



Clinical significance of oxidation and acetylation genetic polymorphism in patients with hyperthyreosis

Piotr Milejski¹, Krystyna Orzechowska-Juzwenko¹, Przemysław Niewiński¹, Magdalena Hurkacz¹, Henryk Czarnik-Matusewicz¹, Zdzisław Forkasiewicz², Janusz Dawiskiba², Wiktor Bednarz², Paweł Domosławski²

¹Department of Clinical Pharmacology, Medical University, Wrocław

²1st Department of General Gastroenterological and Endocrinological Surgery, Medical University, Wrocław

Abstract

Introduction: The relationship between genetically determined polymorphic oxidation and acetylation and susceptibility to some disease was aroused much interest.

The aim of our study was to evaluate whether patients with hyperthyreosis differ from healthy persons in their ability to oxidize sparteine and acetylate sulphadimidine as model drugs. Oxidation and acetylation were estimated in 48 patients with hyperthyreosis.

Material and methods: The control group consisted of 160 healthy volunteers for comparison of oxidation phenotype and 60 healthy volunteers for comparison of acetylation phenotype. The phenotyping of oxidation revealed two distinct populations among 40 patients with hyperthyreosis: 38 persons (95%) were extensive metabolizers (EM) of sparteine and 2 persons (5%) was poor metabolizers (PM). In 160 healthy persons (91.2%) were EM and 14 persons (8.8%) were PM. The difference between frequency distribution of PM and EM in healthy persons and in patients with hyperthyreosis was not statistically significant.

Results: The phenotyping of acetylation showed among 48 patients with hyperthyreosis 8 persons (13%) were rapid acetylators (RA) and 40 persons (87%) were slow acetylators (SA). In 60 healthy volunteers the phenotype of rapid

acetylation was observed in 31 persons (51%) and slow acetylation in 29 persons (49%).

Relative risk (odds ratio) of development of thyroid diseases was 5.34 times higher for SA in comparison to RA. The prevalence of SA among patients with hyperthyreosis in comparison to healthy volunteers was statistically significant ($p < 0.0002$).

Conclusions: The results of our study may suggest that slow acetylation phenotype is associated with increased risk of the development of hyperthyreosis.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 6 (57): 605–611)

Key words: phenotyping of oxydation and acetylation, hyperthyreosis



Piotr Milejski, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Pharmacology, Medical University, Wrocław

O. Bujwida 44, 50-345 Wrocław

phone: 071 328 61 70



Kliniczne znaczenie fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji u chorych na nadczynność tarczycy

Piotr Milejski¹, Krystyna Orzechowska-Juzwenko¹, Przemysław Niewiński¹, Magdalena Hurkacz¹, Henryk Czarnik-Matuszewicz¹, Zdzisław Forkasiewicz², Janusz Dawiskiba², Wiktor Bednarz², Paweł Domosławski²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna, Wrocław

²I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Wstęp: Badania nad udziałem czynników genetycznych w powstawaniu niektórych chorób prowadzi się w coraz szerszym zakresie.

Celem pracy było stwierdzenie, czy między grupą chorych na nadczynność tarczycy a grupą kontrolną zdrowych ochotników istnieje różnica w zdolności utleniania sparteiny i acetylacji sulfamididyny jako leków modelowych.

Materiał i metody: Badaniami objęto 268 osób. W tej grupie 48 osób było chorych na nadczynność tarczycy. Grupę kontrolną dla fenotypu oksydacji stanowiło 160 zdrowych ochotników, natomiast dla fenotypu acetylacji 60 osób zdrowych.

Wyniki: Wśród 40 chorych z nadczynnością tarczycy stwierdzono 38 (95%) ekstensywnych metabolizerów (EM, *extensive metabolizers*) i 2 (5%) słabych metabolizerów (PM, *poor metabolizers*) sparteiny. W grupie kontrolnej 160 ochotników, 146 (91,2%) okazało się EM, a 14 (8,8%) — PM. Niewielka przewaga częstości występowania PM wśród pacjentów z nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych nie była statystycznie istotna.

Wśród 48 chorych na nadczynność tarczycy wyróżniono 13% szybkich acetylatorów (RA, *rapid acetylators*) (8 osób)

i 87% wolnych acetylatorów (SA, *slow acetylators*) (40 osób). Natomiast u 60 zdrowych ochotników stwierdzono 51% RA (31 osób) i 49% SA (29 osób). Odsetek szybkich i wolnych acetylatorów w grupie chorych z nadczynnością tarczycy różnił się w sposób statystycznie istotny w porównaniu z odsetkiem w grupie osób zdrowych ($p < 0,0002$). Względne ryzyko zachorowania na nadczynność tarczycy, wyrażone za pomocą proporcji szans (OR, *odds ratio*), jest ponad 5 razy większe dla wolnych niż dla szybkich acetylatorów.

Wnioski: Wyniki niniejszych badań mogą sugerować, że osoby z fenotypem wolnej acetylacji są predysponowane do zapadalności na nadczynność tarczycy.

(*Endokrynol Pol* 2006; 6 (57): 605–611)

Słowa kluczowe: fenotyp oksydacji i acetylacji, nadczynność tarczycy



Dr hab. med. Piotr Milejski
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu
ul. O. Bujwida 44, 50-345 Wrocław
tel.: 071 328 61 70
Praca wykonana w ramach grantu uczelnianego nr 331
Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Wstęp

Badania nad udziałem czynników genetycznych w powstawaniu niektórych chorób w ostatnich latach prowadzi się w coraz szerszym zakresie. Duże zainteresowanie w tym aspekcie wzbudza genetycznie uwarunkowany polimorfizm wątrobowego utleniania i acetylacji.

Dotychczas poznano kilkadziesiąt odmian izoenzymów cytochromu P 450, składnika układu monoooksydaz biorących udział w procesach utleniania. Aktywność trzech izoenzymów — CYP2 D6, CYP2 C19 i CYP2C9 — uwarunkowana jest genetycznie [1–16]. Najlepiej dotąd poznany i najbardziej klinicznie istotny jest genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu *debrizochina* (sparteina — D/S), czyli aktywność izoenzymu CYP2D6.

Wyrazem ilościowej oceny indywidualnych różnic sprawności metabolicznej wątroby typu D/S jest współczynnik metaboliczny (MR, *metabolic ratio*).

$$\text{Współczynnik metaboliczny} = \frac{\text{ilość wydalanej z moczem substancji macierzystej}}{\text{ilość wydalonych z moczem hydroksymetabolitów}}$$

W zależności od zdolności utleniania sparteiny, jako substancji modelowej, wyróżniono w populacji ludzkiej 2 fenotypowo odmienne grupy: 1. ekstensywnych metabolizerów (EM, *extensive metabolizers*) — osoby dobrze, w znacznym stopniu utleniające; 2. słabych metabolizerów (PM, *poor metabolizers*) — osoby źle, słabo utleniające. Do grupy PM zalicza się osoby, u których współczynnik metaboliczny w przypadku sparteiny jest wyższy niż 20 [2, 3].

Osobnicza zmienność aktywności izoenzymu cytochromu P 450 może wpływać na rozwój takich chorób, jak toczeń rumieniowaty, choroba Parkinsona, niektóre choroby nowotworowe [2, 5–7, 9, 13, 14, 17, 18].

Genetycznie uwarunkowane różnice szybkości acetylacji zależą od aktywności wątrobowej N-acetylotransferazy. W zależności od szybkości acetylacji, głównie izoniazyd i sulfadimidyny, wyróżniono w populacji ludzkiej 2 fenotypowo odmienne grupy: szybko acetylujących (RA, *rapid acetylators*) i wolno acetylujących (SA, *slow acetylators*).

Polimorfizm acetylacji leków może zmienić zarówno ich skuteczność terapeutyczną, jak i indukować objawy toksyczne. Nierzadko może być czynnikiem predysponującym do zachorowalności na takie choroby, jak: samoistny toczeń rumieniowaty, niektóre neuropatie, choroby alergiczne, rak pęcherza moczowego, łuszczyca [6, 9, 10, 13, 14, 17–29].

Celem pracy było stwierdzenie, czy między grupą chorych na nadczynność tarczycy a grupą kontrolną zdrowych ochotników istnieje różnica w zdolności utleniania sparteiny i acetylacji sulfadimidyny jako substancji modelowych.

Material i metody

Badaniami objęto 268 osób w wieku od 16 do 73 lat. W grupie tej znajdowało się 48 chorych na nadczynność

tarczycy, w tym 35 kobiet i 13 mężczyzn w wieku od 23 do 72 lat (śr. wieku $49,1 \pm 12,5$ roku). Pacjenci byli hospitalizowani w I Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu.

Grupę kontrolną dla badania fenotypu oksydacji stanowiło 160 zdrowych ochotników — 74 kobiety i 86 mężczyzn z regionu wrocławskiego w wieku od 18 do 73 lat, średnio $40,8 \pm 16,2$ roku.

Wyniki badania fenotypu acetylacji porównywano z grupą kontrolną 60 zdrowych osób, w tym 29 kobiet i 31 mężczyzn w wieku od 20 do 58 lat, średnio $35,4 \pm 13,3$ roku.

Charakterystykę osób, u których wykonano badania fenotypu oksydacji i acetylacji przedstawiono w tabelach I i II.

Badania fenotypu oksydacji wykonywano po podaniu ochotnikom rano na czczo 100 mg siarczanu sparteiny w postaci jednej tabletki Depasanu (firmy *Giullini Pharma*) lub jednej kapsułki *Sparteinum Sulfuricum* (firmy Polfa Kutno). Przez 6 godzin prowadzono zbiórkę moczu. Po pomiarze jego objętości pobierano próbkę moczu w ilości 50 ml, którą do czasu analizy przechowywano w temperaturze -20°C .

Zawartość sparteiny i jej metabolitów -2-5 dehydrosparteiny w moczu określano za pomocą chromatografu gazowego według metody Echelbauma, używając 17-etylosparteiny jako wzorca wewnętrznego. Osoby

Tabela I

Charakterystyka grupy osób chorych na nadczynność tarczycy i grupy osób zdrowych, u których wykonano badanie fenotypu oksydacji

Table I

Characteristics of patients with hyperthyreosis and healthy subjects in whom oxidation phenotype was determined

Grupa	Liczba badanych osób			Wiek (lata)		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Zakres	\bar{X} Średnio	\pm SD
Chorzy z nadczynnością tarczycy	27	13	40	23–72	49,1	12,5
Osoby zdrowe	74	86	160	18–73	40,8	16,2

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Tabela II

Charakterystyka grupy osób chorych na nadczynność tarczycy i grupy osób zdrowych, u których wykonano badanie fenotypu acetylacji

Table II

Characteristics of patients with hyperthyreosis and healthy subjects in whom acetylation phenotype was determined

Grupa	Liczba badanych osób			Wiek (lata)		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Zakres	\bar{X} Średnio	\pm SD
Chorzy z nadczynnością tarczycy	35	13	48	23–72	49,1	12,5
Osoby zdrowe	29	31	60	20–58	35,4	13,3

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

ze współczynnikiem MR wyższym niż 20 określano słabymi metabolizerami (PM), natomiast z MR niższym niż 20 — ekstensywnymi metabolizerami sparteiny [8].

Fenotyp acetylacji oznaczano, podając rano badanym osobom nieprzyjmującym przez 12 godzin przed badaniem żadnego posiłku sulfadimidynę w dawce 44 mg/kg masy ciała. Przed podaniem leku pobierano około 3 ml krwi na skrzep, co powtarzano 6 godzin po podaniu sulfadimidyny. Ponadto do badania pobierano około 50 ml moczu.

Fenotyp acetylacji oznaczano metodą Brattona-Marshala w modyfikacji Varleya, obliczając odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy i w moczu [30]. Osoby z odsetkiem zacetylowanej sulfadimidyny wyższym niż 25% w surowicy i powyżej 70% w moczu określano jako szybkich acetylatorów (RA), natomiast z odsetkiem zacetylowanej sulfadimidyny niższym niż 25% w surowicy i niższym niż 70% w moczu jako wolnych acetylatorów (SA).

Badania fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu.

Statystycznej analizie wyników badań dokonano za pomocą testów *t*-Studenta (w analizie rozkładu wieku i masy ciała) i testu χ^2 (w analizie odmienności rozkładu szybkości oksydacji i acetylacji w grupie badanej i grupie kontrolnej). Względne ryzyko wystąpienia choroby w zależności od przynależności pacjenta do grupy bardziej narażonej na zachorowanie określono poprzez obliczenie „ilorazu (proporcji) szans” (OR, *odds ratio*) wraz z odpowiednim przedziałem ufności.

Wyniki

W badaniach nad fenotypem oksydacji wykazano istnienie dwóch grup w populacji 160 zdrowych osób, 146 ekstensywnych metabolizerów (91,2%) i 14 słabych metabolizerów (8,8%) sparteiny. W grupie ekstensywnych metabolizerów średni współczynnik metaboliczny sparteiny wynosił 1,74, wśród słabych (wolnych) metabolizerów — 145,81.

W grupie 40 osób chorych na nadczynność tarczycy stwierdzono 38 ekstensywnych metabolizerów sparteiny (95%), u których średni współczynnik metaboliczny (MR) wynosił 0,84, i 2 słabych metabolizerów (5%), u których MR średnio wynosił 23,37.

W przeprowadzonych badaniach wykazano istnienie niewielkiej przewagi ekstensywnych metabolizerów w grupie osób chorych na nadczynność tarczycy w porównaniu z grupą zdrowych ochotników (95% w grupie osób chorych wobec 91,2% w grupie kontrolnej). Nie była ona jednak statystycznie istotna ($\chi^2 = 0,2$; $p > 0,6$; NS).

Oznaczenie fenotypu acetylacji w grupie 60 zdrowych ochotników umożliwiło wyróżnienie 31 szybkich acetylatorów (51%) i 29 wolnych acetylatorów (49%).

Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny u szybkich acetylatorów w surowicy wynosił od 30 do 87 i miał średnią wartość $58,5 \pm 13,8$, w moczu odpowiednio 75–98, średnio $86,9 \pm 6,4$. U wolnych acetylatorów odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy wahał się w granicach 8–25, średnio $17,2 \pm 4,6$, w moczu zaś odpowiednio 31–67, średnio $48,1 \pm 9,7$.

Wśród 48 chorych na nadczynność tarczycy było 8 szybkich (17%) i 40 wolnych acetylatorów (83%). Wartości odsetka zacetylowanej sulfadimidyny u szybkich acetylatorów w surowicy wynosiły od 26 do 72, średnio $46,5 \pm 5,8$, w moczu — 72–91, średnio $82,5 \pm 7,8$. U wolnych acetylatorów odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy wynosił od 7 do 19, średnio $14,2 \pm 4,5$, a w moczu — 18–65, średnio $44,2 \pm 8,7$.

Odsetek szybkich i wolnych acetylatorów w grupie chorych na nadczynność tarczycy i odsetek szybkich i wolnych acetylatorów w grupie osób zdrowych różniły się w sposób wysoce istotny statystycznie ($\chi^2 = 12,68$; $p < 0,0002$). Względne ryzyko zachorowania na nadczynność tarczycy, wyrażone za pomocą proporcji szans (OR, *odds ratio*) było ponad 5 razy większe (OR = 5,34, przedział ufności CI 2,15–13,31, $p < 0,05$) dla wolnych acetylatorów.

Wyniki badania fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji u chorych na nadczynność tarczycy i zdrowych ochotników przedstawiono w tabelach III–VI i na rycinach 1 i 2.

Omówienie

Wiele zainteresowania w ostatnich latach wzbudzają indywidualne, genetycznie uwarunkowane różnice zdolności do acetylowania niektórych substancji leczniczych, zwłaszcza hydrazidu kwasu izonikotynowego (INH, *isonicotinic acid hydrazide*), hydralazyny, prokainamidu, nitrazepamu, dapsonu, sulfadimidyny, sulfapirydyny, amrinonu, aminoglutetimidu.

Należy podkreślić, że od fenotypu acetylacji zależy szybkość metabolizmu wymienionych leków acetylowanych przy udziale enzymu N-acetylotransferazy.

Wykazano, że genetyczny polimorfizm szybkości acetylacji leków może zmieniać ich skuteczność terapeutyczną i wywoływać działania toksyczne. Stwierdzono, że u pacjentów należących do grupy wolnych acetylatorów znacznie częściej występują objawy niepożądane, takie jak neuropatie, uszkodzenie wątroby czy polekowy toczень rumieniowaty [3, 8, 9, 12, 13, 17, 18, 20, 27–29, 31–33].

Wyniki badań wielu autorów wykazały, że fenotyp wolnej acetylacji usposabia do wystąpienia niektórych chorób, na przykład łuszczycy, raka pęcherza moczowego, samoistnego tocznia rumieniowatego, chorób alergicznych [9, 13, 15, 18, 22–24, 32–35].

Tabela III

Porównanie fenotypu oksydacji u chorych z nadczynnością tarczycy i u osób zdrowych

Table III

Comparison of oxidation phenotype in patients with hyperthyreosis and in healthy persons

Grupa	EM		PM		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Chorzy z nadczynnością tarczycy	38	95	2	5,0	40	100
Osoby zdrowe	146	91,2	14	8,8	160	100

EM (*extensive metabolizers*) — szybcy utleniacze; PM (*poor metabolizers*) — wolni utleniacze

Tabela IV

Porównanie fenotypu acetylacji u chorych z nadczynnością tarczycy i u osób zdrowych

Table IV

Comparison of acetylation phenotype in patients with hyperthyreosis and in healthy persons

Grupa	RA		SA		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Chorzy z nadczynnością tarczycy	8	17	40	83*	48	100
Osoby zdrowe	31	51	29	49	60	100

*p < 0,0002; RA (*rapid acetylators*) — szybcy acetylatorzy; SA (*slow acetylators*) — wolni acetylatorzy

Tabela V

Zakres i średnie wartości odsetka zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy u osób chorych na nadczynność tarczycy i u osób zdrowych

Table V

The frequency distribution of acetylation phenotype in serum of patients with hyperthyreosis and in healthy persons

Grupa		Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny			
		Od	Do	\bar{X} Średnio	\pm SD
Chorzy z nadczynnością tarczycy	RA	26	72	46,5	5,8
	SA	7	19	14,2	4,5
	Ogółem	7	72	36,8	7,3
Osoby zdrowe	RA	30	87	58,5	13,8
	SA	8	25	17,2	4,6
	Ogółem	8	87	49,5	7,5

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; RA (*rapid acetylators*) — szybcy acetylatorzy; SA (*slow acetylators*) — wolni acetylatorzy

Z powyższych informacji wynika, że oznaczenie fenotypu acetylacji, ze względu na istotne znaczenie kliniczne, jest jak najbardziej wskazane u pacjentów przyjmujących leki ulegające metabolizmowi poprzez acetylację. Uznano więc za celowe oznaczenie fenotypu acetylacji w grupie chorych z nadczynnością tarczycy i w grupie osób zdrowych jako grupie kontrolnej.

Wśród 60 zdrowych ochotników stwierdzono 51% (31 osób) szybkich acetylatorów i 49% wolnych (29 osób). Uzyskane wyniki mieściły się w zakresie danych stwierdzonych wśród ludności innych krajów europejskich [8, 9, 13, 14, 18, 20, 22–24, 33–36].

Wśród 48 osób chorych na nadczynność tarczycy wykazano 17% (8 osób) szybkich acetylatorów i 83% (40 osób) wolnych acetylatorów.

Tabela VI

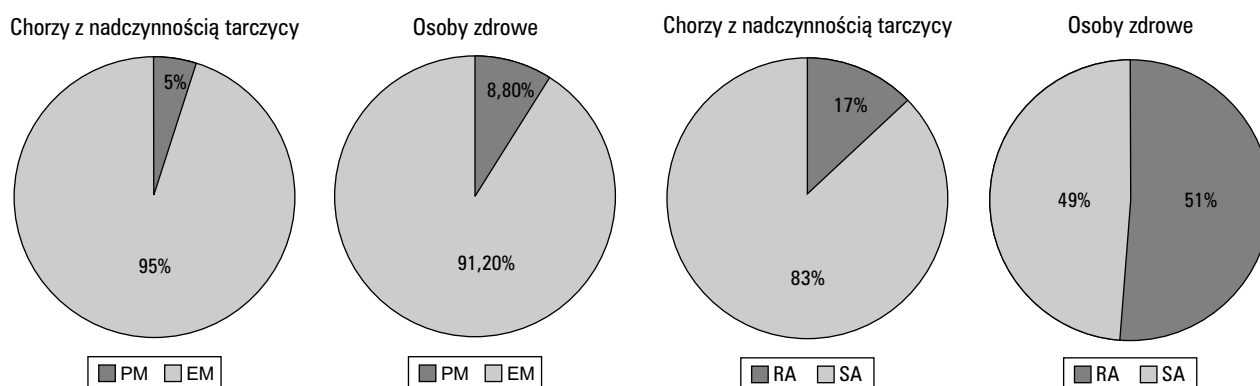
Zakres i średnie wartości odsetka zacetylowanej sulfadimidyny w moczu u osób chorych na nadczynność tarczycy i u osób zdrowych

Table VI

The frequency distribution of acetylation distribution in urine of patients with hyperthyreosis and in healthy persons

Grupa		Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny			
		Od	Do	\bar{X} Średnio	\pm SD
Chorzy z nadczynnością tarczycy	RA	72	91	82,5	7,5
	SA	18	65	44,2	8,7
	Ogółem	18	91	57,3	9,5
Osoby zdrowe	RA	75	98	86,9	6,4
	SA	31	67	48,1	9,7
	Ogółem	31	98	69,7	7,5

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; RA (rapid acetylators) — szybcy acetylatorzy; SA (slow acetylators) — wolni acetylatorzy



Rycina 1. Odsetek ekstensywnych (EM, extensive metabolizers) i słabych (PM, poor metabolizers) metabolizerów w grupie osób chorych na nadczynność tarczycy w porównaniu z grupą osób zdrowych

Figure 1. Frequency of extensive metabolizers (EM) and poor metabolizers (PM) in patients with hyperthyreosis and in healthy persons

Wśród osób chorych na nadczynność tarczycy odsetek szybkich i wolnych acetylatorów różnił się w sposób wysoce istotny statystycznie od odsetka szybkich i wolnych acetylatorów u osób zdrowych ($p < 0,0002$). Względne ryzyko zachorowania na nadczynność tarczycy można oszacować na ponad 5 razy większe dla wolnych acetylatorów. Powyższe wyniki mogą przemawiać za predyspozycją osób z wolnym fenotypem acetylacji do zapadalności na nadczynność tarczycy.

Przedstawione wyniki oznaczania fenotypu acetylacji odbiegają od tych, które uzyskali (na mniejszej grupie badanych) Górnik i wsp. w swojej pracy [25]. Wykazali oni, że wśród 25 chorych na chorobę Gravesa-Baseowa było 76% (19 osób) szybkich acetylatorów i 24% (6 osób) wolnych acetylatorów [25].

Rycina 2. Odsetek szybkich (RA, rapid acetylators) i wolnych (SA, slow acetylators) acetylatorów w grupie osób chorych na nadczynność tarczycy i u osób zdrowych

Figure 2. Frequency of rapid acetylators (RA) and slow acetylators (SA) in patients with hyperthyreosis and in healthy subjects

Interesujące wydawało się wykonanie badań fenotypu oksydacji, czyli drugiego genetycznie uwarunkowanego szlaku metabolizmu leków, u chorych na nadczynność tarczycy.

Badania fenotypu oksydacji wśród 40 osób chorych na nadczynność tarczycy umożliwiły podział tej grupy na ekstensywnych metabolizerów (EM) sparteiny — 38 osób (95%) i słabych, wolnych metabolizerów (PM) sparteiny — 2 osoby (5%). W grupie 160 zdrowych ochotników było odpowiednio 146 ekstensywnych metabolizerów (91,2%) i 14 słabych metabolizerów (8,8%) sparteiny. Odsetek wolnych metabolizerów sparteiny w grupie chorych na nadczynność tarczycy był więc prawie dwa razy mniejszy od odsetka wolnych metabolizerów w grupie zdrowych ochotników. Różnice te jednak nie były statystycznie istotne.

Wyniki powyższych badań fenotypu oksydacji są porównywalne z wynikami badania eliminacji fenazonu u chorych na nadczynność tarczycy [37]. Procesy biotransformacji, głównie utleniania leków, katalizowane są przez układ enzymatyczny frakcji mikrosomalnej wątroby głównie przy udziale cytochromu P 450. Jedną z obecnie stosowanych metod oceny wydolności wątroby jest próba polegająca na badaniu kinetyki fenazonu [37]. Orzechowska-Juzwenko i wsp. [37] stwierdzili w swoich badaniach wzmoczoną eliminację fenazonu u chorych na nadczynność tarczycy.

Wyniki badań autorów pracy dotyczące fenotypu oksydacji sparteiny, jednej z substancji markerowych do oceny oksydacji za pomocą izoenzymu CYP2D6, jako jednego z izoenzymów cytochromu P 450, wśród chorych na nadczynność tarczycy wskazują na znaczną przewagę osób będących ekstensywnymi metabolizatorami (95%). Potwierdzają one wzmoczoną biotransformację substancji leczniczych metabolizowanych poprzez utlenianie u chorych na nadczynność tarczycy.

Wyniki badań fenotypu oksydacji i acetylacji u chorych na nadczynność tarczycy są traktowane jako wstęp do dalszych badań na większej populacji.

Piśmiennictwo

1. Abraham BK, Adithan C, Mohansumdarano J i wsp. Genetic polymorphism of CYP2D6 in Tamil population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 846–850.
2. Alvan G. Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 209–228.
3. Benitez J, Llerena A, Cobalea J. Debrisoquine oxidation polymorphism in Spanish population. *Clin Pharmacol* 1998; 44: 74–77.
4. Britzi M, Bialer M, Arcavi L i wsp. Genetic polymorphism of CYP2D6 metabolism determined by phenotyping Israeli ethnic groups. *Ther Drug Monitor* 2000; 22: 510–516.
5. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implication for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 220–238.
6. Clark D. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. Therapeutic implications. *Drugs* 1985; 29: 342–375.
7. Eichelbaum M, Gross A. The genetic polymorphism of metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990; 46: 377–384.
8. Eichelbaum M, Spanubruher N, Steincke B i wsp. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 183–187.
9. Evans DAP. Genetic factors in drug therapy. Cambridge University Press, London, 1993.
10. Gawrońska-Szklarz B. Polimorfizm genów biorących udział w metabolizmie leków. *Probl Ter Monitor* 2000; 1: 14–26.
11. Ismail R, Hussein A, Teh LK i wsp. CYP2D6 phenotype among Malayas in Malaysia. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 379–385.
12. Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 373–400.
13. Milejski P, Orzechowska-Juzwenko K. Kliniczne znaczenie farmakogenetyki w zespołach psychiatrycznych i neurologicznych. *Neur Neurochir Pol* 1996; 4: 997–1007.
14. Milejski P, Orzechowska-Juzwenko K, Kamienowski J i wsp. Kliniczne znaczenie polimorfizmu oksydacji i acetylacji sulfa-dimidyny u chorych na chorobę Parkinsona. *Neur Neurochir Pol* 1999; 33: 1017–1026.
15. Niewiński P, Orzechowska-Juzwenko K, Hurkacz M i wsp. CYP2D6 extensive, intermediate and poor phenotypes and genotypes in a Polish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 533–535.
16. Steiner E, Bertilsson L, Bertiny J i wsp. Polymorphic debriso-quine hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 431–435.
17. Ishizaki T. Genetically determined N-acetylation and oxidation polymorphisms: their clinical implications in far eastern oriental populations. *Asia Pacific J Pharmacol* 1991; 6: 187–199.
18. Milejski P, Orzechowska-Juzwenko K, Niewiński P i wsp. Fenotyp acetylacji u osób zdrowych z regionu wrocławskiego. *Farmacja Polska* 2000; 56: 771–773.
19. Bulovskaya LN, Krupkin R, G., Bochina TA i wsp. Acetylator phenotype in patients with breast cancer. *Oncology* 1975; 35: 185–188.
20. Levi M, Caroco Y, Geisslinger G. Drug acetylation in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 219–226.
21. Lunde PKM, Frislid K, Hannsteen V. Disease and acetylation polymorphism. *Clin Pharmacol* 1977; 2: 182–197.
22. Orzechowska-Juzwenko K, Milejski P, Patkowski J i wsp. Acetylator phenotype in patients with allergic diseases and its clinical significance. *Inter J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 420–425.
23. Skrętkowicz J, Mazurowa A, Orszulak D. Fenotyp acetylacji w grupie ludzi pochodzących z regionu łódzkiego. *Pol Tyg Lek* 1981; 36: 89–93.
24. Skrętkowicz J. Przegląd najczęściej stosowanych metod oznaczania fenotypu acetylacji i różnicowania osób wolno lub szybko acetylujących. *Farmacja Polska* 1990; 46: 7–10.
25. Górnik W, Syrenicz A, Gawrońska-Szklarz B. Fenotyp acetylacji w chorobie Gravesa-Basedowa. *Pol Tyg Lek* 1989; 44: 743–747.
26. Attillah S, Bechtel YC, Belkahia C i wsp. Analysis of N-acetyltransferase (NAT2) in three ethnic groups in Tunisia. *Terapie* 2000; 55: 361–369.
27. El-Yazigi A, Chaleby K, Martin CR. Acetylator phenotype of Saudi-Arabians by simplified caffeine metabolites test. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 246–250.
28. Sardas S, Lakijang B, Cook J i wsp. N-acetylation phenotyping with sulphamethazine in an Iranian population. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 131–134.
29. Zhao B, Seow A, Lee EJ i wsp. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 689–692.
30. Varley H. Drugs and poisons Sulphonamides. [W:] Varley H. *Practical Clinical Biochemistry*. Heinemann, London, 1962.
31. Armitage P. Metody statystyczne w badaniach medycznych. PZWL, Warszawa 1978.
32. Orzechowska-Juzwenko K, Milejski P. Fenotyp acetylacji i jego kliniczne znaczenie. *Pol Tyg Lek* 1981; 36: 1369–1371.
33. Rao KVN, Mitchison DA, Nair NGK i wsp. Sulphadimidine acetylation test for classifications of patients as slow or rapid inactivators. *Br Med J* 1970; 3: 495–497.
34. Evans DAP. An improved and simplified method of detecting of the acetylator phenotype. *J Med Genet* 1969; 6: 405–407.
35. Goedigk A. Interethnic differences of drug metabolizing enzymes. *Inter J Clin Pharmacol* 2000; 38: 61–68.
36. Hickman D, Sim E. N acetyltransferase polymorphism. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 1007–1014.
37. Orzechowska-Juzwenko K, Bolanowski M, Gruszka S i wsp. Farmakokinetyka fenazonu jako wskaźnik wydolności metabolicznej wątroby u chorych na nadczynność tarczycy. *Pol Tyg Lek* 1983; 38: 643–645.