

**Barbara Kamińska,
Piotr Landowski**

Katedra i Klinika Pediatrii,
Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci
Akademii Medycznej w Gdańsku

Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit

STRESZCZENIE

Patogeneza nieswoistych zapaleń jelit pozostaje nadal nieznaną. Na świecie obserwuje się stale rosnącą liczbę nowych przypadków tych chorób. Obecnie klasyczne postaci tego schorzenia rozpoznawane są już u najmłodszych dzieci. Do chwili obecnej nie ustalono wszystkich możliwych czynników biorących udział w powstawaniu nieswoistych zapaleń jelit. Bierze się pod uwagę uczestnictwo kilku czynników sprawczych, między innymi genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. Czynniki środowiskowe, które odgrywają rolę w etiopatogenezie nieswoistego zapalenia jelit, to przede wszystkim bakteryjna flora jelitowa, dieta, związki chemiczne zawarte w pożywieniu i otoczeniu człowieka oraz palenie tytoniu. Działanie środowiska jest wielokierunkowe. Zawarte w produktach spożywczych konserwanty, spulchniacze, sztuczne barwniki, leki czy wysoko przetworzone potrawy zawierające mukopolisacharydy i siarkowe aminokwasy z dodatkami konserwantów, stanowią wyjściowe substraty dla bakterii redukujących siarczany. Wzrost ilości tych bakterii wpływa na redukcję znajdujących się w jelicie siarczanów, a powstające w wyniku tej reakcji związki siarkowe uszkadzają nabłonek jelitowy. Stwierdzono częstsze występowanie choroby Leśniowskiego-Crohna w dużych aglomeracjach miejskich w porównaniu z mieszkańcami regionów wiejskich. Przypuszcza się, że ma to związek z innym charakterem diety, która jest bogatsza w sacharozę, węglowodany proste i kwasy tłuszczowe omega, a uboższa w warzywa i owoce. Dużą rolę przypisuje się zawartości kwasów tłuszczowych w pożywieniu człowieka. Na zmniejszenie częstości występowania niektórych chorób autoimmunologicznych i zapalnych, w tym chorób zapalnych jelit, korzystny wpływ mają zawarte w diecie kwasy tłuszczowe omega 3. Innym istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie i przebieg nieswoistych zapaleń jelit u dorosłych jest palenie tytoniu — i jego wpływ na przebieg nieswoistego zapalenia jelit jest jednym z kryteriów różnicujących wrzodziejące zapalenie jelit i chorobę Leśniowskiego-Crohna.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 1, 42–48

słowa kluczowe: nieswoiste zapalenie jelit, środowisko, bakterie, dieta, palenie tytoniu

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Barbara Kamińska
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii
Hepatologii i Żywienia Dzieci
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Nowe Ogrody 1/6, 80–803 Gdańsk
e-mail: bkam@amg.gda.pl

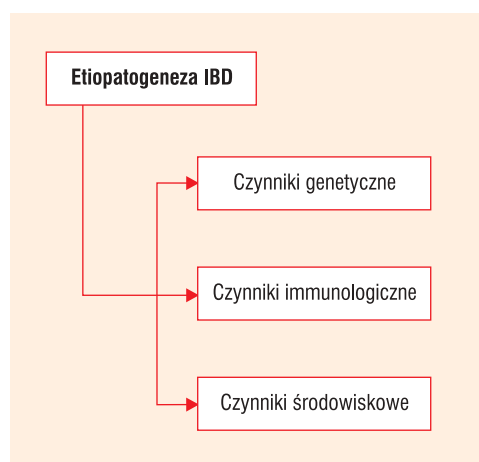
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

*Niech żywność będzie twoim lekiem,
a lek twoją żywnością. Jak może zrozumieć
choroby człowieka ten, kto nie bierze pod
uwagę tej zasady i ignoruje ją?*

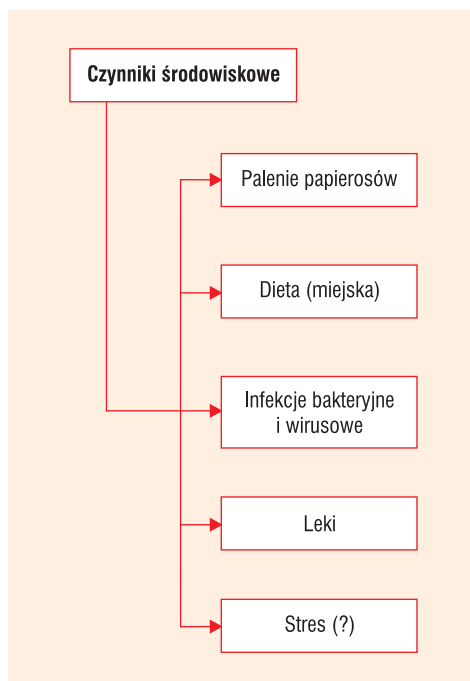
Hipokrates (460–377 p.n.e.)

Etologia i patogeneza nieswoistych zapaleń jelit (IBD, *inflammatory bowel disease*) nie są do tej pory ostatecznie wyjaśnione. Wysiłki naukowców pozwalają na coraz dokładniejsze poznanie procesów odpowiedzialnych za inicjację oraz podtrzymywanie zapalnych chorób jelit, mimo to nadal wiele aspektów tych procesów pozostaje niewyjaśnionych. Przewlekłe, zapalne choroby jelita grubego, należące do grupy IBD, obejmują dwie podstawowe postaci: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (CU, *colitis ulcerosa*) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn's disease*). W ostatnich latach obserwuje się, że IBD dotyczą coraz młodszych dzieci, a nawet niemowląt [1]. Coraz częściej również spotyka się przypadki o bardzo ciężkim przebiegu, lekooporności, kończące się koniecznością wykonania zabiegu operacyjnego.

W etiopatogenezie IBD rozpatruje się zaangażowanie procesów immunologicznych, genetycznych, bakteryjnych i środowiskowych (ryc. 1) [2–5].



Rycina 1. Czynniki biorące udział w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit



Rycina 2. Czynniki środowiskowe odgrywające rolę w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit

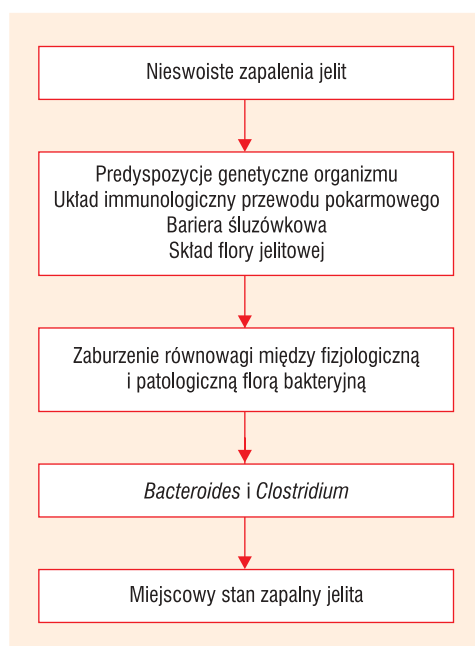
Stały wzrost zachorowalności przypisuje się właśnie coraz częściej dominującej roli środowiska. Działanie czynników środowiskowych jest wielokierunkowe. Mogą one wywierać swój niekorzystny wpływ bezpośrednio na barierę śluzówkową jelita, a modulując skład śluzu jelitowego, współodpowiadają również za wystąpienie IBD [6, 7].

Czynniki środowiskowe, które odgrywają rolę w etiopatogenezie IBD, to przede wszystkim bakteryjna flora jelitowa, dieta, związki chemiczne zawarte w pożywieniu i otoczeniu człowieka oraz palenie tytoniu (ryc. 2).

Uważa się, że to właśnie czynniki środowiskowe wpływają na rodzaj flory bakteryjnej jelita. Wymienia się wśród nich rodzaj porodu, kolonizację jelita i dróg rodnych matki, karmienie piersią, bakterie szpitalne oraz stan higieny.

Sugerowano, że profil bakterii jest stały w ciągu życia, ale rodzaj diety, nowoczesne żywienie niemowląt, stosowanie antybiotyków mogą faworyzować wzrost potencjalnie patogennych gatunków bakterii kosztem komensali. Do chwili obecnej w kale zdro-

”
**Czynniki środowiskowe
wpływają na rodzaj flory
bakteryjnej jelita**



Rycina 3. Czynniki mające udział w rozwoju miejscowego stanu zapalnego w jelicie

wego człowieka udało się wyodrębnić ponad 400 gatunków bakterii, z czego powyżej 99% stanowią beztlenowce. Przyjęty za powszechny termin „prawidłowa flora jelitowa” oznacza, że z badanego materiału nie izoluje się poddającego się identyfikacji czynnika chorobotwórczego. Jednak nie oznacza to, że wśród stwierdzanych mikroorganizmów nie znajduje się patogen odpowiedzialny za rozmaite procesy chorobowe przewodu pokarmowego (ryc. 3) [8, 9].

Być może zrozumienie złożonych interakcji między gospodarzem a komensalami i patogenami pomoże znaleźć drogi zapobiegania i postępowania w chorobach jelit, które wynikają z zaburzenia równowagi między nimi. Powyższe doniesienia sugerują, że wśród licznych mikroorganizmów jelitowych może znajdować się patogen odpowiedzialny za rozwój nieswoistego zapalenia jelit.

Wiadomo, że bakterie redukujące siarczany (SRB, *sulphate-reducing bacteria*), do których należą między innymi: *Desulfotomaculum acetoxidans*, *Desulfomonas spp.*, *Desulfobacter spp.*, *Desulfovibrio spp.*, *Desulfovibrio vulgaris*, *Desulfobulbus spp.*, izoluje się

w różnych proporcjach z kału u prawie 98% chorych na CU [10, 11].

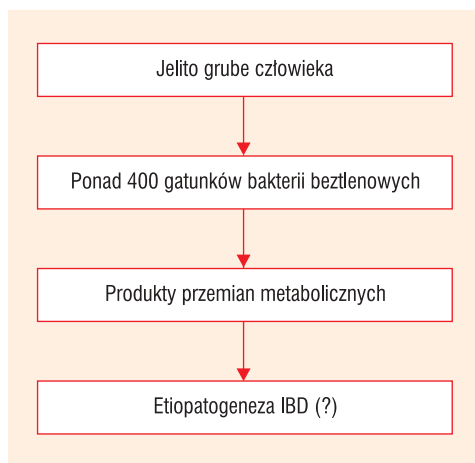
Udowodniono, że w przypadkach dynamicznego rozwoju bakterii siarkowych może dochodzić do zużycia siarki tworzącej mostki w strukturze śluzu jelitowego — mucyny. Wpływ na produkcję nieprawidłowego śluzu jelitowego z jednoznacznym wytwarzaniem toksycznego siarkowodoru czyni z bakterii siarkowych istotny czynnik w etiopatogenezie IBD. Obecnie istnieją dowody pośrednie, że w kale chorych stwierdza się również znamienne wyższe stężenia siarkowodoru niż u osób zdrowych.

Źródło siarczanów docierających do jelita grubego stanowią niezabsorbowane aminokwasy zawierające siarkę (metionina, cysteina, cystyna, taurocholina) oraz pochodne siarkowe pochodzące z diety i krwioobiegu. Pokarmy o dużej zawartości siarki to: pełne mleko krowie, jaja, ser żółty, mięso, warzywa kapustowate, wina, produkty wysoko przetworzone z udziałem sztucznych barwników oraz konserwaty. W proksymalnym odcinku jelita cienkiego większość aminokwasów siarkowych zostaje wchłonięta i następnie w wątrobie wkomponowuje się do nowopowstałych białek, między innymi glutationu. W wyniku owego procesu, produkty uboczne tych przemian w postaci siarczanów zostają wydalone w 30% drogą nerkową, natomiast 70% — wbrew gradientowi stężeń — trafia z powrotem do światła jelita cienkiego. Świadczy to o istnieniu specyficznej pompy siarkowej [12, 13].

Zawarte w produktach spożywczych konserwaty, spulchniacze, sztuczne barwniki, leki czy wysoko przetworzone potrawy zawierające mukopolisacharydy i siarkowe aminokwasy z dodatkami konserwantów, takich jak dwutlenek siarki, dwusiarczyny i pirosiarczyny stanowią wyjściowe substraty dla SRB. Również obecna w jelicie mucyna — siarkowy wielocukier, wchodzący w skład śluzu jelitowego — wpływa na wzrost ilości tych bakterii, które mogą redukować znajdujące się w świe-



Wśród licznych mikroorganizmów jelitowych może znajdować się patogen odpowiedzialny za rozwój nieswoistego zapalenia jelit



Rycina 4. Udział flory bakteryjnej w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit

tle jelita siarczany i w zależności od swego gatunku doprowadzać do powstawania merkaptydów, kwasów merkaptotłuszczowych, siarczków lub wodorosiarczynów. Te ostatnie, podobnie jak i powstający z siarczków siarkowodor, uszkodzają nabłonek jelitowy. Podejrzewa się, że to właśnie siarkowodor bierze udział w patogenezie CU (ryc. 4) [14, 15].

Eliminacja grupy bakterii SRB z jelita grubego chorych, najczęściej poprzez wyłączenie z diety pochodnych siarki, przyspieszała poprawę stanu klinicznego. Takie leczenie dietetyczne jest jednak trudne, tym bardziej, że w IBD stosowana jest dieta wysokobiałkowa, zawierająca znaczne ilości aminokwasów siarkowych. Wydaje się więc raczej wskazane wyeliminowanie mleka, jaj czy sera — zwłaszcza w ostrym okresie choroby.

Ponadto wiadomo, że merkaptyny i siarczki hamują w kolonocytach oksydację kwasów tłuszczowych, głównie n-maślanu, który jest podstawowym substratem energetycznym i wpływa na odporność komórek nabłonka przed działaniem szkodliwych czynników.

Dostępne są prace dotyczące tak zwanej diety miejskiej w etiologii i patogenezie CD. Stwierdzono jej częstsze występowanie w dużych aglomeracjach miejskich w porów-

naniu z mieszkańcami regionów wiejskich. Przypuszcza się, że ma to związek z innym charakterem diety, która jest bogatsza w sacharozę, węglowodany proste i kwasy tłuszczowe omega, a uboższa w warzywa i owoce. Ponadto w diecie miejskiej więcej jest związków nieorganicznych, substancji konserwujących i ulepszających żywność. Związki te mogą modulować odpowiedź immunologiczną, zarówno układową, jak i na poziomie miejscowym, poprzez tworzenie związków antygenowo czynnych z lipopolisacharydami błon komórkowych [16, 17].

Dużą rolę przypisuje się zawartości kwasów tłuszczowych w pożywieniu człowieka.

W tłuszczach pożywienia występują nasycone kwasy tłuszczowe, monoenowe kwasy tłuszczowe (MUFA, *monounsaturated fatty acid*) i polienowe kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*), w tym — niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe. Niedobór tych kwasów powoduje poważne skutki kliniczne. Do PUFA zalicza się kwas linolowy — LA (C18:2, n-6) i α -linolenowy — ALA (C18:3, n-3) oraz powstające z nich kwasy o dłuższych łańcuchach (LC-PUFA, *long chain PUFA*) [18].

Ze względu na doniesienia o korzystnej roli zawartych w diecie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (LC-PUFA omega-3; LC-PUFA n-3) na zmniejszenie częstości występowania niektórych chorób autoimmunologicznych i zapalnych, podjęto starania, by wyjaśnić znaczenie LC-PUFA n-3 w przebiegu IBD.

Kwasy PUFA n-3 i n-6 wchodzą w skład błon komórkowych i są prekursorami prostanoidów (ikozanoidów), czyli związków lipidowych obecnych w organizmach w bardzo małych ilościach, ale wykazujących znaczący wpływ na fizjologię komórek i procesy patofizjologiczne; obrazowo nazywa się je „hormonami tkankowymi”. Prostaglandyny oraz leukotrieny powstałe z PUFA n-3 charakteryzują się niższą aktywnością prozapalną, zapobiegają nasileniu promowanej

**”
Innym istotnym
czynnikiem
odpowiedzialnym
za wystąpienie i przebieg
nieswoistych zapaleń jelit
u dorosłych jest palenie
tytoniu**



Bierna ekspozycja na dym tytoniowy w dzieciństwie wiąże się z mniejszym ryzykiem zachorowania na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna

przez kwas arachidonowy (PUFA n-6) ekspresji neutrofilowego receptora dla czynnika martwicy nowotworu, są substratem do produkcji mediatorów przeciwzapalnych, a także działają immunomodulująco [19].

Obecnie podejmuje się próby wykorzystania kwasów n-3 i n-6 w praktyce klinicznej, w różnych jednostkach chorobowych. Leczenie żywieniowe pacjentów z IBD może być komplementarne do farmakoterapii; u części chorych po zastosowaniu oleju rybiego bogatego w kwasy n-3 można zmniejszyć dawki hormonów steroidowych. Zarówno glikokortykoidy, jak i kwas acetylosalicylowy hamują syntezę leukotrienu LTB₄, któremu przypisuje się kluczową rolę w patogenie nieswoistego zapalenia jelit. Wywodzi się on z kwasów n-6, zatem stosowanie tłuszczów bogatych w kwasy n-3, poprzez ich działanie kompetycyjne w stosunku do kwasów n-6, zmniejsza produkcję niekorzystnego leukotrienu LTB₄, zwiększając produkcję mniej aktywnego biologicznie leukotrienu LTB₅. Zastosowanie kwasów n-3 powinno zatem hamować proces zapalny w jelicie [20, 21].

Suplementacja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych pod postacią wlewk doodbytniczych pozwala na wzmocnienie właściwości obronnych błony śluzowej, poprawę mikrokrążenia, a tym samym przyspiesza gojenie się owrzodzeń, poprawia metabolizm kolonocytów, co prowadzi do przyspieszenia ich wzrostu i dojrzewania.

Reif i wsp. oraz King i wsp. dowodzą, że istnieje dodatnia korelacja między początkiem nieswoistego zapalenia jelit a spożyciem sacharozy (zawartej w czekoladzie, coca-coli i gumach do żucia), większości produktów nabiałowych (mleko krowie i drożdże), a ujemna w odniesieniu do owoców cytrusowych zawierających fruktozę, magnez i witaminę C [22, 23].

Powell i wsp. w swojej pracy dowodzą, że największe działanie inicjujące na wystąpienie procesu zapalnego odgrywają obecne

w pożywieniu nieczynne, nieorganiczne mikrocząsteczki. Nie posiadają one wartości odżywczych i stanowią naturalne domieszki produktów odżywczych (gleba, popiół), konserwanty i „ulepszacze” żywności. W świetle jelita wyżej wymienione związki łączą się z obecnymi lipopolisacharydami ścian komórkowych bakterii, tworząc substancje antygenowo czynne, mogące modulować miejscową i uogólnioną odpowiedź immunologiczną. Szczególna wrażliwość pacjentów z chorobą CD na działanie mikrocząstek pokarmowych wiąże się ściśle z oddziaływaniem czynników odpowiedzialnych za wzrost przepuszczalności błony śluzowej (predyspozycja genetyczna, infekcje jelitowe, toksyny) [24].

Innym istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie i przebieg nieswoistych zapaleń jelit u dorosłych jest palenie tytoniu. Związki między paleniem tytoniu a występowaniem IBD są szeroko udokumentowane, ale mechanizm tego zjawiska ciągle pozostaje nieznany. Wiadomo, że palenie tytoniu powoduje między innymi wzrost stężenia krążących endogennych kortykosteroidów, ma wpływ na liczbę i rodzaj krążących limfocytów (wzrost liczby komórek cytotosycznych i spadek populacji komórek pomocniczych) oraz wzrost ilości wolnych rodników tlenowych w błonie śluzowej. Powoduje również wzrost przepuszczalności ścian jelit. Palenie tytoniu i jego wpływ na przebieg IBD jest jednym z kryteriów różnicujących CU i CD. Stwierdzono bowiem niekorzystny wpływ palenia papierosów na występowanie i przebieg CD, natomiast u niektórych pacjentów z CU palenie tytoniu miało pozytywny wpływ na przebieg kliniczny choroby [25–28].

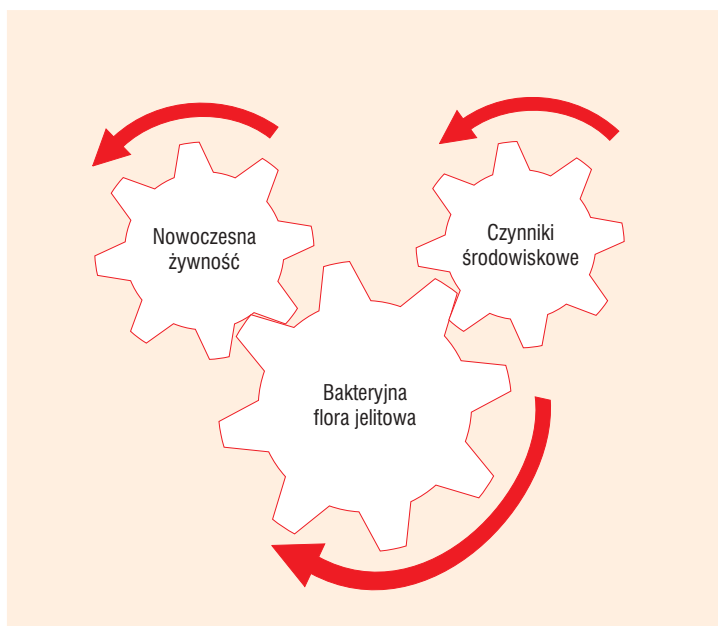
Na podstawie prac prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Szwecji stwierdzono, że bierna ekspozycja na dym tytoniowy w dzieciństwie wiąże się z mniejszym ryzykiem zachorowania na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zwiększa ryzyko zachorowa-

nia na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Jednak za zasadę powinno się przyjąć zdecydowane odradzanie palenia i nie czynić z niego formy terapii [29].

Wiadomo, że czynniki genetyczne są współodpowiedzialne za pierwotne uszkodzenie błony śluzowej jelita i prowadzą w efekcie do zmiany jej czynności.

Z uwagi na wzajemne zależności przyczynowo-skutkowe między predyspozycjami genetycznymi a wpływem czynników środowiskowych obecnie trudno jest stwierdzić, który z powyższych czynników posiada decydującą rolę. Za dominującą rolę predyspozycji genetycznych w etiopatogenezie IBD przemawiają wyniki badań epidemiologicznych oraz fakt, że częstość występowania tych schorzeń jest różna w poszczególnych grupach etnicznych zamieszkujących w tych samych warunkach (ryc. 5).

Zwolennicy teorii dotyczącej dominującego udziału czynników środowiskowych na wystąpienie i utrzymywanie się IBD twierdzą natomiast, że w danej populacji predyspozycje genetyczne są zdefiniowane na stałym



Rycina 5. Rola czynników genetycznych i środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit

poziomie. Mimo to obserwuje się stały wzrost zachorowalności i obniżanie się wieku zachorowania na IBD, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych, co przypisuje się dominującej roli w etiopatogenezie IBD czynników środowiskowych [30].

PIŚMIENNICTWO

1. Hildebrand H., Finkel Y., Grahnquist L., Lindholm J., Ekblom A., Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003; 52: 1432–1434.
2. Bartnik W. Inflammatory bowel disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (S3): 205–210.
3. Blumberg R.S., Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001; 285: 643–647.
4. Kamińska B. Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci: etiologia i patogeneza. W: Korzon M., Kamińska B., Szarszewski A. (red.). *Choroby jelita grubego u dzieci*. Wydawnictwo Adam Marszałek, Toruń 2004; 39–47.
5. Ryzko J. Nieswoiste zapalenia jelit u dzieci. *Standardy medyczne. Wybrane zagadnienia gastroenterologii dziecięcej* 2002; 4 (supl.): 71–79.
6. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1–4.
7. Gitnick G. Inflammatory bowel disease: a new assessment. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1996; 220: 83.
8. Kamińska B., Landowski P., Szarszewski A., Korzon M. Udział beztlenowej flory bakteryjnej w patogenezie wrzodziejącego zapalenia jelit u dzieci. *Przegląd Pediatryczny* 2002; 4 (32): 269–275.
9. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 3–9.
10. Kamińska B., Landowski P., Korzon M. i wsp. Potential role of sulphate-reducing bacteria in etiopathogenesis of inflammatory bowel disease in children: preliminary study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39 (supl. 1): S319.
11. Rutkiewicz M., Landowski P., Kamińska B. Rola bakterii redukujących siarczan w przewlekłych zapaleniach jelit: praca pogładowa. *Med. Wieku Rozw.* 2007; 11 (4): 413–416.

12. Roediger W.E., Moore J., Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1571–1579.
13. Kamińska B., Landowski P., Korzon M., Kurlenda J., Aleksandrowicz I. Skład flory bakteryjnej izolowanej z jelita grubego dzieci w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. *Ped. Współcz.* 2005; 7: 167–170.
14. Deplancke B., Finster K., Graham W.V., Collier V.T., Thurmond J.E., Gaskins H.E. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate-supplemented drinking water in mice. *Exp. Biol. Med.* 2003; 228: 424–433.
15. Pitcher M.C., Beatty E.R., Cummings J.H. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 64–72.
16. Andus T., Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease — environmental factors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 29–43.
17. Buchner A., Iwańczak F. Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W: *Gastroenterologia dziecięca*. Iwańczak F. (red.). Wyd. Borgis, Warszawa 2003; 174–178.
18. Socha P., Koletzko B., Jankowska J. i wsp. Long-chain PUFA supplementation improves PUFA profile in infants with cholestasis. *Lipids* 2002; 37: 953–957.
19. Lee S., Gura K.M., Kim S., Arsenault D.A., Bistrain B.R., Puder M. Current clinical applications of omega-6 and omega-3 fatty acids. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21: 323–341
20. Czerwionka-Szaflarska M., Zielińska-Duda H., Murawska S. Czy LC-PUFA omega-3 mogą być szansą na poprawę skuteczności leczenia nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i młodzieży? *Ped. Współ.* 2007; 9 (3): 153–158.
21. Ryżko J., Socha P. Lipidy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Pediatr. Wsp. Gastr. Hepatol. i Żywnie Dziecka* 1999; 1: 115–119.
22. Reif S., Klein I., Lubin F., Farbstein M., Hallak A., Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754–760.
23. King T.S, Woolner J.T., Hunter J.O. The dietary management of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 40: 754–760.
24. Powell J.J., Harvey R.S., Ashwood P., Wolstencroft R., Gershwin M.E., Thompson R.P. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *J. Autoimmun.* 2000; 14: 99–105.
25. Birrenbach T., Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004; 10: 848–859.
26. Ciok J., Dzieniszewski J. Palenie tytoniu a choroby układu trawienia. *Gastroenterol. Pol.* 1998; 5: 255–261.
27. Kamińska B., Landowski P., Korzon M. Udział czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003; 3: 66–71.
28. Nowak A., Czerwionka-Szaflarska M., Mierzwa G. i wsp. Urine cotinine as indicator of exposure to tobacco smoke in view of the clinical course of inflammatory bowel diseases in children and adolescents. *Pol. J. Environ. Study* 2008; 17 (4A): 279–285.
29. Smith M.B., Bret A.L., Hanauer S.B. Smoking and inflammatory bowel disease in families. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83: 407–409.
30. Kamińska B., Landowski P., Korzon M. Udział czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003; 3: 66–71.