

Klinične in demografske značilnosti bolnikov z mikroskopskim kolitisom

Clinical and demographic features of patients with microscopic colitis

Miroslav Vujasinovič,¹ Klemen Mojškerc,¹ Boris Pospihalj²

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

² Oddelek za patologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Miroslav Vujasinovič, dr. med., Oddelek za interno medicino, Gosposvetska cesta 1 2380 Slovenj Gradec, E-pošta: mvujas@gmail.com

Ključne besede:

mikroskopski kolitis, kolagenski kolitis, limfocitni kolitis, kronična driska

Key words:

microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, chronic diarrhea

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 710–6

Prispelo: 11. jan. 2012, Sprejeto: 16. avg. 2012

Izvleček

Uvod: Mikroskopski kolitis (MK), za katerega je značilna kronična vodena driska in normalen kolonoskopski izvid, sestavljata dva podtipa: kolagenski (KK) in limfocitni kolitis (LK). O pojavnosti ali klinično-demografskih značilnostih bolnikov z mikroskopskim kolitisom v Sloveniji doslej ni bilo znanih podatkov.

Bolniki in metode: Namen naše študije je bil ugotoviti incidenco MK, analizirati demografske podatke, dejavnike tveganja, naravni potek in zdravljenje bolezni. Podatke smo zbrali iz medicinskih kartotek vseh bolnikov z MK.

Rezultati: V obdobju med junijem 2009 in oktobrom 2011 smo postavili diagnozo MK pri 27 bolnikih (16 bolnikov s KK, 7 z LK in 4 z mešanim tipom). Žensk je bilo 19 (70,4%), moških 8 (29,6%), povprečna starost je bila 54,4 leta (od 29 do 79 let). Letna incidenca MK je bila 10/100 000. Laktozna intoleranca je bila ugotovljena pri devetih od štirinajstih (64,3%) testiranih bolnikov. Deset bolnikov (37%) je jemalo diklofenak pred prvim pojavom simptomov. Med klinično sliko pri bolnikih s KK in z LK ni bilo razlike. V treh primerih je bil MK slučajna histološka najdba pri asimptomatskih bolnikih. Trenutno je 19 bolnikov brez simptomov, dva bolnika še imata težave z driskami, dva bolnika sta umrla od drugih bolezni, sledenje ene bolnice ni bilo izvedljivo.

Zaključek: Rezultati naše retrospektivne študije kažejo na blag klinični potek MK. Ukinitvev diklofenaka in zdravljenje z loperamidom sta ukrepa, ki navadno zadostujeta za klinično izboljšanje.

Abstract

Introduction: Microscopic colitis (MC), comprising subtypes of collagenous (CC) and lymphocytic colitis (LC), is characterised by chronic watery diarrhea and normal colonoscopy findings. So far, there have been no data on the incidence or clinical and demographic features of patients with microscopic colitis in Slovenia.

Aims and methods: The aim of our study was to determine the incidence of MC, analyze patient demographics, risk factors, natural course and treatment of MC. Data were collected from the medical records of all patients with MC.

Results: In the period from June 2009 to October 2011, MC was diagnosed in 27 patients (16 patients with CC, 7 with LC and 4 with mixed form). There were 19 women (70.4%) and 8 men (29.6%), their mean age was 54.4 years (range 29–79 years). The annual incidence rate of MC was 10/100,000. Lactose intolerance was diagnosed in nine out of fourteen tested patients (64.3%). Ten patients (37%) used diclofenac prior to the onset of symptoms. There was no difference in clinical presentation between patients with collagenous and lymphocytic colitis. MC was incidental histologic report in 3 asymptomatic patients. Currently, 19 patients are without any symptoms, 2 patients still have problems with diarrhea, 2 patients died from other diseases and one patient has been lost to follow-up.

Conclusion: The results of our retrospective study show mild clinical course in patients with MC. Discontinuation of diclofenac and loperamide is often sufficient for clinical improvement.

Uvod

Mikroskopski kolitis (MK) je bolezen, za katero so klinično značilne kronične driske sekrecijskega tipa in endoskopsko normalen videz sluznice debelega črevesja. Diagnozo postavljamo na podlagi značilnega histopatološkega izvida.^{1,2} Obstajata dva osnovna podtipa mikroskopskega kolitisa: kolagenski kolitis (KK) in limfocitni kolitis (LK), ki imata enake klinične in različne patohistološke značilnosti, ter tretji, ki predstavlja mešano sliko. KK je bil prvič opisan leta 1976,³ ko je Lindström ugotovil značilno zadebeljen subepitelni kolagenski sloj v vzorcih debelega črevesja, odvzetih med kolonoskopijo pri bolnikih z anamnezo kronične driske, ki so imeli normalen endoskopski videz sluznice debelega črevesja. Leta 1980 je Read prvič poročal o limfocitnem kolitisu pri bolnikih z enako klinično sliko kot pri KK, pri katerih so ugotovili povečano intraepitelno limfocitno infiltracijo.⁴ Od leta 1989 uporabljamo enotno poimenovanje za obe entiteti – mikroskopski kolitis. KK je sedemkrat bolj pogost pri ženskah kot pri moških in je najpogostejši v šestem desetletju življenja, vendar se lahko pojavi pri vseh starosti. LK se dvakrat bolj pogosto pojavlja pri ženskah in prav tako bolj pogosto po 60. letu starosti.² Incidenca KK in LK v državah Evrope in Severne Amerike variira od 0,8 do 12,9 na 100 000 prebivalcev in v zadnjem desetletju kaže trend naraščanja.^{5–11} Etiologija bolezni ni znana. Z nastankom bolezni je povezano uživanje nekaterih zdravil, bakterijski toksini in avtoimunske bolezni, patofiziološko gre za vnetno dogajanje s povečano sekrecijo in zmanjšano reabsorpcijo klora in zato vodeno drisko, ter za motnjo v presnovi kolagena (zmanjšana je razgradnja kolagena, ki se kopiči subepitelno neposredno ob bazalni membrani v obliki plasti, debele vsaj 10µm), za katero zaenkrat kaže, da je le dodatni dejavnik.¹² Bolezen ima večinoma blag potek s pogostimi relapsi in ni povezana s povečanim tveganjem za nastanek raka debelega črevesa in danke. V Sloveniji do sedaj ni bilo objavljenih podatkov o MK.

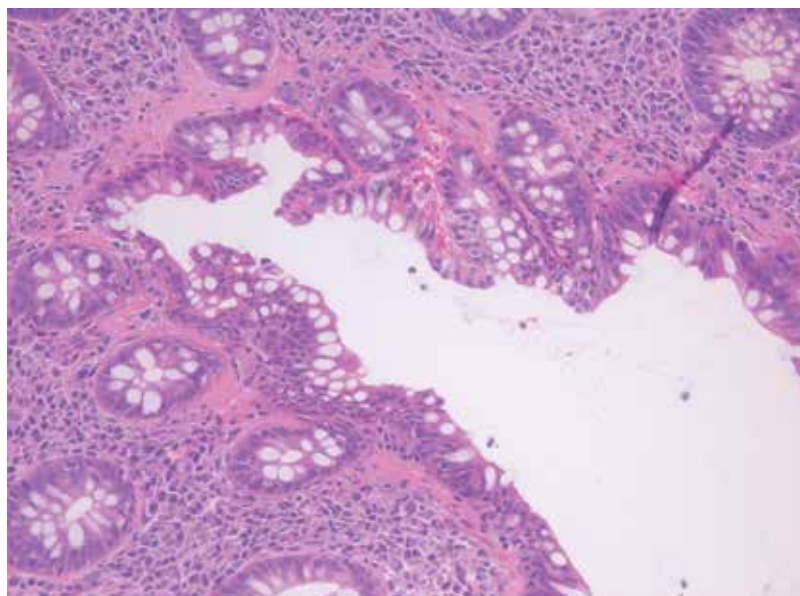
Bolniki in metode

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov, pri katerih smo v obdobju od junija 2009 do oktobra 2011 ugotovili mikroskopski kolitis na Oddelku za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Analizo medicinske dokumentacije je odobrila Etična komisija naše bolnišnice. Analizirali smo naslednje demografske in klinične značilnosti bolnikov: starost v času postavljanja diagnoze, spol, čas od nastanka simptomov do postavljanja diagnoze, anatomske umestitev bolezni v debelem črevesu, vrsto zdravil, ki so jih bolniki uživali v času postavljanja diagnoze, vrsto predpisane zdravljenja in učinkovitost le-te. Biopsije so bile opravljene vzdolž celotnega kolona na oddaljenosti približno 10 cm. Patohistološka diagnoza KK in LK je bila postavljena na podlagi trenutno veljavnih diagnostičnih meril.¹ Vsem bolnikom, pri katerih pred napotitvijo na kolonoskopijo ni bila opravljena dodatna diagnostika driske, smo svetovali pregled v gastroenterološki ambulanti zaradi ugotavljanja morebitnih dodatnih sočasni bolezni, predvsem celiakije in laktozne intolerance. V analizi smo uporabili podatke bolnikov, ki so prišli na svetovani kontrolni pregled. Diagnozo celiakije smo postavljali z določanjem protitelesa proti tkivni transglutaminazi in z ezofagogastrroduodenoskopijo, pri kateri smo opravili biopsijo dvanajstnika. Laktozno intoleranco smo določali s standardnim obremenitvenim testom s 50 g laktoze.

Zdravljenje je bilo bolnikom predpisano ob prejemu histopatološkega izvida, uspeh terapije pa smo preverjali na vabljenih kontrolnih pregledih ali telefonsko (če se bolniki na kontrolo niso zglasili). Incidenca MK smo ocenili za geografsko področje, ki teži k naši bolnišnici (Koroška in del Velenjsko-Šaleške regije s približno 100 000 prebivalcev). Podatke smo primerjali s podatki iz strokovne literature.

Rezultati

V obdobju od 1. 6. 2009 do 30. 10. 2011 smo na Odelku za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec zaradi MK zdra-



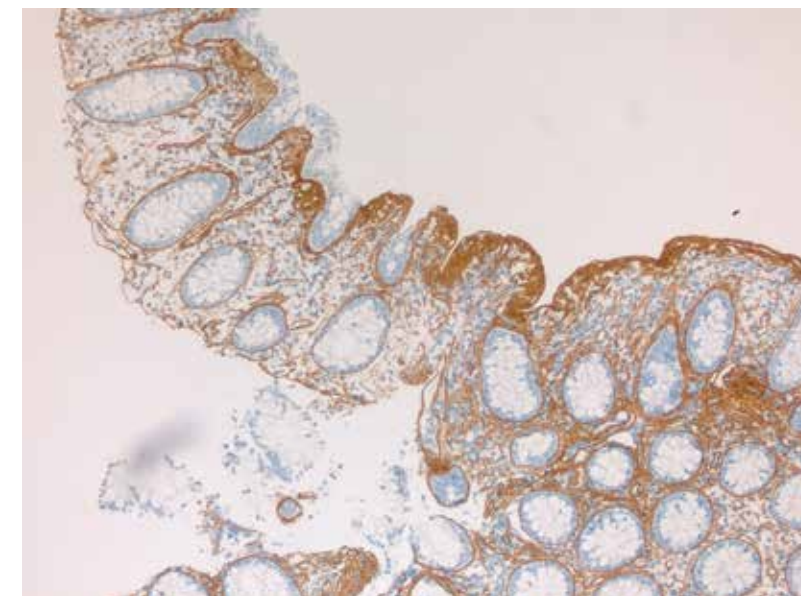
Slika 1: Kolagenski kolitis: eozinofilni amorfní subepitelialni depozit.

27 bolnikov: 19 žensk (70,4 %) in 8 moških (29,6 %), povprečne starosti 54,4 let (od 29 do 79 let). Povprečna starost žensk je bila 53,5 let (od 29 do 79). Moški so bili povprečno stari 56,7 let (od 25 do 77 let). Razmerje ženske: moški je bil 2,4:1. Povprečen čas od nastanka simptomov do postavljanja diagnoze pri vseh bolnikih je bil 27,8 mesecev (od 2 dni do 20 let). Povprečno število odvajanj tekočega blata je bilo 5,8 na dan (od 1 do 12). Pri 24 bolnikih (88,9 %) je bila prisotna driska. Pri treh bolnikih je bil MK slučajna najdba (11,1 %). Pri treh bolnikih je bilo poleg driske prisotno tudi hujšanje (11,1 %) in pri dveh bolečine v trebuhu (7,4 %). V 16 primerih (59,3 %) smo ugotovili kolagenski kolitis (4 moški in 12 žensk). V sedmih

primerih (25,9 %) je šlo za limfocitni kolitis (4 moški in 3 ženske) in pri štirih (14,8 %) za mešani tip (vse ženske). Štirje bolniki so bili napoteni v našo ustanovo iz drugih slovenskih regij. Letna incidenca MK v geografskem področju, iz katerega bolniki teže k naši bolnišnici, je približno 10/100 000 prebivalcev: 2,6/100 000 pri LK, 1,5/100 000 pri mešanem tipu bolezni ter 5,9/100 000 pri KK. Anatomska razporeditev MK v debelem črevesju je bila precej različna v naši skupini bolnikov: pri 12 bolnikih v anatomskem področju levega dela debelega črevesja (44,4 %), pri 11 bolnikih (40,7 %) vzdolž celotnega debelega črevesja, pri dveh bolnikih (7,4 %) v ascensu, pri enem bolniku (3,7 %) le v cekumu ter pri enem bolniku le v danki. Devetnajst bolnikov (70,4 %) je v času postavljanja diagnoze uživalo eno ali več zdravil, ki so povezana z nastankom bolezni: 10 bolnikov diklofenak, 7 bolnikov antidepressive iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (2 paroksetin, 2 sertralin in 3 duloksetin) ter po en bolnik pantoprazol in simvastatin. Od 14 (51,9 %) bolnikov, pri katerih smo opravili laktozni test, smo pri devetih (64,3 %) odkrili sočasno laktozno intoleranco. Celiakijo smo ugotovili pri enem od skupno 18 testiranih bolnikov (5,5 %). Pri šestih bolnikih (22,2 %) so driske izzvenele po tem, ko so prenehali uživati zdravila sprožilce. Pri petih bolnikih (18,5 %) smo poleg opustitve zdravila sprožilca svetovali dodatno loperamid. V enem primeru

Tabela 1: Incidenca mikroskopskega kolitisa (na 100 000 prebivalcev).

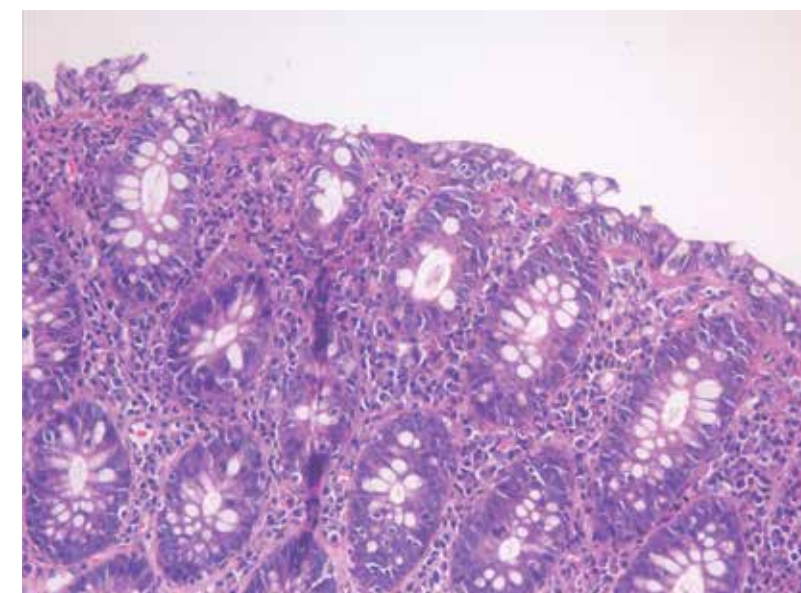
Država	Obdobje	Kolagenski kolitis	Limfocitni kolitis
Švedska ⁶	1984–1993	1,8	-
ZDA ⁴	1985–1997	1,6	2,7
ZDA ⁴	1985–2001	3,1	5,5
Španija ⁷	1993–1997	1,1	3,1
Islandija ⁸	1995–1999	5,2	4,0
ZDA ⁴	1998–2001	7,1	12,6
Anglija ⁹	1998–2003	0,8	-
Anglija ¹⁰	1999–2004	1,1	0,6
Francija ¹¹	2005–2007	5,3	2,6
Pričujoča študija	2009–2011	5,9	2,6



Slika 2: Kolagenski kolitis: imunohistokemična preiskava.

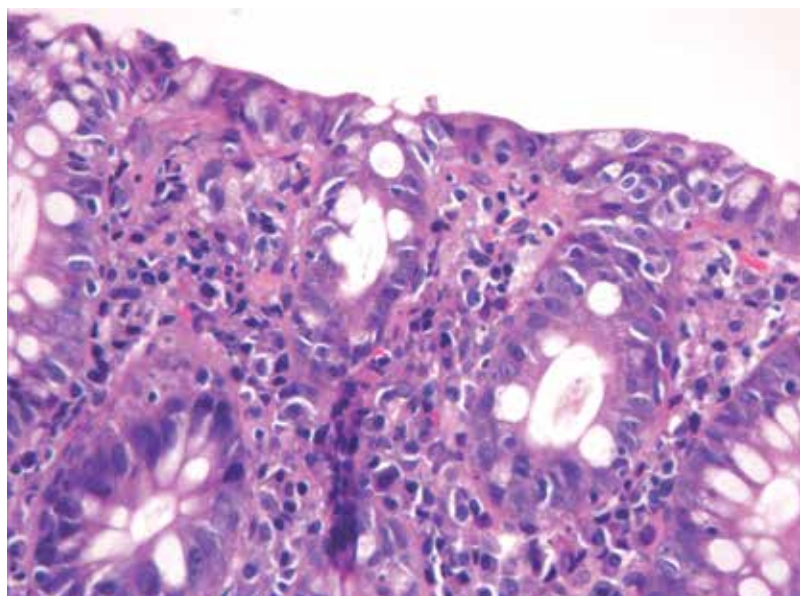
(3,7 %) smo dodatno svetovali budezonid. Pri treh bolnikih (11,1 %) so težave spontano izzvenele. Dvanajst bolnikov (44,5 %) ni prišlo na kontrolni pregled, zato smo pri njih opravili telefonsko anketo. V času pisanja prispevka je bilo skupno 19 bolnikov brez simptomov, ena bolnica ni bila dosegljiva niti za telefonsko anketo, dve bolnici sta še simptomatski (svetovan kontrolni pregled v gastroenterološki ambulanti), dva bolnika sta umrla (eden zaradi hude poškodbe glave, drugi zaradi razširjenega malignoma sečnega mehurja).

Slika 3: Limfocitni kolitis: limfocitni infiltrat.



Razpravljanje

Naši podatki potrjujejo, da je MK pogosto neprepoznana bolezen in da je dejansko sorazmerno pogosta najdba pri bolnikih z dolgotrajno drisko. Za prepoznavo bolezni je bistvena značilna anamneza (pogosto dnevno odvajanje povsem vodnega blata, tudi ponoči, lahko več let zapored, ki se ne izmenjuje z zaprtjem, včasih je jasna povezava z jemanjem zdravil), do katere pride mo z natančno usmerjenimi vprašanji, ki pa jih postavimo le, če na bolezen pomislimo. Glavni problem je endoskopsko povsem normalna slika črevesne sluznice, zaradi česar endoskopisti, če niso vnaprej opozorjeni (s pravilno in natančno izpolnjeno napotnico), ne jemljejo biopsijskih vzorcev. Brez histološkega izvida diagnoze MK ni mogoče postaviti. Skupna incidenca MK v naši študiji je primerljiva s podatki iz tujine, vendar opažamo nekoliko višjo incidenco KK in nižjo incidenco LK (Tabela 1). Čeprav se MK glede na literaturo najpogosteje pojavlja v šestem in sedmem desetletju življenja^{2,12} in je 7 krat bolj pogost pri ženskah, smo v naši skupini bolnikov imeli deset bolnikov (37 %), ki so bili mlajši od 50 let. Hkrati je bilo tudi razmerje žensk in moških nižje (2,4:1). V klinični sliki ni bilo razlik med bolniki z MK, LK in mešanim tipom bolezni. Za bolezen je značilna driska, ki se javlja tudi v nočnem času, in jo pogosto spremljajo nespecifične trebušne bolečine in hujšanje.¹³ V naši skupini anamnestično nismo zasledili podatkov o morebitnih nočnih driskah, prav tako so bili spremljajoči simptomi redki (manj kot petina bolnikov je navajala blago hujšanje in občasne bolečine v trebuhu). Bolniki so anamnestično navajali različen čas od nastanka simptomov do postavitve diagnoze. Edini bolnik, ki je navajal nenavadno kratek čas (2 dni) trajanja driske, je bil napoten na kolonoskopijo zaradi hematohezij, za katere se je izkazalo, da izvirajo iz povečanih notranjih hemoroidov. V treh primerih so imeli bolniki nespecifične endoskopske spremembe, kot so blago pordela sluznica ali belkaste diskoloracije, ki so bile z biopsijo ocenjene kot MK (v teh primerih bolniki niso imeli driske). Tu dopuščamo možnost, da dejansko ni šlo za mikroskopski kolitis, saj so bili



Slika 4: Limfocitni kolitis: vdor limfocitov v epitel.

bolniki brez simptomov, torej je šlo le za histološko diagnozo. Pri ostalih bolnikih je bil endoskopski izvid normalen. Pri večini bolnikov je v stopenjskem zdravljenju zadostovala ukinitvev zdravil ter kratkotrajno jemanje loperamida. Budezonid smo svetovali enkrat. Nepojasnjena ostaja sorazmerno visoka sočasna pojavnost laktozne intoleranc, kar nakazuje, da bi lahko šlo za prizadetost celotne prebavne cevi, ne le debelega črevesa. Tu so potrebne nadaljne študije, predvsem z uporabo enteroskopije, vsaj delno bi na vprašanje verjetno odgovorila tudi res globoka duodenoskopija z biopsijami. Če bi bila laktozna intoleranca vzročno povezana z MK, bi lahko pričakovali izboljšanje stanja po izginotju simptomov MK, kar se je v večini primerov tudi zgodilo. Tako se dejansko postavlja vprašanje, ali ne bi bilo smiselno vseh bolnikov z MK tudi gastroskopirati v aktivni fazi. Ker je gastroskopija invazivni poseg, rezultati pa ne bi bistveno vplivali na potek zdravljenja, se za to možnost zaenkrat nismo odločili. Vsem bolnikom z ugotovljeno laktozno intoleranco smo svetovali izogibanje živilom, ki vsebuje laktozo, in so bili dodatno napoteni na pouk h klinični dietetiki naše bolnišnice. Nimamo podatkov o remisiji laktozne intoleranc v povezavi z remisijo MK.

Možna je tudi povezava MK in celiakije, saj se bolezni pojavljata s podoben klinično sliko, vendar mehanizem ostaja nepojasnjen.¹⁴⁻¹⁶

Opazamo visok delež bolnikov, pri katerih je možno ugotoviti povezavo med uživanjem zdravil in začetkom bolezni, predvsem v primeru uživanja zdravil iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil in antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Poleg že omenjenih zdravil so kot možni sprožilci bolezni znani tudi akarboza, acetilsalicilna kislina, karabamazepin, lanzoprazol, ranitidin in tiklopidin. Opisani so tudi prikazi primerov s povzročitelji, kot so simvastatin, lizinopril ter kombinacija levodope s benserazidom.¹⁷⁻²⁰

Histopatološke značilnosti MK so bile prisotne v biopsijskih vzorcih, odvzetih v različnih anatomskih delih debelega črevesja, kar pomeni, da mora endoskopist pri bolnikih s klinično sliko kroničnih drisk in endoskopsko normalno sluznico odvzeti več biopsijskih vzorcev vzdolž celotnega debelega črevesa in opozoriti histopatologa na možnost prisotnosti MK.²¹ Predvsem zaradi morebitnega spremljanja in primerljivosti podatkov je obvezno histološko merjenje debeline kolagenskega sloja pri bolnikih s KK. Tako glede etiologije kot glede razširjenosti bolezni ter njene povezave z drugimi boleznimi je še veliko nejasnosti, kar zahteva nadaljnje študije. Te pa so mogoče le, če bomo bolnike s to boleznijo dejavno iskali, ter jih vsaj tako dejavno tudi spremljali. To pomeni potrebo po določitvi intervalov kontrolnih pregledov ter izdelavo klinične poti obravnave MK, predvsem z namenom pridobivati kakovostne in primerljive podatke.

Ob anamnezi dolgotrajne vodene driske je že v ambulanti izbranega zdravnika potrebno v sklopu diferencialne diagnoze pomisliti tudi na MK. Pri vseh bolnikih, ki so napoteni na sekundarno specialistično gastroenterološko obravnavo, je najprej potrebno izključiti infektološko etiologijo bolezni s pomočjo natančne anamneze ter z mikrobiološkim pregledom blata na bakterije in parazite. V nadaljnji obravnavi moramo nato pomisliti na zelo pogoste prehranske nealergijske preobčutljivosti (laktozna intoleranca, fruktozna intoleranca, malabsorbcija sorbitola, celiakija, sindrom preobčutljivega črevesa), sindrom bakterijske razrasti v črevesu, eksokrino insuficienca pankreasa, eozinofilne bolezni prebavil,

Whipplejevo bolezen, karcinoidni sindrom in presnovne bolezni, ne nazadnje pa tudi na čiste prehranske alergije.¹ Veliko težavo povzroča dejstvo, da algoritem ukrepanja (vrstni red izvedbe preiskav) ni dorečen, poleg tega je dostopnost do ustrezne diagnostike številnih zgoraj opisanih bolezni v Sloveniji zelo slaba. Po drugi strani je, paradoksalno, dostopnost kolonoskopije sorazmerno dobra. Tako je koloskopija neredko prva preiskava, ki jo bolnik opravi v diagnostičnem postopku, kar seveda nadaljne postopke precej zaplete in je tudi razlog, da je bil pri istem bolniku prej dokazan MK, kot pa npr. laktozna intoleranca.

Pravilno bi bilo, da po opravljenih neinvazivnih preiskavah, če niso dale odgovora na diagnostična vprašanja, obravnavo nadaljujemo z endoskopskimi preiskavami zgornjih in spodnjih prebavil. Ob tem je naloga endoskopista, da glede na napotno diagnozo dolgotrajne vodene driske pri vseh bolnikih vzame dodatno kratko, a usmerjeno anamnezo. Le tako lahko postavi pravilno indikacijo za biopsije sluznice vzdolž celotnih spodnjih prebavil, ki niso brez tveganja za zaplete, poleg tega pa postopek precej podaljša celotno preiskavo.

Zaključek

Mikroskopski kolitis je pogosto spregledana bolezen, ki se klinično kaže z vodenimi driskami in ga lahko dokažemo le histopatološko, saj je endoskopski izvid debelega črevesja normalen. Bolezen ima navadno benigni potek, a hkrati pomembno vpliva na zmanjšanje kakovosti življenja. Na bolezen je potrebno pomisliti pri vseh bolnikih z nepojasnjenimi driskami. Pri vseh bolnikih, ki prihajajo na kolonoskopijo zaradi driske, je potrebno odvzeti številne biopsijske vzorce sluznice vzdolž celotnega debelega črevesja kljub endoskopsko normalnemu videzu sluznice. V zdravljenju večinoma zadostuje le izključitev zdravil sprožilcev, predvsem iz skupine nesteroidnih antirevmatikov in antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Za boljše razumevanje bolezni so potrebne dodatne raziskave, predvsem v smeri ugotavljanja povezave z drugimi malabsorbcijskimi boleznimi.

Literatura

1. Markovič S. Mikroskopski kolitis. In: Košnik M, ed. *Interna medicina*. Košnik M. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 591–2.
2. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7280–88.
3. Lindström CG. »Collagenous colitis« with watery diarrhoea—a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–9.
4. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic (»microscopic«) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18–28.
5. Pardi DS, Loftus EV, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–8.
6. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984–1993. *Gut* 1995; 37: 394–7.
7. Fernández-Bañares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418–23.
8. Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, Carriglia N, Birgisson S, Bjornsson S et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1122–8.
9. Rajan J, Noble C, Anderson C, Satsangi J, Lessels A, Arnott I. The epidemiology and clinical features of collagenous colitis in Lothian. *Gut* 2005; 54(Suppl.2): A99.
10. Heron T, Walsh S, Mowat A. Microscopic colitis in Tayside: clinical features, associations and behaviour. *Gut* 2005; 54 (Suppl.2): A84.
11. Kohut M, Duhamel A, Flamant M, Savoye G, Saleron J, Brazier F et al. Incidence of microscopic colitis in northern France. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A179.
12. Dietrich CF (author), Rutgeerts P (section editor), Travis AC (deputy editor). Lymphocytic and collagenous colitis (microscopic colitis). UpToDate 2011, version 19.2 online access 18.4.2011
13. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1525–34.
14. O'Mahony S, Nawroz IM, Ferguson A. Coeliac disease and collagenous colitis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 238–41
15. Gillet HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 919–21
16. Zsolt B, Zold E, Nagy A, Zeher M, Csipo I. Celiac disease and microscopic colitis: a report of 4 cases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2150–4.
17. Chagnon JP, Cerf M. Simvastatin-induced protein-losing enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 257.
18. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536–41.
19. Rassiat E, Michiels C, Sgro C, Yaziji N, Piard F, Faivre J. Lymphocytic colitis due to Modopar. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 852–3.
20. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis—proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 277–84.
21. Dajčman D. Vloga kolonoskopske preiskave pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB). *Zdrav Vestn* 2008; 77: 623–7.

PREGLEDNI ČLANEK/REVIEW

Biološki potni list v boju proti doppingu

Biological passport in the fight against doping

Mitja Ferlež, Joško Osredkar

Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Mitja Ferlež, mag. farm., prof. šp. vzg., Ul. Bratov Tuma 10, 1119 Ljubljana, mitjaferlez@gmail.com

Ključne besede:

krvni doping, abnormalni krvni profil, posredni kazalniki krvnega doppinga

Key words:

blood doping, abnormal blood profile, indirect markers of blood doping

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 717–25

Prispelo: 11. apr. 2011,
Sprejeto: 20. jul. 2011

Izveček

Dokazovanje zlorabe snovi (zdravil) in metod, prepovedanih v vrhunskem športu, kar imenujemo boj proti doppingu v športu, temelji na zaznavi in prepoznavi telesu tuje snovi v bioloških vzorcih športnika (urin, kri, lasje). Takšen pristop je učinkovit, vendar ima številne pomanjkljivosti. Zato se iščejo novi načini dokazovanja zlorabe prepovedanih snovi in metod. Eden od teh je strategija dolgoročnega spremljanja posrednih bioloških kazalnikov za identificiranje in sankcioniranje krvnega doppinga pri športnikih. Strategija sloni na predpostavki, da bo ob doppingu športnika prišlo do sprememb njegovih bioloških kazalnikov, ki se drugače ohranjajo v homeostazi. Da lahko ugotovimo, ali je sprememba bioloških kazalnikov posledica doppinga ali pa je posledica naravnega nihanja, moramo uporabiti validiran matematični model. Tak model je biološki potni list, s katerim je z visoko verjetnostjo mogoče identificirati nenormalne spremembe krvnih bioloških kazalnikov pri športniku. Od leta 2010 je v primeru ugotovljenih nenormalnih sprememb bioloških kazalnikov mogoče uvesti sankcije proti športniku zaradi kršitve antidopingovskih pravil. Uvedba biološkega potnega lista je zato mejnik v dokazovanju zlorabe zdravil v športu, saj utemeljuje nenormalna odstopanja bioloških kazalnikov od pričakovanih, čeprav vzrok zanje ostaja neznan.

Abstract

Demonstration of substance abuse (drugs) and methods prohibited in top sports, what we call the fight against doping in sports, is based on the detection and characterization of foreign substances in biological samples of athletes (urine, blood, hair). Such an approach is effective, but has many drawbacks. Therefore, we are looking for new ways of proving abuse of prohibited substances and methods. One of these is the strategy of long-term monitoring of biomarkers for identifying and sanctioning blood doping in athletes. This strategy is based on the assumption that doping will change values of biomarkers of the athlete that are otherwise kept in homeostasis. If we use a validated mathematical model, it is possible to determine whether the change in the values of biomarkers is due to doping or due to natural variations. Such a model is a biological passport, which enables the identification of the abnormal blood changes in biological indicators of the athlete. Since 2010 it has been possible to introduce sanctions against the athlete for breach of anti-doping rules based solely on an abnormal change of biomarkers. The introduction of the biological passport is a milestone in demonstrating drug abuse in sports, because it substantiates the abnormal deviations of biomarkers from the expected, although the cause of it remains unknown.