi postaciami CAH z niedoboru 21-hydroksylazy [53].

Wynik badania genetycznego z oceną mutacji *CYP21A2* pozwala na postawienie rozpoznania u 90–95% chorych.

Diagnostyka postaci nieklasycznej wrodzonego przerostu nadnerczy

Diagnostyka postaci nieklasycznej CAH obejmuje:

- ocenę stężenia 17-OHP w surowicy;
- test stymulacji z ACTH;
- analizę profilową steroidów w moczu;
- badania mutacji genu *CYP 21 A2*.

Rozpoznanie postaci nieklasycznej opiera się najczęściej na ocenie: podstawowego stężenia 17-OHP oraz testu stymulacji z ACTH. Niestety wartości referencyjne 17-OHP przed i po stymulacji nie są jednoznacznie ustalone. Ze względu na rytm dobowego wydzielania 17-OHP (równoległy do kortyzolu) oraz jego pochodzenie nadnerczowo-gonadowe (odpowiednio 10% i 90%) zaleca się, aby diagnostykę u miesiączkujących kobiet przeprowadzać w fazie folikularnej (7.–9. dzień cyklu) we wczesnych godzinach porannych. Obecnie proponuje się następującą interpretację wyników [54, 55]:

- stężenie 17-OHP w fazie folikularnej poniżej 2,0 ng/ml (niektórzy autorzy preferują 1,7 ng/ml) z dużym prawdopodobieństwem wyklucza rozpoznanie CAH NC;
- stężenie 17-OHP większe lub równe 1,7–2,0 ng/ml jest wskazaniem do wykonania testu z ACTH;
- stężenie 17-OHP powyżej 4 ng/ml stanowi silną sugestię rozpoznania CAH NC, wskazane wykonanie testu z ACTH;
- stężenie 17-OHP powyżej 10 ng/ml w fazie folikularnej pozwala rozpoznać CAH.

Test z ACTH pozostaje często metodą rozstrzygającą w diagnostyce CAH NC. Zakres stężeń 17-OHP po stymulacji ACTH typowych dla postaci nieklasycznej zawiera się najczęściej w wartościach 15–100 ng/ml [51]. Stężenie 17-OHP większe lub równe 10 ng/ml jest przez większość autorów przyjętą najniższą wartością odcięcia dla rozpoznania CAH NC [55], choć w zakresie pomiędzy 10–15 ng/ml mogą znaleźć się także bezobjawowi nosiciele (heterozygoty). Podobnie jak w postaciach klasycznych, tak i tutaj w sytuacjach wątpliwych diagnostycznie pomocna może się okazać ocena profilu metabolitów steroidów metodą GC/MS w moczu, gdzie oznacza się jednocześnie metabolity 17-OHP, 21-deoksykortyzolu, kortyzolu i androstendionu, oraz diagnostyka genetyczna mutacji genu *CYP21A2*.

W badaniach molekularnych wykazano odrębny genotyp CAH NC w porównaniu z postaciami klasycznymi. Pacjenci mogą posiadać 2 łagodne mutacje na obu allelach (najczęściej V281L, P30L) albo być złożonymi heterozygotami, z łagodną mutacją na jednym

allelu oraz ciężką na drugim allelu — typową dla postaci SW i SV [6].

U pacjentek z CAH NC obserwuje się zwiększone dobowe wydalanie metabolitu aldosteronu — tetrahydroaldosteronu (THAldo), co, podobnie jak u pacjentów z CAH SV, świadczy o stymulowaniu przez reninę wytwarzania aldosteronu, aby skompensować jego lekki niedobór [56].

Leczenie

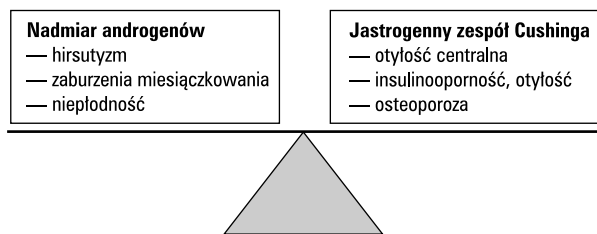
Leczenie CAH zależy od wieku, w jakim wystąpiły objawy choroby, płci oraz stopnia niedoboru enzymu. Zasadniczym celem leczenia chorych z klasyczną postacią CAH są: poprawa jakości życia, wyrównanie niedoboru glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów (MKS) oraz zmniejszenie objawów hiperandrogenizacji u dziewcząt/kobiet. Dzięki leczeniu uzyskuje się często poprawę płodności u obu płci.

Glikokortykosteroidy

Chorzy z klasyczną postacią CAH, zarówno o typie SW, jak i SV wymagają leczenia glikokortykosteroidami (GKS) i fludrokortyzonem (Fludro) — w przypadku SW.

Leczenie GKS chorych z CAH jest bardzo trudne. Dawki substytucyjne GKS są wystarczające do leczenia niedoczynności kory nadnerczy, ale najczęściej nie zmniejszają dostatecznie nadmiernego wydzielania ACTH i nie zapobiegają hiperandrogenizacji. Z kolei suprafizjologiczne dawki GKS skutecznie hamują wydzielanie ACTH i zmniejszają stężenie androgenów, ale są przyczyną działań ubocznych. Znalezienie dla każdego chorego „złotego środka” stanowi trudne zadanie (ryc. 4).

Podczas gdy u dzieci podstawowym GKS jest hydrokortyzon stosowany 3–4 razy dziennie, u dorosłych najczęściej zaleca się stosowanie dłużej działających GKS, podawanych 1 lub 2 razy dziennie [10]. Do GKS stosowanych u dorosłych należą: prednizon (5–7,5 mg/d.), prednizolon (5–10 mg/d.), deksametazon (DXM) (0,25–0,5 mg/d.), hydrokortyzon (15–45 mg/d.), jest także możliwa kombinacja kilku GKS. Fludrokortyzon u dorosłych stosuje się zazwyczaj w dawce 50–100–200 µg/d. Wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie wrażliwości na utratę sodu, co skutkuje brakiem konieczności uzupełniania soli, co bywa stosowane u dzieci, i umożliwia leczenie coraz mniejszymi dawkami fludrokortyzonu [1]. Niestety brakuje jednolitego przelicznika dawek poszczególnych GKS. Najczęściej cytowanym jest 1 mg deksametazonu = 16 mg prednizonu = 80 mg hydrokortyzonu [57]. Według innych źródeł przelicznik ten wynosi 1 mg deksametazonu = 7 mg prednizonu = 27 mg hydrokortyzonu [58]. Bardzo ważna jest osobnicza wrażliwość na działanie poszczególnych GKS



Rycina 4. Trudności w leczeniu CAH. Zmodyfikowano na podstawie [10]

Figure 4. Difficulties in treatment of CAH patients. Modified from [10]

(zwłaszcza DXM). Dawkę należy zawsze dobrać indywidualnie, obserwując pacjenta, monitorując działania uboczne i oceniając parametry hormonalne (patrz niżej).

Nie ma randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność różnych preparatów i różnych schematów leczenia GKS. Preferencje w stosowaniu poszczególnych preparatów różnią się pomiędzy ośrodkami. Wśród pacjentów leczonych w *Middlesex Hospital* w Londynie chorzy z CAH SW najczęściej otrzymywali prednizolon (53%), następnie hydrokortyzon (37%), deksametazon (4%) oraz kombinacje różnych GKS (5%). Wszyscy otrzymywali także Fludro w dawce 50–400 μg . W przypadku chorych z postacią SV 42% otrzymywało hydrokortyzon, 31% — prednizolon, 3% — deksametazon, 12% — kombinacje GKS, natomiast 12% nie otrzymywało żadnego leczenia. W tej grupie 38% chorych otrzymywało także Fludro [13]. W celu zapobiegania porannemu wzrostowi ACTH i 17-OHP w większości przypadków u dorosłych stosuje się jedyną lub największą dawkę GKS wieczorem.

W postaci nieklasycznej leczenie zaleca się tylko w przypadku występowania objawów. Leczenie GKS u kobiet można rozważyć w przypadku wystąpienia objawów hiperandrogenizacji, zaburzeń miesiączkowania i niepłodności. Nieregularne miesiączki i trądzik ustępują zazwyczaj po około 3 miesiącach leczenia GKS, podczas gdy hirsutyzm dopiero po około 30 miesiącach [6]. Dlatego u pacjentek z nieklasyczną formą CAH często zamiast GKS stosuje się dodatkowo lub wyłącznie antyandrogeny i doustne tabletki antykoncepcyjne.

W celu indukcji owulacji, przy braku skuteczności GKS, najczęściej stosuje się cytrynian klomifenu [11].

Dorośli mężczyźni z CAH NC wymagają leczenia GKS tylko w przypadku występowania ART i/lub oligospermii.

Mimo że u chorych z postacią nieklasyczną nie stwierdza się pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, to u pacjentów długotrwale leczonych GKS może się rozwinąć wtórna niedoczynność kory nadnerczy. Dla-

tego w sytuacjach stresowych (infekcja, operacja) powinni otrzymać odpowiednio zwiększone dawki GKS.

U kobiet zarówno z klasyczną, jak i z nieklasyczną postacią CAH planujących ciążę nie powinno się stosować DXM (patrz niżej).

Obustronna adrenalektomia

Usunięcie obu nadnerczy jest rzadko stosowaną procedurą o ograniczonych wskazaniach — podstawowym jest hiperandrogenizm oporny na leczenie farmakologiczne. Usunięcie nadnerczy w takim przypadku pozwala na zastosowanie mniejszych dawek GKS, mających na celu jedynie uzupełnienie niedoboru GKS. W jednym z badań 5-letniej obserwacji poddano 18 pacjentów z CAH, którzy przebyli obustronną adrenalektomię. Uzyskano u nich ustąpienie objawów hiperandrogenizmu, nadal jednak wymagali stosowania dość wysokich dawek GKS (w przeliczeniu na hydrokortyzon 11 mg/m²/dzień) w celu prewencji hiperpigmentacji i rozrostu ART [59]. Innym potencjalnym wskazaniem może być utrzymywanie się wysokich stężeń progesteronu w fazie folikularnej nieulegających supresji pod wpływem stosowanego leczenia GKS. Doprowadza to z jednej strony do zaburzenia owulacji, z drugiej zaś do atrofii endometrium i zaburzeń implantacji. Przeprowadzona u dwóch pacjentek obustronna adrenalektomia skutkowała normalizacją stężenia progesteronu, co w efekcie umożliwiło zajście w ciążę [13]. Leczenie takie powinno być jednak ograniczone do szczególnych sytuacji zarówno ze względu na ryzyko samego zabiegu, jak i na bardzo dużą szansę rozrostu ektopowej tkanki nadnerczowej.

Leczenie rekonstrukcyjne

U dziewczynek z klasyczną formą CAH plastyka zewnętrznych narządów płciowych jest równie ważnym jak farmakoterapia elementem leczenia. Sposób wykonania zabiegów rekonstrukcyjnych u wielu pacjentek kwalifikowanych do zabiegów bywa odmienny w różnych krajach. Doświadczenie ośrodków specjalizujących się w leczeniu zaburzeń tego typu umożliwia ciągły postęp i udoskonalanie metod leczenia chirurgicznego, które w ostatnich latach zaleca się wykonywać u dziewczynek z CAH już w wieku niemowlęcym [49]. Coraz rzadziej zdarza się, że operację plastyczną narządów płciowych trzeba powtórzyć w wieku dorosłym, co było dość powszechne jeszcze 10–15 lat temu [60].

Za kryteria udanej operacji rekonstrukcyjnej uznaje się [2]:

- prawidłowe trzymanie moczu;
- swobodny odpływ krwi miesiączkowej;
- możliwość łatwego zakładania tamponów zabezpieczających;

- możliwość pełnej penetracji pochwy w czasie stosunku płciowego;
- możliwość uzyskania oczekiwanej satysfakcji seksualnej;
- dobry efekt kosmetyczny.

Leczenie zespołu hiperandrogenizacji

Część kobiet z klasyczną i nieklasyczną formą CAH wymaga leczenia doustnymi tabletkami antykoncepcyjnymi w celu regulacji cyklu miesięczkowego oraz zapobiegania zmianom w jajnikach typowych dla PCOS. Podobnie, w przypadku nasilonych objawów hiperandrogenizacji, takich jak hirsutyzm i trądzik, pomocne może być zastosowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych oraz antyandrogenów (octan cyproteronu, spironolakton) [2]. Skuteczność obu rodzajów terapii, szczególnie w zakresie ustępowania hirsutyzmu uznaje się za lepszą niż leczenie GKS [61]. Doustne tabletki antykoncepcyjne zwiększają syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w wątrobie, prowadząc do wzrostu stężenia tego białka we krwi i obniżenia stężenia wolnych androgenów, blokując receptor androgenów oraz hamując wydzielanie zarówno androgenów jajnikowych, jak i nadnerczowych poprzez wpływ na ACTH, dlatego poza regulacją cyklu miesięcznego mają zastosowanie także w leczeniu hirsutyzmu u pacjentek z CAH.

W leczeniu nasilonej hiperandrogenizacji zastosowanie znajduje również flutamid (blokowanie receptora androgenowego) i finasteroid (hamowanie 5 α -reduktazy) [62, 63].

Nowe metody leczenia

Badania dotyczące nowych metod leczenia dorosłych z CAH w chwili obecnej dotyczą zastosowania antagonisty receptora CRH oraz terapii genowej.

Antalarmin — antagonist receptoru CRH typu 1. Lek ten, łącząc się z receptorem, hamuje przyłączenie się naturalnego ligandu CRH, tym samym hamując wydzielanie ACTH w innym mechanizmie niż stosowanie GKS [64]. Wstępne wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach są obiecujące, ale lek jest nadal w trakcie badań.

Terapia genowa stanowiąca potencjalną metodę radykalnie leczącą chorych z CAH jest na etapie badań eksperymentalnych. Trudno przewidzieć, kiedy ta metoda będzie miała zastosowanie w praktyce klinicznej.

Leczenie w okresie ciąży

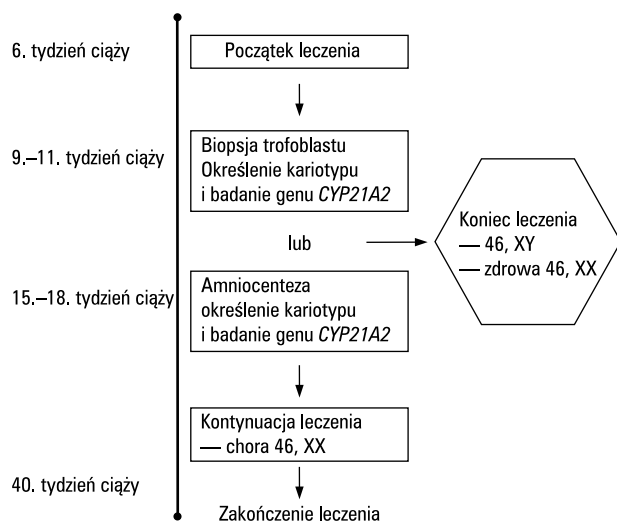
Deksametazon jest steroidem niebędącym substratem dla łożyskowej 11 β -hydroksysteroidowej dehydrogenazy typu 2 (11 β HSD 2), co powoduje, że przechodzi przez łożysko do płodu. Jedynym wskazaniem do przyjmowania DXM w okresie ciąży jest jego zastosowanie w ramach leczenia prenatalnego płodu żeńskiego z ry-

zykiem klasycznej formy CAH. Kryteria, które powinny być spełnione przed rozważeniem leczenia prenatalnego u nosicielki (heterozygot) [2, 49], są następujące:

- obecność rodzeństwa z określoną badaniem DNA mutacją, powodującą klasyczną formę CAH;
- określenie genotypu rodziców (heterozygot) w zakresie mutacji genu *CYP21A2*;
- możliwość szybkiej analizy DNA w kierunku mutacji *CYP21A2* u płodu;
- możliwość rozpoczęcia leczenia przed upływem 9 tygodni od ostatniej miesiączki;
- decyzja rodziców o donoszeniu ciąży;
- właściwa współpraca z rodzicami.

Leczenie DXM musi być wdrożone w 6. tygodniu ciąży (najlepiej zaraz po jej potwierdzeniu), ponieważ jego celem jest eliminacja wirylicacji narządów płciowych płodu żeńskiego. Diagnostyka genetyczna materiału uzyskanego z biopsji trofoblastu lub amniocentezy jest możliwa dopiero odpowiednio między 9. a 11. oraz 15. a 18. tygodniem ciąży [65–67]. W związku z tym w okresie pierwszej fazy leczenia, czyli do czasu uzyskania wyników badań genetycznych, część płodów niepotrzebnie otrzymuje leczenie. Mimo że skuteczność terapii prenatalnej CAH w zakresie uzyskania prawidłowej budowy zewnętrznych narządów płciowych u dziewczynki jest potwierdzona, to nie ma jednoznacznego przekonania co do bezpieczeństwa stosowania DXM ani dla matki, ani dla dziecka [1, 49, 65, 68, 69]. Dlatego leczenie to powinno się traktować jako eksperyment medyczny, ponieważ dotychczas nie poznano jeszcze w pełni jego odległych następstw. Problemem etycznym jest „niepotrzebne leczenie” większości płodów (płody żeńskie bez mutacji *CYP21A2*, płody męskie z mutacją *CYP21A2* lub bez niej). Leczenie może być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, po zatwierdzeniu przez komitety etyczne i podpisaniu świadomej zgody przez kobietę, u której DXM ma być w tym celu podawany. W trakcie leczenia konieczna jest specjalistyczna obserwacja matek, a następnie długofalowa obserwacja dzieci. Schemat leczenia prenatalnego przedstawiono na rycinie 5.

Kobieta z CAH w okresie ciąży powinna otrzymać GKS nieprzechodzący przez łożysko (hydrokortyzon, prednizon, prednizolon). Hydrokortyzon jest lekiem preferowanym przez większość ośrodków. Deksametazon można stosować tylko w ramach terapii prenatalnej [49]. Dawkowanie GKS i monitorowanie leczenia jest takie jak u kobiet niebędących w ciąży, choć niektórzy uważają, że najlepszą metodą monitorowania jest stężenie testosteronu, które nie powinno w tym okresie przekraczać 2 ng/ml. Zwiększone stężenie androgenów u ciężarnej z CAH nie powoduje wirylicacji zdrowych płodów żeńskich ze względu na aktywność łożyskowej aromatazy, jak również wysokie stężenie



Rycina 5. Schemat leczenia prenatalnego CAH deksametazonem

Figure 5. Diagram of prenatal management of CAH with dexamethasone

SHBG i antyandrogenne działanie wysokich stężeń progesteronu [1]. Poród powinien odbyć się w ośrodku referencyjnym, a jedynym właściwym sposobem jego przeprowadzenia u kobiet po operacji plastycznej narządów płciowych jest planowe cięcie cesarskie [2]. W okresie okołoporodowym pacjentka powinna otrzymywać zwiększone dawki GKS, jak w sytuacjach stresowych.

Stosowanie GKS i mineralokortykosteroidów przez matkę z CAH nie stanowi przeciwwskazań do karmienia dziecka piersią, mimo że zarówno GSK, jak i MKS są wydzielane do mleka. Dotychczas nie określono stężeń DXM i fludrokortyzonu w mleku.

Kobiety z CAH NC w przypadku, gdy nie były leczone GKS przed ciążą, nie wymagają leczenia GKS w okresie ciąży. Te natomiast, które do momentu zajścia w ciążę otrzymywały GKS, wymagają kontynu-

acji GKS nieprzechodzącym przez łożysko, w dawkach substytucyjnych, według ogólnie przyjętych zasad leczenia wtórnej niedoczynności kory nadnerczy.

Badanie i poradnictwo genetyczne

Rozwój metod diagnostyki molekularnej CAH i możliwość leczenia prenatalnego spowodowały konieczność przekazania pacjentom (potencjalnym rodzicom) jak najszerszej informacji dotyczącej ryzyka zachorowania potomstwa i sposobów jego leczenia. Ocenę ryzyka urodzenia dziewczynki z klasyczną formą CAH w kilku sytuacjach klinicznych przedstawiono w tabeli II.

Monitorowanie leczenia

Podczas gdy podstawowym celem opieki pediatrycznej jest monitorowanie prawidłowego rozwoju fizycznego oraz prawidłowego dojrzewania płciowego pacjentów, to w leczeniu dorosłych powinno się mieć stale na uwadze unikanie powikłań długoterminowej steroidoterapii. Strategia postępowania powinna dotyczyć doboru jak najmniejszej skutecznej dawki GKS, ocenionej za pomocą parametrów klinicznych i biochemicznych.

Dotychczas nie opracowano standardów monitorowania leczenia GKS dorosłych pacjentów z CAH z niedoboru 21-hydroksylazy.

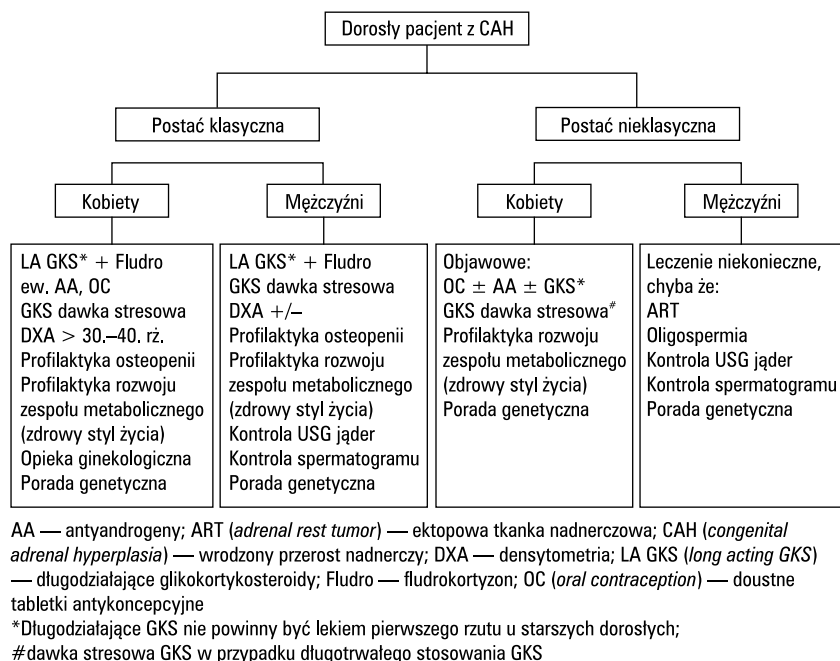
Do parametrów klinicznych służących monitorowaniu należą: obecność objawów cushingoidalnych, masa ciała z oceną masy tłuszczowej, obwód talii, ciśnienie tętnicze, BMD oraz okresowe badanie ultrasonograficzne jąder i badanie nasienia u mężczyzn. Podstawowymi parametrami biochemicznymi wykorzystywanymi do monitorowania leczenia GKS są: 17-OHP, androstendion oraz testosteron.

Tabela II. Ocena ryzyka urodzenia dziewczynki z klasyczną formą CAH w wybranych sytuacjach klinicznych

Table II. Assessment of the risk classic CAH giving birth to a girl with in selected clinical situations

Sytuacja kliniczna	Ocena szansy na urodzenie dziewczynki z klasycznym CAH
1. dziecko z klasycznym CAH	1/8
2. partner z klasycznym CAH status genetyczny niezany	0,4% lub 1/250 [1 rodzic 2 klasyczne allele] × [1,6% nosicielstwo klasycznej mutacji] × [1/2 szansy, że nosiciel partner przekaze allel dziecku] × [1/2 szansy, że płód jest dziewczynką]
1. partner z nieklasycznym CAH 2. status genetyczny niezany (50% złożone heterozygoty)	0,1% lub 1/1000 [50% nosicielstwo klasycznej mutacji] × [1,6% nosicielstwo klasycznej mutacji ogólnej populacji] × [1/4 szansy, że oba klasyczne allele otrzyma potomek] × [1/2 szansy, że płód będzie dziewczynką]

CAH (congenital adrenal hyperplasia) — wrodzony przerost nadnerczy



Rycina 6. Schemat postępowania u chorych z klasyczną i nieklasyczną postacią CAH. Zmodyfikowano na podstawie [10]
Figure 6. Management of patients with classic and non-classic CAH. Modified from [10]

Nie należy dążyć do supresji 17-OHP do granic normy dla zdrowych osób, ponieważ wiąże się to ze stosowaniem dawek GKS powodujących wystąpienie działań niepożądanych. Optymalna dawka GKS powinna utrzymywać androgeny w zakresie normy, a stężenie 17-OHP na poziomie 4–12 ng/ml [70]. Uzyskanie docelowych wartości 17-OHP powinno być jednak indywidualizowane. U młodej kobiety, starającej się o zajście w ciążę, stężenie 17-OHP nie powinno przekraczać 8–10 ng/ml, podczas gdy u dorosłego mężczyzny bez danych na obecność dodatkowej tkanki nadnerczowej w obrębie jąder stężenie 17-OHP może być utrzymywane na poziomie poniżej 25 ng/ml [10].

Monitorowanie leczenia mineralokortykosteroidami

Podstawowym parametrem biochemicznym służącym do monitorowania leczenia Fludro jest PRA. Ze względu na to, że nie ma jednoznacznych zaleceń co do warunków badania PRA, najwłaściwsze wydaje się badanie po 2 godzinach przebywania w pozycji pionowej (siedzącej, stojącej, podczas chodzenia). Zaleca się, aby przesiewowe wartości PRA mieściły się w górnej granicy normy lub nieznacznie ją przekraczały (do $2 \times$ normy) [13]. Nadmierna supresja PRA sugeruje przedawkowanie MKS. Zbyt wysokie wartości PRA korelują z podwyższonymi stężeniami angiotensyny II, która, jak wiadomo, z jednej strony stymuluje wstępne etapy steroidogenezy nadnerczowej, a z drugiej strony stanowi czynnik ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczynio-

wych [71, 72]. Ocena stężenia Na i K może służyć jako kolejny parametr biochemiczny wyrównania gospodarki wodno-elektrolitowej u pacjentów leczonych MKS, choć u starszych dzieci i osób dorosłych jest to parametr mało miarodajny. Do parametrów klinicznych wymagających obserwacji należą obrzęki i ciśnienie tętnicze.

Proponowany algorytm postępowania z dorosłym pacjentem z CAH przedstawiono na rycinie 6.

Podsumowanie

Podczas gdy cele i zasady dotyczące postępowania z dziećmi poznano w ciągu ostatnich 50 lat, to opieka nad dorosłymi chorymi z CAH w dużym stopniu opiera się na doświadczeniach z obserwacji małych i stosunkowo młodych grup pacjentów. Wstępne obserwacje pozwalają jednak ustalić zadania, jakie powinny być realizowane w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z CAH:

- ustalenie celów leczenia;
- ustalenie dalszego sposobu leczenia GKS;
- minimalizacja i monitorowanie działań niepożądanych GKS;
- poprawa funkcji seksualnych;
- poprawa płodności;
- wsparcie pomocą psychologiczną;
- profilaktyka osteopenii;
- profilaktyka rozwoju zespołu metabolicznego i ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zadania te powinny być realizowane w referencyjnych ośrodkach we współpracy wielu specjalistów,

w tym: endokrynologa, ginekologa, urologa, dietetyka, seksuologa, genetyka i psychologa, co powinno pozwolić na uzyskanie najlepszych wyników opieki nad dorosłymi osobami z CAH.

Piśmiennictwo

- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev* 2000; 21: 245–291.
- Romer ET. Wrodzony przerost kory nadnerczy. W: Syrenicz A (red.). Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2009: 519–556.
- Program badań przesiewowych noworodków w Polsce. www.mz.gov.pl.
- Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2: 105–139.
- Speiser PW, Dupont J, Zhu D i wsp. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 90: 584–595.
- New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205–4214.
- Ambroziak U. Przełom nadnerczowy. W: Hryniewiecki T (red.). Stany nagłe. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 198–200.
- Merke DP, Chrousos GP, Esenhofer G i wsp. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Eng J Med* 2000; 343: 1362–1368.
- Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B i wsp. Patients with classic congenital hyperplasia have decreased epinephrine reserve undergoing short term high intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3679–3684.
- Merke DP. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 653–660.
- Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 2017–229.
- Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA i wsp. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1328–1333.
- Ogilvie CM, Croucht NS, Rumsby G i wsp. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 2–11.
- Russo G, Paesano P, Taccagni G i wsp. Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Eng J Med* 1998; 339: 853–854.
- Wilkins L, Cara J. Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone: Effects of cortisone treatment on testicular development. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14: 287–296.
- Reisch N, Flade L, Scherr M i wsp. High prevalence of reduced fecundity in man with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1665–1670.
- Avila NA, Premkumar A, Merke DP. Testicular adrenal rests tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 1003–1006.
- Anderson JR, McLean Ross AH. Ectopic adrenal tissue in adults. *Postgrad Med* 1980; 56: 806–808.
- Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A i wsp. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721–5728.
- Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG i wsp. Prevalence of testicular adrenal rest tumors in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 339–344.
- Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumor of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 503–513.
- Jain SH, Sadow PM, Nose V i wsp. A patient with ectopic cortisol production derived from malignant testicular masses. *Nat Clin Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 695–699.
- Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH i wsp. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumours of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997; 157: 1460–1463.
- Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S i wsp. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary — gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 612–615.
- Azziz R, Zacur A. 21-hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism; screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 577–584.
- Baron JJ, Baron J. Differential diagnosis of hirsutism in girls between 15–19 years old. *Ginekol Pol* 1993; 64: 267–269.
- Moran C, Azziz R, Carmina E i wsp. 21-hydroxylase deficient nonclassical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1468–1474.
- Jaresch S, Kornely E, Kley HK i wsp. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous and heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 685–689.
- Bauman A, Bauman CG. Virilizing adrenocortical carcinoma. Development in a patient with salt-losing congenital adrenal hyperplasia. *JAMA* 1982; 248: 3140–3141.
- Dubey GK, Dotiwala HH, Choubey BS i wsp. A case report of virilizing adrenal cortical carcinoma. *J Assoc Physicians India* 1981; 29: 491–493.
- Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC i wsp. High outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a metaanalysis. *J Pediatr* 2001; 138: 26–32.
- Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926–3929.
- Mora S, Saggion F, Russo G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone* 1996; 18: 337–340.
- Jaaskelainen J, Vuolteenaho R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adults patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 707–713.
- King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ i wsp. Long term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 865–869.
- Falhammer H, Filipsson H, Holmdahl G i wsp. Fractures and bone mineral density in adult woman with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4643–4649.
- Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ i wsp. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1036–1042.
- Ambroziak U, Bednarczuk T, Przedlacki J i wsp. Bone metabolism and elements of metabolic syndrome in young adults with CAH in chronic glucocorticoid treatment. *ENDO* 2009, Washington.
- Charmandari E, Johnston A, Brook CG i wsp. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001; 169: 65–70.
- Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533–549.
- Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Rev* 2001; 22: 36–52.
- Sartorato P, Zulian E, Benedini S i wsp. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1015–1018.
- Arlt W, Willis DS, Doherty EJ i wsp. Current management and morbidity of adult patients with congenital adrenal hyperplasia — analysis of the United Kingdom congenital adrenal hyperplasia adult study executive (CaHASE). *ENDO* 2009, Washington.
- Kula K, Slowikowska R. Sexual differentiation of the human brain. *Przegl Lek* 2000; 57: 41–44.
- Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 77–82.
- Malouf MA, Migeon CJ, Carson KA i wsp. Cognitive outcome in adult woman affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2006; 65: 142–150.
- Nass R, Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Child Neurol* 1991; 6: 306–312.
- Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M i wsp. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: Results of CYP21 molecular genetic analysis. *J Pediatr* 1997; 131: 328–331.
- LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048–4053.
- Małunowicz EM. The diagnosis of CAH due to 21-hydroxylase deficiency — from false results to discovery of a new type of steroidogenesis defect (APHD). *Endokrynol Ped* 2003; 2: 63–68.
- New MI, Lorenzen F, Lerner AJ i wsp. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320–326.
- Małunowicz EM, Mitkowska Z, Bal K i wsp. Definitive diagnosis of enzymatic deficiencies of steroidogenesis in at-risk newborns and infants by urinary marker analysis using GC/MS-SIM. *Horm Res* 1997; 48: 243–251.

53. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC i wsp. Aldosterone-to-reninratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 137–142.
54. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES i wsp. Screening for 21-hydroxylase — deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic woman: a prospective study. *Fertile Steril* 1999; 72: 915–925.
55. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Milan J L. A prospective study of the prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia among woman presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 527–533.
56. Małunowicz EM. Nieklasyczna postać wrodzonego przerostu kory nadnerczy z powodu niedoboru 21-hydroksylazy (nk-wpn) u dziewczynek i kobiet z objawami androgenizacji. *Endokrynologia Ped* 2008; 7: 9–18.
57. Miller WL. The adrenal cortex. W: Rudolph AM, Hoffman JIE (red.). *Pediatrics*. Appleton & Lange, Norwalk 1991: 1584–1614.
58. Brunton LL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill 2006.
59. Van Vyck JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2993–2998.
60. Premawardhana LG, Hughes IA, Read GF i wsp. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 327–332.
61. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC i wsp. Cyproteron acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 642–646.
62. Falsetti L, Gabera A, Legrenzi L i wsp. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 361–367.
63. Ibanez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemia hiperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 243–252.
64. Merke DP, Culter GB Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 121–135.
65. New MI, Carlson A, Obeid J i wsp. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651–5657.
66. Ginalska-Malinowska M, Romer T. Leczenie prenatalne wrodzonego przerostu nadnerczy — za i przeciw. *Gin Prakt* 2002; 3: 91–93.
67. Ginalska-Malinowska M, Romer T, Jeżuicka J i wsp. Wrodzony przerost nadnerczy: diagnostyka i leczenie prenatalne. *Gin Pol* 1997; 68: 310–316.
68. Małunowicz EM, Ginalska-Malinowska M, Romer TE i wsp. The influence of prenatal dexamethasone treatment on urinary excretion of adrenocortical steroids in newborns. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 539–543.
69. Romer TE, Ginalska-Malinowska M. Successful prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from the 21-hydroxylase deficiency: is prenatal diagnosis in a mother at risk essential? *Endokrynol Pol* 1987; 38: 125–130.
70. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–2136.
71. Struthers AD, Mac Donalds TM. Review of aldosterone and angiotensin II induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663–670.
72. Schaison G, Couzinet B, Gourmelen M i wsp. Angiotensin and adrenal steroidogenesis: study of 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1390–1394.
73. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia. Do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann. N.Y. Acad Sci* 2006; 1083: 37–53.



Profilaktyka dotycząca niedoborów witaminy D — polskie zalecenia 2009

Prophylaxis of vitamin D deficiency — Polish Recommendation 2009

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (2): 228–232

Streszczenie

Odpowiedni stan zaopatrzenia ustroju w witaminę D jest istotny nie tylko dla prawidłowego funkcjonowania układu szkieletowego i utrzymania homeostazy wapniowo-fosforanowej, ale również funkcji wielu innych narządów i tkanek w naszym organizmie. W związku ze zmianą stylu życia, obejmującą zmianę nawyków żywieniowych, powszechne stosowanie filtrów UV oraz mniejszą aktywność na świeżym powietrzu, obserwuje się wzrost odsetka niedoborów witaminy D zarówno w populacji wieku rozwojowego, jak i u osób dorosłych. Opierając się na wynikach najnowszych badań naukowych, Zespół Ekspertów przedstawia zalecenia dotyczące profilaktycznej podaży witaminy D u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych, w tym kobiet w ciąży i karmiących piersią.
(Endokrynol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 22–26)

Słowa kluczowe: witamina D, profilaktyka

Abstract

Adequate vitamin D intake and its status are important not only for bone health and Ca-P metabolism, but for optimal function of many organs and tissues throughout the body. Due to documented changes in dietary habits and physical activity level, both observed in growing children and adults, the prevalence of vitamin D insufficiency is continuously increasing. National Consultants and experts in the field established Polish recommendations for prophylactic vitamin D supplementation in infants, toddlers, children and adolescents as well as in adults, including pregnant and lactating women basing on current literature review.
(Pol J Endocrinol 2010; 61 (supplement education I): 22–26)

Key words: vitamin D, prophylaxis

Członkowie Zespołu Ekspertów

- Prof. Jadwiga Charzewska — Kierownik Zakładu Epidemiologii i Norm Żywienia Instytutu Żywności i Żywienia
- Prof. Danuta Chlebna-Sokół — Przewodnicząca Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskiej Fundacji Osteoporozy
- Prof. Alicja Chybicka — Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego
- Dr n. med. Justyna Czech-Kowalska — Kierownik Oddziału Patologii Noworodka Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Anna Dobrzańska — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii
- Prof. Ewa Helwich — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Neonatologii
- Dr hab. n. med. Jacek R. Imiela — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Chorób Wewnętrznych
- Dr n. przyrod. Elżbieta Karczmarewicz — Kierownik Pracowni Patofizjologii Zakładu Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Janusz B. Książyk — Kierownik Kliniki Pediatrii i Żywienia Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Andrzej Lewiński — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Endokrynologii
- Prof. Roman S. Lorenc — Przewodniczący Wielodyscyplinarnego Forum Osteoprotocznego Sekcji Specjalistycznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Członek Rady Naukowej IOF i ISCD
- Prof. Witold Lukas — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Medycyny Rodzinnej
- Prof. Jacek Łukaszewicz — Członek Rady Naukowej Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- Prof. Ewa Marcinowska-Suchowierska — Kierownik Oddziału Klinicznego Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
- Prof. Andrzej Milanowski — Kierownik Kliniki Pediatrii Instytutu Matki i Dziecka
- Prof. Andrzej Milewicz — Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

- Dr n. med. Paweł Płudowski — Członek Zarządu Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kierownik Zakładu Biochemii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Ewa Pronicka — Członek Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Członek SSIEM
- Prof. Stanisław Radowski — Konsultant Krajowy w Dziedzinie Położnictwa i Ginekologii
- Prof. Józef Ryżko — Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”
- Prof. Jerzy Socha — Przewodniczący Komisji Żywności Dzieci i Młodzieży Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka Polskiej Akademii Nauk
- Prof. Jerzy Szczapa — Prezes Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego
- Dr hab. n. med. Halina Weker — Kierownik Zakładu Żywności Instytutu Matki i Dziecka

Wprowadzenie

Niepokoi wysoki odsetek osób z niedoborem witaminy D stwierdzany w różnych grupach wiekowych w polskiej populacji [1–3]. Niedobory witaminy D przyczyniają się nie tylko do rozwoju krzywicy, osteomalacji i osteoporozy, ale mogą także zwiększać ryzyko rozwoju wielu innych chorób, między innymi cukrzycy typu 1, nowotworów (piersi, prostaty, jelita grubego), schorzeń autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), układu sercowo-naczyniowego oraz zespołu metabolicznego [3]. Dlatego tak ważne jest właściwe zaopatrzenie ustroju w witaminę D, uwzględniające jej wielokierunkowe działanie z równoczesnym zapewnieniem bezpieczeństwa.

Wskaźnikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy [25(OH)D]. Optymalne stężenie u dzieci wynosi 20–60 ng/ml (50–150 nmol/l), a u osób dorosłych — 30–80 ng/ml (75–200 nmol/l) [3–8].

Do prawidłowego rozwoju i mineralizacji układu szkieletowego oraz obniżenia ryzyka wystąpienia chorób cywilizacyjnych niezbędna jest nie tylko odpowiednia podaż witaminy D i wapnia (tab. I), ale także przestrzeganie zasad aktywnego wypoczynku na świeżym powietrzu. Szczególnie ważna jest urozmaicona dieta zawierająca produkty bogate/wzbogacane w witaminę D i wapń, w tym mleko i przetwory mleczne oraz ryby (tab. II, III). W przypadku niewystarczającego spożycia witaminy D i wapnia z dietą należy je uzupełnić za pomocą preparatów farmaceutycznych.

Tabela I. Podaż wapnia (wystarczające spożycie) w grupach wiekowych [7]

Table I. Calcium supply (sufficient intake) in age groups [7]

	Grupa wiekowa	Wapń [mg/d.]
Niemowlęta	0–6 miesięcy	300
	6–12 miesięcy	400
Dzieci	1–3 lata	500
	4–6 lat	700
	4–6 years	800
	7–9 lat	800
	7–9 years	800
Nastolatki	10–18 lat	1300
Dorośli	19–50 lat	1000
	> 50 lat	1300
Kobiety (ciąża i laktacja)	< 19 lat	1300
	> 19 lat	1000

Tabela II. Produkty żywnościowe odpowiadające pod względem zawartości wapnia (240 mg) jednej średniej szklance mleka [8]

Table II. Foods with calcium content (240 mg) equal to one medium glass of milk [8]

Jeden mały kubeczek jogurtu (150 g)
Jedna szklanka kefiru
Jedna szklanka maślanki
35 dkg białego sera
4–5 naleśników z serem
Dwa małe „trójkątki” sera topionego
Dwa plasterki sera żółtego

Regularna ekspozycja na słońce stanowi istotne endogenne źródło witaminy D. Należy jednak zaznaczyć, że powszechne obecnie stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi może ograniczać wydajność syntezy skórnej pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UVB, *ultraviolet B*) nawet o 90% [3, 9]. W naszej strefie geograficznej synteza skórna zachodzi od kwietnia do września, przy zapewnieniu minimum 15-minutowej ekspozycji na słońce 18% powierzchni ciała (odsłonięte przedramiona i częściowo nogi) w godzinach od 10. do 15., bez stosowania filtrów ochronnych [6, 10]. Natomiast od października do marca synteza skórna praktycznie nie zachodzi [3, 6, 10]. Bardzo ważne jest wyważenie między korzyściami wynikającymi z ekspozycji na słońce, która — przynajmniej w okresie letnim — zabezpiecza odpowiedni stan zaopatrzenia w witaminę D, a ryzykiem wystąpienia raka skóry. Obecnie

Tabela III. Zawartość witaminy D w polskich produktach żywnościowych [8]

Table III. Vitamin D content of foods [8]

Produkt	Zawartość witaminy D
Węgorz świeży	1200 jm./100 g
Śledź marynowany	480 jm./100 g
Śledź w oleju	808 jm./100 g
Dorsz świeży	40 jm./100 g
Gotowany/pieczony łosoś	540 jm./100 g
Gotowana/pieczona makrela	152 jm./100 g
Ryby z puszki (tuńczyk, sardynki)	200 jm./100 g
Żółtko jajka	54 jm./żółtko
Ser żółty	7,6–28 jm./100 g
Pokarm kobiecy	1,5–8 jm./100 ml
Mleko krowie	0,4–1,2 jm./100 ml
Kaszki mleczno-ryżowe/ /mleczno-zbożowe	160–480 jm./100 g (64–80/100 ml)
Mleko początkowe	40–50 jm./100 ml
Mleko następne	40–80 jm./100 ml
Mleko modyfikowane > 1 rż.	70–80 jm./100 ml

u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia bezpośrednia ekspozycja na słońce nie jest zalecana [3, 4].

Zalecenia

- Noworodki donoszone:
 - u wszystkich noworodków należy rozpocząć suplementację witaminą D w dawce 400 jm./dobę, począwszy od pierwszych dni życia.
- Noworodki urodzone przedwcześnie:
 - suplementację witaminą D należy rozpocząć od pierwszych dni życia (o ile jest możliwe żywienie drogą przewodu pokarmowego) i prowadzi do osiągnięcia wieku korygowanego 40 tygodni;
 - całkowita podaż witaminy D powinna wynosić 400–800 jm./dobę (w przypadku karmienia mlekiem modyfikowanym lub pokarmem kobiecym ze wzmacniaczem pokarmu kobiecego trzeba uwzględnić podaż witaminy D z dietą) [5, 11, 12];
 - dawkowanie witaminy D powinno wynosić 400 jm./dobę (po osiągnięciu wieku korygowanego 40 tygodni), jak u niemowląt urodzonych o czasie.
- Niemowlęta urodzone o czasie:
 - niemowlęta karmione piersią wymagają suplementacji witaminą D w dawce 400 jm./dobę*;

*Jednoczesna suplementacja witaminy D u matki karmiącej w ilości poniżej 2000 jm./d. nie wpływa na dawkowanie witaminy D u dziecka [13, 14];

- niemowlęta karmione mlekiem modyfikowanym powinny otrzymywać 400 jm./dobę witaminy D (łącznie z dietą i w preparatach farmaceutycznych);
- przy spożyciu 400 jm./dobę witaminy D z dietą (tj. ok. 1000 ml mleka początkowego i 700–800 ml mleka następnego) dodatkowa suplementacja witaminą D nie jest wymagana;
- przy karmieniu mieszanym lekarz ustala dawkę indywidualnie, obliczając zawartość witaminy D w podawanym mleku modyfikowanym. Podaż witaminy D z pokarmu kobiecego nie musi być uwzględniana w obliczeniach ze względu na jej bardzo niskie stężenie (ok. 50 jm./l).

4. Dzieci i nastolatki od 2. do 18. roku życia

- podaż witaminy D z żywnością i/lub w preparatach farmaceutycznych powinna wynosić 400 jm./dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D;
- u dzieci z nadwagą/otyłością należy rozważyć zwiększenie dawki witaminy D do 800–1000 jm./dobę.

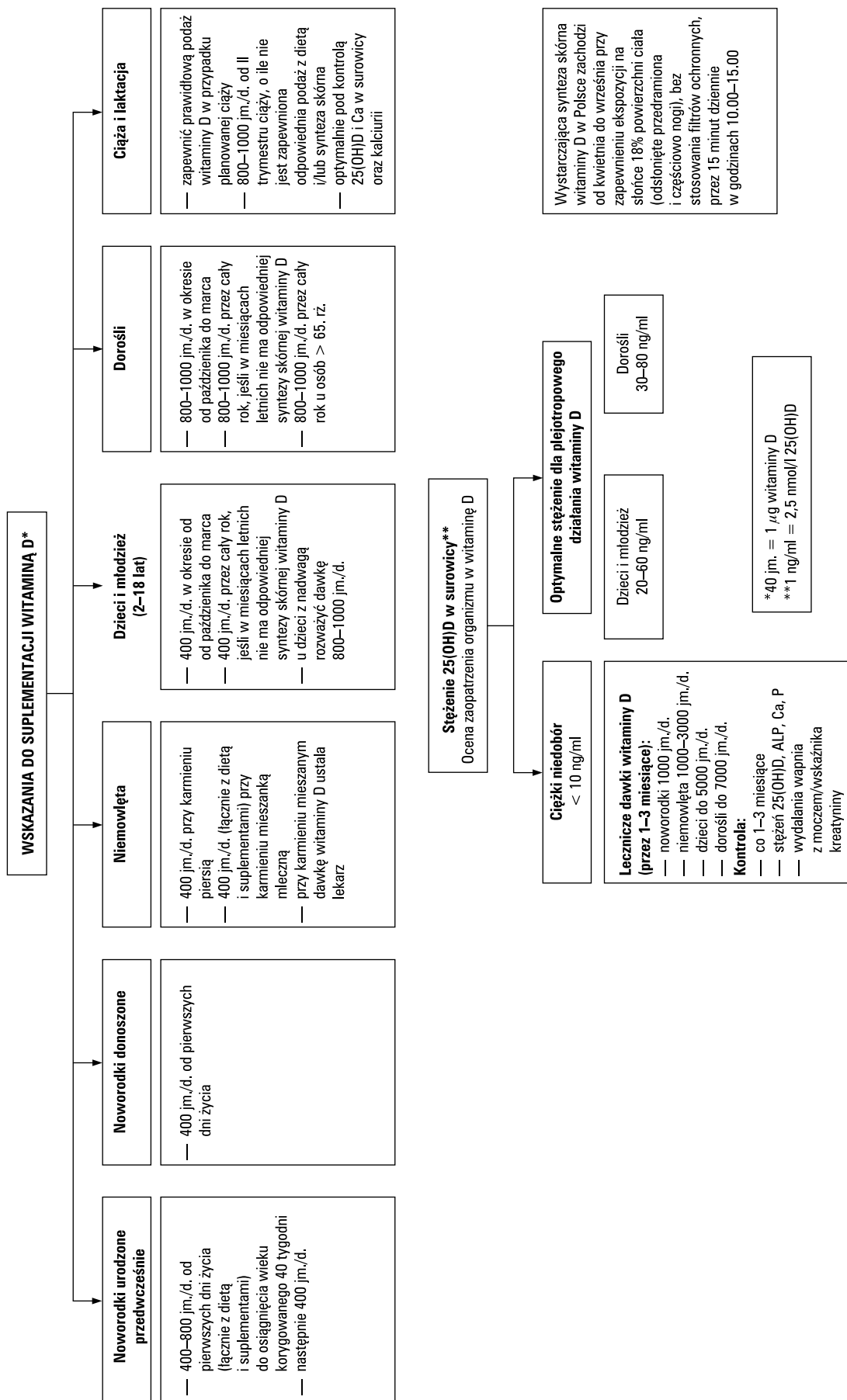
5. Dorośli

- podaż witaminy D z żywnością i/lub w preparatach farmaceutycznych powinna wynosić 800–1000 jm./dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D;
- u osób po 65. roku życia, ze względu na obniżoną syntezę skórą oraz udowodnione działanie przeciwzapalne i przeciwpadkowe, zaleca się suplementację witaminą D w dawce 800–1000 jm./dobę przez cały rok.

6. Kobiety w ciąży i matki karmiące

- bardzo ważne jest zapewnienie prawidłowych zasobów witaminy D przed planowaną ciążą;
- wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że suplementacja witaminą D w dotychczas zalecanej dawce 400 jm./dobę (odpowiadającej podaży z preparatów wielowitaminowych) nie wystarcza do zbudowania odpowiednich zasobów witaminy D, zarówno u kobiety w ciąży/matki karmiącej, jak i u jej potomstwa [3–5, 14];
- suplementację witaminą D w dawce 800–1000 jm./dobę należy prowadzić od II trymestru ciąży, o ile nie jest zapewniona właściwa podaż z dietą i/lub synteza skórna;

Suplementacja witaminą D — praktyczny schemat postępowania profilaktycznego i terapeutycznego



- optymalnym postępowaniem w czasie ciąży i karmienia piersią byłoby indywidualne dobieranie dawki witaminy D tak, aby utrzymać stężenie 25(OH)D ponad 30 ng/ml;
- istnieją doniesienia o konieczności stosowania większych dawek witaminy D, przekraczających 1000 j.m./dobę [3–5, 13, 14].

7. Postępowanie w ciężkich niedoborach witaminy D [6, 8, 9]

- w ciężkich niedoborach witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 10 ng/ml) zaleca się stosowanie dawek leczniczych przez 3 miesiące:
 - < 1. miesiąca życia — 1000 j.m./dobę;
 - 2.–12. miesiąca życia — 1000–3000 j.m./dobę;
 - u dzieci > 12. miesiąca życia — 5000 j.m./dobę.
 - u dorosłych — do 7000 j.m./dobę.
 - w trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia 25(OH)D, fosfatazy alkalicznej, wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem co 1–3 miesiące.

Podsumowanie zaleceń przedstawiono w załączonym algorytmie.

Uwaga!

Zespół Ekspertów zwraca uwagę, że nie ma żadnych podstaw do zmiany zalecanego dawkowania witaminy D jedynie na podstawie wielkości ciemienia, opóźnionego ząbkowania, opóźnionego pojawiania się jąder kostnienia głowy kości udowej, rozmiękania potylicy czy też nadmiernego pocenia się dziecka. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu zaopatrzenia w witaminę D należy wykonać oznaczenia podstawo-

wych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stężenia 25OHD. W przypadku podejrzenia krzywicy należy dodatkowo wykonać RTG nadgarstka. Stwierdzenie u niemowlęcia (otrzymującego witaminę D w zalecanej dawce) rozmiękania potylicy nie upoważnia do rozpoznania niedoboru witaminy D. Rozmiękanie potylicy może wskazywać na nadmiar fosforanów, a zdarza się również u zupełnie zdrowych, szybko rosnących niemowląt.

Piśmiennictwo

1. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT i wsp. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 533–541.
2. Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Janowska J i wsp. Zasoby ustrojowe witaminy D a homeostaza wapniowo-fosforanowa u noworodków donoszonych w 3 tygodniu życia. *Med Wiek Rozw* 2004; 8: 115–124.
3. Płudowski P, Karczmarewicz E, Czech-Kowalska J i wsp. Nowe spojrzenie na suplementację witaminą D. *Stand Med* 2009; 1: 23–41.
4. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142–1152.
5. Godel JC, First Nations, Inuit and Health Committee, Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 583–589.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *NEJM* 2007; 357: 266–281.
7. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 611–614.
8. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008; 66 (supl. 2): S178–S181.
9. Misra M, Pacaud D, Petryk A i wsp. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.
10. Webb AR, Kline Z, Holick MF. Influence of season and latitude on the coetaneous synthesis of vitamin D3 in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–378.
11. Wesół-Kucharska D, Laskowska J, Sibilska M i wsp. Zapobieganie osteopenii wcześniaków. *Med Wiek Rozw* 2008; 12: 926–934.
12. Rigo J, Pieltain C, Salle B i wsp. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007; 96: 969–974.
13. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as a therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (supl.): 1752S–1758S.
14. Taylor SN, Carol L, Wagner MD i wsp. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Col Nutr* 2008; 27: 690–701.



Transseksualizm — aspekty diagnostyczne i terapeutyczne

Transsexualism — diagnostic and therapeutic aspects

Marek Mędraś^{1, 2}, Paweł Józków²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Zakład Medycyny Sportu i Żywienia Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (4): 412–416

Streszczenie

Zaburzenie tożsamości płciowej ([GID, *gender identity disorder*], transseksualizm) jest problemem wielodyscyplinarnym o słabo poznanej etiologii. Choć diagnoza GID jest zasadniczo ustalana przez psychiatrę, w skład zespołu orzekającego zawsze wchodzi endokrynolog, który odpowiada za prowadzenie terapii hormonalnej. Jest ona pierwszym etapem tak zwanej procedury zmiany płci i wymaga skrupulatnego monitorowania w okresie wdrażania, ale także w trakcie jej wieloletniej kontynuacji.

Autorzy zaprezentowali współczesne aspekty diagnostyki i terapii przypadków transseksualizmu oraz najczęstsze powikłania interwencji hormonalnej. (**Endokrynol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 27–31**)

Słowa kluczowe: zaburzenie tożsamości płciowej, transseksualizm, diagnoza, terapia hormonalna

Abstract

Gender identity disorder (GID, transsexualism) is a multidisciplinary problem of an unclear aetiology. Although the diagnosis of GID is generally established by psychiatrists, the diagnostic team always includes an endocrinologist, who is responsible for hormonal therapy. Hormonal therapy is the first step in the sex reassignment procedure and requires careful monitoring in the initial phase and in later years of treatment.

In this paper we review the latest aspects of the diagnosis and treatment of transsexualism and the most common complications of hormonal intervention. (**Pol J Endocrinol 2010; 61 (education supplement I): 27–31**)

Key words: gender identity disorder, transsexualism, diagnosis, hormonal therapy

Wstęp

Poczucie przynależności płciowej jest jedną z najbardziej istotnych spraw w życiu każdego człowieka. Na pojęcie płci składa się: genotyp, fenotyp (w tym płeć gonad, płeć wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych), stan hormonalny i metaboliczny organizmu, psychika oraz metrykalne określenie płci. Wśród wymienionych „rodzajów płci” to właśnie płeć psychiczna determinuje poczucie przynależności.

Zaburzenie tożsamości płciowej (GID, *gender identity disorder*), określane często mianem transseksualizmu, można zdefiniować jako rozbieżność między poczuciem psychicznym płci a budową morfologiczno-biologiczną oraz płcią socjalną (metrykalną), które odczuwane są jako „obce” i należące do płci przeciwnej [1].

Dostępne dane wskazują, że pierwsze operacje zmiany płci u osób z GID przeprowadzono w trzeciej

dekadzie XX wieku. Terapię hormonalną jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego stosuje się dopiero od 1953 roku (przypadek Christine Jorgensen, Dania). Pierwszy zabieg chirurgicznej zmiany płci w Polsce miał miejsce w 1963 roku w Szpitalu Kolejowym w Międzyzlesiu. Z kolei pierwsza operacyjna zmiana płci z żeńskiej na męską została przeprowadzona w kraju w 1983 roku.

Według *International Classification of Diseases and Health Related Problems* (ICD-10) do rozpoznania transseksualizmu niezbędne jest spełnienie poniższych warunków:

- pragnienie życia i akceptacji jako osoba płci przeciwnej, któremu zwykle towarzyszy pragnienie doprowadzenia ciała za pomocą zabiegów chirurgicznych i leczenia hormonalnego do stanu zbieżnego z preferowaną płcią psychiczną;
- tożsamość transseksualna występująca trwale przez co najmniej 2 lata;



— zaburzenie niebędące objawem innego zaburzenia psychicznego (np. schizofrenii) ani niewiążące się z nieprawidłowościami chromosomalnymi.

Najwyższe szacunki występowania GID typu mężczyzna/kobieta (M/K) wskazują na częstotliwość 1:12 000, a typ kobieta/mężczyzna (K/M) 1:30 000 [2]. Jednak przykładowe dane pochodzące z Nowej Zelandii wskazują na jeszcze większą skalę problemu. Typy transseksualizmu M/K i K/M występują tam z częstotliwością odpowiednio 1:3639 i 1:22 714 [3]. Spośród wszystkich przypadków transseksualizmu manifestujących się w okresie dzieciństwa i młodości tylko 2,5–20% utrzymuje się nadal w okresie dorosłości [4].

Warte podkreślenia jest rozróżnienie między transseksualizmem a transwestytyzmem. W przypadku tego ostatniego występuje chęć upodobniania się do płci przeciwnej (najczęściej poprzez ubiór), natomiast nie pojawia się dążenie do zmiany płci.

Etiologia

Niewiele wiadomo na temat patogenezы transseksualizmu. Wśród przyczyn wymienia się interakcję czynników psychicznych, psychologicznych i somatycznych (organicznych). Znaczenie tych ostatnich podkreśla fakt, że nawet wcześniej podejmowane próby zewnętrznego wpływu na dzieci (w pierwszym roku życia) okazywały się nieskuteczne jako metoda terapeutyczna [4, 5]. Jednocześnie wykazano częstsze współwystępowanie zaburzeń emocjonalnych, zaburzeń zachowania oraz innych schorzeń psychicznych u osób transseksualnych [6].

Profil hormonalny transseksualistów nie różni się od typowego dla populacji ogólnej. Niemniej podejrzewano, że wystąpienie schorzenia może wiązać się z hormonalnym imprintingiem mózgu w okresie płodowym. O „maskulinizacji” miałyby decydować nieprawidłowe stężenie hormonów u matki. Jednak na przykładzie osób z zaburzeniami rozwoju płciowego, z kariotypem 46, XY wykazano, że prenatalna ekspozycja na działanie androgenów nie decyduje o rozwoju męskiej tożsamości płciowej [7]. Inni autorzy wskazywali na możliwość oporności hormonalnej ograniczonej do tkanki mózgowej, gdyż nie stwierdzali predyspozycji do transseksualizmu u kobiet z zespołem oporności na androgeny [8, 9]. Od dawna znane są dane przemawiające za zróżnicowaniem centralnego układu nerwowego zgodnie z płcią psychiczną [10]. Próby wyjaśnienia natury omawianej patologii podejmowano także, wykorzystując: założenia teorii psychoanalizy czy teorii uczenia się, doszukując się konfliktów na linii matka–dziecko, urazów psychicznych, wskazując na udział rodzica i jego pragnienia posiadania dziecka innej płci.

Diagnostyka

Kryteria diagnostyczne transseksualizmu według *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision* (DSM-IV-TR) wymagają spełnienia dwóch warunków. Jednym z nich jest obecność ewidentnej, silnej identyfikacji z płcią przeciwną polegającej na pragnieniu bycia lub poczuciu, że jest się osobą tej właśnie płci. Nie może być to jedynie pragnienie posiadania postrzeganych kulturowo zalet bycia osobą płci przeciwnej, konieczne jest wykazanie utrzymującego się dyskomfortu posiadania określonej płci lub poczucie niewłaściwej roli seksualnej w tej płci. Transseksualizmu nie można rozpoznać w przypadku współwystępowania interseksualizmu (np. zespołu niewrażliwości na androgeny, wrodzonego przerostu kory nadnerczy).

Drugim warunkiem jest istotne klinicznie cierpienie lub nieprawidłowości funkcjonowania w życiu społecznym, zawodowym lub na innej istotnej płaszczyźnie.

Występowanie transseksualizmu można podejrzewać już u dziecka. Zainteresowania zabawami typowymi dla płci przeciwnej niż płeć biologiczna ujawniają się najczęściej między 2. i 4. rokiem życia. W okresie dojrzewania płciowego w większości przypadków dochodzi do wycofania się tych zjawisk. U dorosłych osób zaburzenie może być kontynuacją wcześniejszego stanu lub ujawnić się *de novo*. Także w tym ostatnim przypadku są odnotowywane samoistne remisje. Aktualnie uznaje się, że rozpoznanie transseksualizmu powinno być stawiane przez psychiatrę. W diagnostyce różnicowej muszą być uwzględnione między innymi inne typy zaburzeń osobowości, schizofrenia i zespoły urojeniowe.

Leczenie

Procedura zmiany płci obejmująca terapię hormonalną i leczenie operacyjne jest jedną z opcji postępowania w przypadkach transseksualizmu. Chociaż nie gwarantuje sukcesu terapeutycznego, jest preferowana przez pacjentów. Alternatywę stanowią poradnictwo psychiatryczne (indywidualne, rodzinne, małżeńskie) oraz psychoterapia, które mogą być prowadzone zarówno u dzieci, jak i dorosłych z GID.

Kontrowersyjnym problemem jest moment rozpoczęcia procedury zmiany płci w GID [4]. Według części klinicystów (a także wielu pacjentów) odwlekanie decyzji co do zmiany płci zwiększa ryzyko wystąpienia nerwic, depresji czy prób samobójczych [11]. Z drugiej strony — ze względu na możliwość remisji schorzenia w okresie dojrzewania płciowego — aktualne wytyczne nie rekomendują wcześniejszego wdrażania leczenia hormonalnego [12].

Niewątpliwą zaletą wczesnego, okołopokwitaniowego inicjowania terapii jest większa wrażliwość narządów docelowych na leczenie hormonalne, uniknięcie mutacji, rozwoju gruczołów piersiowych czy typowego owłosienia. Minusem jest większy stopień trudności zabiegów chirurgicznych w przypadkach M/K wcześniej leczonych hormonalnie. Należy przy tym pamiętać o dużej zmienności momentu osiągnięcia dojrzałości psychoseksualnej, a więc stanu, w którym decyduje co do wyboru płci są podejmowane świadomie.

Jeśli terapia ma być prowadzona u osoby młodocianej, powinna się rozpoczynać w momencie pojawiania się pierwszych oznak pokwitania (2., 3. stopień wg Tannera) przy jednoczesnym potwierdzeniu pokwitaniowych stężeń hormonów płciowych [12]. Przed rozpoczęciem terapii hormonalnej pacjent musi mieć pełną świadomość skutków leczenia supresyjnego i efektów podawania hormonów płciowych (charakterystycznych dla wybranej płci). Powinien być także poinformowany o problemach z prokreacją po leczeniu oraz skąpych danych dotyczących odwracalności zmian wywołanych samą supresją gonadotropin. Jednym z wysuwanych argumentów przeciwko hamowaniu dojrzewania płciowego u młodocianych osób z transseksualizmem jest potencjalna możliwość zaburzeń kształtowania się identyfikacji płciowej.

Według standardów *World Professional Association of Transgender Health* (WPATH) każda dorosła osoba przed wdrożeniem terapii hormonalnej powinna:

- spełniać kryteria rozpoznania według DSM IV-TR lub ICD-10;
- być wolna od schorzeń psychicznych, które mogłyby zaburzać proces diagnostyczny lub terapeutyczny;
- być świadomą oczekiwanych rezultatów terapii oraz rachunku korzyści/ryzyka;
- przez co najmniej 3 miesiące funkcjonować w roli wybranej płci lub przechodzić psychoterapię (przez okres uznany przez psychiatrę, co najmniej 3 miesiące).

Z kolei kryteria gotowości do terapii hormonalnej u dorosłych obejmują:

- doświadczenie funkcjonowania w nowej roli w życiu lub podczas psychoterapii;
- korzystne zmiany w radzeniu sobie ze zidentyfikowanymi problemami, co prowadzi do poprawy lub stabilizacji zdrowia psychicznego;
- szansa na stosowanie terapii hormonalnej zgodnie z ogólnymi zasadami.

Supresję produkcji hormonów płciowych osiąga się stosowaniem długodziałających analogów GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*). Znacznie rzadziej wykorzystuje się schematy oparte na progestagenach, lekach o działaniu antyestrogenowym czy antyandrogenowym. Terapię najczęściej rozpoczyna się po 16. roku życia.

Celem terapii hormonalnej, którą prowadzi się równolegle z terapią supresyjną, jest uzyskanie fizjologicznych stężeń hormonów płciowych wybranej płci. Stosowane schematy zasadniczo nie odbiegają od stosowanych w przypadkach hipogonadyzmu. U młodych osób z rozpoznaniem transseksualizmu K/M bierze się pod uwagę ryzyko zahamowania wzrostu przez androgeny (dlatego preferowanym środkiem jest oksandrolon).

Standardowe dawki męskich hormonów płciowych stosowane w terapii transseksualizmu mieszczą się w granicach: 160–240 mg na dobę doustnie dla undecylanu testosteronu (Undestor, Testocaps), 100–200 mg domięśniowo dla heptanianu testosteronu (Testosteron prolongatum) co 2 tygodnie lub dawka o połowę niższa co tydzień, 1000 mg dla undecylanu testosteronu podawanego co 12 tygodni domięśniowo (Nebido), 2,5–10 g testosteronu na dobę w postaci 1–2% żelu (Androtop, Tostran) lub 2,5–7,5 mg testosteronu na dobę w postaci plastrów. Monitorowanie stężenia testosteronu powinno się odbywać: w połowie okresu między kolejnymi iniekcjami hormonu (heptanian), przed kolejną iniekcją (undecylan), o każdej porze po tygodniu stosowania formy przezskórnej oraz 3–5 h po przyjęciu undecylanu testosteronu doustnie. Stężenie testosteronu powinno mieścić się w granicach 350–700 ng/dl, a estradiolu poniżej 50 pg/ml. Estradiol jest stosowany w transseksualizmie M/K w ilości 2–6 mg na dobę doustnie, 0,1–0,4 mg dwa razy w tygodniu w postaci transdermalnej lub 2–20 mg domięśniowo co 1–2 tygodnie. Celem jest uzyskanie stężenia estradiolu nieprzekraczającego 200 pg/ml (734 pmol/l) i testosteronu całkowitego poniżej 55 ng/dl (1,9 nmol/l). Terapia estrogenowa w przypadkach transseksualizmu M/K może prowadzić do ograniczenia wzrostu, co jest plusem tego postępowania.

Pierwsze efekty terapii w postaci zmniejszenia libido, ograniczenia spontanicznych erekcji mogą się pojawić już po 4 tygodniach leczenia. Natomiast początki redystrybucji tkanki tłuszczowej, zmniejszenie masy mięśniowej czy zmiany wyglądu skóry obserwuje się po 3–6 miesiącach leczenia. W podobnym czasie można oczekiwać zmniejszenia objętości jąder i wzrostu gruczołów piersiowych (dlatego zabiegi powiększające gruczoły piersiowe są rozważane po 2 latach terapii estrogenowej). Ograniczenie produkcji nasienia i zmniejszenie wzrostu włosów terminalnych może się pojawić nawet dopiero po 3 latach terapii. W przypadkach transseksualizmu M/K często są wykorzystywane antyandrogeny: spironolakton 100–200 mg na dobę, octan cyproteronu 50–100 mg na dobę.

W ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia hormonalnego kontrolne badania lekarskie trzeba przeprowadzać co 3 miesiące. Powinno ono obejmować ocenę antropometryczną, ocenę dojrzewania, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie gonadotropin, testosteronu i estradiolu.

W kolejnych latach częstotliwość wizyt może być ograniczona do 1–2 rocznie. Kontrola laboratoryjna obok oznaczeń morfologii krwi, czynności wątroby i nerek, lipidogramu, gospodarki węglowodanowej (glukoza, hemoglobina glikozylowana), stężeń gonadotropin i steroidów płciowych obejmuje także ocenę stężenia prolaktyny w transseksualizmie typu M/K, pomiar gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) przy współwystępowaniu czynników ryzyka złamań (szczególnie po zakończeniu terapii hormonalnej u osób poddanych gonadektomii). Poza tym pacjenci z transseksualizmem K/M i M/K powinni być poddani typowym badaniom profilaktycznym odpowiednio dla raka piersi i raka szyjki macicy (przy zachowanej tkance) oraz raka prostaty [12].

Operacyjne przekształcenie narządów płciowych zewnętrznych i usunięcie gonad przeprowadza się po uzyskaniu pełnoletności. Warunkiem leczenia jest świadoma decyzja pacjenta, odnajdowanie się w nowej roli społecznej oraz dobre efekty co najmniej 12-miesięcznego leczenia hormonalnego. Eksperci sugerują, że codzienne funkcjonowanie przez przynajmniej rok w roli wybranej płci (tzw. *real-life experience*) jest niezbędne do podjęcia decyzji o nieodwracalnym leczeniu chirurgicznym. W transseksualizmie K/M obok owariektomii każdorazowo rozważa się także histerektomię [12]. W ten sposób zmniejsza się także ewentualne ryzyko rozwoju raka endometrium.

Zabiegi chirurgiczne w przypadkach transseksualizmu M/K obok gonadektomii obejmują także penektomię (łechtaczka jest formowana z żołądździ prącia), tworzenie pochwy ze skóry penisa, a warg sromowych większych ze skóry moszny. Usuwanie zbędnego owłosienia jest przeprowadzane metodą elektrolizy lub laseroterapii.

Transseksualizm K/M stanowi znacznie większe wyzwanie dla zespołu chirurgicznego i składa się z wieloetapowej procedury. Moszna jest formowana z warg sromowych większych. Erekcja wytworzonego chirurgicznie członka wymaga wszczepiania urządzeń mechanicznych. Standardowo przeprowadza się także mastektomię [12]. Należy podkreślić, że w kontekście polskiej rzeczywistości prawnej wspomniany wyżej okres leczenia hormonalnego (*real-life experience*), choć niewątpliwie słuszny z teoretycznego i praktycznego punktu widzenia, powinien być poprzedzony metrykalną zmianą płci (co oczywiście bezdyskusyjnie dotyczy leczenia operacyjnego).

Działania niepożądane terapii hormonalnej

Na wiele pytań dotyczących terapii hormonalnej GID nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Nie ustalono dotąd, czy powinna być ona prowadzona stale, czy należy ją

w jakimś momencie przerywać. Nie wiadomo, czy po osiągnięciu określonego wieku w przypadkach GID M/K powinny być wdrażane rekomendacje jak dla okresu postmenopauzalnego. Podobnie brakuje algorytmów postępowania z transseksualistami K/M, którzy z niechęcią odnoszą się do dyskontynuacji terapii [13]. W literaturze pojawiły się na przykład doniesienia o zwiększonym ryzyku ujawnienia się zespołu policystycznych jajników po leczeniu hormonalnym przypadków transseksualizmu K/M [14]. Sugestie te pojawiały się między innymi w badaniach holenderskich [15].

Raportowano także o znaczącym wzroście ryzyka żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej w GID [16]. Ryzyko schorzenia jest wyższe u transseksualistów M/K stosujących etynyloestradiol doustnie w porównaniu z osobami przyjmującymi 17β -estradiol przezskórnie. Terapia androgenowa prowadzona u osób K/M działa przeciwzakrzepowo [17]. Należy przy tym wspomnieć, że w analizie obejmującej 251 przypadków transseksualizmu (długość trwania terapii hormonalnej $64,2 \pm 38$ miesięcy) nie potwierdzono zwiększonego ryzyka zakrzepicy [18].

Chociaż wysuwano obawy o możliwość rozwoju aterogenego profilu lipidowego w trakcie terapii hormonalnej przypadków transseksualizmu K/M, do tej pory nie udowodniono takiego ryzyka w obserwacjach klinicznych [19]. Autorzy pracy przeglądowej obejmującej 712 przypadków transseksualizmu K/M obserwowanych przez 29 lat stwierdzili, że w trakcie terapii androgenowej (250 mg estrów testosteronu co 2–3 tygodnie *i.m.*) wzrasta stężenie kalikrein, endoteliny-1, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i homocysteiny. W trakcie obserwacji nie zmieniły się: insulinowrażliwość, parametry fibrynolizy, czynnik von Willebrandta, fibrynogen, interleukina-6, sztywność tętnic czy ciśnienie tętnicze [15]. We wspomnianym badaniu nie stwierdzono utraty BMD w okresie leczenia, a inne dane wskazują na przykład na wzrost BMD w zakresie szyjki kości udowej z $1,068$ do $1,109$ g/cm² w czasie 2-letniego leczenia estrogenami osób M/K [20]. W jednym z niedawno opublikowanych badań oceniających bezpieczeństwo długodziałającego preparatu testosteronu podawanego domięśniowo, w okresie 3 lat odnotowano spadek stężenia cholesterolu z 218 ± 47 do 188 ± 42 mg/dl przy braku zmian stężeń lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) i triglicerydów. W tym czasie pojawiło się typowe dla terapii androgenowej zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu, które jednak mieściło się w granicach norm fizjologicznych [21].

Niewyjaśnionym zagadnieniem pozostaje prawdopodobieństwo zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów w wyniku leczenia. Warto zaznaczyć, że u pacjentów z GID M/K stosuje się zwykle wyższe dawki hormonów niż w typowych przypadkach hipogonadyzmu.

Dodatkowe znaczenie może mieć fakt, że terapia hormonalna jest najczęściej prowadzona także po przekroczeniu 50.–60. roku życia [13].

Mimo braku pewnych dowodów sugeruje się, że leczenie estrogenami GID M/K może stymulować rozwój *prolactinoma* [22]. Podwyższone stężenie prolaktyny u M/K stwierdza się nawet w co piątym przypadku i dlatego zaleca się do oceny stężenia prolaktyny co rok lub 2 lata.

Z kolei w trakcie stosowania androgenów u transseksualistów K/M nie można zapominać o ich częściowej aromatyzacji do estradiolu. Nie ma pewności co do związku terapii z rakiem piersi, jednak odnotowano przypadek zachorowania na ten rodzaj nowotworu u pacjenta K/M, u którego po mastektomii pozostała tkanka gruczołowa [23]. Autorzy japońscy analizowali próbki tkanki gruczołowej pobranej z piersi 186 osób transseksualnych K/M pod kątem wcześniejszej ekspozycji na terapię androgenową. Na podstawie porównania obrazu histopatologicznego doszli do wniosku, że terapia hormonalna nie zmienia ryzyka zachorowania na raka piersi [24].

Donoszono o rozwoju raka prostaty w przypadkach M/K (stercz nie jest usuwany w trakcie zabiegu zmiany płci) [25] czy raka jajnika u leczonych hormonalnie pacjentów K/M (przed zabiegiem owariektomii) [26].

Do działań niepożądanych terapii hormonalnej u osób transseksualnych M/K zalicza się także: podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, kamicy żółciową, depresję, spadek stężenia hemoglobiny i obniżenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Z kolei w przypadkach osób K/M bierze się pod uwagę między innymi: trądzik, przyrost masy ciała, zespół bezdechu śródseńnego, agresję, hiperseksualizm, wzrost stężenia IGF-1, obniżenie gęstości kości po gonadektomii [27].

Podsumowanie

Terapia hormonalna jest nieodłączną składową postępowania u osób z zaburzeniami tożsamości płci. Celem leczenia jest zahamowanie wydzielania hormonów charakterystycznych dla płci biologicznej oraz uzyskanie właściwych stężeń hormonów płciowych odpowiednich dla płci psychicznej. Istotną częścią procedury jest wnikliwa analiza możliwych powikłań terapii hormonalnej.

Piśmiennictwo

- Imieliński K. Zarys seksuologii i seksiatrii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1982: 253.
- van Kesteren PJ, Gooren LJ, Megens JA. An epidemiological and demographic study of transsexuals in The Netherlands. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 589–600.
- Veale JF. Prevalence of transsexualism among New Zealand passport holders. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42: 887–889.
- Korte A, Lehmkuhl U, Goecker D i wsp. Gender identity disorders in childhood and adolescence: currently debated concepts and treatment strategies. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 834–841.
- Kipnis K, Diamond M. Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *J Clin Ethics* 1998; 9: 398–410.
- Wallien MS, Swaab H, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity among children with gender identity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1307–1314.
- Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 549–553.
- Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 93–101.
- Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF i wsp. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2664–2669.
- Medras M, Szydlik H, Bulas Z i wsp. Transsexualism as a congenital psychoendocrinological syndrome (in the light of 2 cases). *Pol Tyg Lek* 1982; 37: 59–61.
- Cohen-Kettenis PT, van Goozen SH. Sex reassignment of adolescent transsexuals: a follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 263–271.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA i wsp. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3132–3154.
- Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 197–202.
- Baba T, Endo T, Honnma H i wsp. Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod* 2007; 22: 1011–1016.
- Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med* 2008; 5: 765–776.
- van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA i wsp. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 337–342.
- Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S i wsp. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5723–5729.
- Ott J, Kaufmann U, Bentz EK i wsp. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril* 2009.
- Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR i wsp. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004; 180: 107–112.
- Mueller A, Dittrich R, Binder H i wsp. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 107–113.
- Jacobeit JW, Gooren LJ, Schulte HM. Safety aspects of 36 months of administration of long-acting intramuscular testosterone undecanoate for treatment of female-to-male transgender individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 795–798.
- Serri O, Noiseux D, Robert F i wsp. Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male-to-female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3177–3179.
- Burcombe RJ, Makris A, Pittam M i wsp. Breast cancer after bilateral subcutaneous mastectomy in a female-to-male transsexual. *Breast* 2003; 12: 290–293.
- Kuroda H, Ohnisi K, Sakamoto G i wsp. Clinicopathological study of breast tissue in female-to-male transsexuals. *Surg Today* 2008; 38: 1067–1071.
- Dorff TB, Shazer RL, Nepomuceno EM i wsp. Successful treatment of metastatic androgen-independent prostate carcinoma in a transsexual patient. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 344–346.
- Dizon DS, Tejada-Berges T, Koelliker S i wsp. Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 226–228.
- Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3467–3473.



Leczenie chirurgiczne guzów nadnerczy

Surgical treatment of adrenal tumors

Maciej Otto

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (6): 716-722

Streszczenie

Wstęp: Operacje nadnerczy stały się obecnie najszybciej rozwijającą się dziedziną chirurgii endokrynologicznej. Wpływ na to, poza rozwojem technik chirurgicznych i wprowadzeniem metody laparoskopowej jako rutynowego leczenia operacyjnego zmian w nadnerczach, miały też inne czynniki. Należą do nich: rozwój diagnostyki endokrynologicznej i obrazowej oraz poznanie etiologii i zrozumienie wzajemnych uwarunkowań hormonalnych zmian w obrębie nadnerczy.

Materiał i metody: Na podstawie doświadczenia Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej WUM, w której w latach 1997-2009 wykonano 711 adrenalektomii (529 metodą laparoskopową, 182 metodą klasyczną) przedstawiono aktualne metody operacji nadnerczy, kwalifikacji oraz wskazań do leczenia operacyjnego.

Wyniki: Laparoskopowa adrenalektomia, potwierdzając swoje bezpieczeństwo i korzyści, zyskała aprobatę środowiska medycznego, stając się podstawowym sposobem leczenia operacyjnego.

Wnioski:

1. Adrenalektomia wideoskopowa/laparoskopowa stała się operacją referencyjną w leczeniu zmian nadnerczowych.
2. Ścisła wielodyscyplinarna współpraca lekarzy biorących udział w leczeniu chorych ze zmianami nadnerczowymi spowodowała, że operacje nadnerczy stały się obecnie najszybciej rozwijającą się dziedziną chirurgii endokrynologicznej.

(Endokrynol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 32-38)

Słowa kluczowe: guzy nadnerczy, operacje nadnercza, adrenalektomia laparoskopowa

Abstract

Introduction: Nowadays operations of adrenal glands became the fastest-expanding field of the endocrine surgery. Besides the development of surgical techniques and introduction of laparoscopic method as a routine operating treatment of adrenal lesions, also other factors like a development of the endocrinological and imaging diagnosis together with the knowledge of etiology and understanding of hormonal interactions of the adrenal glands have contributed to it.

Material and methods: Based on experience of the Department of General, Vascular and Transplant surgery WUM where between 1997-2009 711 adrenalectomies were carried out (529 laparoscopic and 182 classical) current methods of adrenal operation, qualifications and indications were presented.

Results: Laparoscopic adrenalectomy confirming its safety and benefits has gained the approval of the medical fraternity and became the main method of surgical treatment.

Conclusions:

1. Videoscopic/laparoscopic adrenalectomy became the recommended operation in the treatment of adrenal lesions.
2. Close multidisciplinary cooperation of doctors participating in the treatment of patients with adrenal pathology has made the adrenal gland surgery the most rapidly developing field of the endocrine surgery.

(Pol J Endocrinol 2010; 61 (education supplement I): 32-38)

Key words: adrenal tumors, operations of the adrenal gland, laparoscopic adrenalectomy

Wstęp

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawowy element terapii guzów nadnerczy rozpoznanych w badaniach obrazowych. W przypadku guza chromochłonnego jest postępowaniem z wyboru, jedynym sposobem pozwalającym na wyleczenie chorego, a jednocześnie umożliwiającym uniknięcie groźnych powikłań sercowo-

naczyniowych [1-4]. W związku z dynamicznym postępem, jaki w ostatnich latach dokonuje się w dziedzinie diagnostyki endokrynologicznej, zrozumieniu patofizjologii chorób układu wydzielania wewnętrznego, a także diagnostyki obrazowej nadnerczy obserwuje się zmianę podejścia terapeutycznego. Ma to również widoczny wpływ na taktykę i założenia leczenia operacyjnego, zwłaszcza od chwili wprowadzenia do ruty-



Prof. dr hab. n. med. Maciej Otto, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej WUM, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: 601 923 381, e-mail: maciej.otto@wum.edu.pl

nowego stosowania operacji małoinwazyjnych, laparoskopowych [5].

Początki chirurgii nadnerczy to koniec XIX wieku. W 1889 roku Thornton wykonał pierwszy udokumentowany zabieg usunięcia guza nadnercza. W 1926 roku niezależnie od siebie Roux w Szwajcarii oraz Mayo w Stanach Zjednoczonych zoperowali guz chromochłonny [2].

W tym początkowym okresie chirurgii wpływ guzów nadnerczy na organizm ludzki był niejasny, jak również brak było jednolitego mianownictwa. To powodowało, że rola chirurga ograniczała się do wycięcia nadnercza zmienionego guzowato. Poznanie etiologii i zrozumienie wzajemnych uwarunkowań hormonalnych zmian w obrębie nadnerczy pozwoliło na opracowanie założeń taktyki i techniki leczenia operacyjnego [6].

Rozpoznanie podstaw metabolicznych chorób nadnerczy było i jest czynnikiem decydującym o możliwościach chirurgicznego leczenia. Dlatego też należy uznać, że współczesna endokrynologia, a co za tym idzie współczesna chirurgia endokrynologiczna, rozpoczęła się od chwili wykrycia i klinicznego zastosowania kortyzonu w 1950 roku. Był to przełom w zrozumieniu patofizjologii chorób nadnerczy, który 10 lat później pozwolił na sformułowanie tezy, że regulację hemostazy ustrojowej tworzą wspólnie układ nerwowy i układ hormonalny (neurohormony) [5]. Umożliwiło to zmianę taktyki postępowania chirurgicznego, a jednocześnie zwiększyło zakres operacji endokrynologicznych, zwłaszcza nadnerczy. Coraz rzadziej o zakresie resekcji gruczołu decydowała dopiero ocena śródoperacyjna, co wiązało się z koniecznością uwidocznienia obu gruczołów.

Druga połowa XX wieku to okres dynamicznego rozwoju chirurgii endokrynologicznej, umożliwiający resekcję gruczołu w zakresie koniecznym do przywrócenia równowagi hormonalnej, a jednocześnie pozwalający na ingerencję przed wytworzeniem wtórnych zmian ustrojowych (hormonalne zespoły przedkliniczne, *incidentaloma*, stany hiperkortyzolemii zależne od hormonu adrenokortykotropowego [ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*]) [5, 7].

Rozwój metod operacyjnych to wynik dążenia do stosowania najmniej urazogennych technik i wykonywania tak zwanych operacji celowanych, dotyczących tylko gruczołu, guza, odpowiadającego za istniejącą patologię. Stało się to możliwe dzięki poznaniu anatomii, fizjologii i patofizjologii, a z drugiej strony postępowi, jaki dokonał się w metodach wizualizacyjnych (ultrasonografia, scyntygrafia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytronowa tomografia emisyjna) i możliwościom wyrównania endokrynologicznego w przygotowaniu chorego przed operacją. Wszystkie powyższe czynniki przyczyniły się do tego, że operacje nadnerczy stały się obecnie najszybciej rozwijającą się dziedziną chirurgii endokrynologicznej [8–11].

Aktualnie działanie chirurga nie sprowadza się tylko do usunięcia stwierdzanego guza, lecz do świadomej resekcji z liczeniem się z wiadomymi następstwami hormonalnymi. Stan ten można określić, parafrazując zdanie Bolesława Prusa: „Różnica między dobrym a złym pisarzem polega na tym, że zły pisze, co wie, a dobry wie, co pisze”.

Metody operacji nadnerczy

Wydaje się, że jeśli chodzi o historię technik operacyjnych to na aktualne możliwości leczenia zmian w obrębie nadnerczy zasadniczy wpływ miały trzy wydarzenia. Po pierwsze opisanie przez Younga w 1936 roku równoczesnego odsłonięcia i operacji obydwu nadnerczy z cięć wzdłuż kręgosłupa, po drugie przedstawienie korzyści jakie daje przedni dostęp przezotrzewnowy w 1955 roku przez Airda oraz po trzecie, dopiero ponad wiek od pierwszego udokumentowanego wykonania adrenalectomii, wycięcie nadnercza metodą laparoskopową przez Snowa w 1991 roku [2, 5]. Wydarzenia te wpłynęły w fundamentalny sposób na taktykę leczenia operacyjnego. Chirurg ma możliwość wyboru nie tylko rodzaju dostępu do nadnercza, ale również wyboru rodzaju metody operacji. Klasyczna czy laparoskopowa. Ta ostatnia przez powszechną akceptację przeżyła burzliwy rozwój, doprowadzając w konsekwencji do powstania w tej metodzie porównywalnych dostępu do istniejących w operacjach klasycznych. Zasady i cel leczenia operacyjnego pozostał ten sam. Metoda dostępu operacyjnego uzależniona jest od przyczyny powodującej patologię, rozmiaru guza, stanu ogólnego chorego, lecz również od własnego nabytego doświadczenia [12].

Stosowane klasyczne dostępy w chirurgii nadnerczy to: przedni przezotrzewnowy, brzuszno-piersiowy, przednio-boczny piersiowy z nacięciem przepony, boczny pozaotrzewnowy oraz tylny poprzez łożysko 10., 11., 12. żebra — najczęściej stosuje się obecnie przedni przezotrzewnowy i boczny lub tylny pozaotrzewnowy. Dostęp przezotrzewnowy przedni jest rekomendowany przy konieczności operacji zmian obustronnych lub położonych ektopowo pozanadnerczami oraz reoperacji, guzów chromochłonnych i guzów inwazyjnych. Problem stanowi rozległe cięcie skórne mające wpływ na komfort w okresie pooperacyjnym oraz gojenie rany wskutek mniejszej odporności na jej zakażenie. Dostęp tylny od strony mięśni lędźwiowych (dostęp zaotrzewnowy) jest lepiej tolerowany przez pacjentów — obserwuje się mniejszą liczbę zakażeń. Dostępy: piersiowo-brzusznym, przednio-boczny piersiowy z nacięciem przepony, stosuje się rzadko, a wskazaniem są dużej średnicy złośliwe guzy nadnercza [12, 13].

Tabela I. Rodzaje dostępów wideoskopowych w operacjach nadnerczy

Table I. Videoscopic approaches in adrenal surgery

Dostęp wideoskopowy do nadnerczy	Autorzy
Przebrzuszny przedni laparoskopowy	Bońjer, Linos, Takeda, Fernandez-Cruz
Przebrzuszny boczny laparoskopowy	Higashihara, Gagner, Marescaux, Brunt, Jacobs
Zaotrzewnowy boczny	Mercan, Bońjer, Heintz, Fernandez-Cruz
Zaotrzewnowy tylny	Duh, Baba, Smith

Zastosowanie techniki laparoskopowej stało się obecnie referencyjnym sposobem w chirurgicznym leczeniu nadnerczy, mimo że wciąż budzi pewne zastrzeżenia w przypadku guzów złośliwych. Niemniej w licznych pracach potwierdzono, że ta metoda pozwala jednak na zachowanie zasad chirurgii onkologicznej i bezpieczne usunięcie guza inwazyjnego. Dlatego różne odmiany małoinwazyjnych operacji wycięcia nadnercza stały się integralną częścią chirurgii endokrynologicznej i są uznawane za podstawową metodę leczenia. Rodzaje dostępów wideoskopowych w operacjach nadnerczy przedstawiono w tabeli I [8].

Każda z czterech wyżej wymienionych metod różni się rodzajem dostępu, co wiąże się z różnymi aspektami technicznymi zabiegu, jednak wszystkie posiadają te same walory operacji małoinwazyjnej, mniejszą liczbę urazów związanych z zabiegiem w wyniku mniejszej traumatyzacji tkanek, jak również lepszą śródoperacyjną wizualizację anatomiczną, przekładającą się w konsekwencji na odczuwalny przez chorego większy komfort około- i pooperacyjny. Daje to w konsekwencji krótszy okres hospitalizacji, szybszy czas powrotu do pełnej aktywności życiowej i zawodowej oraz mniejszy ból pooperacyjny. Dodatkowym ważnym czynnikiem pozostaje efekt kosmetyczny pod postacią mniejszej blizny pooperacyjnej [10].

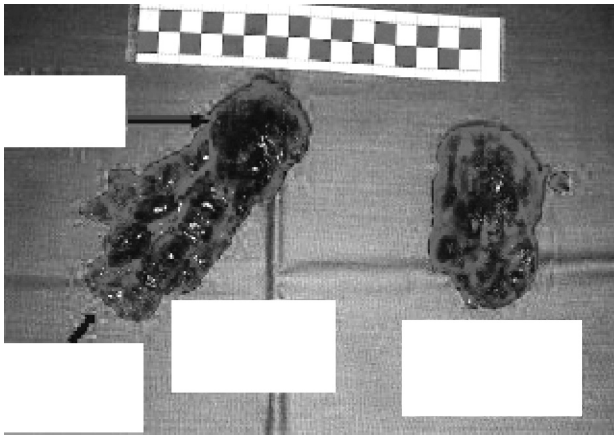
Najczęściej stosowanym dostępem laparoskopowym, stosowanym w około 85% adenektomii, jest dostęp boczny przetrzewnowy. Umożliwia on przed rozpoczęciem preparowania dokładną ocenę nadnercza i położenie guza oraz otaczających go tkanek, a zwłaszcza żyły głównej dolnej. Pozwala na uzyskanie rozległego pola operacyjnego, a także przeprowadzenia diagnostyki wewnątrzotrzewnowej [1, 5, 8, 11]. Podobnie jak w metodzie klasycznej laparoscopia pozwala na wykonywanie obustronnej adenektomii w zależności od wskazań, jednoczasowej (guzy chromochłonne) lub dwuczasej (zespoły związane z hiperkortyzolemią). W wyniku coraz bardziej nowoczesnego, niezawodnego pod względem technicznym sprzętu eliminującego niedogodności, jakie z założenia posiada laparoscopia (zniesienie zmysłu dotyku), pozwala na zastosowanie jej w oszczędzających resekcjach

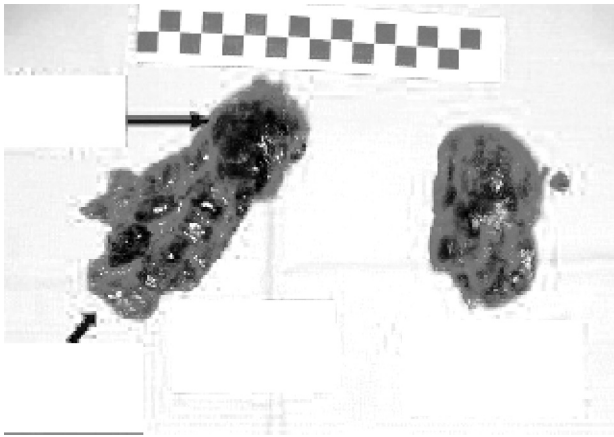
gruczołu dla zachowania funkcji adrenokortykotropowej. W konsekwencji pozwala uniknąć stosowania stałego substytucyjnego leczenia u chorych poddanych obustronnej adenektomii. Wskazaniem do jej wykonywania są przede wszystkim dziedziczne zespoły wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, których składową jest guz chromochłonny. Bardzo pomocna w decyzjach śródoperacyjnych w tej technice jest sposobność zastosowania USG śródoperacyjnego [4, 15, 16]. Pozwala to na uniknięcie i rozwiązanie problemów, jakie wiążą się z wykonaniem adenektomii oszczędzającej. Jest to ocena linii resekcji, potwierdzenie resekcji zmiany i istnienia procesu rozrostowego. Ocena linii resekcji określa radykalność wycięcia guza i granicę pozostawionej prawidłowej kory nadnercza. Wpływ na to ma wielkość operowanego guza. Najkorzystniejsze warunki dla pozostawienia dobrze ukrwionej części warstwy korowej stwarzają zmiany nieprzekraczające 2 cm średnicy. Nawroty w klasycznych operacjach oszczędzających oceniane są na 33% w zespołach MEN 2 oraz 15% w zespole von Hippel-Lindaua [17–19].

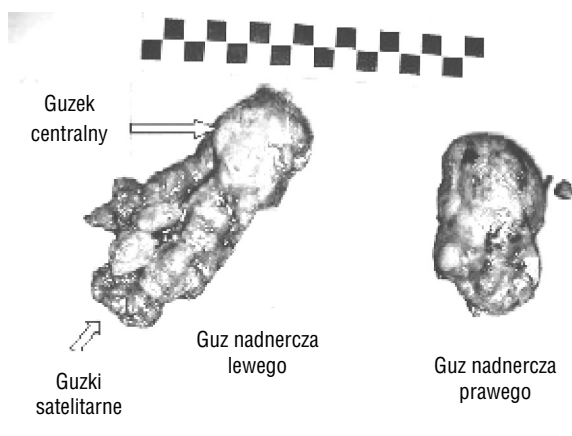
Potwierdzenie resekcji zmiany to pewność usunięcia tych odpowiedzialnych za wyrzut amin katecholowych. Oprócz centralnego guza mogą współwystępować nierozpoznane badaniem obrazowym zmiany satelitarne (ryc. 1).

Ostatnim problemem jest ocena procesu rozrostowego. Ocena i rozpoznanie złośliwego guza chromochłonnego stale stanowi duży problem kliniczny i patomorfologiczny. *Pheochromocytoma* ma złośliwy charakter w około 10% przypadków (2,5–26%). W dalszym ciągu pewne rozpoznanie daje tylko stwierdzenie obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, które w warunkach fizjologicznych nie mają tkanki chromochłonnej. Naciekanie otaczającej tkanki i naczyń nie wskazuje jednoznacznie na proces złośliwy. Czynnikiem, które mogą go sugerować, są: młody wiek, zmiany mnogie, umiejscowienie pozanadnerczowe (30–40%), wielkość guza powyżej 6 cm (jednak nie ma wartości progowej zwiększającej ryzyko złośliwości), guz wydzielający jedynie dopaminę oraz utrzymujące się po operacji nadciśnienie tętnicze. Czynnikiem takim może także być stwierdzenie po operacji nawro-









Rycina 1. Obustronne guzy chromochłonne: guz centralny z licznymi guzkami satelitarnymi

Figure 1. Bilateral pheochromocytoma: centre tumour with numerous satellite nodules

tu lub wznowy choroby. Po operacjach klasycznych wznowę stwierdzano w 6–8% chorych.

Według wielu autorów, dopiero po 15 latach po adrenalectomii z powodu guza chromochłonnego brak nawrotu choroby pozwala na potwierdzenie skuteczności operacji i wykluczenie procesu złośliwego. Użytkiwane wyniki oszczędzających adrenalectomii nie wykazują różnicy w skuteczności zachowania funkcji kory nadnerczy w zależności od podwiązania lub nie żyły nadnerczowej [20, 21].

Kwalifikacja do adrenalectomii

Przed przystąpieniem do operacji i wyborem techniki operacyjnej należy ustalić ściśle rozpoznanie. Należy odpowiedzieć na pytanie czy stwierdzana zmiana jest czynna hormonalnie, w przypadku braku aktywności — czy jest to zmiana łagodna, czy złośliwa, jeśli złośliwa — to czy pierwotna, czy przerzutowa. W każdym przypadku wskazane jest ustalenie pewnej lokalizacji guza. W sytuacji wzmózonej sekrecji hormonów konieczne staje się przedoperacyjne przygotowanie chorego:

- zmiany związane z hiperkortyzolemią — bezwzględne zahamowanie nadmiaru wydzielania kortyzonu — inhibitory steroidogenezy;
- pierwotny hiperaldosteronizm — wyrównanie stężenia potasu w surowicy i normalizacja ciśnienia tętniczego;
- *pheochromocytoma* — wymagana normalizacja ciśnienia tętniczego poprzez podawanie przez okres 10–21 dni leków blokujących receptory α z rozważeniem dodatkowo blokady receptorów β .

W guzach chromochłonnych przygotowanie uznaje się za prawidłowe, gdy nie stwierdza się ciśnienia

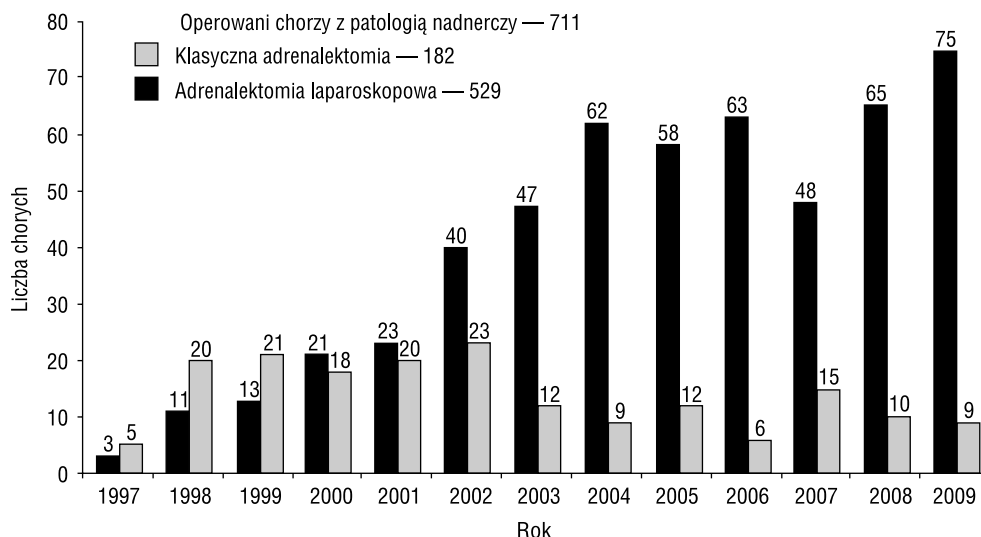
tętniczego w pozycji leżącej powyżej 160/90 mm Hg przez 48 godzin oraz ortostatycznej hipotencji poniżej 80/45 mm Hg. Dodatkowo w zapisie EKG nie stwierdza się zmian w odcinku ST-T i odwrócenia załamka T przynajmniej od 2 tygodni, jak również przedwczesnych pobudzeń — nie więcej niż 1 przedwczesny skurcz komorowy co 5 minut [22].

W guzach typu *incidentaloma* należy wykluczyć nowotwór, przerzuty do nadnercza, a także wzmózoną sekrecję. Problem chirurgiczny stanowi fakt, że jedyną pewną ocenę złośliwości *incidentaloma* daje dopiero badanie histopatologiczne wykonane po operacji. Wiadomo, że guz usunięty we wczesnej fazie rozwoju zwykle rokuje lepiej niż usuwany w bardziej zaawansowanym stadium. Rokowanie w przypadku rozpoznania raka zależy od miejscowego zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i doszczętności resekcji guza podczas pierwotnej operacji. Dlatego operowany guz powinien być usunięty bez uszkodzenia torebki wraz z całym gruczołem i otaczającą tkanką tłuszczową [23]. Również w trakcie obserwacji guza incidentalnego, wstępnie niekwalifikowanego do leczenia operacyjnego, każda zmiana kliniczna powinna decydować o leczeniu operacyjnym. Obserwacja ta według ostatnich tendencji powinna wynosić 4 lata. Po tym okresie, w przypadku niestwierdzenia zmian fenotypu guza, można zaprzestać kontroli [9].

W guzach hormonalnie nieczynnych (*incidentaloma*) ryzyko procesu rozrostowego ocenia się na około 4–5%. W przypadku gdy jego średnica przekracza 4 cm, ryzyko to procentowo się zwiększa i stopniowo wzrasta wraz z jego wielkością. W guzach o średnicy powyżej 4 cm ryzyko to jest oceniane na około 10%, a w przypadku wielkości powyżej 6 cm wynosi 25–98%. W związku z tym w kwalifikacji zmian bez sekrecji hormonalnej podstawowym kryterium leczenia operacyjnego pozostaje wielkość guza. Uznaje się 4 cm za wielkość graniczną [24, 25]. W niektórych ośrodkach, od chwili wprowadzenia adrenalectomii laparoskopowej jako metody leczenia zmian nadnerczowych, przyjęto za wskazanie kwalifikacyjne do operacji granicę powyżej 3 cm u młodych ludzi obciążonych niewielkim ryzykiem oraz powyżej 5 cm u chorych w podeszłym wieku ze współistniejącymi chorobami ze strony innych układów i narządów [26].

Wskazania do adrenalectomii

Wobec istniejących aktualnie dwóch metod (klasyczna i wideoskopowa/laparoskopowa) wykonywania operacji nadnerczy zasada zakresu i celu zabiegu nie uległa zmianie. Zmieniła się jedynie, a dla komfortu chorych aż, droga jej wykonywania. Wobec doświadczeń potwierdzonych licznymi klinicznymi badaniami chirurgia klasyczna powinna pozostać jedyną metodą dla tak



Rycina 2. Operowani chorzy z patologią nadnerczy w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 1997–2009

Figure 2. Operated patients with adrenal pathology in the Department of General, Vascular and Transplant Surgery Warsaw Medical University in the period 1997–2009

zwanych guzów dużych przekraczających 10 cm, reoperacji na nadnerczach oraz w przypadku raków inwazyjnych z cechami złośliwości stwierdzanymi w badaniach obrazowych (cechy miejscowego naciekania, powiększenie węzłów chłonnych, odległe przerzuty), a także przy braku pewnej lokalizacji — zmiany ektopowe [12, 13].

W innych (zmiany aktywnie hormonalnie, guzy typu *incidentaloma*, guzy przerzutowe, szczególnie metachroniczne) metoda wideoskopowa/laparoskopowa jest metodą referencyjną [23, 26]. Potwierdzają to również doświadczenia autora pracy (ryc. 2).

Sposób kwalifikacji chorych z patologią nadnerczy zobrazowano na rycinie 3.

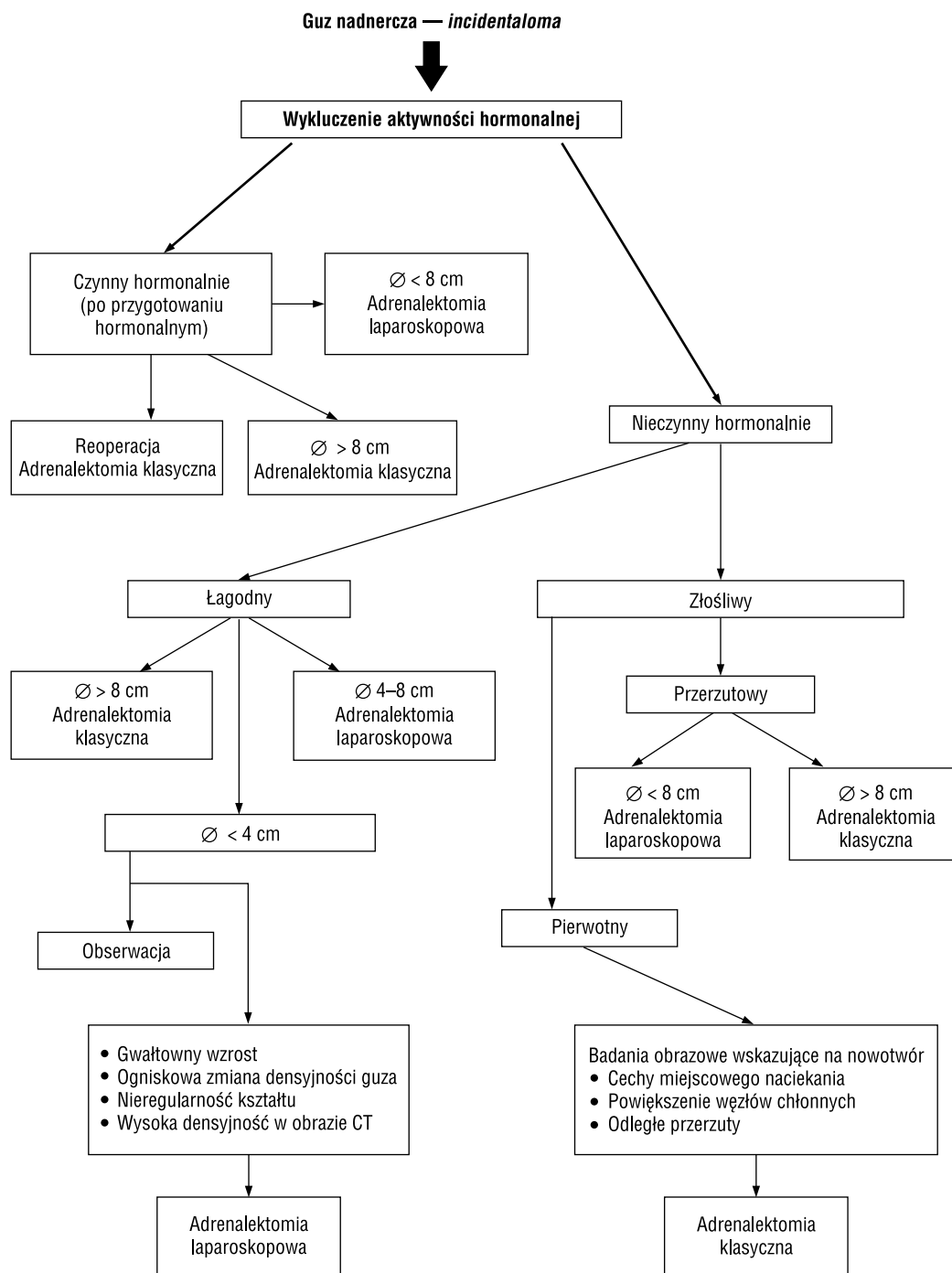
Adrenalectomię oszczędzającą funkcję adrenokortykotropową pozwalającą na uniknięcie leczenia substytucyjnego stosuje się jedynie w wybranych przypadkach, przede wszystkim w rodzinie uwarunkowanych zespołach wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. Podstawowym ograniczeniem wskazań dla tego rodzaju operacji pozostają trudności oceny procesu rozrostowego guzów nadnerczy [23, 26]. Granice dopuszczalnej wielkości guza będące wskazaniem do wykonania adrenalectomii metodą wideoskopową/laparoskopową są dyskusyjne [27].

Aktualnie w kwalifikacji do stosowania technik wideoskopowych wielkość guza odgrywa coraz mniej istotną rolę. Uznaje się, że nawet guzy o średnicy do 12 cm nie stanowią przeciwwskazania do operacji laparoskopowej [28]. Podkreśla się tu udokumentowane zalety technik małoinwazyjnych, uważając jednocześnie, że uwarunkowania wskazań od wielkości guza są skutkiem doświadczenia zespołu operującego oraz ograni-

czeń sprzętowych [28, 29]. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na tę opinię jest obserwacja, że badania obrazowe zaniżają rzeczywisty rozmiar guza: tomografia komputerowa o 16–47%, rezonans magnetyczny o 20% [30–32].

Mimo że częściej stosuje się laparoskopowy boczny dostęp przezotrzewnowy i podkreśla się jego większą uniwersalność, wciąż trwa dyskurs o wadach i zaletach poszczególnych metod wideoskopowego dostępu. Konkluzje jednak pozostają niezmiennie: endoskopowa adrenalectomia jest metodą z wyboru, a obie techniki (zarówno przez-, jak i pozaotrzewnowa) są bezpieczne i dają dobre wyniki [33, 34]. Kontrowersje dotyczą również zastosowania techniki laparoskopowej w operacji złośliwych guzów nadnerczy. Opinia, że klasyczna adrenalectomia pozostaje techniką zarezerwowaną dla dużych guzów, z podejrzeniem złośliwości, jest obecnie podważana. Adrenalectomia wideoskopowa może być wykonywana w przypadku guzów złośliwych, pod warunkiem zachowania onkologicznych zasad radykalności. O jej zastosowaniu w tych przypadkach powinno decydować doświadczenie i umiejętności chirurga, a nie ściśle określone wymiary guza [35, 36].

Z powodu trudności oceny i rozpoznania procesu złośliwego guzów nadnercza, w czasie zabiegu wideoskopowego, wydobywanie preparatu z jamy otrzewnej przez ranę powinno odbywać się z użyciem torby laparoskopowej. Oprócz tego zasadne wydaje się, by nie przecinać niepotrzebnie guza po operacji. Wysłanie do badania patomorfologicznego nieuszkodzonego guza w znacznym stopniu ułatwia i tak trudną niekiedy histologiczną ocenę zmiany [1, 5].



Rycina 3. Algorytm kwalifikacji zmian nadnerczowych do adrenalectomii

Figure 3. Algorithm qualification of adrenal lesions for adrenalectomy

Wnioski

1. Adrenalectomia wideoskopowa/laparoskopowa stała się operacją referencyjną w leczeniu zmian nadnerczowych.
2. Ścisła wielodyscyplinarna współpraca lekarzy biorących udział w leczeniu chorych ze zmianami nadnerczowymi spowodowała, że operacje nadnerczy stały się obecnie najszybciej rozwijającą się dziedziną chirurgii endokrynologicznej.

Piśmiennictwo

1. Otto M, Dzwonkowski J, Jędrasik M i wsp. Trudności kwalifikacyjne i operacyjne adrenalectomii laparoskopowej. *Pol Przegl Chir* 2010; 1: 64–78.
2. Otto M. Operacyjne leczenie guzów nadnerczy. W: Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M, Januszewicz W, Januszewicz A (red.). *Nadciśnienie Tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 849–859.
3. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Wytuczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 1–19.
4. Eisenhofer G. Pheochromocytoma: recent advances and speed bumps in the road to further progress. *J Hypertens* 2006; 24: 2341–2342.

5. Otto M, Dzwonkowski J, Ciąčka T i wsp. Ponad 10-letnie doświadczenia w leczeniu zmian nadnerczowych metodą laparoskopową z dostępu bocznego przezotrzewnowego. *Pol Przegl Chir* 2008; 9: 881–894.
6. Davis CJ. A history of endoscopic. *Surg Laparoscopy Endosc* 1992; 2: 16–19.
7. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G i wsp. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas. *Ann Surg* 2009; 3: 388–391.
8. Smith CD, Weber CJ, Amwerson JR. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. *World J Surg* 1999; 23: 389–396.
9. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001; 25: 905–913.
10. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004; 91: 1259–1274.
11. Ogilvie JB, Duh QY. New approaches to the minimally invasive treatment of adrenal lesions. *Cancer J* 2005; 11: 64–72.
12. Miccolli P, Raffaelli M, Berti P i wsp. Adrenal surgery before and after the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 779–782.
13. Staren ED, Prinz RA. Adrenalectomy in the era of laparoscopy. *Surgery* 1996; 120: 706–711.
14. Kaouk JH, Matin S, Bravo EL. Laparoscopic bilateral partial adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 2002; 60: 1100–1103.
15. Jeschke K, Janetschek G, Peschel R. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique and results. *Urology* 2003; 61: 69–72.
16. Neumann HP, Reincke M, Bender BU. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2608–2610.
17. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G i wsp. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531–1538.
18. Pacak K, Ilias J, Adams KT i wsp. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic form of the tumour. *J Int Med* 2005; 257: 60–68.
19. Walz MK. Extent of adrenalectomy for adrenal neoplasm: sparing (subtotal) versus total adrenalectomy. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 743–753.
20. Diner EK, Franks ME, Behari A i wsp. Partial adrenalectomy: The National Cancer Institute experience. *Urology* 2005; 66: 19–23.
21. Walther MM, Herring J, Choyke P i wsp. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urolog* 2000; 164: 14–17.
22. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544–551.
23. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH i wsp. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 2002; 137: 948–953.
24. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A i wsp. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1444 patients. *Horm Metab Res* 2008; 40: 338–341.
25. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A i wsp. 1,161 patients with adrenal incidentalomas: indications for surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 2: 121–126.
26. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 755–774.
27. Tsuru N, Suzuki K, Ushiyama T i wsp. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal tumors. *J Endourol* 2005; 19: 537–540.
28. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 483–499.
29. Parnaby CN, Chong PS, Chisholm L i wsp. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors of 6 cm or greater. *Surg Endosc* 2008; 22: 617–621.
30. Caoili EM, Korobkin V, Francis R. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222: 629–633.
31. Linos DA, Stylopoulos N. How accurate is computed tomography in predicting the real size of adrenal tumors? A retrospective study. *Arch Surg* 1977; 132: 740–743.
32. Lau H, Lo CY, Lam KY. Surgical implications of underestimation of adrenal tumour size by computed tomography. *Br J Surg* 1999; 96: 385–387.
33. Tai CK, Li SK, Hou SM i wsp. Laparoscopic adrenalectomy: Comparison of lateral transperitoneal and lateral retroperitoneal approaches. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 141–145.
34. Rubinstein M, Gill IS, Aron M. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 2005; 174: 442–445.
35. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C i wsp. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol* 2006; 1: 128–131.
36. Barnett CC, Varma DG, El-Naggar AK. Limitation of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors. *Surgery* 2000; 128: 973–982.



Suplementacja witaminy D u osób dorosłych — wytyczne

Vitamin D supplementation in adults — guidelines

Ewa Marcinowska-Suchowierska¹, Magdalena Walicka¹, Marek Tałałaj¹, Wanda Horst-Sikorska²,
Magdalena Ignaszak-Szczepaniak², Ewa Sewerynek³

¹Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

³Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, I Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2010; 61 (6): 723–729

Streszczenie

Witamina D jest niezbędnym elementem do utrzymania właściwej homeostazy wapniowo-fosforanowej organizmu (rola klasyczna) i zapewnienia właściwego funkcjonowania wielu tkanek, narządów i komórek niezależnych od obrotu mineralnego (rola nieklasyczna). Niedobór witaminy D u dorosłych zwiększa ryzyko złamań kości w osteoporozie, może prowadzić do osteomalacji, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 1 i 2, stwardnienia rozsianego, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz nowotworów szczególnie jelita grubego, piersi i prostaty.

Przyczynami niedoboru witaminy D u zdrowej populacji jest prawdopodobnie zmniejszenie syntezy skórnej oraz niedostateczne spożycie w diecie oraz suplementach. Niedobór witaminy 25(OH)D (stężenie < 20 ng/ml) występuje dość powszechnie u zdrowej populacji ogólnej niezależnie od rasy, płci i wieku. Dzielne zapotrzebowanie na witaminę D określone przez *Food and Nutrition Board* w 1997 roku, jest obecnie niewystarczająca. Największy problem wiąże się z maksymalnym stężeniem witaminy D (50 µg/dobę) w suplementach. Obecnie uważa się, że dziennie zapotrzebowanie osoby dorosłej wynosi 800–1000 j., jeżeli jej ekspozycja na słońce jest niewystarczająca (w Polsce od października do kwietnia). Taka dawka powinna być przyjmowana przez osoby unikające nasłonecznienia, jak również stosowana przez wszystkich w wieku powyżej 65 lat z powodu spowolnienia skórnej syntezy witaminy D, oraz ze względu na udowodnione działanie przeciw złamaniom i upadkom. (**Endokrynol Pol 2010; 61 (zeszyt edukacyjny I): 39–45**)

Słowa kluczowe: witamina D, niedobór w diecie, suplementacja

Abstract

Vitamin D is necessary in maintaining appropriate calcium and phosphate homeostasis in the body (classical function) and ensuring appropriate functioning of many tissues, organs and cells, unrelated to mineral economy (non-classical function). Vitamin D deficiency in adults may cause osteomalacia, increase fracture risk in osteoporosis, induce cardiovascular diseases, diabetes type 1 and 2, multiple sclerosis, Lesniowski-Crohn disease, and cancer, including colon, breast, and prostate cancer.

Possible causes of vitamin D deficiency in a healthy population include decreased cutaneous synthesis and an inadequate intake of vitamin D, both in food and in supplements. Vitamin D deficiency level (25(OH) D. < 20 ng/mL), is fairly widespread, being found in a substantial percentage of healthy subjects around the world, regardless of race, gender and age. Daily vitamin D dose, as determined by the Food and Nutrition Board in 1997, is now rather insufficient, the biggest problem being associated with maximal vitamin D levels (50 µg/day) in actually available food supplements. Nowadays, it is recommended that adults need a minimum of 800–1,000 U/day when their exposure to the sun is inadequate (in Poland from October to April). This dosage should be provided to all subjects who avoid sunlight, as well as to those aged over 65 because of their slower skin synthesis of vitamin D and for its proven anti-fracture and anti-fall effects.

(**Pol J Endocrinol 2010; 61 (education supplement I): 39–45**)

Key words: vitamin D, food inadequacy, supplementation

Wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D u osób dorosłych zyskały aprobatę:

Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Chorób Wewnętrznych — dr. hab. n. med. Jacka Imieli

Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Medycyny Rodzinnej — prof. dr. hab. n. med. Witolda Lukasa

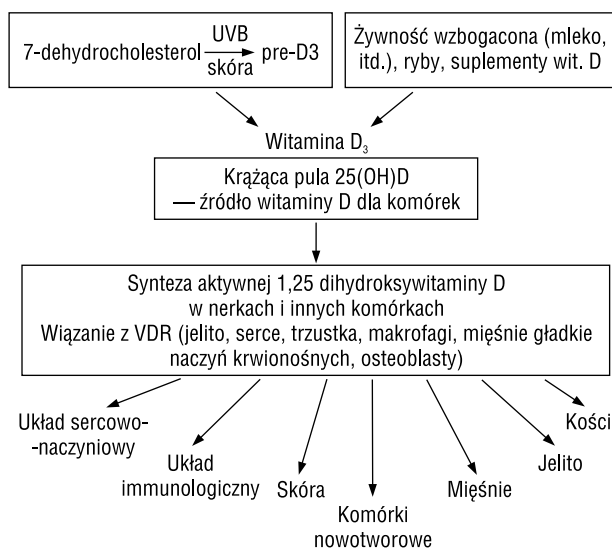
Przewodniczącego Polskiej Fundacji Osteoporozy — prof. dr. hab. n. med. Janusza Badurskiego

Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii — dr. hab. n. med. Edwarda Czerwińskiego

Przewodniczącego Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporozy — prof. dr. hab. n. med. Romana Lorenc



Dr n. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska, Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 02-097 Warszawa, tel.: 601 923 381, e-mail: ewa.marcinkowska@wp.pl



Rycina 1. Efekty stosowania witaminy D₃ (Schwalfenberg G. *Can Fam Phys* 2007; 53: 841–854)

Figure 1. Effects of vitamin D₃ (Schwalfenberg G. *Can Fam Phys* 2007; 53: 841–854)

Wprowadzenie

Niedobór witaminy D jest brany pod uwagę jako czynnik ryzyka [1–17]: chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu metabolicznego i otyłości, chorób układu immunologicznego, nowotworów, osteoporozy, upadków i złamań kości.

Udział tej witaminy w procesach zachodzących w organizmie przedstawiono na rycinie 1. Aktywna forma witaminy D — 1,25 dihydroksywitamina D [1,25(OH)₂D] — po związaniu się z receptorem dla witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) działa jako jądrowy czynnik transkrypcyjny. Bezpośrednio lub pośrednio 1,25(OH)₂D oddziałuje na ponad 200 genów, między innymi odpowiedzialnych za syntezę reniny, insuliny, uwalnianie cytokin z limfocytów oraz wzrost i proliferację zarówno mięśni gładkich naczyń, jak i kardiomiocytów [18].

Witamina D wpływa na układ krążenia poprzez układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Jej niedobór aktywuje układ RAA i skutkuje nadmierną proliferacją komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz przerostem mięśnia lewej komory serca. Udowodniono związek między hipowitaminozą D a zawałem serca, udarem mózgu, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, występowaniem zawału i miażdżycy naczyń.

Niskie stężenie witaminy D predysponuje do insulinooporności i dysfunkcji komórek beta trzustki, a w konsekwencji — do otyłości i zespołu metabolicznego.

Aktywna postać witaminy D jest produkowana w makrofagach w odpowiedzi na reakcję zapalną. Ha-

muje procesy zapalne, wpływając na komórki biorące udział w reakcjach autoimmunologicznych i moduluje odpowiedź limfocytów. Ekspresja VDR na makrofagach nasila procesy fagocytozy oraz zwiększa produkcję cytokin.

Obniżone stężenie 1,25(OH)₂D stwierdzono u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, toczeniem układowym, łuszczycą. Niskie stężenie witaminy D jest czynnikiem ryzyka rozwoju lub progresji wielu nowotworów: raka piersi, prostaty, jelita grubego, nerki, płuca, trzustki. W badaniach nad ekspresją tkankową genu *CYP27B1* kodującego 1 α -hydroksylazę oraz receptorem wapniowym (CaR) wykazano, że lokalna (pozanerkowa) synteza aktywnej 1,25(OH)₂D i pula zewnątrzkomórkowego sodu odgrywają istotną rolę w procesie karcynogenezy, regulując procesy proliferacji i różnicowania komórek oraz stymulując apoptozę. Jest uważana za kluczowy regulator funkcji komórkowych w różnych typach tkanek [8, 19, 20].

Niedobór witaminy D zwiększa ryzyko upadków, powodując w następstwie złamania kości. Potwierdzono związek między zmniejszeniem masy mięśni (ubytok włókien mięśniowych zastępowanych tkanką tłuszczową — *sarcopenia*), który powoduje osłabienie siły mięśni i zwiększa skłonność do upadków, a niedoborem witaminy D. W populacji osób powyżej 65. roku życia udowodniono przeciwwłamaniową efektywność witaminy D [13, 17, 21].

Metabolizm witaminy D w warunkach fizjologicznych

Określenie „witamina D” obejmuje grupę związków chemicznych z grupy steroidów o ogólnym wzorze C₂₈H₄₃OH. Spośród nich największe znaczenie mają witamina D₂ (ergokalcyferol) i witamina D₃ (cholekalcyferol).

Witaminy D (D₂ i D₃) nie wykazują działania biologicznego. Są one substancjami wyjściowymi, które w organizmie ulegają identycznemu cyklowi przemian z wytworzeniem 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)₂D] — kalcytriolu, powszechnie uznanej za najbardziej aktywną postać witaminy D.

Obecnie wiadomo, że wytwarzanie 1,25(OH)₂D zachodzi nie tylko w nerkach, ale również w wielu komórkach oraz tkankach wykazujących aktywność 1 α -hydroksylazy (działanie nieklasyczne). Synteza nerkowa jest związana z utrzymaniem prawidłowej homeostazy wapniowo-fosforanowej ustroju (działanie endokrynne, ogólnoustrojowe) poprzez oddziaływanie na takie tkanki docelowe, jak jelito, nerki czy kość (działanie klasyczne).

Powstająca lokalnie 1,25(OH)₂D reguluje proliferację i różnicowanie komórek oraz proces apoptozy, między innymi w keratynocytach, makrofagach, komórkach mięśniowych, komórkach gruczołu piersiowego

i nabłonka jelitowego (działania para- i autokryne). Postać ta jest uwalniana do krążenia i działa ogólnoustrojowo jedynie w przebiegu sarkoidozy i gruźlicy. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wpływa także na wydzielanie insuliny przez trzustkę oraz parathormonu (PTH, *parathormone*) przez przytarczyce [22, 23].

Źródła witaminy D

Witamina D_3 pochodzi w 20% z pokarmów (ryby, jaja, wątroba zwierzęca, produkty mleczne), a w 80% — z syntezy skórnej, jako produkt przemian zawartego w skórze 7-dehydrocholesterolu (7DHC), zachodzących pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UVB, *ultraviolet B*). Synteza ta przebiega w dwóch etapach:

- 7DHC ulega przekształceniu w prowitaminę D (pre- D_3) pod wpływem UVB o długości fali 290–320 nm;
- prowitamina D_3 pod wpływem temperatury ciała ulega przekształceniu w witaminę D_3 .

Witamina D_3 powstająca w głębszych warstwach naskórka, w pobliżu naczyń krwionośnych i limfatycznych, jest wiązana przez białko wiążące witaminę D (DBP, *vitamin D binding protein*).

Witamina D_2 znajduje się w pokarmach roślinnych oraz grzybach.

Jednostką międzynarodową (IU [jm.]) witaminy D jest 0,025 mg czystego kalcyferolu.

U osób o jasnym zabarwieniu skóry 1 dawka rumieniowa (1 MED), tj. dawka promieni UV wywołująca minimalny rumień skóry, doprowadza do 10-krotnego wzrostu stężenia witaminy D_3 w surowicy krwi na skutek uwolnienia około 30 mg D_3 z 1 m² powierzchni ciała w ciągu 24 godzin. Powrót do normalnego stężenia witaminy D_3 podwyższonego po naświetleniu skóry promieniami UV następuje po kilku dniach. Zmianom tym u zdrowych osób towarzyszy niewielki wzrost stężenia $25(\text{OH})\text{D}$; u osób z niedoborami witaminy D obserwuje się 3-krotny wzrost stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ we krwi.

Efektywność syntezy skórnej ulega osłabieniu wraz ze starzeniem się organizmu; u osób po 70. roku życia jest 4-krotnie mniejsza niż u osób młodych przy takiej samej ekspozycji na słońce. Stosowanie kremów ochronnych z filtrami anty-UVB również ogranicza skórny syntezę witaminy D_3 [23, 24].

Metabolizm witaminy D

W odróżnieniu od nieenzymatycznej syntezy witaminy D w skórze przemiana witaminy D do $25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wymaga obecności enzymów — hydroksylaz. Pierwszym etapem jest hydroksylacja w wątrobie w pozycji 25 łańcucha bocznego, doprowadzająca do powstania nieaktywnej metabolicznie w fizjologicz-

nych stężeniach 25-hydroksy witaminy D — $25(\text{OH})\text{D}$. Hydroksylacja do aktywnej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zachodzi w nerkach, gdzie powstają także śladowe ilości $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz $25,26(\text{OH})_2\text{D}$ [4, 5].

Aktywność 25-hydroksylazy wątrobowej wzrasta pod wpływem prowitaminy D, stężenia DBP i niektórych leków (np. przeciwpadaczkowych), a maleje wskutek działania końcowych metabolitów tej przemiany. Aktywność 1α -hydroksylazy i/lub 24α -hydroksylazy zwiększa się pod wpływem PTH i peptydu PTH-podobnego (PTHrP, *parathyroid hormone related peptide*), prostaglandyn oraz zmniejszenia kalcemii i fosfatemii.

Powstawanie aktywnej postaci witaminy D hamują: wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, niedobór PTH i PTHrP, hiperkalcemia, hiperfosfatemia, kalcytonina oraz kwasica metaboliczna.

Metabolit wątrobowy $25(\text{OH})\text{D}$ ulega eliminacji poprzez 24-hydroksylację oraz wydaleni z żółcią, po uprzednim jego sprzężeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym. W warunkach fizjologicznych 3% z krążących we krwi metabolitów ulega wydaleni z moczem i kałem [23, 25].

Niedobory witaminy D

Definicja

Proponowaną terminologię oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D przedstawiono w tabeli I.

Przyczyny niedoborów witaminy D

Przyczyny niedoborów witaminy D w populacji przedstawiono w tabeli II.

Zmniejszona synteza skórna witaminy D i niedostateczna podaż z pożywieniem

Bez przebywania na słońcu lub dodatkowej suplementacji nie uzyskuje się z podaży dietetycznej (tłuste ryby, takie jak: łosoś [400 jm./100 g], makrela, sardynki, tran [400 jm./łyżeczkę], żółtko jaja kurzego [20 jm.]) zalecanych stężeń witaminy D. W ostatnich kilkudziesięciu latach zaobserwowano niekorzystne zmiany w składzie diety i związane z tym zmniejszenie spożycia witaminy D_3 ; obecnie dominują w diecie tłuszcze nasycone, produkty wysoko przetworzone, żywność typu *fast food* o niskiej zawartości witaminy D.

Wytwarzanie w skórze witaminy D jest ograniczone w klimacie europejskim w okresie jesienno-zimowym. Ponieważ kąt padania promieni słonecznych jest niewielki, fotony UVB są absorbowane przez ozon w atmosferze. Syntezę zmniejsza też stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi. Jasny kolor skóry wiąże się z bardziej efektywną syntezą witaminy D. Z wiekiem zmniejsza się zdolność organizmu do wytwarzania witaminy D pod wpływem promieni UVB [24, 26, 27].

Tabela I. Ocena zaopatrzenia organizmu w witaminę D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy — terminologia [23, 25]

Table I. Evaluation of the organism supply with vitamin D, based on serum 25(OH)D concentration — terminology [23, 25]

Terminologia	Stężenie 25(OH)D w surowicy	
	[nmol/l]	[ng/ml]
Deficyt	0–25	0–10
Niedobór	25–50	10–20
Hipowitaminoza D	50–75	20–30
Poziom zalecany	75–250	30–80
Poziom toksyczny	> 250	> 100

Tabela II. Przyczyny niedoboru witaminy D

Table II. Causes of vitamin D deficits

Obniżona synteza skóra
Niedostateczna podaż w diecie i suplementach
Otyłość
Choroby wątroby
Choroby nerek
Zespoły złego wchłaniania
Choroby genetyczne
Leki przeciwdrgawkowe

Niedobory witaminy D u osób otyłych

U osób otyłych stężenie 25(OH)D jest istotnie niższe, częściowo z powodu kumulacji witaminy D w tkance tłuszczowej oraz, być może, unikania ekspozycji na światło słoneczne przy upośledzonej syntezie skórnej (stężenie witaminy D po ekspozycji na promieniowanie UVB jest o 57% niższe niż u osób z prawidłową masą ciała) lub zwiększonej syntezy aktywnego metabolitu witaminy D — 1,25(OH)₂D w nerkach (co w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje produkcję 25(OH)D w wątrobie) [28, 29].

Niedobory witaminy D towarzyszące innym chorobom

U osób z zespołem złego wchłaniania, z niewyrównaną marskością wątroby, chorobami nerek lub przyjmujących leki przeciwdrgawkowe, ogólnoustrojowe niedobory witaminy D są następstwem eliminacyjnej diety, upośledzonej syntezy skórnej, zaburzonej hydroksylacji, nadmiernego katabolizmu oraz zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na 1,25(OH)₂D (np. wskutek defektu receptora).

Barbiturany, fenydantoina i piramidon są induktorami mikrosomalnych enzymów wątrobowych (np. glukuronidaz). Indukcja wątrobowej hydroksylacji witaminy D przyspiesza wydalanie z żółcią glukuronowych nieaktywnych metabolitów witaminy D.

Zaburzenia metabolizmu witaminy D na etapie 1 α -hydroksylacji prowadzą do znacznego obniżenia stężenia 1,25(OH)₂D i ujawnienia objawów niedoboru witaminy D. Występują u osób z chorobami dziedzicznymi (w witamino-D-zależnej krzywicy typu I, w krzywicy hipofosfatemicznej) i nabytymi (w przewlekłej niewydolności nerek, w ciężkich tubulopatiach, w niedoczynności przytarczyc, w rzekomej niedoczynności przytarczyc). Obniżona aktywność 1 α -hydroksylazy jest przyczyną zmniejszonego stężenia 1,25(OH)₂D w osteoporozie, zwłaszcza starczej, zaburzeniach wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), prolaktyny oraz insuliny [30].

Krzywica witamino-D-zależna typu II jest reprezentatywnym zespołem spowodowanym genetycznym zaburzeniem receptora tkankowego 1,25(OH)₂D.

Epidemiologia niedoboru witaminy D

Hipowitaminoza D wydaje się epidemią w wielu populacjach świata. Niedobory witaminy D uważa się za jeden z poważniejszych problemów zdrowotnych u dzieci, młodych dorosłych, szczególnie Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, oraz u osób w średnim i starszym wieku. Ustalono, że stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml występuje u 36% zdrowych osób w wieku 18–29 lat, u 42% kobiet rasy czarnej w wieku 15–49 lat, u 41% pacjentów ambulatoryjnych w wieku 49–83 lata i u prawie 57% pacjentów oddziałów internistycznych w Stanach Zjednoczonych [31].

Częstość występowania niedoborów witaminy D w Europie jest jeszcze większa. Na podstawie oznaczeń biochemicznych stwierdzono je u 28–100% osób zdrowych i 70–100% hospitalizowanych dorosłych [32].

W Polsce nie ma danych populacyjnych dotyczących epidemiologii niedoborów witaminy D, ale jej niedobór stwierdzano w sezonie zimowym u 9 na każde 10 kobiet zbadanych w ramach projektu OPTIFORD przeprowadzonego w 5 krajach europejskich [10]. W badaniu przeprowadzonym w małej grupie kobiet w III trymestrze ciąży średnie stężenie 25(OH)D w okresie zimowo-wiosennym wynosiło 9,93 \pm 5,32 ng/ml [33, 34].

Niedobory witaminy D u matek w okresie ciąży skutkują hipowitaminozą D u noworodków, ponieważ rozwijający się płód, a następnie noworodek, jest całkowicie zależny od witaminy zmagazynowanej w organizmie matki. Wykazano silną korelację między stężeniem 25(OH)D u matki i noworodka [28, 35].

Tabela III. Suplementacja witaminy D w populacji zdrowych dorosłych

Table III. Supplementation of vitamin D for healthy adult population

Suplementacja witaminą D		Synteza skórna		Podaż doustna	
		X–III	IV–IX	X–III	IV–IX
Miesiące					
Osoby dorosłe	Do 65. rż.	–	+	800–1000 jm./d.	–
	Po 65. rż.	–	–	800–1000 jm./d.	

Niedobór witaminy D jest powszechny u osób powyżej 65. roku życia oraz u pacjentów z osteoporozą. W badaniach przeprowadzonych u 8532 kobiet w okresie pomenopauzalnym (w średnim wieku 74,2 roku), pochodzących z Francji, Belgii, Danii, Włoch, Polski, Węgier, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Niemiec, wykazano, że średnie stężenie 25(OH)D wynosi u nich 24,4 ng/ml i istotnie różni się między populacjami w poszczególnych państwach. Najniższe stężenie 25-hydroksywitaminy D stwierdzono u pacjentek z Francji (25,75 ng/ml), a najwyższe — u tych z Hiszpanii (34 ng/ml). W całej badanej populacji niedobór witaminy D dotyczył 79,6% i 32,1% osób, przyjmując za punkt odcięcia odpowiednio 30 ng/ml i 20 ng/ml [36, 37].

Wytyczne dotyczące suplementacji witaminą D populacji osób dorosłych

Suplementacja witaminą D

1. Element wczesnej profilaktyki w zdrowej populacji.
2. Leczenie niedoborów witaminy D z indywidualnych wskazań u wybranych pacjentów.

Suplementacja witaminą D w zdrowej populacji

Przyczyna. Przyczyną niedoboru witaminy D w zdrowej populacji Polski jest zmniejszenie syntezy skórnej (związane z szerokością geograficzną, procesami starzenia, stosowaniem filtrów przeciwsłonecznych, stylem życia), a także niedostateczna podaż witaminy D z pożywieniem.

Cel. Celem suplementacji witaminą D jest zapewnienie stężenia 25(OH)D w surowicy przekraczającego 30 ng/ml.

Zapobieganie niedoborom witaminy D

- Ekspozycja na słońce.
- Podawanie witaminy D doustnie.
- Suplementacja skojarzona/naświetlanie skóry i podaż witaminy D.
- Optymalne warunki ekspozycji skóry na promieniowanie UV w Polsce występują od maja do września. Czas przebywania na słońcu konieczny do dostatecznej syntezy witaminy D wynosi 20 minut dzien-

nie (bez stosowania filtrów ochronnych); wystarczająca jest ekspozycja twarzy, rąk i przedramion (tj. 15% powierzchni ciała). Alternatywnym sposobem wykorzystania syntezy skórnej może być naświetlanie lampą UVB (1 dawka rumieniowa 2–3 razy w tygodniu).

- Podawanie witaminy D doustnie (minimum 800–1000 jm./d.) jest niezbędne w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, tj. w Polsce od października do kwietnia.
- Witaminę D (minimum 800–1000 jm./d.) należy podawać wszystkim osobom unikającym ekspozycji skórnych oraz osobom po 65. roku życia przez cały rok ze względu na obniżoną syntezę skórą oraz udowodnione działania przeciwzapalne i przeciwpadkowe (patrz tab. III).

Suplementacja niedoborów witaminy D u poszczególnych pacjentów

Deficyty i niedobory witaminy D mogą powstać nie tylko z powodu niedostatecznej syntezy skórnej czy niskiej podaży w diecie, ale także wskutek: zaburzonego wchłaniania w przewodzie pokarmowym, zmniejszonej hydroksylacji (niewydolność wątroby, nerek), nadmiernego katabolizmu (leki przeciwdrgawkowe) oraz zmniejszenia wrażliwości tkanek docelowych na 1,25(OH)₂D (krzywica witamino-D-oporna typu II).

W przypadkach niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne lub zbyt małej podaży witaminy D w diecie podaje się ją doustnie. U osób nieprzestrzegających zaleceń lub nietolerujących doustnego przyjmowania leków witaminę tę można stosować parenteralnie.

Chorym z zaburzonym wchłanianiem w przewodzie pokarmowym witaminę D podaje się w dużych dawkach doustnie lub pozajelitowo (postać niedostępna w Polsce). Dobre efekty leczenia niedoborów witaminy D w tej grupie osób, podobnie jak u osób z otyłością skojarzoną z deficytem witaminy D, uzyskuje się poprzez stymulację syntezy skórnej, wykorzystując sztuczne źródła promieniowania UVB z monitorowaniem stężenia 25(OH)D co 3 miesiące.

U chorych z dysfunkcją wątroby lub nerek stosuje się aktywne metabolity witaminy D; w razie niedoboru kalcydiolu z przyczyn wątrobowych — kalcyfediol,

Tabela IV. Leczenie przyczynowe pacjenta z niedoborem witaminy D lub zaburzeniami jej metabolizmu

Table IV. Causal treatment of patients with vitamin D deficit or disturbances of its metabolism

Terapia	Niedobór witaminy D — przyczyna			Zaburzenia hydroksylacji — przyczyna	
	Żywnienie	Synteza skórna	↓ wchłaniania z przewodu pokarmowego	Wątroba	Nerka
UVB	+	+	+		
Witamina D doustnie	+	+	+		
Witamina D pozajelitowo			+		
25(OH)D				+	
1 α (OH)D					
1,25(OH) ₂ D					+

Tabela V. Niedobory witaminy D (leczenie/suplementacja)

Table V. Vitamin D deficiency (treatment/supplementation)

Stężenie 25(OH)D w surowicy	< 10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–30 ng/ml	> 30 ng/ml
Stopień niedoboru	Ciężki	Średni	Lekki	Stężenie optymalne
Lecznicza dawka witaminy D*	+	+	+	–
Profilaktyczna dawka witaminy D	–	–	–	+
Kontrola co 3 miesiące				
25(OH)D	+	+	–	–
Fa _s	+			
Ca _s	+			
Kalciouria	+			

*Czas podaży, aż do uzyskania poziomu optymalnego dla plejotropowego działania witaminy D, stężenie 25(OH)D > 30 ng/ml

Tabela VI. Postacie handlowe witaminy D₃ dostępne na polskim rynkuTable VI. Vitamin D₃ commercial forms available on the Polish market

Preparat	Dawka w 1 ml	Dawka w jednej kropli lub tabletki
Devikap (Medana), 10 ml, krople	15 000 j.m.	500 j.m.
Juvit D ₃ (Hasco-Lek), 10 ml, krople	20 000 j.m.	590 j.m.
Vigantol (Merk), 10 ml, krople	20 000 j.m.	670 j.m.
Vigantoletten 500 (Merk), tabletki	Nie dotyczy	500 j.m.
Vigantoletten 1000 (Merk), tabletki	Nie dotyczy	1000 j.m.
Vta D (Vitis Pharma), kapsułki twist-off	Nie dotyczy	400 j.m.

Tabela VII. Aktywne metabolity i analogi witaminy D

Table VII. Active metabolites and analogues of vitamin D

Nazwa	Preparat	Dawka w 1 ml lub tabletki
25(OH)D calcifediol	Devisol 25 (krople)	0,15 mg
1 α (OH)D alphacalcidol	Alfadiol Alfakalcydol IF (tabl.)	0,25 μ g 1 μ g
1,25(OH) ₂ D calcitriol	Kalcytriol IF (tabl.)	0,25 μ g

a w przypadku niedoboru kalcytriolu z przyczyn nerwowych — alfakalcydiol (*patrz* tab. IV).

Rozpoznanie niedoborów witaminy D upoważnia do stosowania jej znacznie większych dawek (lecniczych), zróżnicowanych w zależności od stopnia niedoboru (*patrz* tab. V). Dawka lecznicza w ciężkich niedoborach to co najmniej 5000–10 000 j.m./d. (ok. 50 000 j.m./tydz.), w lekkim i średnim — 2000–3000 j.m./d, a czas jej podażi wynosi 1–3 miesiące (zależnie od stopnia niedoboru). Po osiągnięciu optymalnego stężenia 25(OH)D dawkę można zmienić na podtrzymującą. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia 25(OH)D w surowicy, a w przypadku ciężkich niedoborów pomaga monitorowanie stężenia wapnia, aktywności fosfatazy alkalicznej oraz dobowego wydalania wapnia (kalciurii).

Wyrównanie niedoboru witaminy D — uwagi praktyczne

- Siła działania witaminy D₂ jest o 30% mniejsza niż siła działania witaminy D₃.
- Dobową dawkę witaminy D można podawać alternatywnie w odpowiednich dawkach: co tydzień, co 2 lub 4 tygodnie (kumuluje się ona w organizmie), ponieważ zapewnia to lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich (*compliance*).
- Dawka suplementacyjna witaminy D powinna być większa u osób w podeszłym wieku, z otyłością, zamieszkujących północne regiony świata, w okresie jesienno-zimowym, u osób o ciemnym zabarwieniu skóry, używających kremów ochronnych przed UVB, cierpiących na inne schorzenia zaburające metabolizm witaminy D.
- Kalcytriol i alfakalcydiol są niewskazane do uzupełniania niedoborów witaminy D w zdrowej populacji. Stosuje się je w zaburzeniach hydroksylacji witaminy D spowodowanych przewlekłą chorobą wątroby lub nerek.
- Witaminę D należy podawać razem z posiłkiem, ponieważ wtedy jest lepiej wchłaniana.

Piśmiennictwo

1. Giovannucci E. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 456–461.
2. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW i wsp. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.
3. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD i wsp. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.
4. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 7–12.
5. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 752–757.

6. Michos ED. Vitamin D deficiency and the risk of incident type 2 diabetes. *Future Cardiol* 2009; 5: 15–18.
7. Arnsion Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137–1142.
8. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 384–390.
9. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anti-cancer Res* 2009; 29: 3687–3698.
10. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU i wsp. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 691–708.
11. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D i wsp. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 11 949–11 956.
12. Adams JS, Liu PT, Chun R i wsp. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1117: 94–105.
13. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889–896.
14. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB i wsp. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 2: 656–663.
15. Fiatarone Singh MA, Singh NA, Hansen RD i wsp. Methodology and baseline characteristics for the Sarcopenia and Hip Fracture study: a 5-year prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 568–574.
16. Foley RN, Wang C, Ishani A i wsp. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007; 27: 279–289.
17. Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE i wsp. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357: 266–281.
19. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F i wsp. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29: 3713–3720.
20. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res* 2009; 29: 3675–3684.
21. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889–896.
22. Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol* 2009; 94: 418–420.
23. Kimball S, Fuleihan G, Vieth R. Vitamin D: growing perspective. *Clin Lab Sci* 2008; 45: 339–415.
24. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 74–78.
25. DeLuca H. Evolution of understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008; 66: 73–87.
26. Holick MF. High prevalence of Vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353–373.
27. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 96–102.
28. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–161.
29. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–693.
30. Sikorski T, Marcinowska-Suchowierska E. Osteoporoza wtórna w chorobach przewodu pokarmowego z perspektywy minionych 5 lat. *Post Nauk Med* 2008; 31: 366–381.
31. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M. Niedobory witaminy D — narastający problem społeczny. *Family Medicine and Primary Care Review* 2009; 3: 691–698.
32. Holick MF, Siris ES, Binkley N i wsp. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215–3224.
33. Dawodau A, Wagner CL. Mother-child vitamin deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child* 2007; 92: 737–740.
34. Lewandowska H. Biuletyn Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2005; 107.
35. Ginde A, Liu M, Camargo JR. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169: 626–632.
36. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A i wsp. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1939–1944.
37. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: 153–164.