

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część VII - Choroby



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2019

Redakcja naukowa

dr inż. Jędrzej Nyćkowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66139-81-7)

ISBN (wydanie online 978-83-66392-25-0)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66392-26-7)

Ilość znaków w książce: 671 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 16.8

Data wydania: sierpień 2019

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Otyłość jako choroba cywilizacyjna XXI wieku	7
<i>Chmiel Paulina</i>	
2. Świadomość rodziców na temat zagrożeń wynikających z nadwagi i otyłości u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym	14
<i>Drozdowska Mariola, Bisztyga Agnieszka, Piątkowska Ewa, Skoczylas Joanna, Sularz Olga, Koronowicz Aneta</i>	
3. Zalecenia żywieniowe dla pacjenta z chorobą wątroby	22
<i>Drozdowska Mariola, Cieślar Miriam, Koronowicz Aneta, Skoczylas Joanna, Sularz Olga, Piątkowska Ewa</i>	
4. Patogeneza, objawy i leczenie Zespołu Kanner	31
<i>Patrycja Gierszon, Magdalena Paziewska, Rafał Ziemiński, Magdalena Zawiaślak, Kamil Szpiech, Marzena Samardakiewicz</i>	
5. Percepcja smaku w przebiegu chorób metabolicznych	38
<i>Sylvia Jopek, Aleksandra Lisicka, Anna Blacha, Bartłomiej Matejko</i>	
6. Choroba nowotworowa w rodzinie	44
<i>Kaczmarek-Tabor Anna</i>	
7. Przewlekłe zaburzenia żylne- narastający problem XXI wieku	50
<i>Karpińska Anna, Patrycja Łopatka</i>	
8. Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości i metabolizmie tkanek obwodowych	56
<i>Katarzyna Kaszubska, Barbara Budzyńska, Grażyna Biała</i>	
9. Rola jądra konarowo-mostowego w kontekście choroby Parkinsona i głębokiej stymulacji mózgu	62
<i>Joanna Mackiewicz, Dominika Kawka, Kinga Ostrowska, Patrycja Uniatowska, Roksana Jagodzińska, Karolina Plucińska, Grażyna Jerzemowska</i>	
10. Wykorzystanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w terapii cukrzycy typu 1	69
<i>Izabela Markowska, Mateusz Maszczyk, Klaudia Simka</i>	
11. Oddziaływanie stresu oksydacyjnego na komórki nowotworowe i zastosowanie ROS w terapiach przeciwnowotworowych	75
<i>Izabela Markowska, Mateusz Maszczyk, Bartłomiej Skowronek, Klaudia Simka</i>	
12. Zaburzenia odporności nieswoistej w chorobach autoimmunologicznych związanych z niewydolnością nerek w kontekście cytokin	82
<i>Sebastian Mertowski, Ewelina Grywalska, Jacek Roliński, Wojciech Załuska</i>	
13. Wirus Epsteina-Barr i jego znaczenie w chorobach autoagresyjnych	88
<i>Sebastian Mertowski, Ewelina Grywalska, Jacek Roliński, Wojciech Załuska</i>	
14. MikroRNA jako potencjalny biomarker w diagnostyce i ocenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów	94
<i>Miśkiewicz Joanna</i>	
15. MikroRNA w prognostyce i terapii raka jelita grubego	100
<i>Nieszporek Artur, Skrzypek Klaudia, Marcin Majka</i>	
16. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy jako skutek przewlekłego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).	108
<i>Dominika Rząp</i>	

17. Choroba Alzheimera jako przykład choroby neurodegeneracyjnej	113
<i>Dominika Rząp</i>	
18. Wole wieloguzkowe tarczycy. Część I – Analiza czynników wpływających na nawrót wola wieloguzkowego tarczycy po zabiegach resekcyjnych gruczołu tarczycowego	118
<i>Monika Sępek, Zuzanna Sycz</i>	
19. Wole wieloguzkowe tarczycy. Część II – Analiza czynników ryzyka warunkujących związek między wolem wieloguzkowym a rakiem tarczycy.	124
<i>Monika Sępek, Zuzanna Sycz</i>	
20. Wybrane aspekty kliniczne w stwardnieniu rozsianym	130
<i>Joanna Siminska, Mateusz Szostak, Sebastian Grzyb, Krystyna Nowacka, Wojciech Hagner</i>	
21. Znaczenie pielęgnacji u chorych poddanych leczeniu radioterapeutycznemu	136
<i>Joanna Siminska, Mateusz Szostak, Sebastian Grzyb, Krystyna Nowacka, Wojciech Hagner</i>	
22. Analiza zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce	142
<i>Dorota Szałabska, Eliza Działach, Katarzyna Komońska, Mateusz Grajek, Karolina Sobczyk, Sandra Kryśka</i>	
23. Rola układu immunologicznego w patogenezie choroby Parkinsona	149
<i>Anna Tejchman, Paula Chlebanowska, Bogna Badyra, Marcin Majka</i>	
24. Badania przesiewowe w profilaktyce wybranych chorób nowotworowych	156
<i>Typiak Anna, Włodyka Gabriela, Tracz Paulina, Witkowska Karina, Sączawa Michał, Pieciewicz-Szczęsna Halina</i>	
25. Aspekty postępowania dietetycznego wśród osób chorujących na Hashimoto	163
<i>Waldera Katarzyna, Jolanta Malinowska-Borowska</i>	
26. Mechanizm działania receptorów estrogenowych w leczeniu nowotworów piersi	170
<i>Joanna Wolska, Magdalena Zawadka, Maciej Kochman, Andrzej Stanisławek, Marcin Rząca, Renata Domżał-Drzewicka, Marta Łuczyk, Paweł Węgorowski</i>	
27. Sposoby zapobiegania osteoporozie wśród kobiet z nowotworem piersi	176
<i>Joanna Wolska, Magdalena Zawadka, Maciej Kochman, Andrzej Stanisławek, Marcin Rząca, Renata Domżał-Drzewicka, Marta Łuczyk, Paweł Węgorowski</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodsi absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zacznie publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Otyłość jako choroba cywilizacyjna XXI wieku

Obesity as a civilization disease of the 21st century

Chmiel Paulina

Studenckie Koło Biotechnologów „Mikron”, Wydział Biologii i Biotechnologii,
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. Magdalena Jaszek, prof. nadzw. UMCS

Chmiel Paulina: pachmiel13@gmail.com

Słowa kluczowe: nadwaga, endemiczne choroby cywilizacyjne, BMI

Streszczenie

Otyłość stanowi jedną z najbardziej istotnych jednostek chorobowych zaliczanych do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Ogromny problem zdrowotny o charakterze endemicznym jak też istotne straty ekonomiczne stwarzają konieczność kontroli oraz wprowadzania skutecznych działań ograniczających występowania tego zjawiska na świecie. Mając powyższe na uwadze celem prezentowanej pracy była charakterystyka otyłości jako choroby cywilizacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem czynników predysponujących oraz działań podejmowanych przez organizacje światowe w zakresie ograniczania wśród populacji ludzkiej. W niniejszej monografii przedstawiono udział środowiskowych i genetycznych czynników mogących wpływać na zaburzenia żywieniowe u ludzi, tym bardziej, że polietiologiczny charakter otyłości uniemożliwia całkowite jej wyeliminowanie.

1. Wstęp

Choroby cywilizacyjne XXI w. stanowią istotny problem zdrowotny i ekonomiczny na świecie. Wśród najczęściej występujących jednostek wyróżnia się cukrzycę, stresową kardiomiopatię, zaburzenia psychiczne oraz otyłość. Otyłość stanowi najwyższy odsetek jednostek chorobowych stwierdzanych w każdym przedziale wiekowym. Uwzględniając endemiczny charakter choroby została ona zaliczona do problemów o charakterze globalnym, ponieważ dotyczy każdej grupy wiekowej, niezależnie od rasy, płci czy narodowości. Przyczynia się do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności ludzi, jest czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jak choroba niedokrwienna, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, udar mózgu, zatorowość płucna. Jest odpowiedzialna za rozwój cukrzycy typu II, chorób autoimmunologicznych, zaburzeń układu ruchu czy indukowanie nowotworów. Globalny problem zdrowotny i ekonomiczny jakim jest otyłość nakłada konieczność wprowadzania rozwiązań systemowych celem ograniczania rozwoju tej jednostki chorobowej.

2. Ekonomiczne następstwa nadwagi i otyłości na świecie

Endemiczny charakter choroby ma ogromny wpływ na kształtowanie gospodarki oraz finansów we wszystkich państwach na świecie, dotyczy to szczególnie krajów wysoko rozwiniętych, gdzie otyłość rozszerza się najintensywniej. Dane statystyczne z 2014 r. wskazują wpływ otyłości na rozwój gospodarczy na poziomie ok. 2,0 bln \$ lub 2,8% globalnego produktu krajowego brutto (Dobbs i in. 2014). Na tak wysokie koszty składają się wydatki na opiekę zdrowotną, utrata wydajności wzrostu gospodarczego, wysoka śmiertelność oraz trwała niepełnosprawność. Koszty te nieustannie wzrastają, co związane jest ze wzrostem liczby osób otyłych i chorób powodowanych otyłością. Przykładem szybko rosnących wydatków związanych z otyłością są z wyniki badań niemieckich naukowców (Lechnert i in. 2015), w których wykazano całkowity wzrost kosztów w latach 2002–2008 z 9,8 mln EUR do 12,2 mln EUR. Wg WHO w 2025 r. wydatki ponoszone na leczenie chorób powodowanych otyłością mogą sięgnąć aż 1,2 bln \$. Analiza kosztów indywidualnych w przeliczeniu na jednego człowieka w UE wykazała 4% wzrost wydatków na opiekę zdrowotną, co odpowiada ok. 136 EUR rocznie, 3% wzrost płatności z tytułu wypłat

socjalnych i 2% spadek dochodów z tytułu niezdolności do pracy odpowiada około 262 EUR i 442 EUR rocznie (Kiellberg i in. 2017).

3. Definicja otyłości

Aktualnie otyłość jest uważana za chorobę polietologiczną rozwijającą się w efekcie synergistycznego działania czynników behawioralnych, środowiskowych, genetycznych i hormonalnych, na które mogą wpływać indywidualne zachowania, dieta i aktywność fizyczna. Definicja przedstawiona przez Wąsowski i in. (2013) mówi, że jest to stan charakteryzujący się zwiększeniem masy ciała w efekcie gromadzenia się tkanki tłuszczowej > 25% u mężczyzn oraz >30% m. ciała u kobiet. Zasady klasyfikacji oraz podział wagi na prawidłową, nadwagę i otyłość oparte są w większości definicji na podstawie pomiarów wagi i wzrostu oraz ich proporcji. Istotnym uzupełnieniem tej wiedzy, gwarantującym rzetelną analizę otyłości jest również określenie zawartości tkanki tłuszczowej oraz obliczenie wskaźnika masy ciała (body mass index –BMI), inaczej wskaźnik Queteleta, obliczany na podstawie ilorazu m. ciała (kg) i wzrostu do kwadratu (m²). Wartość BMI wskazująca na otyłość u dorosłego człowieka została określona przez WHO ≥30,0 kg/m² (Kuczmarski i Flegal 2000). Poza BMI ważnym indykatorem otyłości u osób dorosłych jest wskaźnik WHR (ang. waist-hip ratio), który określa stopień gromadzenia tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha. Jest to wskaźnik otyłości centralnej mierzony jest jako iloraz obwodu talii oraz bioder. Dla kobiet ten parametr nie powinien być wyższy niż 0,8, a u mężczyzn ≤0,9. U dzieci otyłość, została zdefiniowana jako wskaźnik masy ciała BMI ≥95 percentyla- Centers for Disease Control and Prevention. Zależność BMI do klasyfikacji stopnia niedowagi, nadwagi i otyłości u ludzi wg WHO przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Wskaźnik BMI a występowanie zaburzeń zdrowotnych (Wąsowski i in. 2013)

BMI kg/m ²	Klasyfikacja WHO	Fizjologiczne skutki oddziaływania na organizm	Behawioralne zaburzenia
< 18,5	niedowaga	Zaburzenia hormonalne, niepłodność, uszkodzenia ukl. nerwowego, arytmia, immunosupresja, dysfunkcje narządowe, charłactwo,	Wahania nastroju, anoreksja
18,5-24,9	norma	Prawidłowe funkcjonowanie organów i układów wielonarządowych.	Poszukiwanie najlepszych rozwiązań
25,0-29,9	nadwaga	Ryzyko schorzeń wielonarządowych, dysfunkcje ukl. kostno-stawowego, zaburzenia mataboliczne, ryzyko cukrzycy typu II	Wzrost negatywnych emocji i samokrytyki
30,0-34,9	otyłość I°	Choroby wielonarządowe, zaburzenia hormonalne, ryzyko dyslipidemii i choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia,	Niska samoocena, wzrost negatywnych emocji względem społeczeństwa
35,0-39,9	otyłość II°	Choroby wielonarządowe, zaburzenia hormonalne i metaboliczne, zaburzenia psychosomatyczne, ryzyko śmierci, wzrost liczby nowotworów i chorób kostno-stawowych	Zaburzenia behawioru skoncentrowane na unikaniu, stany depresyjne
≥ 40,0	otyłość III° (olbrzymia)	Choroby wielonarządowe, zaburzenia hormonalne i metaboliczne, zaburzenia psychosomatyczne, śmiertelność, udary mózgu, nowotwory złośliwe,	Apatia, wyalienowanie, przewlekła depresja

4. Problem występowania otyłości na świecie

Według danych przedstawionych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) otyłość stanowi epidemię o charakterze globalnym, a szczególnie niepokojące jest jej występowanie u dzieci. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), w badaniach prowadzonych w latach 1999-2002 potwierdził nadwagę u 16% osób, a u 31% zagrożenie nadwagi, co stanowiło prawie 30% wzrost od 1960 roku i 45% wzrost w stosunku do ostatniego sondażu prowadzonego

Left Chart: Self-reported and Measured Data

Country/Region	Self-reported data (%)	Measured data (%)
Japan	3.7	5.3
Korea	9.8	10.3
Switzerland	12.0	12.3
Norway	12.3	12.8
Sweden	14.7	14.9
Netherlands	15.3	16.3
Austria	16.6	16.7
Denmark	16.7	17
France	17	18
Slovak Rep.	18	18.6
Portugal	19	19
Poland	19.2	19.5
Spain	21	21.3
Greece	22.3	22.6
Israel	22.6	23
Estonia	23	23.6
Belgium	24.8	25.1
Iceland	25.1	25.8
Slovenia	26.8	26.9
OECD	27.9	30
Czech Rep.	30.7	30.7
Latvia	32.4	38.2
Turkey	5.0	5.7
Luxembourg	7.0	17.3
Ireland	19.6	20.8
Germany	20.9	24.4
Finland	26.5	28.5
Canada	28.5	32.4
United Kingdom	30	38.2
Australia	30.7	38.2
Hungary	30.7	38.2
New Zealand	30.7	38.2
Mexico	30.7	38.2
United States	30.7	38.2

Right Chart: Measured Data by Gender

Country/Region	Women (%)	Men (%)
Japan	~5	~5
Korea	~8	~8
Italy	~10	~10
Switzerland	~12	~12
Norway	~14	~14
Sweden	~16	~16
Netherlands	~18	~18
Austria	~20	~20
Denmark	~22	~22
France	~24	~24
Slovak Rep.	~26	~26
Portugal	~28	~28
Poland	~30	~30
Spain	~32	~32
Greece	~34	~34
Israel	~36	~36
Estonia	~38	~38
Belgium	~40	~40
Iceland	~42	~42
Slovenia	~44	~44
OECD	~46	~46
Czech Rep.	~48	~48
Latvia	~50	~50
Turkey	~52	~52
Luxembourg	~54	~54
Ireland	~56	~56
Germany	~58	~58
Finland	~60	~60
Canada	~62	~62
United Kingdom	~64	~64
Australia	~66	~66
Hungary	~68	~68
New Zealand	~70	~70
Mexico	~72	~72
United States	~74	~74
India	~8	~8
Indonesia	~10	~10
China	~12	~12
Lithuania	~14	~14
Russian Fed.	~16	~16
Brazil	~18	~18
Colombia	~20	~20
Costa Rica	~22	~22
South Africa	~24	~24

5. Czynniki predysponujące do występowania otyłości

9 | S t r o n a

środków transportu, mechanizacja pracy oraz zmniejszenie obszaru terenów zielonych, ograniczyły możliwość aktywności fizycznej przekładając się na stacjonarny tryb życia. Nastąpił istotny wzrost konsumpcji wysoko przetworzonej żywności, co wynika z dostępności produktów spożywczych (supermarkety, restauracje fast food) oraz możliwości dłuższego przechowywania żywności (Kuczmarski i Flegal 2000). W krajach wysoko rozwiniętych głównym źródłem kalorii jest dieta wzbogacona w nasycone kwasy tłuszczowe, podczas gdy w krajach uboższych ludzie w większości czerpią kalorie z diety wegetariańskiej. Rodzaj i skład diety mogą wpływać na masę ciała poprzez kontrolowanie uczucia sytości i wydajności metabolicznej oraz modulowanie wydzielania i aktywności insuliny. Dieta wysokokaloryczna predysponuje do otyłości przez podwyższone poposiłkowe poziomy insuliny w wyniku wysokiej zawartości węglowodanów i zwiększenia magazynowania trójglicerydów w tkance tłuszczowej. Wysoki poziom insuliny może wywołać błędny cykl metaboliczny, prowadząc do dalszego spożywania pokarmu, a to pobudza większe wydzielanie insuliny. Konsekwencją tego jest rozwój nadwagi i przewlekłej hyperinsulinemii, prowadzącej do otyłości. Ucieczka z tego kręgu wydaje się niemożliwa, ponieważ otyli mają zwiększoną preferencję do pokarmów wysokotłuszczowych, zwiększających produkcję insuliny i magazynowanie trójglicerydów (Cordain i in. 2005). Inne czynniki predysponujące do występowania otyłości to status socjalno-ekonomiczny i stopień wykształcenia. Na rozwój otyłości, zwłaszcza wśród kobiet mają wpływ społeczne nierówności, kobiety z niższym wykształceniem są dwa do trzech razy bardziej narażone na nadwagę niż kobiety o wyższym poziomie wykształcenia (<https://www.oecd.org>). Problem otyłości stanowi również powszechne zjawisko obserwowane wśród imigrantów. Na przykład, Indianie z plemienia Pima mieszkający w USA są średnio 25 kg ciężsi niż Ci sami, mieszkający w Meksyku. Podobne zjawiska obserwowano w plemionach afrykańskich oraz u Indian azjatyckich i australijskich Aborygenów, którzy migrowali do obszarów bardziej uprzemysłowionych (Ali i Crowther 2009). Wpływ na rozwój zachowań żywieniowych w populacjach ludzkich mają również czynniki społeczno-kulturowe. U małych dzieci zachowania te często uzależnione są od nawyków żywieniowych rodziców, ich poziomu wykształcenia, sytuacji zawodowej oraz sytuacji ekonomicznej rodziny. W badaniach ankietowych u osób dorosłych wykazano, że wybór pożywienia w wielu przypadkach uzależniony jest od ceny, wiedzy konsumenta na temat wartości odżywczej produktu, dostępności do ciekawych reklam oraz tradycji rodzinnej. Także uwarunkowania kulturowe mają wpływ na spożywanie pożywienia w dużych ilościach np. podczas spotkań rodzinnych, uroczystości lub obrzędów rytualnych (Kuczmarski i Flegal 2000).

W przypadku udziału czynników genetycznych w powstawaniu zjawiska otyłości to uważa się że są one odpowiedzialne za otyłość w 30 -40% przypadków. Według analiz prowadzonych przez Genome Wide Association wiele dotychczas zidentyfikowanych genów może odgrywać znaczącą rolę w rozwoju otyłości, a występowanie określonych polimorfizmów genów może sprzyjać gromadzeniu przez organizm nadmiernych ilości tkanki tłuszczowej (Kotwas i in. 2008). Markery genetyczne jako czynniki przekazywane dziedzicznie stanowią istotny element w poznawaniu zależności pomiędzy osobami spokrewnionymi lub niespokrewnionymi. Sugeruje się, że mogą one odgrywać istotną rolę szczególnie we wczesnej fazie otyłości przyczyniając się do zwiększonego gromadzenia tkanki tłuszczowej. Jak wykazano w licznych badaniach za zmiany w sposobie żywienia np. wzrost ilości pobieranego pokarmu, przemianę materii lub intensywność dojrzewania komórek tłuszczowych mogą być odpowiedzialne mutacje zachodzące na poziomie poszczególnych genów. Udokumentowano, że zjawisko otyłości występuje dwukrotnie częściej u bliźniąt jednojajowych, niż u rodzeństwa niebędącego bliźniętami (Stunkard i in. 1986). Analizując materiał genetyczny u osób blisko spokrewnionych wykazano, że masa ciała osób dorosłych wychowanych w rodzinach zastępczych jest zgodna z masą rodziców biologicznych, a występowanie otyłości u jednego z rodziców 4-5-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego problemu u dzieci po osiągnięciu dorosłości (Męczałski i in. 2008). W oparciu o wyniki badań genetycznych wyróżniono 3 podstawowe typy otyłości: **Otyłość jednogenową**, obserwowaną sporadycznie. Dotychczas wykazano ok. 200 przypadków, w których potwierdzono obecność mutacji w co najmniej 11 genach dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla (w większości w genie dla 4. receptora melanokortyny MC4R. W tym typie otyłości stwierdzano również mutacje genu kodującego receptor dla leptyny (LEPR) u około 3% przypadków, genów kodujących inne białka szlaku melanokortynowego: proopiomelanokortyny

(POMC), prokonwertazy 1 (PC1) oraz białka zaangażowane w funkcjonowanie sieci neuronalnej podwzgórza. Otyłość wchodzącą w skład zespołu genetycznego podobnie jak poprzednia również obserwowana sporadycznie. Jej obecność jest skorelowana z innymi zaburzeniami zdrowotnymi jak: niepełnosprawność intelektualna, dysmorfia lub zaburzenia narządowe w obrębie jednego fenotypu klinicznego. Zespoły te są często wynikiem uszkodzenia więcej niż jednego genu np.: zespół Prader-Willi, Cohen'a, Bardet-Biedl'a czy Alström'a. Otyłość wielogenową, która pomimo jej największego rozpowszechnienia stanowi najmniej poznany rodzaj otyłości i nie jest następstwem mutacji lub aberracji chromosomowej, lecz niewielkich polimorfizmów występujących u >2% populacji, które przekładają się na zmianę funkcji białek. Efektem tych zmian jest skłonność do gromadzenia tkanki tłuszczowej. Zwiększona predyspozycja do występowania otyłości wielogenowej pomimo uwarunkowań genetycznych jest również determinowana przez rodzaj oraz ilość spożywanego pokarmu, czy aktywność fizyczną. Czynniki genetyczne mogą działać jako determinanty wskaźników BMI poprzez bezpośrednie oddziaływanie na ogólny bilans energetyczny. Ponad 300 genów, markerów i regionów chromosomowych jest związana z różnymi typami otyłości u ludzi. 30-70% wartości BMI u ludzi może być wyjaśniona na podstawie analizy mapy genetycznej. Homeostaza bilansu energetycznego u osób otyłych wykazała istotną zależność dla 18 spośród 113 przebadanych genów (Shawky i Sadik, 2012). Istnieje wiele powiązań genetycznych pomiędzy określonymi chorobami, a otyłością i dotychczas poznano ich ok. 25. Wśród najlepiej poznanych wyróżnia się zespół Prader-Willi (PWS) z genem/locus 15q 11-13; Zespół Bardet-Biedl (BBS; Geny/loci BBS1: 11q13 BBS2: 16q21 BBS3: 3p12-13 BBS4: 15q22-23 BBS5: 2q31 BBS6:20p12 BBS7: 4q27 BBS8:14q32 BBS9: 7p14 BBS10: 12q BBS11:9q33.1 BBS12: 4q27); Zespół Alströma (AS, Gen/locus ALMS1: 2p13); Zespół Cohena (Gen/locus COH1: 8q22-23); Zespół Borjeson Forssman Lehman (Gen/locus PHF6: Xq26.3) (Męczekalski i in. 2008).

6. Następstwa endemicznego występowania otyłości na świecie

Konsekwencje występowania otyłości wśród ludzi obejmują zarówno zagrożenia zdrowotne, społeczne i ekonomiczne. W przypadku skutków zdrowotnych wymienić należy powikłania ortopedyczne, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zaburzenia kardiologiczne i metaboliczne. Jeżeli chodzi o skutki społeczne to mają one związek z relacjami międzyludzkimi, a wynikają chociażby z zaburzeń psychosocjologicznych. Ten rodzaj zaburzeń jest notowany u wysokiego odsetka osób otyłych (ponad 80%), a ich obecność jest konsekwencją obniżenia komfortu życia oraz wynikającego z tego faktu spadku kondycji i wydolności organizmu utrudniających wykonywanie codziennych czynności. Z ekonomicznego punktu widzenia osoby otyłe mają gorsze perspektywy pracy w porównaniu do osób o normalnej wadze. Istnieje mniejsze prawdopodobieństwo zatrudnienia takiej osoby w wielkich korporacjach oraz małych firmach rodzinnych (<https://www.oecd.org>). Otyli są mniej wydajni w pracy z powodu większej liczby dni chorobowych i mniej przepracowanych godzin, co również przekłada się na ich zarobki, które są mniej więcej o około 10% niższe niż u osób z prawidłową masą ciała. W przypadku skutków społecznych osoby otyłe narażone są na uwagi ze strony otoczenia, wyalienowanie i obniżoną samoocenę, co prowadzi do zamykania się w sobie, obniżenia kontaktów z otoczeniem i aktywności społecznej. U wielu osób rozwija się poczucie krzywdy, małej wartości i rozżalenia, któremu towarzyszy bezsilność i brak wpływu na zaistniałą sytuację, co indukuje niepozytywne relacje z innymi ludźmi oraz brak możliwości stworzenia właściwych relacji z bliskimi (Devaux i Sassi 2015). Z punktu widzenia zdrowotności otyłość ma istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu prowadząc do występowania wielu chorób oraz śmiertelności. Otyłość występująca w okresie dojrzewania ma związek ze zwiększoną śmiertelnością u dorosłych. Osoby w wieku 40 i 55 lat, które w dzieciństwie posiadały nadwagę, były bardziej narażone na choroby sercowo-naczyniowe i trawienne, a także śmierć w porównaniu z osobami, które były szczupłe. Najwyższy odsetek zaburzeń zdrowotnych stanowią choroby układu sercowo-naczyniowego jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, udary mózgu oraz miażdżyca. Choroba niedokrwienna serca jest diagnozowana u ponad 40% osób otyłych i dotyczy to zarówno kobiet i mężczyzn. Równolegle do zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w grupie chorób będących konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2 oraz nowotwory u kobiet: rak trzonu i szyjki macicy oraz jajników, u mężczyzn rak

prostaty i jelita grubego. Wysoka masa ciała to również ogromne obciążenia dla układu kostno-stawowego i oddechowego, oraz utrudniony proces gojenia się ran (Renehan i in. 2008; Pan i Meules 2009). Konsekwencją otyłości są zaburzenia hormonalne, supresja układu immunologicznego manifestująca się obniżeniem odporności i zwiększoną wrażliwością na zakażenia. Zaburzenia hormonalne prowadzą do problemów z dojrzewaniem i wzrostem dzieci, zaburzeniem cyklu menstruacyjnego i zaniku owulacji u kobiet, a u mężczyzn zaburzeniami sprawności seksualnej oraz niepłodnością. U kobiet ciężarnych wrasta ryzyko poronień, pojawiają się zaburzenie rozwojowe płodu (Di Lillo i in. 2009).

7. Działania prewencyjne podejmowane w celu ograniczania wzrostu otyłości

Uwzględniając endemiczny i globalny charakter otyłości wśród populacji ludzkiej, w okresie ostatniego XX-lecia pojawiły się nowe strategie polityczne opracowane przez rządy poszczególnych państw jak również międzynarodowe organizacje społeczne oraz zdrowotne, których celem jest przeciwdziałanie wzrastającej liczby osób otyłych. Koncentrują się one w szczególności na polityce komunikacyjnej, w szczególności poprzez poprawę dostępu do informacji o składnikach odżywczych prezentowanych na etykietach żywności, wykorzystywaniu mediów społecznych, a także poprzez regulację obrotu produktami spożywczymi. Lepsza komunikacja pomaga zmieniać decyzyjność społeczeństwa w dokonywaniu zdrowszych wyborów, jednak jak zaznaczają sami pomysłodawcy projektów celem skutecznego zwalczania otyłości potrzebne są działania w kierunku prowadzenia szerszej polityki regulacyjnej i fiskalnej. Przykładem takich działań było podwyższanie cen potencjalnie niezdrowych produktów, aby zachęcić do zdrowszej diety w Belgii, Chile, Finlandii, Francji, na Węgrzech i w Meksyku. Zmiany w polityce komunikacyjnej obejmują także łatwe w zrozumieniu przez społeczeństwo schematy etykietowania żywności oraz wzmocnioną regulację marketingu potencjalnie niezdrowych produktów, zwłaszcza tych kierowanych do dzieci. Inne działania opracowane przez McKinsey Global Institute (Zgliczyński 2017) polegają na:

- Opracowywaniu polityki transportowej na aktywny transport poprzez planowanie infrastruktury miejskiej dla pieszych i rowerzystów. W centrum miast ograniczenie ruchu samochodów, opłaty za parkowanie oraz dotacje na aktywne dojazdy zamiast samochodów.
- Kształtowaniu świadomości ludzkiej poprzez ułatwienie i zachętę do zdrowych nawyków, zwiększenie dostępności do terenów zielonych i sklepów ze zdrową żywnością.
- Tworzeniu systemu zachęt i wsparcia dla zdrowego stylu życia np. karnety na siłownię, basen, zachęty finansowe- jak obniżenie składki zdrowotnej lub programy interwencji zdrowotnych. Wprowadzeniu zajęć sportowych i edukacyjnych w zakresie zdrowia i prawidłowego odżywiania.
- Poprawy jakości posiłków w punktach zbiorowego żywienia, dofinansowywanie posiłków „zdrowych” dla dzieci w szkołach. Zmniejszanie ilości kalorii w produktach w sposób nieodczuwalny dla konsumenta i zmiany wielkości porcji żywności. Ograniczeniu automatów z kaloryczną żywnością oraz napojami ze szkół i miejsc pracy.
- Ograniczeniu reklamowania produktów wysokokalorycznych, zwiększenie programów propagujących zdrowy styl życia. Ograniczenie promocji cenowych na produkty wysokokaloryczne w postaci dodatkowych gratisów na dany produkt.
- Farmakoterapii oraz interwencji chirurgicznych w sytuacjach, kiedy ze względów medycznych potrzebny jest szybki spadek masy ciała.
- Kształtowaniu polityki rolnej lub regulacyjnej powodującej regulację cen produktów spożywczych w zakresie promowania produktów zdrowych.

8. Podsumowanie i wnioski

Występująca w populacji ludzkiej otyłość stanowi istotny problem zdrowotny o charakterze endemicznym wpływający na przyszłe pokolenia ludzkości. Całkowite wyeliminowanie choroby wydaje się niemożliwe, szczególnie dlatego, że głównym czynnikiem wzrostu otyłości jest poprawa standardów życiowych, zmniejszona aktywność fizyczna oraz łatwość w pozyskiwaniu wysokokalorycznego pożywienia. Mając na uwadze, zaistniałe bardzo niepokojące zmiany cywilizacyjne należy podejmować systemowe działania prewencyjne uświadamiające społeczeństwo

na temat zagrożenia jakie niesie za sobą otyłość. Niezbędne jest również zwiększenie działań w kierunku motywowania do większej aktywności celem ograniczania wzrostu masy ciała szczególnie wśród dzieci i młodzieży, u których zjawisko otyłości przybrało charakter globalny do tego stopnia, że charakterystyczna kiedyś dla wieku średniego, bądź osób starszych choroba zdominowała przedział wiekowy < 17 roku życia.

9. Literatura

- Ali AT, Crowther NJ (2009), Factors predisposing to obesity: a review of the Literature, *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 14:2, 81-84.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A (2005) Origins and evolution of the western diet: Health implications for the 21st century, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81:341–54
- Devaux, M, Sassi F (2015) “The Labour Market Impacts of Obesity, Smoking, Alcohol Use and Related Chronic Diseases”, *OECD Health Working Papers*, 86, OECD Publishing, Paris.
- Di Lillo M., Hendrix N., O’Neil M. i in. (2009) Cięża u otyłych kobiet: co należy wiedzieć? *Ginekologia po Dyplomie*, 11, (59) 1: 12-19.
- Dobbs R, Sawers C, Thompson F i in. *Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis*. McKinsey Global Institute; Jakarta, Indonesia: 2014.
- Inchley J, Currie DB, Young T i in. (2016), *Growing Up Unequal: Gender and Socioeconomic Differences in Young People’s Health and Well-being*, Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study, International Report from the 2013/2014 Survey, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen Health Policy for Children and Adolescents, no. 7, vol. 7, WHO Regional Office for Europe, Denmark.
- Kiellberg J, Larsen AT, Ibsen R i in. (2015) The Socioeconomic Burden of Obesity. *Obesity Facts* 10(5): 493–502.
- Kotwas M, Mazurek A, Wrońska A i in. (2008) Patogeneza i leczenie otyłości u osób w podeszłym wieku, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2 (6): 435-444.
- Kuczmarski R, Flegal KM (2000) Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States, *The American Journal of Clinical Nutrition* 72: 1074-1081
- Męczekalski B, Czyżyk A, Warenik-Szymankiewicz A (2008) Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne, *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 5 (1): 27-37.
- OECD/EU (2016), *Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264265592-en>.
- OECD/EU (2017), *Health at a Glance: Europe 2017. Obesity Update 2017* <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>
- Pan SY, Meules M (2009) Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence, *Methods in Molecular Biology*, 472: 191- 215.
- Renehan AG, Tyson M, Egger W (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies, *The Lancet* 371: 569-578.
- Shawky RM, Sadik DI (2012) Genetics of obesity. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 13: 11-17.
- Skop-Lewandowska A, Gąsior A, Zając J i in. (2014) Ocena podaży energii oraz wybranych składników pokarmowych w całodziennych racjach pokarmowych kobiet z nadwagą i otyłością. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 95(4): 975-980.
- Stunkard A J, Foch TT, Hrubec Z (1986) A twin study of human obesity, *The Journal of the American Medical Association*, 256: 51–4.
- Wąsowski M., Walicka M., Marcinowska-Suchowierska E. (2013), Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza, *Postępy Nauk Medycznych* 4, s. 301-306.
- Zgliczyński WS (2017) *Nadwaga i otyłość w Polsce*. Infos, Wydawnictwo Sejmowe dla Biura Analiz Sejmowych, 4 (227) ISSN 2082-0666, pp. 1-4.

2. Świadomość rodziców na temat zagrożeń wynikających z nadwagi i otyłości u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym

The parents' awareness about the risks of overweight and obesity among children in the kindergarten and early primary school

Drozdowska Mariola, Bisztyga Agnieszka, Piątkowska Ewa, Skoczylas Joanna, Sularz Olga, Koronowicz Aneta

Katedra Żywienia Człowieka, Wydział Technologii Żywności, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Balicka 122, 30-149 Kraków

Opiekun naukowy: prof. dr hab. inż. Teresa Leszczyńska

Mariola Drozdowska: mar.drozdowska@gmail.com

Słowa kluczowe: prawidłowe żywienie dzieci, nadmierna masa ciała

Streszczenie

Celem pracy było zbadanie świadomości Rodziców na temat zagrożeń wynikających z nadwagi i otyłości u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym. W badaniu wzięło udział 169 Rodziców dzieci w wieku 3-10 lat. Ankieta zawierała pytania o dane ogólne Rodzica oraz szczegółowe zagadnienia dotyczące m.in. nawyków i zachowań żywieniowych w rodzinie oraz aktywności fizycznej dzieci. Uzyskane odpowiedzi wskazują, że Rodzice starają się wkomponowywać w jadłospis swoich dzieci warzywa i owoce, dbają też o systematyczność i porcje posiłków. Nadmierne spożycie słodczy i produktów słonych oraz dosalanie potraw jest powszechnym błędem żywieniowym, który należy skorygować. Rodzicom potrzebna jest dodatkowa edukacja żywieniowa, ponieważ wiedza w zakresie zasad prawidłowego żywienia dzieci jest niewystarczająca. Część z nich stosuje jedzenie jako nagrodę dla dzieci oraz nieświadomie pozwala spożywać posiłki z jednoczesnym oglądaniem telewizji, bądź graniem w gry komputerowe. Edukacja dotycząca żywienia powinna być prowadzona w szkołach, miejscowych ośrodkach kultury, zespołach opieki leczniczej oraz drogą internetową przez wykształcony i mający do tego pełne uprawnienia personel dietetyczny i żywieniowy.

1. Wstęp

Występowanie nadwagi i otyłości u osób młodych staje się coraz poważniejszym problemem, będącym następstwem nieprawidłowego odżywiania oraz małej aktywności fizycznej. Dieta dzieci często oparta jest na produktach wysokoprzetworzonych, zawierających spore ilości cukrów prostych, tłuszczów nasyconych oraz soli. Zasad prawidłowego odżywiania się oraz kultury spożywania posiłków dzieci powinny nauczyć się w domu rodzinnym. Nadmierna masa ciała dziecka może wiązać się z ryzykiem zachorowań na schorzenia dietozależne w wieku dorosłym.

Nadwagę można zdefiniować jako różnicę pomiędzy aktualną, a należną masą ciała wyrażoną w kilogramach lub procentach zgodnie ze wzorem:

$$\text{nadwaga} = \frac{\text{aktualna masa ciała} - \text{należna masa ciała}}{\text{należna masa ciała}} * 100\%$$

Za nadwagę przyjmuje się 15-20% nadmiar masy ciała w odniesieniu do wieku, płci i wzrostu (Sikorska-Wiśniewska 2007). Otyłość natomiast to zaburzenie, które związane jest z nadmiernym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w organizmie. Można wyróżnić hiperplazję, czyli zwiększenie liczby komórek tłuszczowych lub hipertrofię, w której istniejące komórki tłuszczowe zwiększają swoją objętość. U dzieci oba te zjawiska występują jednocześnie. Jednym z najprostszych wskaźników określających masę ciała jest wskaźnik wagowo-wzrostowy BMI (ang. *Body Mass Index*), który oblicza się według wzoru:

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{\text{wzrost [m}^2\text{]}}$$

Wartość wskaźnika BMI jest kryterium klasyfikacji nadmiaru masy ciała. U osób dorosłych, u których wartość wskaźnika BMI przekracza 25 kg/m² stwierdza się nadwagę, zaś otyłość diagnozuje przy BMI większym, bądź równym 30 kg/m². U dzieci i młodzieży nie można posługiwać się tymi zaleceniami, gdyż wartość wskaźnika BMI zależy od płci i zmienia się wraz z wiekiem. Ze względu na dynamikę rozwojową tej grupy osób, do oceny BMI stosuje się siatki centylowe bądź tabele w zależności od płci i wieku. Obecnie za nadwagę uznaje się BMI pomiędzy 90.-97. centylem, a otyłość BMI powyżej 97. centyla (Oblacińska 2013).

Problem występowania nadmiernej masy ciała u dzieci i młodzieży dotyczy całego świata. Częstość występowania nadwagi i otyłości znacznie wzrosła w ciągu ostatnich dekad. Szacuje się, że w Europie co piąte dziecko posiada nadmierną masę ciała. Spośród 74 mln Europejczyków w wieku 4-18 lat, 16-22% ma nadwagę, a 4-6% jest otyłych (Lobstein i in. 2005). W Polsce częstość występowania otyłości waha się w zależności od regionu od 2,5 do 12% dzieci i młodzieży (Małecka-Tendera i in. 2005).

Wyróżnia się kilka rodzajów otyłości: otyłość prostą, wtórną, młodzieńczą oraz metaboliczną. Otyłość prosta, zwana inaczej samoistną, pierwotną lub jednoobjawową, powstaje na skutek zachwiania równowagi pomiędzy energią dostarczoną wraz z pożywieniem, a energią zużytą przez organizm. Może ona wynikać z niskiego tempa podstawowej przemiany materii, zaburzeń odżywiania, czy też małej aktywności fizycznej. Otyłość pierwotna rozpoznawana jest u ponad 90% przypadków osób borykających się z nadmierną masą ciała (Sikorska-Wiśniewska 2007). Otyłość wtórna może mieć podłoże endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy, choroba Cushinga), być skutkiem przewlekłego leczenia (steroidami, lekami przeciwpadaczkowymi, czy psychotropowymi), wynikać z wad genetycznych (zespół: Downa, Turnera, Klinefeltera) oraz schorzeń układu nerwowego (mózgowe porażenie dziecięce, guzy ośrodkowego układu nerwowego) (Lange i in. 2001). Otyłość młodzieńcza może być efektem spowolnionego tempa wzrastania, któremu towarzyszy zmniejszone zapotrzebowanie kaloryczne organizmu. Otyłość metaboliczna natomiast jest skutkiem wrodzonych, bądź nabytych zaburzeń przemian węglowodanów lub lipidów w organizmie (Sikorska-Wiśniewska 2007).

Do oceny występowania otyłości służy dodatkowo tzw. wskaźnik WHR – talia-biodra (ang. *waist to hip ratio*), na podstawie którego można określić rodzaje otyłości: uogólnioną (prostą), w której tkanka tłuszczowa rozmieszczona jest równomiernie w obrębie całego ciała; brzuszna (androidalna), w której tłuszcz odkłada się w okolicach brzucha oraz otyłość pośladkowo-udową (gynoidalną), gdzie obserwuje się nagromadzenie tkanki tłuszczowej w udach, pośladkach i biodrach (Sikorska-Wiśniewska 2007).

Rozwój otyłości uwarunkowany jest najczęściej nadmiarem spożytych pokarmów i dostarczeniem do organizmu zbyt dużej ilości energii, w stosunku do zapotrzebowania związanego z podstawową przemianą materii i aktywnością fizyczną. Dzieci będące w wieku szkolnym powinny zjadać zbilansowane posiłki, racjonalnie przygotowane przez rodziców. Często obserwuje się pojadanie żywności wysokoprzetworzonej, bogatej w tłuszcz i węglowodany proste (słodczyce, gazowane napoje, słone przekąski). Otyłość stanowi zagrożenie dla zdrowia oraz samopoczucia zarówno fizycznego, psychicznego, jak i społecznego. Do wczesnych następstw otyłości można zaliczyć zaburzenia emocjonalne, niskie poczucie własnej wartości, trudności w nawiązywaniu kontaktów, a także powikłania somatyczne tj.: zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, problemy układu kostnego: płaskostopie, czy też wady postawy. Późne następstwa otyłości to wystąpienie np. cukrzycy typu II, chorób układu krążenia i niektórych nowotworów (Ciborowska i Rudnicka 2015).

Zachowania żywieniowe człowieka w dużym stopniu uwarunkowane są cechami środowiska społecznego. Rodzina jako najważniejsza i samodzielna komórka społeczna powinna uczyć dzieci prawidłowych wzorców żywieniowych. Z domu rodzinnego wynosi się najwięcej poglądów, postaw życiowych, zwyczajów, a także edukację żywieniową, związaną z spożywaniem określonej gamy produktów oraz kształtowaniem preferencji pokarmowych. W okresie niemowlęcym rodzice podejmują wszystkie decyzje w zakresie zachowań żywieniowych dziecka warunkując ich przyszłe

decyzje. Preferencje smakowe rodziców mogą ograniczać zakres różnorodności spożywanej przez dziecko żywności (Szanecka i Małecka-Tendera 2006).

Celem pracy było zbadanie świadomości Rodziców na temat zagrożeń związanych z nadwagą i otyłością wśród dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym.

2. Materiał i metody

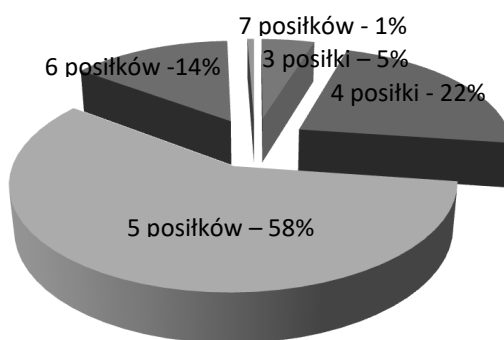
W badaniu wzięło udział 169 Rodziców dzieci w wieku 3-10 lat (105 chłopców i 64 dziewczynek). Ankietowani to głównie mieszkające w mieście kobiety (84%), posiadające wykształcenie wyższe (66%). Wypełnienie ankiety było dobrowolne oraz anonimowe, procedura zbierania odpowiedzi odbywała się w przedszkolu w Krakowie oraz szkole podstawowej w okolicach Sandomierza oraz drogą on-line na terenach okolic Krakowa i Sandomierza. Narzędziem badawczym była ankieta zawierająca dane ogólne Rodzica oraz szczegółowe pytania związane z tematem pracy. Pytania były zamknięte (jednokrotnego lub wielokrotnego wyboru) oraz częściowo otwarte. Uzyskane wyniki poddano ilościowej i procentowej analizie przy użyciu arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Excel.

3. Wyniki i dyskusja

Analiza masy ciała i wzrostu dzieci wykazała, że 12 z nich boryka się z otyłością, a 11 z nadwagą. Z badań wynika, że u dzieci z BMI większym niż 80 centyl pomiędzy 3. a 9. rokiem życia ryzyko otyłości w wieku dorosłym wzrasta trzykrotnie (Juonala i in. 2005).

Prawidłowy rozwój dziecka warunkuje przede wszystkim odpowiednio zbilansowana dieta. Niedobory składników pokarmowych związane z niedożywieniem, zmniejszają szanse na optymalny rozwój psychofizyczny dziecka. Codzienne posiłki dziecka powinny pokrywać zapotrzebowania na wszystkie niezbędne składniki odżywcze. Ważne jest spożywanie 5 porcji warzyw i owoców, ograniczenie ilości tłuszczu nasyconych i cholesterolu i zastąpienie je olejami roślinnymi. Należy również ograniczyć dosalanie posiłków i wprowadzanie do diety dziecka żywności wysokoprzetworzonej (Grzymisławski i Gawęcki 2012). Warzywa i owoce dostarczają składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju młodego organizmu. Dodatkowo dieta bogata w te produkty może przyczynić się do obniżenia ryzyka zachorowania na niektóre choroby dietozależne. Przeprowadzona ankieta wykazała, że tylko 1% dzieci nie jada w ogóle owoców, a 2% warzyw. Najczęściej spożywanymi przez dzieci owocami były się jabłka i banany, a z warzyw marchewka, pomidory i ogórki.

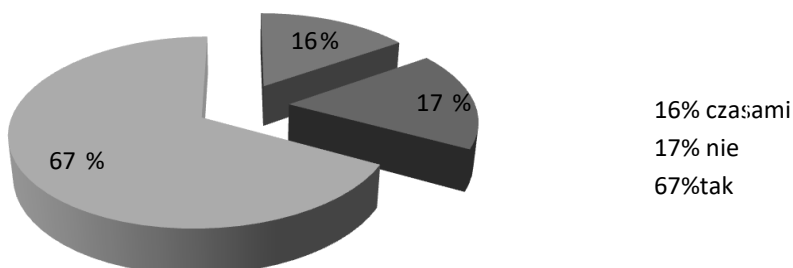
W okresie przedszkolnym i wczesnoszkolnym dzieci powinny zjadać 4-5 regularnych posiłków dziennie, w tym 3 posiłki główne: śniadanie, obiad i kolację (Jarosz 2012). Wyniki ankiety



Rys. 1. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Ile posiłków dziennie spożywa dziecko?".

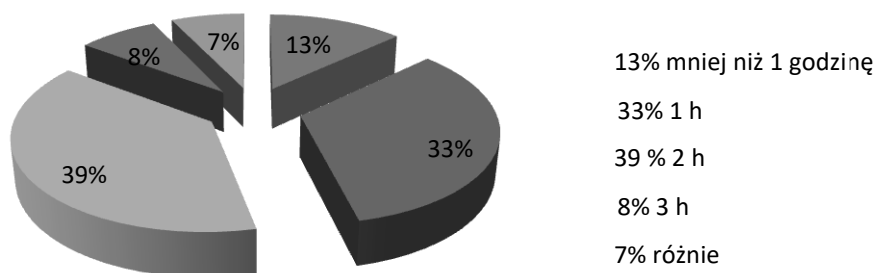
wykazały, że 80% badanych dzieci spożywa zalecaną ilość posiłków (Rys. 1). Można zatem wnioskować, że większość rodziców dba o to, by w diecie ich dzieci posiłki były spożywane regularnie.

Z badań przeprowadzonych w 2008 r. w dwóch szczecińskich przedszkolach wynika, że prawie 1/3 dzieci nie zjada pierwszego śniadania przed wyjściem do przedszkola (Sadowska i Krzymuska 2010). Nasza ankieta wykazała, że tylko 67% dzieci zjada pierwsze śniadanie przed wyjściem do szkoły (Rys. 2).



Rys. 2. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Czy dziecko zjada pierwsze śniadanie przed wyjściem do szkoły/przedszkola?".

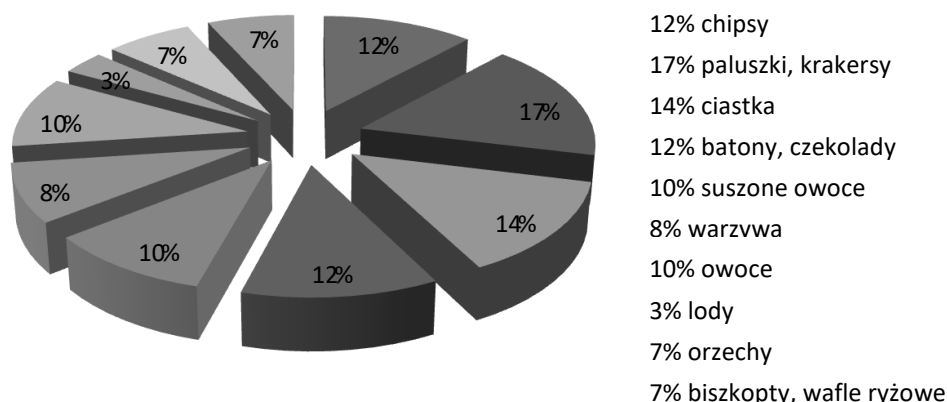
Ostatni wieczorny posiłek powinien być zjadany 2-3 godziny przed snem. Organizm wystarczająco wcześniej pożytkuje dostarczoną energię, co może zapewnić spokojny, regeneracyjny sen (Wolnicka 2008). Nasze badanie wykazało, że 39% dzieci jada kolację na dwie godziny przed snem, co trzecie dziecko jada ją godzinę przed snem, zaś 13% jada ostatni posiłek mniej niż godzinę przed snem (Rys. 3).



Rys. 3. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Ile godzin przed snem dziecko zjada kolację?".

Zarówno dzieci, jak i dorośli często sięgają po przekąski. Aby uniknąć zaburzeń związanych z apetytem, zaleca się, aby nie były one spożywane w bliskich odstępach od dań głównych (Wolnicka 2008). 64% badanych Respondentów zadeklarowało, że ich dziecko pojada pomiędzy posiłkami, a najczęściej zjadaną przekąską są słone paluszki, krakersy oraz słodkie ciasteczka i czekoladki. Tylko 28% badanych dzieci spożywa owoce oraz warzywa (Rys. 4). Z badań przeprowadzonych przez Kostecka i in. wśród 200 dzieci w wieku 7-12 lat wynika, że to właśnie pojadanie słodczy i słonych

przekąsek, było najpowszechniejszym problemem zaburzającym prawidłowe odżywianie (Kostecka 2014).



Rys. 4. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Jakie przekąski najczęściej spożywa dziecko?"

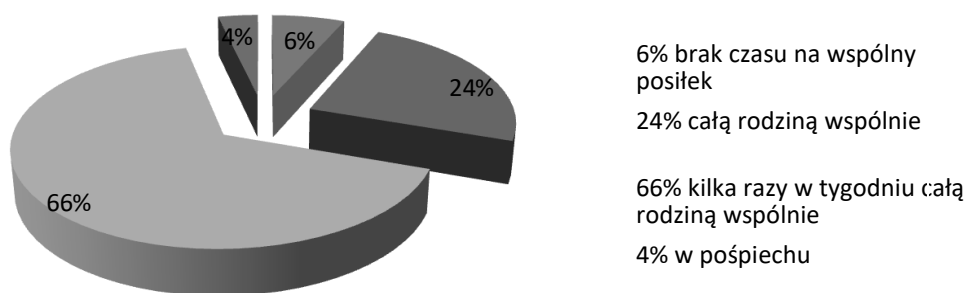
Aktywność fizyczna to jeden z ważniejszych czynników, który wpływa na prawidłowy wzrost i rozwój dzieci i młodzieży. Ruch ma pozytywny wpływ na przebieg procesów metabolicznych i hormonalnych młodego człowieka. Niestety często obserwuje się, szczególnie u dzieci z nadmiernymi kilogramami, niechęć do zajęć wychowania fizycznego w szkole. Według zespołu ekspertów z *American Heart Association* każde dziecko powinno poświęcać minimum 60 minut dziennie na aktywność fizyczną umiarkowaną, bądź intensywną. Wysiłek powinien być związany z motywacją i zainteresowaniami, które pozwolą dziecku się zaangażować i czerpać z niej przyjemność (Charzewska i Chabros 2008). Na pytanie o rodzaj aktywności fizycznej podejmowanej przez dzieci, Respondenci wskazali, że 89% z nich bierze udział w lekcjach pływania, tańca, piłki nożnej lub innych. 11% dzieci nie uprawia żadnej dodatkowej aktywności fizycznej poza uczestnictwem w obowiązkowych zajęciach w-f. Dla dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym zaleca się uprawianie umiarkowanych ćwiczeń aerobowych angażujących duże grupy mięśniowe (bieganie, jazda na rowerze, pływanie) (Andersen 2009).

Wspólne spożywanie posiłków z rodzicami, wychowawcą w przedszkolu, bądź szkole, pozwala nauczyć dziecko zasad racjonalnego odżywiania, odpowiedniego tempa spożywania pożywienia, czy też właściwych nawyków kulturowych i zachowania się przy stole. Dzieci naśladują nawyki rodziców i sposób spędzania przez nich wolnego czasu. Zasiadanie podczas posiłku przed telewizorem lub komputerem, nieregularność posiłków, pojadanie między posiłkami, czy też mała aktywność fizyczna mogą przyspieszyć powstanie otyłości (Ciborowska i Rudnicka 2015). Z wyników opublikowanych w 2013 roku wynika, że 56% badanych rodzin spożywa wspólnie tylko obiad. Pozostałe posiłki dzieci zjadają samotnie, często przed telewizorem lub komputerem (Rasińska i Głowacka-Rębała 2013). 66% ankietowanych przez nas Rodziców zadeklarowało, że całą rodziną spożywają posiłki kilka razy w tygodniu. Niestety 6% ankietowanych wskazało brak czasu na wspólny posiłek z rodziną, a dodatkowe 4 % zjada go w pośpiechu (Rys. 5).

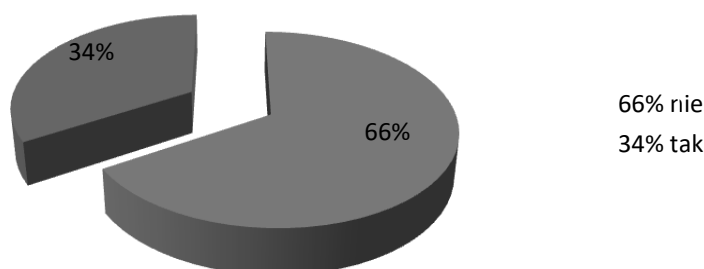
Często popełnianym przez rodziców błędem żywieniowym jest nagradzanie dzieci jedzeniem, głównie słodkimi przekąskami. Z przeprowadzonego badania wynika, że 34% Rodziców stosuje jedzenie jako formę nagrody lub pocieszenia (Rys. 6).

Aby określić prawidłowość nawyków żywieniowych dzieci i stopień świadomości rodziców należy zwrócić uwagę na warunki, w jakich dziecko spożywa posiłki oraz obecność czynników rozpraszających. Podczas oglądania telewizji, czy grania na komputerze, dziecko jest bierne

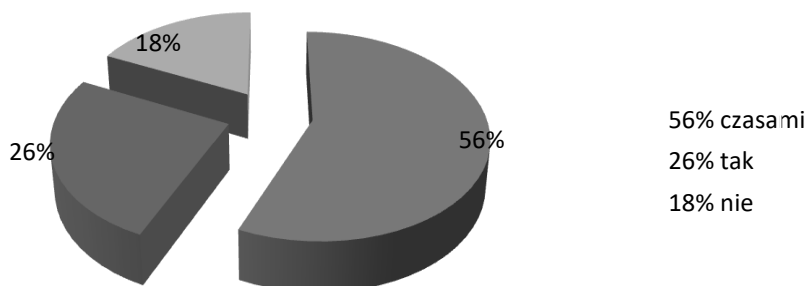
fizycznie, a przekazy reklamowe zachęcają do spożywania konkretnych produktów, często słodkich i słonych przekąsek. Spożywanie w takich warunkach pożywienie staje się czynnością odruchową, istnieje prawdopodobieństwo niezauważenia pojawiającego się uczucia sytości, co może rozregulować ośrodek głodu i sytości (Hyżyk i in. 2000). 26% badanych dzieci często spożywało posiłki oglądając telewizję, bądź grając w gry komputerowe (Rys. 7).



Rys. 5. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Jak spożywają Państwo posiłki?".

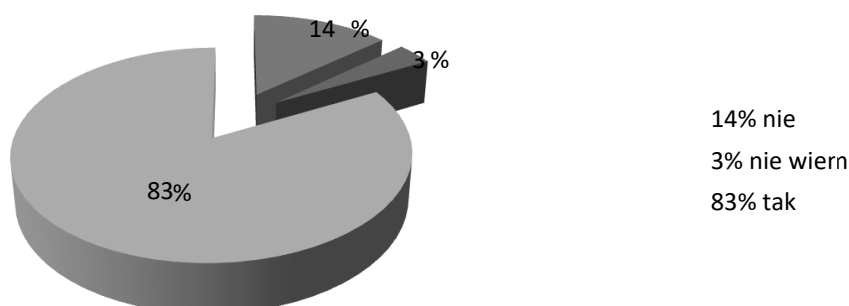


Rys. 6. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Czy traktują Państwo jedzenie jako nagrodę lub pocieszenie dla dzieci?".



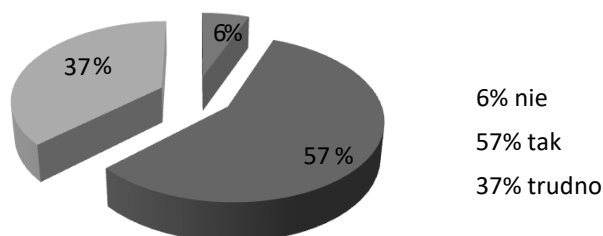
Rys. 7. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Czy spożywając posiłki dziecko ogląda TV lub gra w gry komputerowe?".

Istotna w wychowaniu młodego człowieka jest świadomość rodziców na temat zagrożeń wynikających z nadmiaru spożytej energii przez dziecko. 83% Respondentów uważało, że nadmiar spożywanych pokarmów może mieć wpływ na zdrowie dziecka w przyszłości, 14%, że nie ma wpływu, a 3% z nich nie potrafiło się wypowiedzieć (Rys. 8).



Rys. 8. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Czy nadmiar spożywanych przez dziecko pokarmów może mieć konsekwencje w przyszłości?"

Do najczęściej uzyskiwanych odpowiedzi na pytanie: „Do czego może doprowadzić nadmiar produktów spożywanych przez dzieci?”, zaliczono problem nadwagi i otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Nadmiar spożywanych przez dzieci cukrów może być również czynnikiem rozwoju próchnicy (Turska-Szybka i in. 2011). Z badań Lenart-Domki i Kwolek (2007) wynika, że aż 77% przypadków otyłości prostej występującej w wieku dziecięcego utrzymuje się w dorosłości. 57% badanych Respondentów uważa, że odżywia swoje dzieci prawidłowo, 37% trudno ocenić nawyki żywieniowe, zaś 6% twierdzi, że ich dzieci nie prowadzą zdrowego stylu życia (Rys. 9).



Rys. 9. Procentowy udział odpowiedzi Respondentów na pytanie "Czy wg Pani/Pana dziecko odżywia się prawidłowo?"

Żywnienie w okresie dzieciństwa wpływa na stan zdrowia osoby dojrzałej, a więc jeśli rodzice, nauczyciele w szkołach, czy przedszkolach popełniają błędy żywieniowe, mogą przyczynić się do rozwoju u dzieci otyłości, cukrzycy typu II, chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, czy też chorób uzębienia. Przeprowadzone badanie wykazało, że rodzice wkomponowują w jadłospis swoich dzieci warzywa, owoce, dbają o systematyczność posiłków, czy też zachęcają dzieci do aktywności fizycznej. Potrafią również określić zaburzenia i choroby, których powstanie może być efektem dodatniego bilansu kalorycznego. Coraz ważniejsze staje się spożywanie wspólnych posiłków, które mogą pomóc w nauce prawidłowych nawyków żywieniowych (o ile rodzic odżywia się racjonalnie). Nadmierne spożycie słodczy i produktów słonych jest wciąż powszechnym problemem, wśród którego należy podjąć działania korygujące. Rodzicom potrzebna jest dodatkowa edukacja żywieniowa, część z nich stosuje jedzenie w formie

nagród dla dzieci, co może doprowadzić w przyszłości do zaburzeń odżywiania. Nieświadomie też pozwalają swoim dzieciom spożywać posiłki z jednoczesnym oglądaniem telewizji, bądź graniem w gry komputerowe. Edukacja żywieniowa Rodziców powinna być prowadzona w szkołach, miejscowych ośrodkach kultury, zespołach opieki leczniczej oraz drogą internetową przez wykształcony i mający do tego pełne uprawnienia personel dietetyczny i żywieniowy.

4. Literatura

- Andersen R (2009) Przeciwdziałanie otyłości: regularne ćwiczenia czy aktywny styl życia. *Medycyna po Dyplomie* 9:195-202.
- Charzewska J, Chabros E (2008) Rola aktywności fizycznej i jej wpływ na prawidłowy rozwój fizyczny i stan zdrowia. Ile powinna wynosić optymalna aktywność ruchowa ucznia dziennie i dlaczego? W: *Zasady prawidłowego żywienia dzieci i młodzieży oraz wskazówki dotyczące stylu życia*, red. Jarosz M., IŻiŻ Warszawa, 189-202.
- Ciborowska H, Rudnicka A (2015) *Dietetyka żywienie zdrowego i chorego człowieka*, PZWL, Warszawa.
- Grzymisławski M, Gawęcki J (2012) *Żywnienie człowieka zdrowego i chorego 2*, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa.
- Hyżyk A, Reguła J, Jeszka J (2000) Ocena całodobowego bilansu energetycznego i zwyczajów żywieniowych dzieci otyłych. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2:109118.
- Juonala M, Raitakari M, Viikari J et. al. (2005) Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. *Atherosclerosis* 185:388-393.
- Kostecka M (2014) Prawidłowe żywienie dzieci w wieku wczesnoszkolnym jako niezbędny element profilaktyki chorób cywilizacyjnych. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 20(2):208-213.
- Lange A, Staristecka A, Graliński SG (2001) Otyłość dziecięca, *Klinika Pediatria* 2: 295–297.
- Lenart-Domka E, Kwolek A (2007) Rehabilitacja dzieci otyłych – czy jest rzeczywiście potrzebna?. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 1: 99105.
- Lobstein T, Rigby N, Leach R (2005) 3 International Obesity Task Force, European Union Platform Briefing Paper, Bruksela.
- Małecka-Tendera E, Klimek K, Matusik P (2005) Obesity and overweight prevalence in Polish 7- to 9-year-old children. *Obesity Research* 13:964-968.
- Oblacińska A (2013) Podstawy teoretyczne nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży, W: *Wspieranie dziecka z nadwagą i otyłością w społeczności szkolnej*, red. Oblacińska A Ośrodek Rozwoju Edukacji, 7-12, Warszawa.
- Rasińska R, Głowacka-Rębała A (2013) Wpływ zachowań rodziny na zachowania żywieniowe dzieci. *Pielęgniarstwo Polskie* 1(47):12-17.
- Sadowska J, Krzymuska A (2010) Ocena uzupełniania przedszkolnej racji pokarmowej przez rodziców u dzieci w wieku przedszkolnym. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 43(2)203-211.
- Sikorska-Wiśniewska G (2007) Nadwaga i otyłość u dzieci i młodzieży, *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość* 6:71-80.
- Spear B, Barlow S, Ervin C et. al. (2007) Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 120(4) 254–288.
- Szanecka E, Małecka-Tendera E (2006). Zmiana nawyków żywieniowych a problem otyłości u dzieci. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2(3)102107.
- Turska-Szybka A, Grudziąż-Sękowska J, Olczak-Kowalczyk D (2011) Czynniki ryzyka próchnicy wczesnego dzieciństwa i indywidualna ocena poziomu ryzyka na podstawie CAMBRA. *Borgis-Nowa Stomatologia* 3:119-127.
- Wolnicka K (2008) Regularne spożywanie posiłków, pojadanie między posiłkami. W: *Zasady prawidłowego żywienia dzieci i młodzieży oraz wskazówki dotyczące stylu życia*, red. Jarosz M., IŻiŻ Warszawa, 45-52.

3. Zalecenia żywieniowe dla pacjenta z chorobą wątroby

Nutritional recommendations for a patient with liver disease

Drozdowska Mariola, Ciešlar Miriam, Koronowicz Aneta, Skoczylas Joanna, Sularz Olga, Piątkowska Ewa

Katedra Żywienia Człowieka, Wydział Technologii Żywności, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Balicka 122, 30-149 Kraków

Opiekun naukowy: prof. dr hab. inż. Teresa Leszczyńska

Mariola Drozdowska: mar.drozdowska@gmail.com

Słowa kluczowe: NAFLD, prawidłowe żywienie

Streszczenie

Na podstawie dokumentacji medycznej oraz wywiadu żywieniowego przeprowadzono analizę przypadku 26-letniego pacjenta z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD). Opisano wpływ składników żywności na rozwój i remisję choroby. Dodatkowo podjęto próbę usystematyzowania zaleceń żywieniowych dla pacjentów z NAFLD. Wskazano korzystny wpływ diety o niskim indeksie glikemicznym, z jak najmniejszą zawartością kwasów tłuszczowych trans oraz, w przypadku osób z nadmierną masą ciała, o ujemnym bilansie energetycznym. Wśród zalecanych produktów znalazły się te będące źródłem jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, obfitujące w błonnik oraz witaminy i składniki mineralne.

1. Wstęp

NAFLD, czyli niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *alcoholic fatty liver disease*) charakteryzuje się kumulowaniem tłuszczu w komórkach wątroby. Schorzenie to często obserwuje się u pacjentów spożywających < 20 g alkoholu etylowego/dobę. Etiologia tłuszcznienia podaje, że jest to nadmierna (>5% suchej masy wątroby) koncentracja złogów triglicerydów w tym narządzie. W tłuszczeniu prostym hepatocyty nie dają objawów zniszczenia, a tłuszczeniu złożonemu towarzyszy stan zapalny oraz zwłóknienie wątroby. Na rozwój tego schorzenia ma wpływ wiele czynników, jednakże najistotniejszą zmianą metaboliczną, obserwowaną w organizmie, jest niepoprawne funkcjonowanie procesu β -oksydacji oraz łańcucha oddechowego (Stachowska i in. 2018). Szacuje się, że na NAFLD cierpi 6 mln Polaków tj. 15% populacji. W badaniach z 2015 r. tłuszczenie wątroby opisano u ok. 60% Amerykanów borykających się z otyłością. NAFLD jest często nazywana wątrobowym objawem otyłości. Nadmierna tkanka tłuszczowa może indukować stan zapalny oraz zwłóknienie wątroby, co zwiększa ryzyko jej uszkodzenia (Jeznach-Steinhagen i in. 2017).

Niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby, wraz z upływem czasu, może przyczynić się do powstania niealkoholowego tłuszczeniowego zapalenia wątroby NASH (ang. *non-alcoholic steathepatitis*), marskości, zwłóknienia jej miększu, jak również do raka wątrobowo komórkowego (Respondek 2012). Ryzyko tłuszcznienia wątroby zwiększa się u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, nietolerancją glukozy, czy z zespołem policystycznych jajników. U dużej liczby osób zmiany chorobowe wątroby nie dają objawów albo towarzyszą im objawy niespecyficzne, które są związane ze schorzeniami współtowarzyszącymi. Niektórzy pacjenci mogą skarżyć się na: senność, ogólne osłabienie, zmęczenie, odwrócenie rytmu snu, złe samopoczucie, depresję, zaburzenia koncentracji. Wielu z nich może odczuwać dyskomfort w prawym podżebrzu (gnięcie) oraz dyspepsję. Zdiagnozowaną niealkoholową chorobę tłuszczeniową wątroby leczy się w sposób kompleksowy, uwzględniając zmianę stylu życia, która obejmuje modyfikację sposobu żywienia, w tym obniżenie wartości energetycznej diety oraz zmianę jakościową spożywanej żywności, a także wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej. W przypadku nadwagi zaleca się redukcję masy ciała oraz zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej. Niezbędne jest również monitorowanie i leczenie chorób współtowarzyszących (Jeznach-Steinhagen i in. 2017).

Prawidłowe wzorce żywieniowe i odpowiednia dieta to istotne czynniki mające wpływ zarówno na rozwój, jak i leczenie stłuszczenia wątroby. Dieta osób z chorobami wątroby powinna być uwarunkowana poziomem wydolności tego narządu, charakterem zaburzeń metabolicznych, stanem odżywienia oraz występowaniem innych chorób (Grzymisławski i Gawęcki 2012). Elementarnym czynnikiem żywieniowym, prowadzącym do otluszczenia wątroby jest podaż żywności obfitującej w tłuszcze nasycone oraz zbyt duża wartość energetyczna diety. Żywienie lecznicze musi być zgodne z potrzebami fizjologicznymi osoby leczonej, biorąc pod uwagę płeć, wiek, aktywność fizyczną oraz stan zdrowia i odżywienia. Powinno się ograniczyć spożycie produktów obfitujących w cholesterol, tłuszcze nasycone, a także słodkie napoje i słodzone (Stachowska i in. 2018). Dieta bogatobiałkowa, łatwostrawna i z wysoką zawartością witamin znajduje zastosowanie w przewlekłych chorobach wątroby (marskość wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, czy stłuszczenie wątroby), natomiast żywienie z fizjologicznym zapotrzebowaniem na białko i mniejszą podażą tłuszczu w schorzeniach dróg żółciowych i trzustki (Wieczorek-Chełmińska 2015).

Podaż energii należy dostosować do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, by nie dopuścić do jego niedożywienia. Zapotrzebowanie na energię u pacjentów z chorobami wątroby jest zależne od stanu zdrowia, stopnia aktywności fizycznej, istniejących powikłań i składu ciała (ilość tkanki mięśniowej i tłuszczowej). Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby w czasie remisji dobrze tolerują węglowodany. Ich udział w energii powinien wynosić około 45-60%. Zawartość cukrów prostych nie powinna przekraczać 10% energii, co odpowiada spożyciu ok. 50 g dziennie (Włodarek i in. 2015). W ciągu ostatnich dziesięcioleci spożycie fruktozy znacznie wzrosło, ze względu na powszechnie zastosowanie syropu kukurydzianego, jako dodatku do słodzonych napoi. Metabolizm fruktozy zwiększa lipogenezę, produkcję wolnych rodników tlenowych, przepuszczalność jelit, nadmierny rozwój bakterii i poziom lipopolisacharydów w surowicy. Na podstawie badań z udziałem zwierząt doświadczalnych sugeruje się, że niektóre z tych mechanizmów odgrywają rolę w patogenezie NAFLD (Freidoony i in. 2014). Włókno pokarmowe to przede wszystkim węglowodany pochodzenia roślinnego, w większości odporne na trawienie w przewodzie pokarmowym człowieka. Spożyciu błonnika przypisuje się korzystne efekty metaboliczne takie jak: zwiększone uczucie sytości, zmniejszona szybkość wchłaniania węglowodanów i białek, ogólnoustrojowe działanie przeciwzapalne, lepsza kontrola glikemii oraz modulacja mikroflory jelitowej. W literaturze wskazuje się korzystny wpływ błonnika na przebieg stłuszczenia wątroby, co jest związane z poprawą wrażliwości na insulinę, czy redukcją zaburzeń lipidowych (Respondek 2012). Jedynie u chorych źle reagujących na błonnik (wzdęcia, biegunki), obniża się jego podaż do ilości dobrze tolerowanej (Ciborowska i in. 2015).

Prebiotyki, jako składniki pożywienia nie ulegające trawieniu, mogą obniżać ryzyko zwiększenia tkanki tłuszczowej i postęp stłuszczenia wątroby. Pozytywny wpływ ich działania jest konsekwencją m.in. pobudzania wzrostu lub aktywności mikroflory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. Standardowym przykładem prebiotyku jest oligofruktoza, która występuje m.in. w bananach, czosnku, porze, karczochach. Podaż prebiotyków u osób otyłych może prowadzić do redukcji masy ciała, ograniczenia spożycia kalorii, a także poprawy tolerancji glukozy. Zauważono także, że oligofruktoza wpływa korzystnie na redukcję stężenia triglicerydów w surowicy krwi (Respondek 2012). Pacjenci z NAFLD, w porównaniu do osób zdrowych, dużo częściej cierpią na bakteryjny przerost w jelicie cienkim oraz nieprawidłowości bariery jelitowej. Zaobserwowano znaczne różnice w mikrobiomie osób otyłych i tych z odpowiednią masą ciała. Badania wskazują, że w patomechanizmie NAFLD, bakterie jelitowe mają czynny udział. Wątroba jest bezpośrednio narażona na substancje toksyczne pochodzące z absorpcji jelitowej, za sprawą występującej w organizmie osi jelita – wątroba (Stachowska i in. 2018). Ze względu na oddziaływanie mikroflory jelitowej na intensyfikację zaburzeń metabolicznych, suplementacja probiotykami może być korzystna. Najbardziej zalecane wydaje się przyjmowanie bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* (Jeznach-Steinhagen A i in. 2017).

W diecie osób chorych na przewlekłe choroby wątroby zalecane jest spożywanie tłuszczu łatwostrawnych, których źródłem powinny być masło, śmietanka, oliwa i oleje roślinne. Zalecenia podają, że podaż tłuszczów powinna wynosić 0,8 – 0,9 g/kg n.m.c./dobę, a ich procentowy udział

w energii winien wynosić 20-25% (Ciborowska i in. 2015). Kwasy tłuszczowe omega-3, szczególnie kwas dokozaheksaenowy i kwas eikozapentaenowy, zmniejszają stłuszczenie wątroby. Metaanaliza dziewięciu badań interwencyjnych wykazała, że pacjenci, którzy byli suplementowani kwasami omega-3 w ilości ok. 4g/dobę wykazywali znaczną redukcję stłuszczenia wątroby (ocenę przeprowadzono za pomocą MRS lub USG wątroby). Jednakże nie miało to znaczącego wpływu na testy czynnościowe wątroby (Freidoony i in. 2014).

Podaż białka u pacjentów z niepowikłanymi chorobami wątroby, zależnie od rekomendacji, powinna wynosić 1,0-1,5 g/kg m.c./dobę. Jego procentowy udział w energii powinien wynosić 15-17% (Ciborowska i in. 2015). Niewielki wzrost podaży białka (15,4% całkowitego pobrania energetycznego) w połączeniu z dietą o niskim IG, może powodować redukcję masy ciała. Wysokobiałkowe diety mogą być alternatywą dla utrzymania prawidłowej masy ciała, która stanowi ważny czynnik w zapobieganiu rozwojowi NAFLD, ale należy zachować ostrożność co do źródła białka, wybierając ryby, drób, orzechy oraz białko pochodzące z roślin strączkowych (Freidoony i in. 2014).

W leczeniu niealkoholowego stłuszczenia wątroby dużą rolę odgrywa witamina E, przyjmowana w ilości 800 ug na dobę. Dodatkowo suplementacja związkami aktywnymi biologicznie takimi jak kwas foliowy, resweratrol, kwercetyna, może wspomóc leczenie NAFLD (Respondek 2012).

Nie zaleca się zmniejszania podaży płynów w przewlekłych chorobach wątroby (Ciborowska i in. 2015). Z kolei, w przypadku napojów alkoholowych, zaleca się zmniejszenie spożycia, niemniej nie ma konieczności bezwzględnej abstynencji, a zalecenia w tej kwestii należy precyzować indywidualnie. Jednoznacznie przeciwwskazane jest spożywanie alkoholu w znaczącej dawce. Istotna jest również świadomość, że u osób z NAFLD zmianie diety musi towarzyszyć zwiększona aktywność fizyczna (Respondek 2012).

W tabeli 1 oraz 2 zebrano rekomendacje żywieniowe dla osób borykających się z stłuszczeniową chorobą wątroby oraz produkty zalecane i przeciwwskazane w tym schorzeniu (Tab. 1 i 2).

Tab. 1. Rekomendacje żywieniowe dla osób z NAFLD (wg Freidoony i in. 2014).

Ograniczenie kalorii o 500-1000 kcal/dobę, dieta niskotłuszczowa <30%, albo nisko węglowodanowa <40%.
Jeśli zdecydowano się na dietę niskowęglowodanową, to należy wprowadzić większą ilość PUFA, MUFA oraz białka pochodzącego z ryb, drobiu, orzechów oraz roślin strączkowych.
Jeżeli zdecydowano się na dietę niskotłuszczową, należy wprowadzić większą ilość żywności o niskim indeksie glikemicznym oraz białka pochodzącego z ryb, drobiu, orzechów oraz roślin strączkowych.
Należy zredukować podaż kwasów tłuszczowych trans (<1%), tłuszczów nasyconych (<7%), oraz cholesterolu (<200 mg/dobę).
Wzrost spożycia zbóż, zawierających błonnik nierozpuszczalny, produkty pełnoziarniste (25 g błonnika/dobę).

Tab. 2. Produkty zalecane i przeciwwskazane (wg Freidoony i in. 2014).

Produkty zalecane	Produkty przeciwwskazane
Warzywa 3-5 porcji/dobę	Fast food (możliwie jak najmniej)
Rośliny strączkowe 4 porcje/tydzień	Puste kalorie (ciasta, ciasteczka, lody)
Owoce 2-4 porcji/dobę	Nieprzetworzone czerwone mięso (>300 g/tydzień)
Produkty pełnoziarniste – codziennie	Przetworzone mięso (>2/tydzień)
Orzechy 4 porcje/tydzień	Chipsy ziemniaczane (możliwie najmniej)
Oliwa z oliwek	Ziemniaki
Tłuste ryby (tuńczyk, łosoś, sardynki) 100 g porcja przynajmniej 2 razy na tydzień	Słodzone cukrem napoje (możliwie najmniej)
Niskotłuszczowy nabiał	Sól

2. Cel pracy

Celem pracy było skomponowanie indywidualnego jadłospisu dla pacjenta z niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby z uwzględnieniem jego preferencji żywieniowych.

3. Opis przypadku

Pacjent to mężczyzna w wieku 26 lat, ważący 103 kg przy wzroście 186 cm. U pacjenta zdiagnozowano niealkoholową tłuszczeniową chorobę wątroby, polipy na woreczku żółciowym, powiększoną śledzionę oraz trzustkę. Schorzenie zostało zdiagnozowane na podstawie przeprowadzonego wywiadu zdrowotnego, wyników badań biochemicznych i USG brzucha. W wywiadzie pacjent podaje, że w rodzinie (u ojca) występowała choroba wątroby, jednakże w mniej zaawansowanym stopniu

4. Wyniki i dyskusja

Założenia diety:

Średnia ilość kalorii: 3100 kcal.

Średnia zawartość białka: 16%; 124 g.

Średnia zawartość tłuszczu: 28%; 96 g.

Średnia zawartość węglowodanów przyswajalnych: 56%; 450 g.

Przykładowy 3- dniowy jadłospis przygotowano przy pomocy programu komputerowego „Kcalmar” (Rys. 1, 2, 3).

Podczas układania jadłospisu wzięto pod uwagę preferencje żywieniowe pacjenta, rodzaj pracy zawodowej oraz produkty sprzyjające regeneracji wątroby. Proporcje makroskładników dobrano wg zaleceń Piramidy Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej oraz Norm Żywienia dla populacji Polski (2017). Podstawowym zaleceniem żywieniowym jest ograniczenie ilości przyjmowanych kalorii, aby zredukować masę ciała. Wskazuje się, że dla zmniejszenia tłuszczeni wątroby, wymagana jest redukcja masy ciała o 5-10%. Ubytek masy ciała na tydzień powinien wynosić średnio 0,5 – 1 kg. Zbyt gwałtowne chudnięcie, nasila tłuszczeni wątroby (Respondex 2012). U pacjentów z chorobami wątroby oraz posiadającymi nadmierne kilogramy, zaleca się by obniżyć kaloryczność posiłków o 500-1000 kcal na dobę, w celu kontrolowanego obniżenia masy ciała. W opisywanym przypadku, postanowiono na obniżenie dostarczanej energii o 500 kcal dziennego zapotrzebowania, co pozwoliłoby kontrolować utratę masy ciała i zminimalizować ryzyko wtórnego uszkodzenia wątroby. W założeniach opracowanej diety wartość energetyczną ustalono na podstawie dobowego zapotrzebowania jednostki na energię, którą obliczono po wykonaniu pomiarów antropometrycznych i wg wzoru Mifflina (uwzględniającego wzrost, wiek, płeć oraz masę ciała). Otrzymane wyniki: PPM = 2068 kcal; współczynnik aktywności fizycznej (PAL) = 1,75; CPM = 3619 kcal - od tej wartości odjęto 500 kcal i ostateczna wartość energetyczna, na podstawie, której sporządzono jadłospis, wynosiła w przybliżeniu 3100 kcal.

Procentowy udział energii z białka wynosił 16% i był równy pobraniu 124 g białka/dzień, przy całodzienniej wartości energetycznej ustalonej na 3100 kcal. Procentowy udział energii z tłuszczów wynosił 28%, co równe było dziennemu pobraniu 96 g tłuszczu. Kwasy tłuszczowe trans oraz nasycone zostały powiązane z insulinoopornością, podwyższonymi lipoproteinami o małej gęstości (LDL), zmniejszonymi lipoproteinami o dużej gęstości (HDL) oraz wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym, co sugeruje, że mogą uczestniczyć w patogenezie NAFLD (Freidony i in. 2014). Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych powinno być ograniczone do minimum. W opracowanym jadłospisie, pobranie jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przewyższa ilość tych nasyconych, co jest pożądane zarówno w diecie osób zdrowych, jak też u chorych na tłuszczeni wątroby. Normy żywienia dla populacji Polski podają, że zawartość kwasów tłuszczowych EPA i DHA łącznie powinny stanowić 250 mg/dobę. Średnia zawartość tych kwasów w opracowanym jadłospisie wynosi 1233 mg. Tak wysoka zawartość kwasów omega – 3, jest wynikiem uwzględnienia w diecie tłuszczów pochodzenia roślinnego i suplementacji tranem,

a ograniczenia spożycia tłuszczu nasyconych, co jest zgodne z rekomendacją w żywieniu osób z NAFLD. Właściwa podaż kwasów tłuszczowych omega – 3 jest ważnym elementem w prewencji chorób dietozależnych oraz efektywnie wspomaga ich leczenie. Średni stosunek kwasów tłuszczowych n-6 do n-3 z 3 dni diety wynosił 4,7 : 1 i był zbliżony do zaleceń literaturowych, które podają, że powinien on wynosić 5:1 (Dutkowska i Rachon 2015).

Według Norm Żywienia dla populacji Polski (2017) u dorosłych niezależnie od wieku, zapotrzebowanie na węglowodany wynosi nie mniej niż 130 g/dobę. W założeniach jadłospisu przyjęto, że procentowy udział energii z węglowodanów wynosił 56%, co odpowiadało spożyciu na poziomie 450 g. Zawartość błonnika pokarmowego w zaprojektowanym jadłospisie wynosiła od 36,1 g do 51,3 g. Eksperti EFSA zaznaczają, że w poszczególnych przypadkach podaż włókna pokarmowego większa od 25 g/dobę u osób dorosłych może być pomocna w utrzymaniu odpowiedniej masy ciała oraz zmniejszać ryzyko chorób żywieniowo zależnych. Warto zaznaczyć, że w jadłospisie część produktów z wysoką zawartością błonnika m.in. brązowy ryż, soczewica, niektóre warzywa, były poddane obróbce termicznej, takiej jak gotowanie, a to wpływa na lepszą tolerancję włókna pokarmowego.

Podaż witamin i składników mineralnych w opisywanym przypadku została zwiększona. U osób cierpiących na przewlekłe choroby wątroby istnieje ryzyko wystąpienia niedoborów składników mineralnych i witamin. Należy pamiętać, że w chorobach wątroby te składniki mineralne mogą być gorzej wchłaniane. Przyczyną niedostatku tych ważnych dla organizmu składników może być zbyt niska ich podaż w pożywieniu oraz uszkodzenie wątroby, wynikające z zaburzenia trawienia i wchłaniania tłuszczów. Dodatkowo stosowanie obróbki termicznej może przyczynić się do ich utraty, dlatego uzasadnionym jest zwiększenie pobrania tych składników wraz z dietą (Włodarek i in. 2015).

5. Podsumowanie

Żywienie w schorzeniach wątroby w dużej mierze zależy od wydolności tego narządu. Istnieje powiązanie choroby z innymi chorobami dietozależnymi, w szczególności z otyłością i charakterystycznym, androidalnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w organizmie. W procesie regeneracji wątroby u osób borykających się z dodatkowymi kilogramami, ważny jest odpowiedni, powolny spadek masy ciała. Regeneracji tłuszczonej wątroby może sprzyjać deficyt kaloryczny, odpowiednia podaż kwasów tłuszczowych z rodziny omega -3, szczególnie DHA, a także ograniczenie cholesterolu, tłuszczów trans oraz nasyconych kwasów tłuszczowych. Układając jadłospis dla pacjenta ze tłuszczeniową chorobą wątroby, należy pamiętać o odpowiednim poziomie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, których źródłem powinny być wysokiej jakości tłuszcze (oliwa z oliwek, awokado, olej rzepakowy). Stosując obróbkę kulinarną należy sugerować gotowanie na parze, gotowanie w wodzie i pieczenie w papierze do pieczenia, natomiast unikać smażenia produktów w głębokim tłuszczu, co minimalizuje straty zawartości składników odżywczych i wpływa na lekkostrawność posiłku. Leczeniu NAFLD sprzyja dieta bogato błonnikowa, szczególnie w frakcje błonnika rozpuszczalnego, a utrudnia wysoka zawartość łatwo przyswajalnych cukrów.

ŚNIADANIE 07:00	K:958.7 / B:23.8 / T:27.8 / WP:146.8 / F:14.8 / WW:14.7
OWSIANKA Z BORÓWKAMI Płatki kukurydziane - 50 g (16.67 x Łyżka) Tran norweski - 5 g (1 x Łyżeczka) Woda mineralna niegazowana - 1000 g (4 x Szklanka) Świeży sok ananasowy - 240 g (0.96 x Szklanka) Figi, suszone - 30 g (2.14 x Sztuka) Herbata ziołowa (napar) - 250 g (1 x Szklanka) Mleko spożywcze, 2% tłuszczu - 250 g (1 x Szklanka) Orzechy włoskie - 20 g (1.33 x Łyżka) Borówki amerykańskie - 100 g (2 x Garść) Płatki owsiane - 50 g (5 x Łyżka)	Czas przygotowania: 15 minut 1. Namoczone płatki owsiane z orzechami i figami (będą lżejsze strawne) z miseczki przełóż do garnka, i podgrzej, dolej mleko. Zagotuj. (gdy będzie się przypalać zawsze możesz dodać wody) 2. Owsiankę wylej do miseczki, posyp borówkami. Smacznego :)
OBIAD 12:30	K:1049.7 / B:50.9 / T:37.3 / WP:122.5 / F:12.2 / WW:12.2
DORSZ W SERKU ŚMIETANKOWO-ZIOŁOWYM Z ZIEMNIAKAMI I SUROWKĄ Z MARCHEWKI Jabłko - 80 g (0.53 x Sztuka) Marchew - 60 g (1.33 x Sztuka) Pietruszka, liście - 15 g (2.5 x Łyżeczka) Koper ogrodowy - 10 g (1.25 x Łyżka) Ciastko owsiane - 84 g (7 x Sztuka) Olej rzepakowy - 15 g (1.5 x Łyżka) Masło ekstra - 5 g (1 x Łyżeczka) Ziemniaki, gotowane w wodzie - 350 g (3.68 x Gałka) Sok cytrynowy - 3 g (0.5 x Łyżka) Skórka z cytryny (starta) - 2 g (0.67 x Łyżeczka) Serek naturalny do smarowania (lekki) - 50 g (2 x Łyżka) Sól himalajska - 1 g (1 x Szczypka) Dorsz, świeży, filety bez skóry - 200 g (2 x Porcja)	Czas przygotowania: 30 minut 1. Koperek i pietruszkę pokrój drobno, następnie przełóż do miseczki i dodaj serek oraz sól, skórkę z cytryny, sok z cytryny, sól. Wymieszaj. Gotową mieszkanką natrzyj rybę, a następnie owiń ją papierem do pieczenia. Piecz ok. 30-45 minut w temp. 180 stopni C. 2. Nastaw wodę na ziemniaki. Następnie umyj i obierz ziemniaki i gotuj do miękkości ok. 20 minut. Odcedzić i wymieszać z masłem. 3. Marchew i jabłko umyć, obrać i zetrzyj na: grubych oczkach jabłko, a na mniejszych marchewkę. Dodaj łyżeczkę oleju rzepakowego. Upieczoną rybę jeść z ziemniakami i surowką. (Rybę i ziemniaki można odgrzać w pracy w mikrofalówce).
PODWIECZOREK 16:00	K:323.9 / B:12.8 / T:11.7 / WP:42.0 / F:3.3 / WW:4.2
JOGURT Z BANANEM Otręby owsiane - 5 g (0.71 x Łyżka) Dynia, pestki, łuskane - 10 g (1 x Łyżka) Jogurt naturalny - 230 g (11.5 x Łyżka) Banan - 120 g (1 x Sztuka)	Czas przygotowania: 5 minut 1. Pokrój banana i wymieszaj z jogurtem. Dodaj pestki dyni i otręby owsiane.
KOLACJA 19:00	K:766.4 / B:32.8 / T:23.6 / WP:96.8 / F:17.4 / WW:9.8
MOZZARELLA Z POMIDORAMI, BAZYLIĄ I OLIWĄ Z OLIVEK Bułka pełnoziarnista - 200 g (2.5 x Sztuka) Mleko spożywcze, 2% tłuszczu - 50 g (0.2 x Szklanka) Kawa zbożowa (napar) - 200 g (0.8 x Szklanka) Oliwa z oliwek - 5 g (0.5 x Łyżka) Pomidor - 120 g (1 x Sztuka) Bazylia (świeża) - 10 g (10 x Listek) Ser, mozzarella - 50 g (3.33 x Porcja)	Czas przygotowania: 10 minut 1. Pomidory pokrój w plastry. Mozzarellę pokrój w plastry i układaj na talerzu na przemian z pomidorami. Posyp wierzch listkami bazylii i skrop oliwą z oliwek. Jedz z bułką. 2. Kawa zbożowa: Zagotuj wodę i zalej torebkę kawy zbożowej (jeżeli używasz kawy zboż. instant nigdy nie zalewaj wrzątkiem bo się zwarzy mleko) Dodaj mleko. Smacznego! :)
SUMA K: 3098.7 B: 120.4 T: 100.5 WP: 408.1 F: 47.7 WW: 41.0	

Rys. 1. Przykładowy jadłospis dla pacjenta z chorobą wątroby (dzień 1).

ŚNIADANIE 07:00

KANAPKI Z SERKIEM TWAROGOWYM ZIARNISTYM

Tran norweski - 7 g (1.4 x Łyżeczka)
Woda mineralna niegazowana - 1000 g (4 x Szklanka)
Bułki grahamki - 65 g (1 x Sztuka)
Sok jabłkowy - 240 g (0.96 x Szklanka)
Pomidor - 120 g (1 x Sztuka)
Herbata ziolowa (napar) - 250 g (1 x Szklanka)
Oregano (suszone) - 2 g (0.67 x Łyżeczka)
Bułki pszenne zwykłe - 160 g (2 x Sztuka)
Sól himalajska - 1 g (1 x Szczypka)
Szcypiorek - 10 g (2 x Łyżeczka)
Serek twarogowy, ziarnisty - 80 g (0.8 x Porcja)
Masło ekstra - 5 g (1 x Łyżeczka)

Czas przygotowania: 10 minut

1. Posmaruj bułki masłem.
2. Wymieszaj serek z pokrojonym szcypiorkiem i przyprawami do smaku. Pokrój pomidor
3. Nałóż sereki pomidorna pieczywo. Zaparz herbatę. Zażyj tran. Sok jabłkowy wlej do wody i taki napój zabierz do pracy.

OBIAD 12:30

MAKARON Z INDYKIEM I BROKUŁEM

Woda mineralna niegazowana - 250 g (1 x Szklanka)
Sól himalajska - 1 g (1 x Szczypka)
Mielona słodka papryka - 5 g (1 x Łyżeczka)
Makaron ryżowy - 140 g (3.5 x Porcja)
Marchew - 80 g (1.78 x Sztuka)
Kurkuma - 5 g (1 x Łyżeczka)
Mięso z piersi indyka, bez skóry - 100 g (1 x Porcja)
Cynamon - 1 g (0.2 x Łyżeczka)
Kmin rzymski (kumin) - 2 g (0.5 x Łyżeczka)
Miód pszczeleli - 3 g (0.12 x Łyżka)
Sok cytrynowy - 5 g (0.83 x Łyżka)
Oliwa z oliwek - 25 g (2.5 x Łyżka)
Bazylija (suszona) - 8 g (2 x Łyżeczka)
Cebula - 20 g (0.2 x Sztuka)
Brokuły - 500 g (1 x Sztuka)

Czas przygotowania: 30 minut

1. Wrzuć na wrzątek makaron. W połowie czasu gotowania dodaj brokuł i marchew pokrojoną w półksiężce.
2. Mięso pokrój w kostkę, cebulę pokrój w kosteczkę.
3. Przyprawy (kumin, kurkuma, cynamon, bazylija, słodka papryka) podsmaż delikatnie na oliwie z oliwek, następnie dodaj cebulę do przypraw. Podlej odrobina wody i dodaj mięso, sok z cytryny i miód, wszystko razem duś do miękkości. Dodaj odrobinę soli.
4. Dodaj odcedzony makaron i brokuł.
5. Wymieszaj. Smacznego :)

PODWIECZOREK 16:00

LEGUMINAZ KASZY JAGLANEJ Z MUSEM Z TRUSKAWEK

Kasza jaglana - 55 g (4.23 x Łyżka)
Cukier wanilinowy - 5 g (1.25 x Łyżeczka)
Żurawina suszona - 10 g (0.83 x Łyżka)
Truskawki, mrożone - 100 g (1 x Porcja)
Mleko spożywcze, 1,5% tłuszczu - 200 g (0.8 x Szklanka)

Czas przygotowania: 20 minut

1. Ugotuj kaszę na mleku, jeśli mleka będzie zbyt mało dolej wody do gotującej się kaszy.
2. Rozmrożone truskawki (np. w mikrofalówce) zmiiksuj na mus, dodaj żurawinę, wylej na kaszę.
3. Całość posyp migdałami.

KOLACJA 19:00

ZAPIEKANKA ZIEMNIACZANA Z POMIDORAMI, CUKINIĄ I MOZARELLĄ

Herbata ziolowa (napar) - 250 g (1 x Szklanka)
Oliwa z oliwek - 25 g (2.5 x Łyżka)
Kefir (1.5% tł.) - 300 g (15 x Łyżka)
Ser, mozzarella - 55 g (3.67 x Porcja)
Pomidor - 150 g (1.25 x Sztuka)
Cukinia - 150 g (0.5 x Sztuka)
Ziemniaki, gotowane w wodzie - 300 g (3.16 x Gałka)
Sól himalajska - 1 g (1 x Szczypka)
Oregano (suszone) - 1 g (0.33 x Łyżeczka)
Bazylija (suszona) - 2 g (0.5 x Łyżeczka)
Tymianek - 2 g (0.5 x Łyżeczka)

Czas przygotowania: 35 minut

1. Ziemniaki ugotuj. Cukinię pokrój w plastry. Następnie blaszkę do zapiekania wyłóż papierem do pieczenia. Pomidorsparz i obierz ze skórki, pokrój w małe kosteczki, dodaj do niego oliwę, bazylię, tymianek i sól. .
2. Ugotowane ziemniaki pokrój w plastry, następnie na blaszce do pieczenia układaj na przemian plastry ziemniaka z plasterkami cukinii, wierzch polej pomidorkami z przyprawami.
3. Piecz z około 20 minut w 180 stopniach, w opcji z termoobiegiem.
4. Pod sam koniec nałóż mozarellę, by lekko się roztopiła. Jedz z kefirem.

Rys. 2. Przykładowy jadłospis dla pacjenta z chorobą wątroby (dzień 2).

ŚNIADANIE 07:00

K:925.4 / B:30.5 / T:32.7 / WP:116.9 / F:20.4 / WW:11.6

KANAPKI Z SZYNKĄ, AWOKADO I POMIDOREM

Woda - 1000 g (4 x Szklanka)
Chleb mieszany, słonecznikowy - 260 g (8.67 x Kromka)
Masło ekstra - 5 g (1 x Łyżeczka)
Tran norweski - 5 g (1 x Łyżeczka)
Awokado - 70 g (0.5 x Sztuka)
Szynka z indyka - 60 g (4 x Plasterki)
Pomidor - 120 g (1 x Sztuka)

Czas przygotowania: 10 minut

1. Pokrój drobno szczypiorek.
2. Twaróg rozgnieć widelcem a następnie wymieszaj z posiekanymi warzywami i oliwą.
3. Nałóż twarożek na chleb, dodaj sałatę i pomidora.

OBIAD 12:30

K:1126.2 / B:45.8 / T:19.2 / WP:174.0 / F:11.1 / WW:17.5

RYŻ Z KURCZAKIEM, I WARZYWAMI

Ryż basmati - 200g (13.33 x Łyżka)
Pietruszka, korzeń - 50g (1 x Sztuka)
Sól himalajska - 1g (1 x Szczypota)
Pietruszka, liście - 15g (2.5 x Łyżeczka)
Oliwa z oliwek - 15g (1.5 x Łyżka)
Mięso z piersi kurczaka, bez skóry - 120 g (1.2 x Porcja)
Cukinia - 100 g (0.33 x Sztuka)
Marchew - 60g (1.33 x Sztuka)
Czosnek - 3g (0.6 x Ząbek)
Kukurydza, konserwowa - 65 g (4.33 x Łyżka)

Czas przygotowania: 30 minut

1. Do namoczonego ryżu dolej 1 szklankę wody i gotuj ok. 20 minut do miękkości- w razie potrzeby dolej wody troszkę, by nie przypalić ryżu.
2. Kurczaka pokroić w kostkę. Marchew i korzeń pietruszki obrać, zetrzeć na tarce na dużych okach i delikatnie podduś na oliwie z oliwek, dodać kurczaka, dodać rozdrobniony czosnek i cukinię pokrojona w półksiężycy, całość chwilę razem zamieszać i wlać 1/3 szklanki wody wszystko razem dusić do miękkości, w razie potrzeby dolać troszkę wody.
3. Ugotowany ryż wymieszać z podduszonymi warzywami z kurczakiem, dodać kukurydzę, sól. Liście pietruszki pokroić, posypać potrawę i wszystko razem wymieszać.
4. Potrawę można odgrzać w mikrofalówce.

Smacznego :)

PODWIECZOREK 16:00

K:320.8 / B:10.9 / T:12.5 / WP:40.8 / F:2.1 / WW:4.1

JOGURT Z NEKTARYNKĄ I ŻURAWINĄ

Czekolada gorzka - 15 g (2.5 x Kostka)
Żurawina suszona - 12g (1 x Łyżka)
Nektarynka - 100g (1 x Sztuka)
Jogurt naturalny - 250 g (12.5 x Łyżka)

Czas przygotowania: 5 minut

1. Pokrój banana i wymieszaj z jogurtem.

KOLACJA 19:00

K:769.1 / B:33.8 / T:22.9 / WP:103.2 / F:6.2 / WW:10.4

KANAPKI Z JAJKIEM I SAŁATĄ I POMIDOREM

Herbata ziołowa (napar) - 250 g (1 x Szklanka)
Bulki pszenne zwykłe - 160 g (2 x Sztuka)
Kiwi - 75 g (1 x Sztuka)
Pomidor - 120 g (1 x Sztuka)
Szynka kanapkowa - 30 g (2 x Plasterki)
Sałata - 20 g (4 x Liść)
Jaja kurze całe - 110 g (1.96 x Sztuka)
Masło ekstra - 10 g (2 x Łyżeczka)

Czas przygotowania: 20 minut

1. Zmiel nasiona chia.
2. Ugotuj ryż.
3. Zmiksuj orzechy z 1/4 szklanki wody.
4. Zalej ryż "mlekiem" orzechowym.
5. Wkrój banana do potrawy i posyp cynamonem oraz chia.

SUMA K: 3141.5 B: 121.0 T: 87.4 WP: 435.0 F: 39.8 WW: 43.5

Rys. 3. Przykładowy jadłospis dla pacjenta z chorobą wątroby (dzień 3).

6. Literatura

- Ciborowska H, Rudnicka A (2015) Dietetyka żywienie zdrowego i chorego człowieka. PZWL, Warszawa.
- Dutkowska A, Rachoń D (2015) Rola kwasów tłuszczowych n-3 oraz n-6 w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby Serca i Naczyń 3:154-159.
- Freidoony L, Kong ID (2014) Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. Integrative Medicine Research 3:192-197.
- Grzymisławski M, Gawęcki J (2012) Żywienie człowieka zdrowego i chorego 2. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa.
- Jarosz M (2017) Normy żywienia dla populacji Polski. Warszawa, Instytut Żywności i Żywienia.
- Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I (2017) Słuszczeniowa niealkoholowa choroba wątroby - diagnostyka i leczenie. Polski Merkuriusz Lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego 43:237-242.

- Respondek W (2012) Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby – patogeneza i zasady postępowania. *Żywnie Człowieka i Metabolizm* 5:309-317.
- Stachowska E, Maciejewska D (2018) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)- epidemic of the XXI century. *Postępy Hig Med Dosw* 72:659-670.
- Wieczorek-Chełmińska Z (2015) *Żywnie w chorobach wątroby, dróg żółciowych i trzustki*. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Włodarek D, Lange E, Kozłowska L, Głębska D (2015) *Dietoterapia*. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

4. Patogeneza, objawy i leczenie Zespołu Kanner'a

Pathogenesis, symptoms and treatment of Kanner's syndrome

Patrycja Gierszon⁽¹⁾, Magdalena Paziewska⁽²⁾, Rafał Ziemiński⁽³⁾, Magdalena Zawisłak⁽⁴⁾,
Kamil Szpiech⁽⁴⁾, Marzena Samardakiewicz⁽¹⁾

⁽¹⁾Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Patrycja Gierszon: patrycja.gierszon@umlub.pl

Słowa kluczowe: autyzm dziecięcy, autyzm, zespół Kanner'a

Streszczenie

Zespół Kanner'a nazywany jest inaczej autyzmem dziecięcym lub autyzmem wczesnodziecięcym. Zespół Kanner'a posiada etiologię wieloczynnikową, wśród której wyróżnia się czynniki rozwojowe, genetyczne, infekcyjne, a nawet czynniki związane z ciążą i porodem. Głównym objawem autyzmu jest brak umiejętności społecznych niezbędnych w zwykłej komunikacji i nawiązywaniu relacji międzyludzkich. Autyzm poddaje się różnym formom terapii takim, jak oddziaływania behawioralne oraz edukacyjne, które mają na celu poprawienie funkcjonowania chorego. Leczenie farmakologiczne jest ukierunkowane na zaburzenia współistniejące – stany lękowe, depresję, epizody agresji/autoagresji, zaburzenia snu. Autyzm nie jest jednak w pełni uleczalny, ponieważ brakuje leczenia przyczynowego, zatem zaburzenie utrzymuje się do końca życia chorego.

1. Wstęp

W 1943 roku Leo Kanner po raz pierwszy opisał grupę dzieci, u których po krótkim okresie prawidłowego rozwoju nastąpiło zerwanie komunikacji z otoczeniem i wycofanie się ich ku światu wewnętrznych przeżyć. Zachowały one jednak potrzebę niezmienności otoczenia oraz ograniczenie i wybiórczość zainteresowań. W związku z tym Kanner wyodrębnił z grupy wcześniej opoznowanych dziecięcych zaburzeń psychicznych takich, jak psychozy dziecięce czy niedorozwój umysłowy, nową jednostkę chorobową, którą określił mianem „autyzmu wczesnodziecięcego” (ang. early infantile autism). (Kanner 1968) Niemiecki uczony Hans Asperger, w 1944 roku opisał łagodniejszą postać zaburzeń ze spektrum autyzmu, znaną później pod nazwą zespołu Aspergera. Przed wprowadzeniem autyzmu jako kategorii diagnostycznej, tj. przed rokiem 1980, u chorujących nań dzieci rozpoznawana zwykle była schizofrenia. (Sadock i in. 2015) W 1987 roku w klasyfikacji DSM-III wprowadzono jako jednostkę autyzm dziecięcy pośród innych całościowych zaburzeń rozwojowych. (Wciórka i in. 2010)

Słowo „autyzm” pochodzi od greckiego słowa autós, które oznacza „sam”. Takie rozumienie jego wprowadził do terminologii medycznej Eugen Bleuler, który określił je jako wycofanie się ze świata zewnętrznego oraz zaabsorbowanie światem wewnętrznym będące skutkiem lub składową rozszczepienia schizofrenicznego. Do dziś mianem autyzmu określa się również jeden z objawów schizofrenii. (Jarema i Rabe-Jabłońska, 2011). Dotąd przyczyny autyzmu nie zostały do końca poznane. W literaturze spotkamy wiele teorii, które opisują mechanizmy powstawania tego zaburzenia przez co uważa się, że zespół Kanner'a posiada etiologię wieloczynnikową, wśród której wyróżnia się czynniki rozwojowe, genetyczne, infekcyjne, a nawet czynniki związane z ciążą i porodem. (Wolańczyk 2011)

2. Opis zagadnienia

Zespół Kanner'a nazywany jest inaczej autyzmem dziecięcym lub autyzmem wczesnodziecięcym. Charakteryzuje go złożone zaburzenie rozwoju i funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego powiązane z zakłóceniami zdolności komunikowania uczuć i budowania relacji interpersonalnych oraz zubożeniem i stereotypowością zachowań, a także trudnościami z integracją wrażeń zmysłowych. (Wciórka i in. 2010)

Według klasyfikacji ICD-10 autyzm dziecięcy należy do całościowych zaburzeń rozwoju. Jest to grupa zaburzeń rozpoczynających się wcześnie w rozwoju dziecka. Przejawiają się one jakościowymi zaburzeniami komunikacji, interakcji społecznych, zachowań, zainteresowań. Rozpoznanie autyzmu stawia się, gdy pierwsze objawy choroby pojawiają się w ciągu pierwszych trzech lat życia dziecka. W przypadku późniejszego początku objawów stosowane jest rozpoznanie autyzmu atypowego. (Wciórka i in. 2010) Natomiast w klasyfikacji DSM-5 przyjęte zostało znacznie w szerszej kategorii diagnostycznej „zaburzeń ze spektrum autyzmu” i obejmuje ono występowanie we wcześniejszej klasyfikacji DSM-IV-TR jednostki nozologiczne takie, jak zaburzenia autystyczne, zespół Aspergera, zespół Retta, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne oraz inne całościowe zaburzenia rozwojowe. (Sadock i in. 2015)

Tab.1. Zaburzenia psychiczne, zachowania oraz neurorozwojowe współistniejące z zaburzeniem ze spektrum autyzmu (ASD)

Zaburzenia współistniejące z zaburzeniem ze spektrum autyzmu (ASD)
zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD)
zespół Tourette'a/zespół tików
dyspraksja/rozwojowe zaburzenie koordynacji
dysleksja
zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
fobie specyficzne
zaburzenia lękowe
depresja/zaburzenia nastroju
zaburzenia snu
zaburzenia odżywiania/trudności w karmieniu

Głównym objawem autyzmu jest brak umiejętności społecznych niezbędnych w zwykłej komunikacji i nawiązywaniu relacji międzyludzkich. U autystycznych niemowląt często zaobserwować można brak reagowania uśmiechem na twarze bliskich osób oraz rzadkie nawiązywanie kontaktu wzrokowego z opiekunem. Zjawisko to określane jest jako „puste spojrzenie”, niemowlę błdzi wzrokiem wokoło zamiast nawiązać kontakt wzrokowy z rodzicem. (Sadock i in. 2015) Stroni też od kontaktu fizycznego oraz nie zwraca uwagi na głos opiekującej się nimi osoby, jej gest oraz emocje, które wyraża. W wieku przedszkolnym i szkolnym dzieci te mają trudnościach w uczestniczeniu we wspólnych zabawach z rówieśnikami oraz trudności w budowaniu bliższych relacji i przyjaźni z innymi dziećmi. Dzieci te charakteryzują się ubogą mimiką twarzy i gestykulacji. U dzieci dotkniętych zespołem Kanner'a obserwuje się podwyższony próg wrażliwości na odbieranie bodźców takich, jak dźwięki, czy ból, zaś względem innych bodźców – obniżony. Nierzadko dzieci autystyczne sprawiają wrażenie głuchych lub tylko sporadycznie reagują na skierowane do nich zwykle komunikaty słowne. (Sadock i in. 2015) Co więcej dzieci charakteryzują się zmniejszeniem i trudnością umiejętności skupienia uwagi na jednej czynności. Osoby z autyzmem mają problem z panowaniem nad emocjami, często reagują płaczem lub zdenerwowaniem, a nawet wykazują zachowania autoagresywne, gdy narażone są na działania bodźców zewnętrznych. U dzieci autystycznych rzadko obserwuje się podczas zabawy naśladownictwa innych osób, odgrywania ról. Dzieci te mogą czerpać przyjemność z monotonnego, manierycznego, trwającego godzinami powtarzania tych samych ruchów. Niektóre spędzają wiele czasu machając rękami lub chodząc na

palcach. Zdarza się, że zamierają bez ruchu. (Sadock i in. 2015) Połowa dzieci z rozpoznaniem autyzmu dziecięcego w ogóle nie mówi, a ich iloraz inteligencji wynosi mniej, niż 30. 25-30% mieści się w granicach 30-50, u 15% od 50 do 70, a tylko u około 10% dzieci iloraz przekracza 80. (Wciórka i in. 2010) W większości przypadków dzieci ze spektrum autyzmu radzą sobie lepiej z testami wzrokowo-przestrzennymi, niż z testami wymagającymi komunikacji werbalnej. (Sadock i in. 2015) Około 10% pacjentów z zaburzeniami autystycznymi charakteryzuje się umiejętnościami sawantycznymi, a według niektórych badań nimi dysponować niemal 30% dzieci autystycznych. (Wolańczyk 2011) Osoby cechujące się niepełnosprawnością intelektualną – często współwystępującą z autyzmem – z towarzyszącymi jej wysoko rozwiniętymi umiejętnościami niszowymi. Umiejętności tego rodzaju określa się mianem sawantów. Pośród ogółu sawantów około 50% to osoby z diagnozą autyzmu lub zaburzeń ze spektrum autyzmu. (Howlin i in. 2009) (Treffert i Savant 2014) Ich sprawność w wąskich dziedzinach może znacznie przewyższać przeciętną sprawność osób zdrowych. Odnotowuje się przypadki osób autystycznych, które odznaczają się wybitną zdolnością zapamiętywania tekstów, ciągów liczb, dat wydarzeń, ponadprzeciętną umiejętnością liczenia, bardzo wczesnym opanowaniem umiejętności czytania rozpoznawania i zapamiętywania melodii czy dźwięków. (Sadock i in. 2015)

Do diagnostyki autyzmu zalicza się badania przesiewowe, ponieważ pierwsze objawy zaburzeń można zaobserwować w około połowie przypadków przed ukończeniem przez dzieci 18. miesiąca życia, zaś w 4/5 przypadków przed ukończeniem przez dzieci drugiego roku życia. (Landa 2008) Pierwszymi objawami są brak gaworzenia do czasu ukończenia 12. miesiąca życia, brak umiejętności posługiwania się gestami, brak wypowiadania słów do czasu ukończenia 16. miesiąca życia, brak umiejętności wypowiadania się dwuwyzrazowymi zdaniami do czasu ukończenia 24. miesiąca życia oraz utratę wcześniej rozwiniętych umiejętności językowych lub społecznych w jakimkolwiek wieku.

W toku diagnostyki różnicowej autyzmu dziecięcego obok autyzmu atypowego i zespołu Aspergera należy wykluczyć następujące jednostki chorobowe: inne całościowe zaburzenia rozwoju takie, jak zespół Retta, dziecięce zaburzenia dezintegracyjne - zespół Hellera, bardzo wczesny początek schizofrenii, specyficzne zaburzenia rozwoju, mutyzm wybiórczy oraz szereg zaburzeń psychicznych uwarunkowanych genetycznie, bądź uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. (Pużyński i Wciórka 1997)

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne autyzmu dziecięcego wg ICD-10 (WHO 1992)

Kryteria diagnostyczne autyzmu dziecięcego wg ICD-10	
A	Nietypowy/opóźniony rozwój widoczny wyraźnie u dzieci poniżej 3 roku życia w minimum jednej ze sfer rozwojowych: - ekspresja językowa i rozumienie stosowane w porozumiewaniu się w społeczeństwie - budowanie wybiórczych interakcji społecznych, przywiązania społecznego - funkcjonalna i symboliczna zabawa
B	Wystąpienie minimum sześciu objawów spośród punktów 1-3 (minimum 2 z punktu 1 i minimum po jednym z punktów 2,3) 1. Zaburzenia jakościowe wzajemnych interakcji społecznych w minimum dwóch z obszarów: zastosowanie niewerbalnej komunikacji w celu podtrzymania społecznych interakcji – niedostateczne wykorzystywanie kontaktu wzrokowego, gestów, postawy ciała, brak potrzeby interakcji z innymi osobami – dzielenia się emocjami, doświadczeniami, zainteresowaniami, niedostateczne kształtowanie związków rówieńniczych, upośledzone lub odmienne reagowanie na emocje innych osób, brak modulacji zachowań społeczno-emocjonalnych, 2. Nieprawidłowości jakościowe w porozumieniu się: brak/opóźnienie rozwoju języka mówionego, stereotypowe bądź idiosynkratyczne stosowanie słów, wyrażań, brak różnorodności w zabawach w udawania lub zabawach naśladowczych role społeczne 3. Wzorce zachowania i zainteresowań o charakterze ograniczonym, powtarzającym się i stereotypowym: silne przywiązanie do niefunkcjonalnych, specyficznych rutynowych czynności, manieryzmy ruchowe w obrębie dłoni i palców lub całego ciała stereotypowe i powtarzające się, silne zainteresowanie jednym bądź więcej tematem o nieprawidłowej treści, nadmierne pochłonięcie tematem o prawidłowej treści
C	Objawy niespecyficzne: fobie, zaburzenia snu i odżywiania, napady złości i (auto) agresji.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zaburzenia ze spektrum autyzmu w DSM-5 (WHO 1992)

Kryteria diagnostyczne zaburzenia ze spektrum autyzmu w DSM-V	
U osoby u której zdiagnozuje się autyzm musi wystąpić minimum 6 cech wymienionych w punktach 1, 2, 3 (w tym minimum dwie z punktu 1 i po jednej z punktu 2)	
1	Znaczące, utrzymujące się nieprawidłowości w obrębie interakcji i komunikacji społecznej: brak społecznej wzajemności, znaczne deficyty w niewerbalnej i werbalnej komunikacji w interakcjach społecznych, wyraźne problemy w rozwijaniu i utrzymywaniu relacji z rówieśnikami
2	Wzorce zachowań, aktywności i zainteresowań o charakterze ograniczonym i powtarzalnym: stereotypowe zachowania werbalne, motoryczne, atypowe zachowania sensoryczne, silne przywiązanie do rutyny, wąskie zainteresowania
3	Pierwsze objawy występują we wczesnym dzieciństwie, jednak możliwe jest, że dopóki oczekiwania społecznie nie przekraczają możliwości dziecka objawy nie manifestują się

Autyzm poddaje się różnym formom terapii takim, jak oddziaływania behawioralne oraz edukacyjne, które mają na celu poprawienie funkcjonowania chorego. Jednak nie jest on w pełni uleczalny, zaburzenie utrzymuje się do końca życia chorego. Poprawa funkcjonowania chorego zależna jest od czasu rozpoznania choroby. Im wcześniej tym lepiej, wówczas szybciej dziecko zostanie objęte opieką i programem terapeutycznym, co dalej lepsze rokowania na przyszłość. Co do leczenia farmakologicznego, to jest to leczenie uzupełniające i ma za zadanie złagodzić części behawioralnych przejawów autyzmu lub objawów współwystępujących z nim zaburzeń. Niestety w przypadku zespołu Kanner'a nie ma leku, który skutecznie wyleczyłby tę chorobę. (Kanner 1968)

3. Przegląd piśmiennictwa

Najpopularniejszą metodą leczenia autyzmu jest terapia behawioralna opierająca się na kształtowaniu zachowań adaptacyjnych dziecka w społeczeństwie poprzez wprowadzenie systemu kar i nagród. Zachowania niepożądane są stopniowo eliminowane przez bodziec negatywny - karę, np. zabranie ulubionej zabawki, natomiast zachowania pozytywne wzmacnia się bodźcem pozytywnym - nagrodą, np. słodyczami. Zachowanie dziecka jest zatem kształtowane za pomocą sprawczego warunkowania, dlatego ważnymi elementami leczenia chorych na autyzm jest budowanie języka i komunikacji, kształtowanie umiejętności społecznych oraz stymulowanie rozwoju intelektualnego poprzez budowanie nowych połączeń mózgowych w trakcie terapii neurobiologicznej. (Skawina 2016) Terapia autyzmu jest wielodyscyplinarna. Obok podejścia behawioralnego oraz edukacyjnego istotna rola przypada licznym metodom wspomagającym, z których część ma charakter rehabilitacji. Obecnie stosowane są:

- integracja sensoryczna, której celem jest nauczenie dziecka właściwego reagowania na bodźce docierające z ciała oraz ze świata wewnętrznego. Właściwe ćwiczenia pozwalają poprawić sprawność motoryczną, koordynację ruchów, koncentrację oraz samoświadomość. Terapia integracji sensorycznej przynosi także korzyści w obszarze funkcjonowania społecznego i emocjonalnego.
- metoda ruchu rozwijającego Weroniki Sherborn, klasyfikująca ruch jako sposób poznania własnego ciała oraz środek do utworzenia więzi z otoczeniem i z drugim człowiekiem.
- terapie z udziałem zwierząt
 - dogoterapia,
 - hipoterapia,
 - felinoterapia,
 - delfinoterapia

Kontakt dzieci z autyzmem ze zwierzętami – przytulanie się do dużych, łagodnych psów, puszystych kotów, głaskanie, karmienie czy czyszczenie koni powoduje otwieranie się na świat zewnętrzny, zanikanie bariery izolującej od otoczenia. Spędzanie czasu ze zwierzętami uczy dzieci wyrażania uczuć, co wiąże się z poprawą ich relacji z rodziną czy terapeutą. Już w 1953 r. Boris

Levinson zauważył, że chłopiec z autyzmem znacznie szybciej nawiązał kontakt z psem terapeuty, niż z nim samym, co podkreśla istotę tego elementu rehabilitacji w terapii. (Chmiel i in. 2014)

- muzykoterapia – muzyka pozwala przełamać barierę choroby i nawiązać dialog, odbudować więź chorego ze światem zewnętrznym. muzykoterapia zmniejsza również nasilenie zaburzeń współistniejących – objawów lękowych, agresji, depresji. (Paszkievicz-Mes 2013)
- terapia tańcem i ruchem – choreoterapia, taniec pozwala budować u chorych świadomość ciała, wspiera komunikację z otoczeniem, może być nawet drogą do kontaktu z osobą z autyzmem. (Rojewska-Nowak 2017)

Leczenie farmakologiczne w autyzmie jest ukierunkowane na zaburzenia współistniejące. W zaburzeniach lękowych, obsesyjno-kompulsyjnych oraz depresyjnych stosuje się selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (sertralina, fluwoksamina, fluoksetyna), przy epizodach agresji i drażliwości – rysperydon lub aripiprazol. (Kirino 2014) Skuteczność aripiprazolu i risperidonu została potwierdzona przez wieloośrodkowe randomizowane badanie Biomarkers in Autism of Aripiprazole and Risperidone Treatment (BAART). U pacjentów z zaburzeniami snu zaobserwowano poprawę po podaniu melatoniny. (Gringras i in. 2012) Jeśli wśród objawów u dziecka występują zaburzenia uwagi, nadmierna ruchliwość i impulsywności charakterystyczne dla zespołu nadmiernej ruchliwości z deficytem uwagi (ADHD) –do leczenia można wdrożyć metylofenidatem lub atomoksetyną.

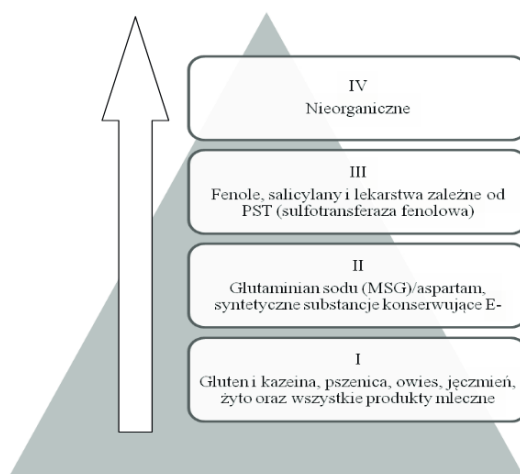
Prowadzenie wieloośrodkowych randomizowanych badań pozwala na weryfikację stosowanych metod terapeutycznych. Wcześniejsze doniesienia o skuteczności oksytocyny podawanej donosowo chorym na zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) nie zostały potwierdzone w badaniu Guastella i wsp. (Guastella i in. 2014)

Istotnym problemem u dzieci z autyzmem są też zaburzenia odżywiania - brak tolerancji na niektóre substancje oraz alergie. Dzieci z autyzmem mogą mieć trudności z rozróżnianiem smaków, zmagać się z zbyt dużą bądź zbyt małą wrażliwością smakową. Takie zaburzenia mogą być nawet niebezpieczne dla dziecka – przy tendencji do jedzenia wszystkiego co pociąga kolorem bądź zapachem istnieje ryzyko spożycia trujących substancji chemicznych. Dla dzieci przejawiających nadwrażliwość smakową proponuje się trening sensoryczny polegający na stopniowym wprowadzaniu do diety nowych smaków o niskiej intensywności do znanego już pożywienia. Kolejnym aspektem zaburzeń odżywiania u dzieci z autyzmem są zbyt silne bodźce węchowe, dlatego pokarm powinien oprócz łagodnego smaku mieć także łagodny zapach.

Ze względu na istotę problemu jakim są zaburzenia odżywiania, do terapii osób z autyzmem wprowadza się diety polegające na eliminowaniu określonych substancji. U dzieci z autyzmem istotne jest zidentyfikowanie czy w diecie nie występuje czynnik alergizujący prowadzący do alergii pokarmowej. Dieta hipoalergiczna polega na wykluczeniu z diety czynników alergizujących. Do tych najczęstszych należą substancje wzmacniające smak, zapach, słodziki, sztuczne barwniki, konserwanty, mleko, kurze jaja, pszenica i inne zboża glutenowe, mięso oraz niektóre warzywa. Najlepiej przebadaną i jedną z popularniejszych diet stosowanych w zaburzeniach ze spektrum autyzmu jest dieta bezglutenowa i bezkazeinowa. Celem diety bezglutenowej jest eliminacja białka znajdującego się w pszenicy, życie, owsie i jęczmieniu. Dieta bezglutenowa wymaga zaangażowania otoczenia i rygorystycznego przestrzegania zasad, ponieważ nawet niewielkie odstępstwo od niej może prowadzić do istotnego zaostrzenia objawów. (Prokopiak 2013)

Jedno z większych badań oceniających wpływ stosowania diety bezglutenowej i diety bezmlecznej zostało przeprowadzone przez Whiteley. U dzieci z autyzmem zauważono istotną poprawę zachowań społecznych, koncentracji i zmniejszenie nadaktywności. Część badaczy uważa jednak, że dieta bezglutenowa i bezmleczna powinna być wprowadzona u dzieci jedynie w przypadku zdiagnozowanej nietolerancji lub alergii na gluten i kazeinę. U części dzieci zalecane jest dodatkowe wprowadzenie diety bezcukrowej i przeciwgrzybiczej. (Prokopiak 2013) Evangeliou (Evangeliou i in. 2003) zaobserwował poprawę u dzieci z niewielkimi zaburzeniami autystycznymi poprawę po wprowadzeniu diety ketogennej, polegającej na wywołaniu w organizmie stanu ketozy, w którym energia czerpana jest z ciał ketonowych powstających z rozkładu tłuszczów. U dzieci, u których zaburzenie było głębsze, poprawa była mniejsza. Należy jednak pamiętać, że wprowadzanie diety

ketogennej wiąże się to z ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolicznych, dlatego nie można jej wprowadzać samodzielnie. Korzystne może też okazać się wprowadzenie suplementacji – wykazano korzystny wpływ kwasów omega-3, witaminy B6 i magnezu, witaminy C, witaminy A, witaminy B12 i kwasu foliowego, żelaza oraz cynku. (Prokopiak 2013)



Rys. 1. Piramida „szkodliwych produktów” (Prokopiak 2013)

Opisane powyżej metody terapeutyczne mimo znacznego podniesienia komfortu życia pacjentów nadal pozostają leczeniem objawowym, ponieważ nadal nie ma leku przyczynowego dla pacjentów z autyzmem.

4. Podsumowanie

Zespół Kanner'a nazywany jest inaczej autyzmem dziecięcym lub autyzmem wczesnodziecięcym. Choroba posiada etiologię wieloczynnikową, wśród której wyróżnia się czynniki rozwojowe, genetyczne, infekcyjne, a nawet czynniki związane z ciążą i porodem. Głównym objawem autyzmu jest brak umiejętności społecznych niezbędnych w zwykłej komunikacji i nawiązywaniu relacji międzyludzkich. U dzieci autystycznych rzadko występuje podczas zabawy naśladowanie innych osób, czy odgrywanie ról. Dzieci autystyczne mogą czerpać przyjemność z powtarzania tych samych ruchów. Zdarza się, że zamierają bez ruchu. Wykazują słaby kontakt z otoczeniem, nie nawiązują więzi ani relacji. Autyzm poddaje się różnym formom terapii takim, jak oddziaływania behawioralne oraz edukacyjne, które mają na celu poprawienie funkcjonowania chorego, dlatego szczególnie ważne jest jego jak najwcześniejsze zdiagnozowanie i poddanie dziecka terapii. Leczenie farmakologiczne jest ukierunkowane na zaburzenia współistniejące – stany lękowe, depresję, epizody agresji/autoagresji, zaburzenia snu. Autyzm nie jest jednak w pełni uleczalny, ponieważ brakuje leczenia przyczynowego. Z tego powodu zaburzenie utrzymuje się do końca życia chorego.

5. Literatura

- Chmiel K, Kubińska Z, Derewiecki T (2014) Terapie z udziałem zwierząt w rehabilitacji różnych form niepełnosprawności. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 95(3): 591-595.
- De Vane CL, Charles JM, Abramson RK i wsp. (2019) Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: results from the randomized BAART clinical trial. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2019.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H i wsp. (2013) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of Child Neurology* 18(2):113-8.

- Gringras P, Gamble C, Jones AP i wsp. (2012) Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *British Medical Journal* 345.
- Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ i wsp. (2014) The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*
- Howlin P i inni (2009) Savant skills in autism: psychometric approaches and parental reports, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (1522), 1359–1367.
- Jarema M, Rabe-Jabłońska J (2011) *Psychiatria: podręcznik dla studentów medycyny*, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, ISBN 978-83-200-4180-4
- Kanner L (1968) Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatrica* 35 (4), 100–136.
- Kirino E (2014) Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of irritability in autistic children. *Clinical Medicine Insights Pediatrics* 8: 17–30.
- Landa RJ (2018) Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice. Neurology* 4 (3), 138–147.
- Paszkiewicz-Mes E (2013) Muzykoterapia jako metoda wspomagająca leczenie. *Hygeia Public Health* 48(2): 168-176.
- Prokopiak A (2013) Autyzm a odżywianie. O czym nauczyciel wiedzieć powinien. *Lubelski Rocznik Pedagogiczny* 32: 100-118.
- Pużyński S, Wciórka J (1997) *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10: opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*, Kraków: Uniwersyteckie Wydaw. Medyczne "Vesalius", 194–214, ISBN 83-85688-25-0.
- Rojewska-Nowak A (2017) *Terapia tańcem i ruchem kluczem do świata wewnętrznego osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD)*. Zeszyty Naukowe Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Witelona w Legnicy 23(2): 95-108.
- Sadock BJ, Sadock V, Ruiz AP (2015) *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*, wyd. 11, Philadelphia, ISBN 978-1-60913-971-1,
- Skawina B (2016) *Autyzm i Zespół Aspergera. Objawy, przyczyny, diagnoza i współczesne metody terapeutyczne podczas Nová sociálna edukácia človeka V Medzinárodná interdisciplinárna vedecká konferencia Prešov, 7.11.2016*
- Treffert DA (2014) Savant syndrome: realities, myths and misconceptions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44 (3), 564–571.
- Wciórka J i inni (2010) *Psychiatria. Tom II: Psychiatria kliniczna*, wyd. 2, Wrocław: Elsevier Urban and Partner, 591-597, ISBN 978-83-7609-102-0.
- Wolańczyk T (2011) *Psychiatria dziecięca. Psychiatria: podręcznik dla studentów medycyny*, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 331-334, ISBN 978-83-200-4180-4
- World Health Organization (1992) *International classification of diseases: Diagnostic criteria for research* (10th edition)

5. Percepcja smaku w przebiegu chorób metabolicznych

Taste perception in metabolic diseases

Sylwia Jopek⁽¹⁾, Aleksandra Lisicka⁽¹⁾, Anna Blacha⁽¹⁾, Bartłomiej Matejko⁽²⁾

⁽¹⁾ Koło Naukowe Dietetyki przy Klinice Chorób Metabolicznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁽²⁾ Katedra Chorób Metabolicznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Sylwia Jopek: sylwia.jopek@onet.pl

Słowa kluczowe: cukrzyca, kubki smakowe, funkcje smaku,

Streszczenie

Na podstawie kryteriów smak podzielono na dwie kategorie: smaki podstawowe, do których zaliczany jest smak słodki, słony, gorzki oraz kwaśny, a także nowe smaki, do których zakwalifikowano smak tłuszczu, węglowodanów, wapnia, smak metaliczny, kokumi oraz umami (smak mięsny), który ostatnio był traktowany jako smak podstawowy. Percepcja smaku jest możliwa dzięki obecności kubków smakowych, znajdujących się głównie w brodawkach językowych oraz dzięki interakcji receptorów smaku z nielotnymi, rozpuszczalnymi w ślinie substancjami chemicznymi. Zaburzenia percepcji smaku mogą pojawiać się w przebiegu różnych chorób, jednak najwięcej badań poświęcono zaburzeniom w cukrzycy. Wykazano, że zjawisko *hipogeusji*, polegające na zmniejszeniu wrażliwości na obecność bodźców smakowych, jest ściśle połączone z poziomem glukozy we krwi. *Hipogeusia* występowała u 45% pacjentów chorych na cukrzycę, z dobrą kontrolą glikemii oraz u 80% pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną glikemią. Permanentnie podwyższona glikemia indukuje zmiany adaptacyjne w postrzeganiu smaku słodkiego, polegające na podwyższeniu progu wrażliwości odbioru tego smaku, co często przekłada się na spożycie większej ilości słodczy w celu wywołania właściwej odpowiedzi smakowej. W cukrzycy obserwowane jest obniżenie poziomu GLP-1, co bezpośrednio wiąże się ze zmniejszoną wrażliwością na smak słodki. Wykazano, że wraz ze wzrostem poziomu leptyny maleje preferencja pokarmów słodkich.

1. Wstęp

Człowiek posiada pięć podstawowych zmysłów: smak, węch, wzrok, słuch oraz dotyk. Smak jest bezpośrednio związany z przyjmowaniem pokarmu. Indywidualne różnice percepcji smaku mogą wpływać na wybór żywieniowy, spożycie, a w konsekwencji na stan odżywienia, skład ciała, kreowanie zachowań żywieniowych, a w dalszej kolejności na ryzyko rozwoju ewentualnych chorób przewlekłych (Tan i Trucker 2019). Odbiór smaku jest możliwy dzięki obecności kubków smakowych, znajdujących się w brodawkach, rozproszonych na całej powierzchni języka, podniebienia, gardła, nagłośni i krtani, jednak największą rolę odgrywają brodawki językowe. Percepcja smaku powstaje wskutek interakcji nielotnych, rozpuszczalnych w ślinie substancji chemicznych z receptorami smaku obecnymi na języku, w jamie ustnej. Interakcja ta indukuje transdukcję sygnału do regionów przetwarzania w mózgu, która skutkuje powstaniem percepcji smaku (Harley i in. 2019).

Wrażliwość aparatu smaku może zależeć od czynników genetycznych, środowiskowych, indywidualnych preferencji, a także wieku czy stanu zdrowia (Kikut-Ligaj, Trzcielińska-Lorych 2015). Funkcja smaku i zapachu odgrywa ważną rolę w żywieniu. Łaciński termin *dysgeusia* określa zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych. *Parageusia*, nazywana zamiennie *heterogeusia*, jest jedną z form *dysgeusji*. Zaburzenie to polega na subiektywnie błędnym, opacznym odczuwaniu wrażeń smakowych (Wójcik 1988). Do zaburzeń jakościowych smaku należy także *phantogeusia*, polegająca na występowaniu halucynacji smakowych przy braku jakichkolwiek bodźców smakowych. W przebiegu różnych chorób, nie tylko takich, których geniza związana jest z jamą ustną, percepcja smaku, a co za tym idzie próg wrażliwości odbioru smaku mogą ulec zmianie. Taki

zjawisko jest często obserwowane w cukrzycy i przybiera postać *hipogeusji*, charakteryzującej się zmniejszeniem odczuwania bodźców smakowych (Gondivkar i in. 2009).

2. Opis zagadnienia

Do smaków podstawowych zaliczany jest smak: słodki, słony, gorzki, kwaśny, a ostatnimi czasy zaliczono tutaj również smak umami. Smak słodki umożliwia rozpoznanie źródeł węglowodanów, słony związany jest z przyjęciem elektrolitów, kwaśny z obecnością witamin, a umami (nazywany również smakiem mięsnym) związany jest z przyjmowaniem białka. Smak gorzki stanowi rodzaj ostrzeżenia przed przyjęciem substancji potencjalnie szkodliwych (Tan i Trucker 2019). Wraz z postępem technologii odkrywane są nowe smaki, takie jak: smak tłuszczu, węglowodanów, wapnia, smak metaliczny oraz kokumi, uważany za smak bogaty i pyszny. Aby smak mógł być zaliczony do smaku podstawowego musi jednak spełnić pewne kryteria. Smak podstawowy musi być różny od pozostałych smaków podstawowych, nie może powstać wskutek połączenia innych smaków podstawowych oraz konieczna jest obecność specyficznych receptorów smakowych, które reagują na pojedynczy związek, co indukuje powstanie smaku. Ponadto istnieją dodatkowe, kompleksowe kryteria, które definiują smak podstawowy. Obejmują one następujące elementy: obecność specyficznych bodźców stymulujących, ewolucyjny charakter wykrywania bodźców, udział mechanizmów transdukcyjnych, umożliwiających przekształcenie sygnału chemicznego w sygnał elektryczny, przekazanie sygnału elektrycznego do regionów przetwarzania smaku w mózgu, niezależność jakości postrzegania smaku od innych właściwości smakowych, powstanie reakcji hedonicznych w związku z przyjęciem pokarmu, wystąpienie fizjologicznych i behawioralnych reakcji po aktywowaniu kubków smakowych przez odpowiednie bodźce. Na podstawie powyższych czynników do smaków podstawowych ostatecznie zaliczono wyłącznie smak słodki, słony, gorzki oraz kwaśny, a pozostałe smaki zaklasyfikowano do grupy zwanej „nowymi smakami” (Tan i Trucker 2019). Uważa się, że smaki podstawowe pełnią istotną rolę w podjęciu decyzji czy spożyć dany pokarm czy odrzucić, natomiast „nowe smaki” mają większe znaczenie po połknięciu, mogąc wpływać na zakres konsumpcji, dzięki obecności swych receptorów zarówno w jamie ustnej jak i w przewodzie pokarmowym (Tan i Trucker 2019).

Dawniej istniała teoria, iż określona część języka odpowiada za percepcję konkretnego smaku, jednak teraz ta koncepcja jest już nieaktualna, a różnice w odczuwaniu smaku powodowane są indywidualną gęstością rozmieszczenia oraz liczbą zakończeń nerwów somatosensorycznych w kubkach smakowych języka. Brodawki językowe dzielą się na brodawki mechaniczne i brodawki smakowe, do których należą brodawki okolone, grzybowate oraz liściaste. Na górnej powierzchni języka znajdują się brodawki nitkowate, przewodzące bodźce dotykowe, a wśród nich brodawki grzybowate, zorganizowane w klastry, które mają znaczenie w preselekcji żywności, ale również w odbiorze wrażeń termicznych oraz dotykowych. Brodawki okolone, których jest od 8 do 15, są największe i zawierają największą liczbę kubków smakowych, a więc stanowią główny narząd smaku. Ułożone są w kształcie odwróconej litery V. Brodawki liściaste rozmieszczone są na bocznych powierzchniach tylnego języka. W swojej budowie zawierają rowki, przez które przepływa wydzielina umożliwiająca wypłukiwanie jedzenia, a w konsekwencji reakcję kubków smakowych na szybko zmieniające się bodźce smakowe. Szacuje się, że każda brodawka smakowa zawiera około 2000-5000 kubków smakowych, a każdy kubek smakowy skupia około 50-100 komórek smakowych. Wyróżnia się trzy rodzaje komórek smakowych. Komórki typu I to komórki wspomagające, których funkcją jest izolacja pozostałych typów komórek. Komórki II typu są to komórki receptorowe o owalnym kształcie. W swojej budowie zawierają receptory sprzężone z białkami G (GPCR), które reagują na bodźce słodkie, gorzkie i umami. Ostatnim rodzajem komórek smakowych są komórki typu III, zwane komórkami presynaptycznymi. Mimo iż nie posiadają receptorów mogą odbierać kwaśne sygnały smakowe, a czasami sygnały słodkie, gorzkie i umami. Ponadto odpowiadają one za uwalnianie noradrenaliny, kwasu gamma-aminomasłowego oraz serotoniny (Kikut-Ligaj, Trzcielińska-Lorych 2015).

3. Przegląd literatury

Zaburzenia smakowe mogą być zgłaszane w przebiegu różnych chorób. Pacjenci z cukrzycą wydają się być szczególnie podatni na zaburzenia smaku. W jednym z badań zauważono, że u nowo zdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów z cukrzycą, występowała preferencja słodkich napoi, która była tłumaczona chęcią ugaszenia pragnienia (Khera i Saigal 2018).

Międzyosobnicze różnice mogą przyczyniać się do zmiennego progu wrażliwości na smak słodki w zależności od ilości spożytego cukru. Przykładowo, w kilku badaniach odnotowano wzrost progu odczucia smaku słodkiego u chorych na cukrzycę, zarówno typu 1 jak i 2, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (ref). Dodatkowo, pośrednie różnice percepcji słodkiego smaku zostały zaobserwowane między pacjentami w stanie przedcukrzycowym, pacjentami z cukrzycą typu 2 i osobami z unormowaną glikemią. Wyniki te mogą być związane z wcześniejszymi doniesieniami wskazującymi, że hiperglikemia u diabetyków indukuje zmiany w postrzeganiu smaku słodkiego jako adaptacja czuciowych komórek smakowych do podwyższonych stężeń glukozy we krwi. Utrata percepcji słodkiego smaku może wpływać na zmianę odpowiedzi hedonicznej, co oznacza, że u osób z przewlekłą hiperglikemią aby uzyskać tę samą przyjemność ze spożycia pokarmu słodkiego należy przyjąć znacznie więcej cukru niż w przypadku osób niechorujących na cukrzycę (Neiers i in. 2016).

Do diagnozowania pacjentów z cukrzycą pod kątem zaburzeń smakowych jest wykorzystywana skala CGS (Chemical Gustometric Score). Jest to globalna ocena smaku, uwzględniająca wszystkie cztery podstawowe smaki (Khera i Saigal 2018).

W jednym z przeprowadzonych badań, badani zostali podzieleni na osoby cierpiące na cukrzycę z dobrze kontrolowaną glikemią, osoby cierpiące na cukrzycę z niewłaściwą kontrolą glikemii oraz grupę kontrolną, którą stanowiły osoby zdrowe. Zaobserwowano, iż *hipogeusia* była zgłaszana wśród 62,5% pacjentów z cukrzycą (zarówno dobrze jak i źle kontrolowaną) oraz u 12,5% osób z grupy kontrolnej ($p = 0,0001$). Wykazano również, że *hipogeusia* występuje wśród 80% pacjentów ze złą kontrolą glikemii oraz wśród 45% pacjentów z właściwą kontrolą glikemii. Na tej podstawie stwierdzono, że występuje liniowa zależność pomiędzy poziomem glukozy we krwi a percepcją smaku, która może wpływać na częstszy wybór pokarmów słodkich wśród osób z cukrzycą, co dodatkowo może nasilać hiperglikemię (Gondivkar i in. 2009).

We wstępnych badaniach dowiedziono, że u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 zmniejszenie intensywności słodkiego smaku sacharozy o stężeniu 1% następuje już po 5 latach trwania choroby (Hartman i in. 2012). Ponadto osoby chore, częściej niż osoby zdrowe, nie potrafiły właściwie rozpoznać smaku sacharozy. Ustalono, że czas trwania cukrzycy nasila *hipogeusję*, co może być związane z intensyfikacją powikłań choroby, w tym neuropatii. Neuropatia najczęściej rozwija się po 5 latach trwania choroby w przypadku młodzieży oraz po 15 latach u większości chorych, którzy cierpią na cukrzycę typu 1 (Hartman i in. 2012). Zaburzenia smakowe mogą być również wywoływane poprzez inne mechanizmy, m.in. na skutek zmian morfologicznych narządu smaku. W badaniach, które zostały przeprowadzone na szczurach, zauważono, iż liczba komórek smakowych w brodawkach smakowych uległa zmniejszeniu. Poza tym, w przebiegu choroby mogą pojawiać się zmiany w jamie ustnej, które dodatkowo mogą pogarszać percepcję smaku. Zalicza się do nich zmniejszone wydzielanie śliny, suchość błon śluzowych, skłonność do infekcji jak również nalot na języku (Hartman i in. 2012). Nierzadko obserwuje się kandydozę jamy ustnej. Ponadto w przebiegu choroby może dojść do obniżenia syntezy gustyny, która jest odpowiedzialna za stymulację dojrzewania kubków smakowych w brodawkach językowych oraz zwiększenia ekspresji alfa-gustducyny, która uczestniczy w transdukcji smaku słodkiego, co mogłoby stanowić kompensacyjną reakcję organizmu związaną z zaburzeniem odbioru tego smaku (Hartman i in. 2012).

Wielu zastanawia się, czy percepcja smaku i zapachu wśród populacji osób otyłych różni się w stosunku do populacji osób szczupłych. Zgodnie z przeprowadzonymi dotychczas badaniami, takie różnice nie występują. Oznacza to, że nie istnieje związek pomiędzy zawartością procentową tkanki tłuszczowej w organizmie a zmianami wrażliwości smakowo-zapachowej. Istnieją ograniczone dowody potwierdzające, że przy znacznej otyłości mogą wystąpić zaburzenia w odczuwaniu intensywności niektórych zapachów. Wyjątek mogą stanowić pacjenci bariatryczni. W przeprowadzonych na tej populacji badaniach zauważono zwiększoną wrażliwość na smak słodki.

Należy pamiętać, że przedstawione dowody mają tak naprawdę niewielki wpływ na rozwój otyłości. Podstawą rozwoju tej choroby są przede wszystkim nieprawidłowe nawyki żywieniowe połączone z niedostatecznym poziomem aktywności fizycznej (Kershaw i Matters 2018).

W percepcji smaku najważniejszą rolę odgrywa 5 podstawowych smaków: słodki, gorzki, słony, kwaśny oraz umami. Wykrywanie smaku słonego i kwaśnego umożliwiają kanały jonowe, natomiast odbiór pozostałych opiera się na receptorach sprzężonych z białkiem G (receptory GPCR) (Behrens et al. 2019).

Receptor odpowiadający za percepcję smaku słodkiego składa się z dwóch podjednostek Tas1r2 i Tas1r3 i są one w stanie wykryć wszystkie rodzaje słodkich związków: naturalne węglowodany, sztuczne i naturalne substancje słodzące (łącznie ze słodkimi białkami). Wśród rozpoznawanych białek znalazły się rzadkie białka roślinne o słodkim smaku: monellina, taumatyna, czy brazzeina (Behrens et al. 2019, Neiers et al. 2016). Badania wykazały, że każda z tych podjednostek jest w stanie sama wykryć wszystkie cząsteczki postrzegane przez człowieka jako słodkie, łącznie z niekalorycznymi słodzikami. Smak słodki związany jest z wysoką jakością hedoniczną oraz przyjemnością. W badaniu Eny i wsp. wykazano, że w obszarze podjednostek Tas1r2 i Tas1r3 występuje polimorfizm genów, który związany jest z różnicami konsumpcji cukru przez ludzi (Eny et al. 2010). W innym badaniu udowodniony został związek pomiędzy wartością BMI a spożyciem cukrów prostych (Neiers et al. 2016). Wyniki kilku analiz pokazały, że u chorych na cukrzycę typu 1 oraz 2 wzrasta próg odczucia smaku słodkiego w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Zmniejszona ekspresja może przyczyniać się do większego spożycia cukrów prostych przez tych pacjentów i w konsekwencji wyższej glikemii poposiłkowej (Neiers et al. 2016).

Przeprowadzone na myszach badania z zablokowaniem receptorów T1R dowodzą, że może to chronić przed skutkami złej diety takimi jak – otyłość, hiperinsulinemia, czy stłuszczenie wątroby. Brakuje jeszcze badań potwierdzających podobne obserwacje u ludzi (Kochem 2017).

Receptory dla smaku umami zawierają podjednostki Tas1r1 oraz Tas1r3. Druga rodzina receptorów GPCR 2 (gen Tas2r) odpowiada za odbiór smaku gorzkiego (Behrens et al. 2019). Zmienność we wrażliwości na smak gorzki ma silną komponentę w ludzkim genomie (Dotson et al. 2008).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że percepcja smaków odbywa się na całej powierzchni języka. Pewne rejony są bardziej wyczulone na konkretne smaki, ale każdy rodzaj smaku może być odbierany we wszystkich obszarach (Kochem 2017).

Istotne jest również to, że wiele tkanek niezwiązanych bezpośrednio z percepcją smaku posiada w swej strukturze receptory sprzężone z białkiem G (GPCR). Są to np. serce, mózg, trzustka, jelita, tarczyca, gruczoły, czy układ oddechowy. W związku z tym receptory smaku uczestniczą także we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w drogach oddechowych, regulacji procesów metabolicznych w mózgu, czy trzustce, a także wpływają na płodność (Behrens et al. 2019).

Warto zwrócić uwagę na znaczenie pewnych hormonów w odbiorze odczuć smakowych. Hormony peptydowe takie jak glukagon, GLP-1, czy GLP-2 powstają przez przekształcenie proglukagonu. Wymagane są dwie konwertazy pro hormonów: PC1/3 i PC2 do produkcji glukagonu lub GLP-1 ze wspólnego prekursora jakim jest pro-glukagon i oba są wykrywane w komórkach smakowych (glukagon razem z GLP-1 znajduje się w kubkach smakowych). Testy na myszach z zablokowaniem receptora GLP-1 wykazały znaczne zmniejszenie odpowiedzi na smak słodki, co sugeruje ważną rolę GLP-1 i jego receptora na ten smak (Behrens et al. 2019). Obserwowane zmniejszone stężenie GLP-1 w ślinie diabetyków związane jest u nich bezpośrednio ze zmniejszoną wrażliwością na smak słodki (Neiers et al. 2016). Pomimo zmniejszonego u nich stężenia jego czułość pozostaje niezmieniona, co ma zastosowanie w farmakoterapii cukrzycy – leki naśladujące receptory GLP-1 (Kochem M 2017). GLP-1 ma istotny wpływ na utrzymanie homeostazy glukozy w ludzkim organizmie przez stymulowane glukozą wydzielanie insuliny przez komórki wysp trzustkowych oraz hamowanie wydzielania glukagonu (Dotson et al. 2008).

Innym hormonem mającym duże znaczenie w regulacji masy ciała oraz wpływającym na zachowania żywieniowe jest leptyna. W badaniach polegających na pozbawieniu myszy receptora dla leptyny zaobserwowano u nich zwiększone preferencje na substancje słodkie. U myszy, ze wstrzykniętą leptyną zaobserwowano natomiast zmniejszenie odpowiedzi na smak słodki. Efekt dla

leptyny jest wybiórczy tylko dla smaku słodkiego, nie zmienia wrażliwości na smaki gorzki, słony, kwaśny, czy umami. U ludzi można zauważyć podobną pętlę regulującą wrażliwość na smak słodki w zależności od dobowych zmian poziomu leptyny. Poziom leptyny zaczyna rosnąć w południe i osiąga swój szczyt o północy i w konsekwencji zmienia się wrażliwość na odbiór smaku słodkiego. Co ciekawe zależność ta nie występuje u ludzi z nadwagą i otyłych, u których poziom leptyny jest permanentnie podwyższony (zmiana percepcji smaku słodkiego przez leptynę może być w tym przypadku przesycona) (Behrens et al. 2019).

Jeśli chodzi o wrażliwość na smak kwasów tłuszczowych to zarówno u zwierząt jak i ludzi zaobserwowano podobną zależność. Większą wrażliwość na kwasy tłuszczowe wykazują osoby o niższym poziomie BMI – spożywające mniejsze ilości tłuszczu w porównaniu do osób ze zmniejszoną wrażliwością na percepcję kwasów tłuszczowych. Obserwacje te pokazują rolę odczuwania „smaku tłustego” w regulacji masy ciała oraz rodzaju stosowanej diety (Liu et al. 2016).

W badaniu Newmana wykazano, że zmniejszone wykrywanie kwasów tłuszczowych zarówno w jamie ustnej jak i przewodzie pokarmowym wiąże się z upośledzoną reakcją sytości prowadząc do nadmiernego spożycia składników odżywczych i w konsekwencji do nadwagi i otyłości (Newman et al. 2013).

Receptorowi CD36 poświęconych jest najwięcej badań co do jego związku z wrażliwością na smak kwasów tłuszczowych (inne badane receptory: GPR120, GPR40). Istnieją dowody na związek pomiędzy wariantami alleli (A) w obrębie genu rs1761667 w receptorze CD36 a wrażliwością na odczuwanie smaków kwasów tłuszczowych (Liu et al. 2016)

4. Podsumowanie i wnioski

Zaburzenia percepcji smaku są nierzadko obserwowane w przebiegu różnych chorób, a zwłaszcza w cukrzycy. Dotyczą one przede wszystkim zmiany postrzegania smaku słodkiego, co stanowi formę adaptacji czuciowych komórek smakowych do przewlekłej hiperglikemii. *Hipogeusia*, czyli zmniejszenie wrażliwości na obecność bodźców smakowych może wiązać się z rozwojem powikłań cukrzycy, w tym neuropatii. Ponadto zaburzenia percepcji mogą być wynikiem zmian morfologicznych narządu smaku oraz zmian w jamie ustnej (kserostomia, skłonność do infekcji, zmiany na języku). W cukrzycy zmniejszony jest również poziom gustyny, która odpowiada za stymulację dojrzewania kubków smakowych oraz poziom GLP-1, którego fizjologiczną funkcją jest utrzymanie homeostazy glukozy, poprzez pobudzenie wydzielania insuliny oraz hamowanie wydzielania glukagonu.

5. Literatura

- Behrens M, Meyerhof W (2019) A role for taste receptors in (neuro)endocrinology? *Journal of Neuroendocrinology* 31(3).
- Dotson C, Zhang L, Xu H, et al. (2008) Bitter Taste Receptors Influence Glucose Homeostasis. *PLoS ONE* 3(12): 1-10.
- Eny K, Wolever T, Corey P, et al. (2010) Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *The American Journal of Clinical Nutrition* 92(6): 1501–1510.
- Gondivkar SM, Indukar A, Degweker S i in. (2009) Evaluation of gustatory function in patients with diabetes mellitus type 2. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology* 108(6): 878-880.
- Kershaw JC, Matters RD (2018) Nutrition and taste and smell dysfunction. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery* 4(1): 3-10.
- Hartman M, Deja G, Klimecka-Nawrot E i in. (2012) Odbiór smaku słonego, słodkiego i umami oraz preferencje pokarmowe dzieci z cukrzycą typu 1-doniesienia wstępne. *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 66:7-16.
- Hartley IE, Liem DG, Keast R (2019) Umami as an Alimentary Taste. A New Perspective on Taste Classification. *Nutrients* Jan 16; 11(1).

- Khera S, Saigal A (2018) Assessment and Evaluation of Gustatory Functions in Patients with Diabetes Mellitus Type II: A study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 22(2): 204-207.
- Kikut-Ligaj D, Trzcielińska-Lorych J (2015) How taste works: cells, receptors and gustatory perception. *Cellular and Molecular Biology Letters* Dec; 20(5): 699-716.
- Kochem M (2017) Type 1 Taste Receptors in Taste and Metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism* 70 (suppl 3): 27–36.
- Liu D, Archer N, Duesing K et al. (2016) Mechanism of fat taste perception: Association with diet and obesity. *Progress in Lipid Research* 63: 41–49.
- Neiers F, Canivenc-Lavier MC, Briand L. (2016) What Does Diabetes „Taste” Like? *Current Diabetes Reports* 16(6): 49.
- Newman L, Haryono R, Keast R (2013) Functionality of fatty acid chemoreception: a potential factor in the development of obesity. *Nutrients* 5: 1287–300.
- Tan SY, Tucker RM (2019) Sweet Taste as a Predictor of Dietary Intake: A systematic Review. *Nutrients* Jan 5; 11(1).
- Wójcik K (1988) Ocena elektrogustometryczna zmysłu smaku u ludzi ze wsi. *Med. Wiej.* 23(3): 185-191.

6. Choroba nowotworowa w rodzinie

Cancer in the family

Kaczmarzka-Tabor Anna

Zakład Psychologii Stosowanej, Katedra Podstaw Pedagogiki, Wydział Pedagogiczny,
Uniwersytet Pedagogiczny im. KEN w Krakowie

Opiekun naukowy: dr hab. Helena Wrona-Polańska, prof. WSG

Kaczmarzka-Tabor Anna: anna.kaczmarzka@interia.eu

Słowa kluczowe: nowotwór, rodzina, sytuacja psychologiczna

Streszczenie

Artykuł obejmuje problematykę dotyczącą zmagania się chorego oraz jego rodziny z chorobą nowotworową. Wystąpienie choroby nowotworowej wiąże się ze zmianami w obrębie funkcjonowania całej rodziny. Reakcje pacjenta i bliskich w sytuacji choroby nowotworowej zależą od fazy choroby, jak również charakteru relacji rodzinnych.

1. Wstęp

Zachorowalność na choroby nowotworowe jak i układu krążenia stale wzrasta. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (2018) za rok 2016 powyższe choroby stanowiły główne przyczyny umieralności w Polsce. W ciągu ostatnich 30 lat liczba zachorowań na nowotwory na świecie zwiększyła się dwukrotnie. Według WHO w 2014 roku było 14 milionów nowych zachorowań, w 2020 liczba ta ma wzrosnąć do 17 milionów (Stewart i Wild 2014).

Diagnoza choroby nowotworowej ma charakter silnie lękotwórczy, głównie z powodu negatywnego społecznego obrazu choroby, wzmacnianego przez niepewne rokowanie oraz zagrożenie dla podstawowych celów i wartości człowieka (Wrona-Polańska 2011).

2. Opis zagadnienia

Choroba jednego członka rodziny, co jest coraz częściej podkreślane w literaturze przedmiotu, dotyczy całego systemu rodzinnego. W związku z coraz większą ilością zachorowań na nowotwory podejmowanie tematyki dotyczącej tych chorób wydaje się aktualne i potrzebne społecznie. Wiedza psychologiczna na temat choroby nowotworowej pozwala zrozumieć reakcje osób chorych, jak również ich bliskich w trakcie zmagania się z chorobą nowotworową.

3. Przegląd literatury

Najczęściej w przeżyciu chorego na nowotwór dominuje lęk. Lęk związany jest z cierpieniem, samotnością, całkowitą zależnością lub ograniczeniem samodzielności, śmiercią. W zachowaniu osoby chorej obserwuje się również drażliwość, wybuchowość, czasem postawę roszczeniową związaną z regresją do egocentryzmu, pretensjami i żalem. W relacjach z innymi zauważa się ambiwalentne dążenia od potrzeby bliskości do dystansu, czy niechęci. U pacjentów może pojawić się poczucie niezrozumienia i izolacji, w konsekwencji bierność, wycofanie i brak nadziei. Wyniki badań przeprowadzonych w ramach psychoneuroimmunologii ujawniają, że wysoki poziom lęku i agresji, apatia, poczucie krzywdy, obwinianie się, negatywnie wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego, a przez to na proces zdrowienia. W znoszeniu bólu i cierpienia pomaga uczucie nadziei. Chorzy, którzy mają nadzieję, odznaczają się większym zaufaniem do lekarza i otoczenia, bardziej pogodnym nastrojem oraz większą ilością energii. Tym co wzmacnia nadzieję i podnosi jakość życia chorego, jest wrażliwe i empatyczne rozumienie ze strony otoczenia (Skrzyński 2013).

W procesie zmagania się z chorobą istotna jest akceptacja siebie, poczucie koherencji (głównie poczucie sensowności), radzenie sobie ze stresem o charakterze unikowym. Bardzo ważne jest również wsparcie bliskich oraz wsparcie profesjonalne (zespołu medycznego). W literaturze

podkreśla się, że dla powrotu do zdrowia istotne jest poczucie mocy chorego i przekonanie, że można sobie poradzić ze stresem choroby oraz cierpieniem związanym z inwazyjnym leczeniem - tzw. duch walki tj. poczucie kontroli behawioralnej (Wrona-Polańska 2011). Badania wśród chorych na nowotwór wykazały, że na jakość życia pacjentów zasadniczy wpływ ma postawa walki o własne zdrowie oraz konstruktywne sposoby radzenia sobie z chorobą (Kulpa i in. 2013).

W każdą chorobę, a szczególnie przewlekłą wpisane są znaczne i często niekorzystne zmiany, obejmujące wiele obszarów życia jednostki. Oprócz strat, w chorobie mogą pojawić się również zyski (rodzaj korzyści czy ulg), nazywane wtórnymi zyskami z choroby. Suma wszystkich konsekwencji choroby stanowi bilans choroby (ujemny lub dodatni, najczęściej jednak ujemny). Choroba zwykle prowadzi do ograniczenia dotychczasowej aktywności życiowej osoby. W zamian pojawia się potrzeba aktywnego podjęcia leczenia - akceptacji roli chorego i poddania się służbie zdrowia, w chorobach przewlekłych jest to zwykle zmiana na stałe (Heszen 2013).

Każda choroba, a szczególnie ta o niepewnym rokowaniu, stanowi ogromne źródło stresu (Heszen 2013; Wrona-Polańska 2011). Sytuację chorego można rozumieć z perspektywy definicji stresu Lazarusa i Folkman (1984). W związku z tym choroba jako sytuacja stresująca może być rozpatrywana jako krzywda/strata, zagrożenie lub wyzwanie. Krzywda obejmuje poczucie poniesionej straty fizycznej, czy psychicznej, w przypadku choroby krzywda może przybierać postać żalu, rozczarowania, poczucia winy z powodu zachorowania. Choroba, szczególnie nowotworowa, stanowi zagrożenie dla wartości podmiotu (życia, samooceny, poczucia skuteczności, relacji z otoczeniem). Ocena choroby jako wyzwania pozwala dostrzec możliwości związane z leczeniem i wagę swojego zaangażowania w ten proces. Każda kategoria oceny pierwotnej wiąże się z określonymi emocjami, krzywda/strata i zagrożenie obejmują emocje negatywne, natomiast wyzwanie zarówno emocje negatywne, jak i pozytywne. Ocena pierwotna choroby jest zwykle niejednoznaczna i niestabilna. Należy zaznaczyć, że koncentracja na poszukiwaniu przyczyn choroby w swoim zachowaniu oraz na skutkach choroby ponoszonych przez rodzinę często wyzwala u pacjenta: złość, gniew, poczucie winy czy wstyd (Heszen 2013). Ocena choroby jako wyzwania, wsparcie bliskich, czy zaufanie do lekarza wspiera poczucie wewnętrznej mocy i rodzi nadzieję na powrót do zdrowia (Sęk, Cieślak 2011). W sytuacji choroby bardzo ważną regulacyjną funkcję pełni subiektywna percepcja choroby tzw. obraz własnej choroby, przede wszystkim wpływa na rodzaj podejmowanych zachowań przez pacjenta i decyduje, czy będą to zachowania o charakterze prozdrowotnym. Dla odzyskania zdrowia przez chorych ważna jest umiejętność wzbudzania i podtrzymywania pozytywnych emocji oraz radzenie sobie ze stresem, zwłaszcza radzenie instrumentalne ukierunkowane na poprawę zdrowia (Heszen 2013). Pozytywne emocje oraz aktywne radzenie sobie z chorobą prowadzi do wzrostu odporności organizmu. W procesie powrotu do zdrowia niezwykle istotny jest wspierający kontakt z rodziną i przyjaciółmi, zespołem lekarskim, również psychologiem oraz techniki relaksacyjne służące obniżeniu napięcia (Wrona-Polańska 2011).

3.1 Rodzina z chorobą nowotworową

Choroba w rodzinie jest sytuacją nieprzewidywalną, skutkującą szeregiem zmian na poziomie systemu rodzinnego. W przypadku choroby jeden z członków może potrzebować przewlekłej opieki, rodzinę może także spotkać śmierć bliskiej osoby. Doświadczenie choroby w rodzinie może wpływać bezpośrednio na stan psychiczny osób bliskich lub pośrednio zaburzając istotne wartości wynikające z relacji jak intymność, pomoc, czy dzielenie się swoimi przeżyciami (Płopa 2005). Udział chorego w życiu rodziny w wyniku choroby zostaje często radykalnie ograniczony. Leczenie i opieka często wymaga nakładu dodatkowych środków materialnych, które mogą powodować obciążenie finansowe rodziny. Choroba może być czynnikiem spajającym rodzinę, ale też zdarza się, że wiąże się z jej rozpadem (Heszen 2013).

W trudnej sytuacji, do jakiej zalicza się pojawienie się choroby, człowiek stosuje różne sposoby radzenia sobie. Wśród nich strategie poznawcze, skoncentrowane na emocjach oraz zachowaniu. Do strategii poznawczych należą mechanizmy obronne, bagatelizowanie sytuacji problemowej, selektywne postrzeganie składowych sytuacji. W przypadku strategii skoncentrowanych na emocjach wymienia się pojawienie się lęku, stanów depresyjnych, paniki, bezradności, natomiast strategie behawioralne to kontinuum aktywności od czynnego, dynamicznego

działania do całkowitej beczynności (Świętochowski 2015). W chorobie wyróżnia się trzy wymiary: biologiczny, społeczny i psychologiczny. Niekiedy na pierwszym miejscu widoczny jest głównie psychologiczny i społeczny. Długotrwała choroba staje się częścią struktury rodzinnej i może modyfikować procesy w niej zachodzące. Siła oddziaływania choroby na system rodzinny zależy od znaczenia jakie nadaje jej rodzina. Percepcja choroby (postrzeganie choroby w kategoriach straty, zagrożenia lub wyzwania) przez rodzinę decyduje o rodzaju reakcji na chorobę. Podejście do choroby jako zagrożenia wyzwała lęk i depresję, wyzwanie natomiast motywuje do działania mającego na celu radzenie sobie z sytuacją choroby (Heszen 2013; Siemiński, Nitka-Siemińska, Nyka 2007). Bardzo istotna jest szczera komunikacja pomiędzy członkami rodziny a chorym. W związku ze zmianą w wyniku choroby w zakresie pełnionych ról istotne jest, aby rodzina mogła otwarcie o tym porozmawiać. Bezpośrednia komunikacja chroni pacjenta przed poczuciem odrzucenia w obszarze dotychczas pełnionych zadań w rodzinie, a osobie wspierającej daje przestrzeń do podejmowania różnych tematów z chorym. Najczęściej w sytuacji choroby nowotworowej w zakresie komunikacji pojawia się wiele barier. Sytuacje konfliktowe i problemy emocjonalne odchodzą na dalszy plan i są chwilowo pomijane. Pojawiają się wówczas racjonalizacje, tłumienie emocji, zaprzeczanie występowaniu konfliktów, unikanie przeżywania i ujawniania negatywnych emocji. Rodzinę obowiązuje niewyartykułowana zmowa milczenia dotycząca pomijania trudnych, obciążających tematów. Często nie rozmawia się o chorobie, swoich uczuciach, problemach finansowych śmierci (Pietrzyk 2006). Komunikacja ma fundamentalne znaczenie dla adaptacji rodziny do choroby nowotworowej. Komunikacja w sytuacji choroby jest zdeterminowana przez styl jaki wcześniej rodzina preferowała. Przesądza o tym w jaki sposób bliscy podzielą się swoimi uczuciami w związku z chorobą. Konstruktywne dla komunikacji rodzinnej może być motywowanie do otwartej szczerzej rozmowy o swoich przeżyciach i potrzebach emocjonalnych (Budziszewska i in. 2005).

3.2 Fazy choroby nowotworowej

Faza diagnozowania choroby to tzw. faza ostra, moment zauważenia zmiany, czas badań potrzebnych do postawienia diagnozy. Członkowie rodziny w tym okresie przeżywają ogromny niepokój, odczuwają znaczne napięcie emocjonalne. Jedne rodziny mobilizują się do działania, wspierają się wzajemnie, okazują zainteresowanie sytuacją choroby, w innych natomiast dochodzi do zmowy milczenia, której celem jest ochrona chorego przed trudnościami związanymi z chorobą (de Walden-Gałuszko 2011).

Na każdym etapie życia człowieka, diagnoza nowotworu instynktownie generuje lęk przed śmiercią. Pierwsza myśl u większości osób pojawiająca się w związku ze słowem "nowotwór" lub "rak" dotyczy śmierci, wynika to ze stereotypu myślenia rak = śmierć (Mayerscough 2001; Pietrzyk 2006; Wrona-Polańska 2011).

W sytuacji choroby nowotworowej wszystko zarówno dla pacjenta i bliskich jest nowe, a przez to jest stresogenne, wymaga adaptacji. Stres generowany jest przez wyniki badań, strukturę instytucji medycznych, niepewność dotyczącą przebiegu i rozwoju choroby, lęk przed bólem, zmianami w obrębie ciała i śmiercią. Oprócz trudnych, negatywnych emocji w tym czasie pojawia się również nadzieja na pozytywny przebieg leczenia. Ona stanowi motywację i siłę do przystosowania się do nowej sytuacji i pomaga radzić sobie ze stresem (Winch 2014; Wrona-Polańska 2011).

Kolejna faza zmagania się z chorobą to leczenie. Leczenie może być w formie chemioterapii, radioterapii, leczenia biologicznego czy operacyjnego, wiąże się z długim pobytem w szpitalu lub częstymi dojazdami do szpitala z domu. W literaturze ten okres choroby jest także określany jako przewlekły i niesie ze sobą wiele stresujących wydarzeń (de Walden- Gałuszko 2011;).

Leczenie choroby nowotworowej skutkuje zmianami w zakresie struktury rodziny. W wyniku wystąpienia choroby następuje reorganizacja dotychczasowych celów, pojawiają się nowe zadania, do których wszyscy członkowie rodziny muszą się dostosować. Nowotwór pociąga za sobą zmianę w obrębie wartości, które do tej pory motywowały rodzinę do aktywności. Choroba często modyfikuje bieżące granice funkcjonujące w strukturze rodziny, jak również pomiędzy rodziną, a jej otoczeniem. Wyłaniają się nowe podsystemy rodzinne. Następuje szereg zmian, którym rodzina musi

często sprostac. Aby móc czuć się bezpiecznie, konieczne są zmiany na poziomie komunikacji rodziny (Ostoja-Zawadzka 1994).

Etap leczenia, to także czas kiedy może nastąpić remisja choroby. Jest to okres stanowiący bardzo często zagrożenie dla życia rodzinnego. Zdarza się, że rodzina zakłada, iż po zakończeniu leczenia ich bliski wyzdrowiał. Takie przekonanie jest często przyczyną nieporozumień. Pojawiają się oczekiwania, że chory powróci do aktywności sprzed choroby – wymagania rodziny mogą okazać się nieadekwatne w stosunku do aktualnych możliwości osoby chorej. Często bliscy uważają, że w taki sposób wspierają osobę chorą w postrzeganiu siebie jako zdrowej. Niektóre rodziny z kolei okazują nadmierną troskę wobec chorego, która negatywnie rzutuje na członków rodziny i relacje pomiędzy nimi. Nadopiekuńczość może skutkować u osoby wspierającej nadmierną identyfikacją z chorym. W rezultacie spowodować rozmycie jej granic i pozostałych osób w rodzinie (de Walden-Gałuszko 2011; Wirsching 1994). Zarówno chory i osoba wspierająca mogą odczuwać brak zrozumienia, czy nadmierną kontrolę, która prowadzi do frustracji i rozczarowania.

Stres związany z nowotworem może powodować zaburzenie życia rodzinnego, a u chorego tzw. stan "zawieszenia". Pacjent onkologiczny rezygnuje wówczas z podejmowania długoterminowych decyzji i realizacji celów, trudno mu angażować się w życie rodzinne. Często u chorych występuje tzw. syndrom Damoklesa, którego osiowym objawem jest lęk dotyczący nawrotu choroby, na poziomie poznawczym dominuje przekonanie, że choroba na pewno powróci. Lękowa postawa chorego i rodziny prowadzi do wytworzenia destrukcyjnego błędnego koła, blokującego przywrócenie harmonii (de Walden-Gałuszko 2011). Osoba wspierająca może tłumić, kumulować emocje co wpływa ograniczająco na komunikację z chorym członkiem rodziny. Wzmacnia natomiast impulsywne i konfliktowe nastawienie do rodziny i personelu medycznego (Lambley 1994). Choroba może również wpłynąć pozytywnie na relację. Osoba zdrowa w okresie leczenia może wykazywać więcej cierpliwości i zrozumienia na potrzeby i przeżycia chorego. W wyniku wspólnych doświadczeń może dojść do pogłębienia relacji i zwiększenia bliskości emocjonalnej nawet w trudnych do zniesienia momentach (Moorey i Greer 2003).

W fazie remisji choroby pacjent i osoby bliskie powracają do pełnionych uprzednio ról społecznych. Choremu mogą towarzyszyć obsesyjne myśli o nowotworze i lęk związany z nawrotem choroby, szczególnie widoczny w okresach badań kontrolnych. Jednakże w wielu przypadkach przebyta choroba jest źródłem nowego spojrzenia na życie, przewartościowania celów i odczuwania na co dzień większej satysfakcji i zadowolenia. W podejmowanych działaniach pacjent może wykazywać się większym dynamizmem i energią. Osoby bliskie w fazie remisji choroby mogą przejawiać bardzo różne postawy i zachowania, od bardzo wspierających do mocno krytykujących wobec chorego, co w rezultacie może powodować konflikty. Rodzina może wywierać presję na chorym, żeby powrócił do wykonywania aktywności sprzed choroby, pomijając jego aktualne ograniczenia związane z przebyłą chorobą. Bliscy mogą przejawiać trudności w zaakceptowaniu zmian w fizycznym wyglądzie pacjenta. Co w konsekwencji może prowadzić do izolowania się od chorego poprzez nadmierne zaangażowanie w pracę lub inne zajęcia. W związkach często pojawiają się problemy natury seksualnej (Moorey i Greer 2003; de Walden-Gałuszko 2011). Trudnością i ogromnym stresem dla osoby chorej może okazać się powrót na rynek pracy, pacjent może doświadczać lęku przed podjęciem zatrudnienia lub problemów z jego znalezieniem. W tym trudnym czasie nieoceniona będzie pomoc i wsparcie ze strony rodziny, które sprzyjają wzmocnieniu poczucia bezpieczeństwa u pacjenta (de Walden-Gałuszko 2011).

Czwarta faza choroby tj. nawrotu choroby jest bardzo stresującym okresem dla wszystkich członków rodziny i samego chorego. Dla osób wspierających trudna jest perspektywa potencjalnego rozstania z osobą chorą, jej ból i cierpienie, konieczność przeorganizowania codzienności, poczucie bezsilności, jak również obawa przed śmiercią osoby chorej. Kiedy choroba trwa długo, a chory wymaga wsparcia, zasoby bliskich wyczerpują się. Bardzo obciążająca jest nagła śmierć, pojawiająca się po względnie długim okresie remisji choroby lub zaraz po jej diagnozie (de Walden-Gałuszko 2011).

Bardzo trudno jest być przy osobie chorej w czasie jej odchodzenia, w stanie jej całkowitego wyczerpania i ogromnego cierpienia. Atmosfera terminalnego stanu chorego dotyka wszystkich

członków rodziny i rzutuje na ich relacje. W tym okresie aktywują się specyficzne zjawiska psychiczne obejmujące osobę chorą i jej bliskich. Należą do nich:

1) ambiwalentne nastawienie wobec bliskich - na poziomie racjonalnym objawia się przekonaniem, że nie należy poprzez swoją chorobę naruszać funkcjonowania rodziny. Na poziomie emocjonalnym obserwuje się dwa skrajne zjawiska: chęć ochrony przed negatywnymi skutkami choroby oraz bardziej i mniej jawną roszczeniowość.

2) klasyfikacja siebie i najbliższych w odrębnych kategoriach - chory dzieli siebie i innych na "ja-chory" i "oni-zdrowi", czyli inni wobec mnie, w opozycji do mnie. Na tej podstawie chory dystansuje się wobec osób go wspierających.

3) ambiwalencja uczuć i zachowań chorego powoduje dezorientację wśród bliskich co do jego nastawienia i wymagań. Chory jest odbierany jako nieprzewidywalny, gdyż często reprezentuje dwie skrajne postawy: niechęci wobec otoczenia i jednocześnie potrzeby bliskości i wsparcia. Bliscy często czują się bezsilni i zagubieni. Brak umiejętności i możliwości odczytania potrzeb chorego, zmęczenie, potrzeba relaksu i przyjemności niejednokrotnie wśród osób wspierających prowadzą do wewnętrznego konfliktu, który może skutkować poczuciem wyczerpania, a w konsekwencji prowadzić do wypalenia. Konflikt wynika z poczucia winy, że jest się zdrowym i/lub, że nie jest się wystarczająco dobrym jako opiekun (Nowak-Lipińska 2004).

W tej fazie choroby dla osób wspierających najważniejszy jest chory, to w jego kierunku podejmowane są wszelkie działania. Bliscy całą swoją uwagę poświęcają choremu, odkładając swoje sprawy zawodowe, zdrowotne na dalszy plan. Rodzina w ramach dbania o chorego wystrzega się sytuacji konfliktowych. Wspierający bardzo często z racji choroby ustępują osobie chorej, często ukrywają prawdę o przebiegu choroby przed pacjentem co powoduje utrudnienia we wzajemnym komunikowaniu się. Brakuje szczerości i otwartości w rozmowach. Zwykle tak się dzieje w rodzinach bardzo związanych emocjonalnie. Celem takiego postępowania rodziny wobec chorego jest ochrona go przed cierpieniem (de Walden-Gałuszko 2011).

Po śmierci osoby chorej na nowotwór dla bliskich następuje czas żałoby. Przebieg tego okresu zależy od osobowości, jak i uwarunkowań społeczno-kulturowych. Dla każdej kultury charakterystyczne są normy i obyczaje związane z przeżywaniem śmierci. Można wyróżnić wspólne ich wzorce takie jak: akceptacja śmierci, bunt lub zaprzeczanie śmierci (Lipczyński 2007).

Reakcje bliskich w sytuacji choroby jednego członka są zróżnicowane, głównie w wypadku chorób długotrwających. Na początku osoby wspierające odznaczają się akceptacją i dużą mobilizacją do działania, po jakimś czasie może pojawić się u nich zniecierpliwienie. Naprzemiennie doświadczają stanów mobilizacji i wyczerpania. Bardzo często tej labilności towarzyszy poczucie winy, że nie jest się dostatecznie dobrym jako wspierający. Niektórzy bliscy uciekają we własne sprawy m.in. zdrowotne, próbują w ten sposób zainteresować sobą innych lub zrzucić odpowiedzialność na innych (de Walden-Gałuszko 2011).

4. Podsumowanie

Podsumowując, ilość zachorowań na nowotwory wzrasta. Mimo postępu w medycynie w zakresie możliwości leczenia chorób nowotworowych nadal w społeczeństwie obserwuje się negatywne, lękowe postawy w stosunku do tych chorób. Choroba, a przede wszystkim ta o niepewnym rokowaniu, jak choroba nowotworowa, wpływa na funkcjonowanie chorego, jak również jego rodziny. Leczenie nowotworów to często złożona i trudna procedura o inwazyjnym i wymagającym charakterze. W radzeniu sobie z chorobą nowotworową znaczącą rolę odgrywają psychologiczne mechanizmy. Sama diagnoza choroby, jak również jej leczenie oraz czas po zakończeniu leczenia wiąże się z doświadczeniem stresu przez chorych, jak również ich bliskich.

5. Literatura

de Walden-Gałuszko K (2011) Psychoonkologia w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Główny Urząd Statystyczny Rocznik demograficzny Warszawa (21.11.2018), pobrane z: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/> (3.01.2019).

- Heszen I (2013) Psychologia stresu. Korzystne i niekorzystne skutki stresu życiowego. Warszawa: PWN.
- Kulpa M, Owczarek K, Stypuła-Ciuba B (2013) Przystosowanie psychiczne do choroby nowotworowej a jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia u chorych onkologicznych. *Medycyna Paliatywna* 5: 106–113.
- Lambley P (1994) Psychologia raka. Jak zapobiegać jak przeżyć. Warszawa: Książka i Wiedza.
- Lazarus RS, Folkman S (1984) Stress, appraisal and coping. New York: Springer-Verlag.
- Lipczyński A (2007) Psychologiczna interwencja w sytuacjach kryzysowych. Warszawa: Difin sp. z o.o.
- Mayerscough PR, Ford M (2001) Jak rozmawiać z pacjentem. Gdańsk: GWP.
- Moorey S, Greer S (2003) Cognitive behaviour therapy for people with cancer. New York: Oxford University Press.
- Nowak-Lipińska K (2004) Wokół psychospołecznych aspektów opieki paliatywnej. W: M Kuchcińska (red), Zdrowia człowieka i jego edukacja gerontologiczna. Bydgoszcz: Wydawnictwo Akademii Bydgoskiej im. Kazimierza Wielkiego.
- Ostoja-Zawadzka K (1994) Żałoba w rodzinie. W: B de Barbaro (red), Wprowadzenie do systemowego rozumienia rodziny (91-96). Kraków: Collegium Medicum.
- Pietrzyk A (2006) Ta choroba w rodzinie. Psycholog o raku. Kraków: Oficyna Wydawnicza "Impuls".
- Plopa M (2005) Psychologia rodziny. Teoria i badania. Elbląg: Wydawnictwo Elbląskiej Uczelni Humanistyczno-Ekonomicznej.
- Sęk H, Cieślak R (2011) Wsparcie społeczne - sposoby definiowania, rodzaje i źródła wsparcia, wybrane koncepcje teoretyczne W: H Sęk, R Cieślak (red) Wsparcie społeczne stres i zdrowie (11-28), Warszawa: PWN.
- Skrzyński W (2013) Życie - jedyne, niepowtarzalne... W: P Rzepecki, W Skrzyński, M Olszewska-Szopa (red), Wspólnie damy radę. Chemioterapia, przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych (7-20). Warszawa: Medical Education Sp. z o.o.
- Stewart B, Wild C (2014) World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Pobrano z: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (25.05.2016).
- Świętochowski W (2015) Choroba przewlekła w systemie rodziny. W: I Janicka, H Liberska (red) Psychologia rodziny (387-409). Warszawa: PWN.
- Winch B (2014) Komunikacja z rodziną pacjenta chorego onkologicznie. *Curr. Gynecol. Oncol.* 12(2): 155-171.
- Wirsching M (1994) Wokół raka. Gdańsk: GWP.
- Wrona-Polańska H (2011) Twórcze zmaganie się ze stresem szansą na zdrowie. Funkcjonalny Model Zdrowia osób po transplantacji szpiku kostnego. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.

7. Przewlekłe zaburzenia żyłne- narastający problem XXI wieku

Chronic venous disorders - a growing problem of the 21st century

Karpińska Anna⁽¹⁾, Patrycja Łopatka⁽²⁾

⁽¹⁾Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Leczenia Ran Przewlekłych, Katedra Pielęgniarstwa Zabiegowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

⁽²⁾Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy
Opiekun naukowy: dr n. med. Justyna Cwajda- Białasik

Karpińska Anna: ania9422@gmail.com

Słowa kluczowe: przewlekłe zaburzenia żyłne, żylaki, fizjoterapia, kompresjoterapia

Streszczenie

Przewlekła niewydolność żylna obejmuje szerokie spektrum nieprawidłowości poczynając od teleangiektazji, żył siateczkowatych, aż po czynne owrzodzenia podudzi. Na każdym etapie tego schorzenia należy podejmować działania profilaktyczne lub terapeutyczne w zależności od potrzeby. Jednym z czynników mających wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu żylnego jest tzw. mechanizm pompy mięśniowej. Prawidłowa praca mięśni podudzi zapobiega zastojom oraz obrzękom żylnym. Właściwe funkcjonowanie tego mechanizmu warunkowane jest poprzez odpowiedni poziom aktywności fizycznej oraz funkcję biomechaniczną stawu skokowego. Złotym standardem postępowania terapeutycznego w przewlekłej niewydolności żylniej jest kompresjoterapia oraz elewacja kończyn dolnych. Duże znaczenie w leczeniu zachowawczym ma także fizjoterapia, która powinna skupiać się przede wszystkim na aktywizacji pompy mięśniowej, zwiększeniu zakresów ruchu w stawach oraz zapewnieniu właściwej siły i elastyczności mięśni kończyn dolnych. Zaleca się także zabiegi z zakresu fizykoterapii takie jak: zimno lecznictwo oraz w przypadku owrzodzeń laseroterapię.

1. Wstęp

Przewlekła niewydolność żylna dotyczy przede wszystkim populacji krajów wysoko rozwiniętych cywilizacyjnie. Aktualne dane statystyczne podają, że dotyczy ok 30% populacji w tym prawie dwukrotnie częściej kobiet. Niezwykle rzadkie występowanie tego schorzenia odnotowuje się wśród mieszkańców krajów mniej rozwiniętych. Aktualnie największym problemem ekonomiczno-medycznym są powikłania w postaci owrzodzeń żylnych, ze względu na wysokie koszty leczenia (Sudoł- Szopińska i in. 2006). Przewlekłe zaburzenia żyłne obejmują szeroki zakres nieprawidłowości, rozpoczynając od małych żył siateczkowatych, teleangiektazji, później żylaków i kończąc na powstaniu zmian troficznych i czynnych owrzodzeń. Pierwsze wymienione nie stanowią poważnego problemu medycznego, jednakże są sygnałem organizmu, że należy podjąć odpowiednie czynności profilaktyczne. Standardem postępowania jest kompresjoterapia, zmiana trybu życia na bardziej aktywny, ergonomia pracy oraz utrzymywanie prawidłowej wagi ciała. Natomiast osoby, u których rozwinęły się owrzodzenia żyłne poza wyżej wymienionymi działaniami, powinny stosować odpowiednio dostosowane opatrunki, zapewniające skuteczne gojenie się ran. Przewlekła niewydolność żylna wymaga współpracy całego zespołu interdyscyplinarnego, w tym: lekarzy, pielęgniarek oraz fizjoterapeutów (Jawień i in. 2004).

2. Opis zagadnienia

2.1 Epidemiologia

Większość autorów skupia się przede wszystkim na zaawansowanych postaciach przewlekłej niewydolności żylniej. Dane naukowe sugerują, że największą grupą osób z tym schorzeniem to pacjenci po czwartej dekadzie życia. Ponadto niewydolność żylna dotyczy przede

wszystkim kobiet. Za najczęstsze przyczyny podaje się: wiek, predyspozycje genetyczne, czynniki hormonalne, liczba przebytych ciąż, terapie hormonalne (zastępcza i antykoncepcja), nadwaga, przebyta zakrzepica (Marona i in. 2009).

2.2 Patofizjologia

Podstawowym czynnikiem sprawczym tzw. pierwotnej przewlekłej niewydolności żyłnej są pierwotne wady w obrębie budowy ścian i zastawek żył. Wynikają one przede wszystkim z czynników genetycznych, ze względu na wrodzoną słabą strukturę ścian żyłnej. Istnieje także tzw. niewydolność wtórna, która wynika z zakrzepicy żyłnej oraz występowania przepływu wstecznego. Objawy pojawiające się w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej, związane są z utrzymującym się nadciśnieniem żylnym.

Obraz kliniczny przewlekłych zaburzeń żylnych jest bardzo zróżnicowany, jednak we wszystkich przypadkach wynika przede wszystkim z zaburzeń odpływu krwi z obszaru kończyn dolnych. Rodzaj objawów zależy od stopnia zaawansowania choroby, czasu trwania, czynników ryzyka, a także wpływu środowiska. Obraz kliniczny schorzenia może przebiegać na różne sposoby:

- W postaci teleangiektazji lub tzw. żył siatkowatych

W tym przypadku niewydolność żylna charakteryzuje się widocznymi poszerzonymi, czerwono- niebieskimi drobnymi żyłkami tzw. wenektazjami. Jest to rodzaj zmian naczyniowych, które rozwijają się na podłożu żył podbrodawkowatych w skórze właściwej. Najczęściej występują w dużych skupiskach tworząc rozgałęzienia, w okolicy dołów podkolanowych i bocznych powierzchni ud. Mianem żył siatkowatych określa się poszerzenia żył o wielkości od 2 do 4 mm, różnią się przede wszystkim tym, że mają dłuższy przebieg niż teleangiektazje. Należy też podkreślić, że zmiany typu teleangiektazje, czy nawet żyły siateczkowate, wcale nie oznaczają niewydolności żyłnej i występują nawet u osób zdrowych, u których mają charakter wyłącznie kosmetyczny. Zaledwie połowa osób rozwija bardziej zaawansowane stadia, które można zakwalifikować jako niewydolność żylną, czyli kliniczne przejawy nadciśnienia żylnego.



Rys.1. Obraz kliniczny teleangiektazji.

- Jako żylaki kończyn dolnych

Obraz kliniczny żylaków charakteryzuje się występowaniem wydłużonych, krętych i wypukłych żył. Żylakom najczęściej towarzyszą objawy takie jak: uczucie ciężkości nóg, rozpierania i dyskomfort, swędzenie lub obrzęki, znacznie rzadziej ból (zwykle dopiero w zaawansowanych stadiach niewydolności żyłnej).



Rys. 2. Obraz kliniczny żylaków kończyn dolnych.

- Żylaki kończyn dolnych z jednoczesną niewydolnością powierzchownego układu żylnego znacznego stopnia lub w postaci przewlekłego żylnego nadciśnienia z towarzyszącymi zmianami troficznymi skóry lub niewielkimi owrzodzeniami

W tym przypadku zmiany troficzne mogą występować w postaci tzw. hemosyderozy czyli brunatnych przebarwień w obrębie podudzi, wynikających z gromadzenia się białka- hemosyderyny w tkankach goleni.

- W postaci czynnych, nawracających owrzodzeń o dużych rozmiarach

Owrzodzenie żylnie w 87% przypadków dotyczy dolnej części podudzia w okolicy powyżej bocznej bądź przyśrodkowej kostki. Najczęściej są dość płytkie i przybierają owalny kształt.



Rys. 3. Obraz kliniczny owrzodzeń żylnych.

2.3 Leczenie zachowawcze owrzodzeń żylnych

Kluczowym celem terapii jest niwelowanie utrzymującego się nadciśnienia żylnego, usprawnienie powrotu żylnego i w związku z tym zmniejszenie obrzęków. Złotym standardem terapii jest kompresjoterapia, która wpływa na miejscowe zwiększenie ciśnienia hydrostatycznego oraz

jednoczesne obniżenie ciśnienia żył powierzchownych. Prowadzi to do zmniejszenia wysięku płynu z naczyń (Wojaszwillo-Geppert i in. 2000). Właściwie zaaplikowany ucisk usprawnia przepływ krwi w obrębie układu żył głębokich. Skuteczność terapii uciskowej wymaga systematyczności oraz konsekwencji. Kompresjoterapię należy zakładać utrzymując optymalne napięcie bandaża i stopniując je ku górze, utrzymując ciśnienie w klasie adekwatnej do zaburzeń. Istotną w terapii owrzodzeń żylnych jest także farmakoterapia. Zaleca się przyjmowanie leków flebotropowych, których działanie polega na wzmacnianiu naczyń oraz usprawnianiu pracy naczyń chłonnych, jednakże należy pokreślić, że farmakoterapia ma bardzo ograniczony wpływ na przebieg choroby i nie powinna stanowić podstawy terapii, a jedynie jej uzupełnienie (Jawień i in. 2005). Wyróżniamy cztery klasy ucisku wykorzystywane w kompresjoterapii:

- 20- 30 mm Hg: stosowane w przypadku objawów takich jak: uczucie ciężenia nóg, wenektazje,
- 30- 40 mm Hg: zalecane u osób, u których występują żylaki pełnoobjawowe, obrzęki, owrzodzenia czynne bądź wygojone.
- 40- 50 mmHg: dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną z towarzyszącym obrzękiem limfatycznym o charakterze odwracalnym.
- 50- 60 mmHg: także dla osób z zespołem pozakrzepowym oraz z obrzękiem o charakterze nieodwracalnym (Zubilewicz i in. 2002).

Ponadto w trakcie odpoczynku zaleca się elewację kończyn dolnych na wysokość ok. 15 cm.

2.4 Mechanizm pompy mięśniowo- żyłnej

Powrót żylny do prawego przedsionka serca jest procesem fizjologicznym zachodzącym na drodze odruchowej. Niezwykle istotne znaczenie w tym procesie odgrywa również tzw. pompa mięśniowa. W wyniku skurczu mięśni łydek dochodzi do przesuwania krwi żyłnej z naczyń głębokich, niżej położonych do wyższych segmentów kończyn dolnych. Praca mięśni zapobiega zastojom żylnym i obrzękom nóg. Wydajność mechanizmu pompy mięśniowej uzależniona jest od prawidłowej biomechaniki w stawach skokowych tzn. właściwych zakresów ruchu oraz od poziomu siły mięśniowej. Kluczowym mięśniem odpowiedzialnym za funkcjonowanie mechanizmu są: mięsień brzuchaty łydki oraz mięsień płaszczkowaty. Podczas skurczu tych mięśni dochodzi do naturalnej kompresji wywieranej na naczynia żyłne. Sukcesywne odprowadzanie krwi z obszaru kończyn dolnych dokonuje się w wyniku rytmicznych skurczów tych mięśni. Wielu autorów podkreśla, że jedną z podstawowych przyczyn przewlekłej niewydolności żyłnej jest właśnie patologia w obrębie pompy mięśniowej, co może być spowodowane zaburzeniami statyki stopy, niskim poziomem aktywności lub przebytymi urazami bądź incydentami neurologicznymi (Dymarek i in. 2014).

2.5 Niewydolność żylna a fizjoterapia

Poza standardowym postępowaniem, w leczeniu niewydolności żyłnej dużą rolę odgrywa fizjoterapia. Zaleca się podejmowanie aktywności fizycznej, o charakterze wydolnościowym, przynajmniej trzy razy w tygodniu po 30 minut. Do najkorzystniejszych rodzajów wysiłku zalicza się: spacer, Nordic Walking, oraz pływanie (Jasiński i in. 2014). Głównym celem ćwiczeń jest aktywizacja pompy mięśniowej, co można uzyskać poprzez ćwiczenia podczas, których wykonujemy ruchy zgięcia grzbietowego i podeszwowego stopy. Ponadto niski poziom aktywności fizycznej przyczynia się do ograniczenia ruchów w stawach w tym także skokowych. Istotne w trakcie kinezyterapii jest przywrócenie prawidłowej ruchomości tych stawów oraz wzmocnienie mięśni kończyn dolnych poprzez wykorzystanie ćwiczeń: czynnych wolnych, izometrycznych, oraz oporowych z wykorzystaniem ekscentrycznej pracy mięśni. Mięśnie przykurczone należy rozciągać ćwiczeniami w formie stretchingu. Ważne jest by zadbać o dobór odpowiedniego obuwia, nie tylko ze względu na jakość wykonania np. z naturalnego materiału, ale także zapewniającego fizjologiczną propulsję stopy. Należy unikać butów na wysokim obcasie (Szewczyk i in. 2005).

U pacjentów we wczesnym etapie schorzenia można stosować terapię w postaci masażu, a przede wszystkim drenażu limfatycznego. Skuteczne niwelowanie obrzęków zapewnia także terapia za pomocą masażu pneumatycznego (Szewczyk i in. 2004). Pozytywne skutki w niwelowaniu objawów, przynosi także fizykoterapia. Głównie zaleca się stosowanie zabiegów z zakresu zimno

lecznictwa tj. krioterapii, kriokomory, zimnych kąpiel. W leczeniu owrzodzeń żylnych wykorzystuje się także laseroterapię (Taradaj i in. 2007). W terapii owrzodzeń żylnych wykorzystuje się także lasery: nisko i wysokoenergetyczne. Ich działanie polega przede wszystkim na usprawnieniu procesu utleniania tkanek, syntezy ATP, DNA oraz kolagenu w komórkach. Lasery wysokoenergetyczne tzw. HILT, wpływają również na wzrost przepuszczalności błony komórkowej (Kwolek i in. 2011).

Korzystne efekty w leczeniu owrzodzeń żylnych przynosi także terapia za pomocą wibroakustyki- aparatem Vitaфон. Wywołanie mikrowibracji w obrębie tkanek skutkuje poprawą przepływu krwi i limfy w tym obszarze (Korzekwa i in. 2013).

3. Przegląd literatury

Randomizowane badania (Szewczyk i in. 2010) oceniające wpływ nadzorowanych ćwiczeń na ruchomość stawu skokowego pacjentów z owrzodzeniami żylnymi wykazały, że ćwiczenia powinny stanowić integralną część holistycznego modelu opieki nad pacjentem z owrzodzeniem żylnym. Badania wykazały, że zmiany będące efektem PNŻ są odwracalne, jeśli ćwiczenia są systematyczne i nadzorowane. Coraz więcej ukazuje się badań dotyczących skuteczności fizjoterapii w leczeniu tego schorzenia. Ponadto właściwie każdy z autorów podkreśla niezastąpione znaczenie kompresjoterapii, uznając ją za podstawę terapii. (Dymarek i in. 2014) szczególnie uwagę poświęcają znaczeniu mechanizmu pompy mięśniowej. Zwracają uwagę na fakt, że zaburzenia biomechaniki stawu skokowego mogą stanowić kluczową przyczynę rozwoju przewlekłej niewydolności żylniej. W swojej pracy podkreślają także rolę fizykoterapii, a w szczególności jej gałęzi jaką jest zimnolecznictwo. Kluczowe znaczenie fizjoterapii opisuje także (Barański i in. 2011), podając za skuteczną formę terapii trening na stepperze poprzedzony 15- minutową rozgrzewką i zakończony 20- minutowym biegiem i odpoczynkiem . Ponadto wymienia formy leczenia takie jak: drenaż limfatyczny, masaż kończyn dolnych, czy balneoterapia. Nie poddają wątpliwości także złotego standardu leczenia za pomocą kompresjoterapii. (Ryszard i in. 2014) w swoich badaniach przedstawiają korzystny wpływ Nordic Walking na działanie układu żylnego. Zdaniem autorów pod wpływem aktywności poprawia się dynamika przepływu krwi w naczyniach żylnych. Autorka (Łastowiecka- Moras 2015) opisuje rolę profilaktyki przewlekłej niewydolności żylniej. Charakteryzuje czynniki ryzyka, sposoby ich eliminacji, skupiając się przede wszystkim na związku charakteru wykonywanej pracy z rozwojem zaburzenia.

4. Podsumowanie

Coraz więcej osób, a w szczególności kobiet, już w młodym wieku choruje na przewlekłą niewydolność żylną. Niewydolność żylna ma bardzo zróżnicowany obraz kliniczny, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, począwszy od drobnych teleangiektazji, a kończąc na czynnych, obszernych owrzodzeniach podudzi. W każdym z tych przypadków jednak zaleca się jako podstawową formę leczenia kompresjoterapię oraz elewację kończyn dolnych. Ponadto istnieją inne, wspomagające proces leczenia formy terapii takie jak: kinezyterapia, fizykoterapia, farmakoterapia. Podstawą fizjoterapii w tym przypadku jest aktywizacja pompy mięśniowej oraz treningi o charakterze wydolnościowym. Systematyczne wdrażanie aktywności fizycznej pomaga niwelować niektóre uporczywe dolegliwości. Kompleksowa, rzetelnie prowadzona terapia oraz zdrowy tryb życia stanowią doskonałą profilaktykę przeciwko występowaniu powikłań w postaci owrzodzeń podudzi (Jawień i in. 2011).

5. Literatura

- Barański K, Chudek J (2011) Samoleczenie w przewlekłej chorobie żylniej. *Family Medicine & Primary Care Review* (4): 577- 581.
- Dymarek R, Ptaszkowski K, Słupska L (2014) Physiotherapy potentials in improve the calf muscle pump function in chronic venous insufficiency. *Wiadomości Lekarskie* 65(1): 43-49.
- Jasiński R, Turek J, Rudzińska E, i in. (2014) Wpływ Nordic Walking na czynność układu żylnego kończyn dolnych u słuchaczek Uniwersytetu Trzeciego Wieku. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna* 20(1): 39- 49.

- Jawień A, Grzela T (2004). Epidemiologia przewlekłej niewydolności żylniej. *Przewodnik Lekarza* 7(8): 29- 32.
- Jawień A, Szewczyk MT. (2005) Profilaktyka trzeciorzędowa w zapobieganiu nawrotowym owrzodzeniom żylnym goleni. *Przegląd Flebologiczny* 13(6): 263-268.
- Jawień A, Szewczyk MT, Kaszuba A i in. (2011) Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. *Leczenie Ran* 8(3):59–80.
- Jawień A, Szewczyk MT, Andruszkiewicz A, i in. (2007) Zalecenia specjalistycznej opieki nad chorym z owrzodzeniem żylnym goleni. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 3; 95-138.
- Jawień A, Szewczyk MT, Piotrowicz R (2004) Zastosowanie kompresjoterapii w chorobach żył. *Przewodnik Lekarza* 7(8): 58-64.
- Korzekwa P, Korzekwa W, Zych, J, i in. (2013) Czy wibroakustyka może być metodą uzupełniającą leczenie chorych z przewlekłą niewydolnością żylną? Wydawnictwo Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie. Częstochowa, 113-119.
- Kwolek A, Zwolińska J, Weres A (2011) Wpływ dawki terapeutycznej na skuteczność laseroterapii nisko-i wysokoenergetycznej (HILT). *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna* 17(3): 171- 178.
- Łastowiecka-Moras E (2015) Przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych-schorzenie związane z rodzajem wykonywanej pracy. *Bezpieczeństwo Pracy: nauka i praktyka* 6:16- 19.
- Marona H, Kornobis A (2009) Patofizjologia rozwoju żylaków oraz wybrane metody ich leczenia– aktualny stan wiedzy. *Postępy Farmakoterapii* 65(2): 88-92.
- Sudoł- Szopińska I, Błachowiak K, Koziński P (2006) Wpływ czynników środowiskowych na rozwój przewlekłej niewydolności żylniej. *Medycyna Pracy* 57(4): 365- 373.
- Szewczyk MT, Jawień A, Kędziora-Kornatowska K, i in. (2016) Elderly patients suffering with chronic venous ulceration. Physical efficiency, balance and walking factors. *Przegląd Flebologiczny* 14: 11-7.
- Szewczyk MT, Cwajda J, Cierzniaowska K, i in. (2005). Rola zabiegów fizjoterapeutycznych i pielęgnacyjnych w leczeniu owrzodzeń i obrzęków w przewlekłej niewydolności żylniej. *Nowiny Lekarskie* 74(2): 209-213.
- Szewczyk MT, Jawień A, Cwajda-Białasik J, i in. (2010). Randomized study assessing the influence of supervised exercises on ankle joint mobility in patients with venous leg ulcerations. *Archives of Medical Science* 6(6): 956-963.
- Szewczyk MT, Dębiec M, Banaszkiewicz Z, i in. (2004) Znaczenie zabiegów fizykalnych i pielęgnacji w leczeniu obrzęków w przewlekłej niewydolności żylniej. *Valetudinaria - Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej* 9(1): 82-88.
- Taradaj J, Franek A, Dolibog P, Cierpka, i in (2007) Badanie efektu cieplnego wybranych zabiegów fizykalnych stosowanych w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna* 13(1): 33- 37.
- Wojszwiłło-Geppert E, Włodarkiewicz A, Paliszewski J (2000) Presoterapia w przewlekłej niewydolności żylniej. *Przegl Dermatol* 87(6): 541-543.
- Zubilewicz T, Wroński J, Michalak J (2002) Chronic venous insufficiency. *Medycyna Rodzinna* 2: 96- 100.

8. Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości i metabolizmie tkanek obwodowych

The role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity and peripheral tissue metabolism

Katarzyna Kaszubska⁽¹⁾, Barbara Budzyńska⁽²⁾, Grażyna Biała⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁽²⁾Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, I Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Grażyna Biała

Katarzyna Kaszubska: katarzyna.kaszubska90@gmail.com

Słowo kluczowe: anandamid, rimonabant, Δ9-tetrahydrokannabinol

Streszczenie

Układ endokannabinoidowy obejmuje receptory CB1 i CB2 obecne zarówno w mózgu, jak i w narządach obwodowych, ich naturalne ligandy, endokannabinoidy, takie jak anandamid i 2-arachidonoglycerol oraz enzymy związane z ich syntezą, wychwytem i degradacją. W ostatnich latach odkryto, że układ endokannabinoidowy reguluje wielu procesów fizjologicznych człowieka. Uważa się, że ECS bierze udział w regulacji bilansu energetycznego. W wyniku działania centralnego i obwodowego, związki te powodują wzrost łaknienia, wpływają na metabolizm węglowodanów i lipidów oraz zwiększają akumulację tłuszczów w organizmie. Działanie pobudzające łaknienie związane jest z obecnością licznych receptorów CB1 w odpowiednich strukturach podwzgórza. EC wpływają na bilans energetyczny działając także w komórkach obwodowych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym, wątrobie, trzustce, tkance tłuszczowej oraz w mięśniach szkieletowych. Endogenne kannabinoidy zwiększają przyswajanie pokarmów, pobudzają adipogenezę i zmniejszają wydatek energetyczny w mięśniach, sprzyjając rozwojowi otyłości. Poznanie tych mechanizmów stało się przesłanką dla prób zablokowania układu EC w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych.

1. Wstęp

Budowa i mechanizmy działania układu endokannabinoidowego

Pierwszy związek zaliczany do kannabinoidów wyizolowano i zidentyfikowano w połowie lat 60 ubiegłego stulecia. Był to Δ9 –tetrahydrokannabinol (THC), główny aktywny składnik konopi siewnej *Cannabis sativa*. Przeprowadzono wiele badań, które wykazały, że THC poza właściwościami psychoaktywnymi, wpływa również na przebieg wielu procesów fizjologicznych w organizmach, np. reguluje łaknienie, metabolizm lipidów, a także hamuje aktywność motoryczną jelit (Berry i Mechoulam 2002). Mechanizm działania THC poznano dopiero pod koniec XX wieku, kiedy to odkryto i scharakteryzowano układ endokannabinoidowy (ECS, ang. endocannabinoid system). Chęć zbadania mechanizmów warunkujących przede wszystkim psychoaktywne działanie tego związku, doprowadziła do odkrycia specyficznego białka błonowego, na które oddziałuje THC czyli receptora kannabinoidowego. W skład ECS wchodzi dwa typy receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 oraz endogenne ligandy (tzw. endokannabinoidy), a także białka uczestniczące w syntezie i degradacji tych związków. Endokannabinoidy są pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-6. Najlepiej dotąd poznanymi endokannabinoidami są: anandamid (AEA), 2-arachidonoglycerol oraz N-arachidonoyletanolamina. Związki te są pochodnymi kwasu arachidonowego, które należą do rodziny lipidów obojętnych: amidów kwasów tłuszczowych oraz monoacylogliceroli. Przypominają one inne mediatory lipidowe, takie jak prostaglandyny i leukotrieny. Odkrycie i scharakteryzowanie tych endokannabinoidów pozwoliło na zidentyfikowanie kolejnych ligandów receptorów CB1 i CB2, które są analogami anandamidu. Należą do nich oleoetanoloamina oraz palmitoiloetanoloamina. Zidentyfikowano także szereg

związków, które swoją budową i działaniem przypominają endokannabinoidy. Są one najczęściej pochodnymi endogennych wolnych kwasów tłuszczowych charakteryzujących się częściowym wiązaniem z receptorami CB1 i CB2. Prawdopodobnie do ich funkcji należy wzmacnianie działania właściwych endokannabinoidów. (Silvestri i Di Marzo 2013). Początkowo sądzono, że ECS funkcjonuje w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zwłaszcza w mózgu, gdzie pełni rolę analogiczną do neuroprzekaźników oraz modulatorów działania neurotransmiterów takich jak dopamina i acetylocholina. Badania wykazały, że endogenne kannabinoidy uczestniczą w kontroli stanów emocjonalnych, regulacji procesu antynocycypcji, łaknienia oraz wydzielania hormonów m.in. kortykoliberyny. Obecność ECS w tkankach znajdujących się poza OUN wykazano po raz pierwszy w komórkach układu immunologicznego w latach 90-tych ubiegłego wieku. Kolejne odkrycia naukowe dowiodły obwodowego funkcjonowania ECS w wątrobie, trzustce, tkance tłuszczowej, sercu oraz mięśniach szkieletowych, gdzie wpływa na funkcjonowanie szlaków metabolicznych związanych z regulacją lipogenezy, oksydację kwasów tłuszczowych oraz zależny od insuliny wychwyt glukozy (Lipina i in. 2012). Wspólną cechą endogennych ligandów receptorów kannabinoidowych jest stosunkowo krótki czas półtrwania. Endokannabinoidy nie są kumulowane w pęcherzykach wydzielniczych, lecz syntetyzowane „na żądanie” z prekursorów fosfolipidowych błony postsynaptycznej w odpowiedzi na depolaryzację błony i wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu jonów Ca^{2+} , a następnie wydzielane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Prekursorem dla AEA jest N-arachidonoylfosfatydyloetanoloamina, natomiast 2-AG powstaje z diacylogliceroli. Bodźcem stymulującym układ nerwowy do syntezy endokannabinoidów jest nadmierne, długotrwałe pobudzenie komórek nerwowych, uszkodzenie neuronów, a także zwiększona aktywacja receptorów cytokin prozapalnych. Świadczy to o tym, że bardzo ważnym zadaniem ECS w OUN jest utrzymanie homeostazy w warunkach stresowych.

Endogenne kannabinoidy są lokalnymi neuromodulatorami wstecznymi, które po uwolnieniu z błony postsynaptycznej, drogą autokrynną bądź parakrynną, powodują aktywację receptorów kannabinoidowych obecnych w błonie presynaptycznej. Procesy te prowadzą do szeregu zmian biochemicznych takich jak: hamowanie aktywności cykazy adenylowej, skutkujące obniżeniem poziomu cAMP, blokowanie bramkowanych napięć kanałów wapniowych typu N, P i Q, aktywację kanałów potasowych oraz szlaków kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (Silvestri i Di Marzo 2013). Zaraz po aktywacji odpowiednich receptorów endogenne kannabinoidy ulegają wychwytowi zwrotnemu i są rozkładane przez enzymy degradujące. Zarówno AEA jak i 2-AG wychwytywane są przez komórki dzięki selektywnemu, zależnemu od temperatury i stężenia jonów sodu, transporterowi zwanemu błonowym transporterem anandamidu. W cytoplazmie cząsteczki endogennych kannabinoidów są natychmiast inaktywowane. AEA jest degradowany przez amidową hydrolazę kwasów tłuszczowych do kwasu arachidonowego i etanoloaminy. Natomiast 2-AG rozkładany jest w reakcji katalizowanej przez lipazę monoacyloglicerolową $\alpha\beta$ -hydrolazy 6 oraz $\alpha\beta$ -hydrolazy 12 do kwasu arachidonowego oraz glicerolu.

2. Opis zagadnienia

Receptory kannabinoidowe

Głównym celem endogennych kannabinoidów jest wiązanie i aktywacja swoistych receptorów kannabinoidowych – CB1 i CB2. Receptor kannabinoidowy CB1 po raz pierwszy zidentyfikowano na początku lat 90 XX wieku w mózgu szczura. Początkowo sądzono, że występuje on wyłącznie w układzie nerwowym, jednak kolejne badania wykazały jego obecność także w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych (Lipina i in. 2012). Aktywacja tego receptora powoduje zahamowanie uwalniania neurotransmiterów, zarówno pobudzających jak i tłumiących. Wśród nich wyróżniamy acetylocholinę (Ach), dopaminę, noradrenalinę, 5-hidroksytryptaminę, kwas gamma-aminomasłowy, asparaginian, glutaminian i cholecystokininę. Następnie wyizolowano receptor CB2, który znajduje się głównie w komórkach układu immunologicznego: limfocytach T i B, monocytach i makrofagach. Późniejsze badania dowiodły, że zlokalizowane są w znacznie mniejszej ilości także w mózgu, trzustce, wątrobie, mięśniu sercowym i tkance tłuszczowej. Ich pobudzenie wiąże się głównie z kontrolą wydzielania cytokin i związanych z nimi reakcji immunologicznych. Oba typy receptorów kannabinoidowych należą do nadrodziny

receptorów związanych z białkiem G. Ich struktura przypomina serpentynę, która 7 razy przebija błonę komórkową. AEA jest częściowym agonistą receptorów kannabinoidowych charakteryzującym się najwyższym powinowactwem zarówno do receptora CB1 jak i CB2. Natomiast 2-AG jest specyficznym aktywatorem receptora CB1. W ostatnich latach opisano mechanizmy działania kannabinoidów endogennych, w których pośredniczą receptory niekannabinoidowe. Dowiedziono, że AEA jest agonistą receptora waniloidowego TRPV1, a w wysokich stężeniach również jądrowego receptoru aktywowanego proliferatorami peroksydomów typu α i γ (PPAR α i γ). Zarówno AEA, jak i 2-AG mogą wpływać na receptor sierocy GPR55. Dowiedziono, że również dwa inne receptory związane z białkiem G mogą łączyć się z endokannabinoidami głównie z oleiloetanoloaminą i palmitoiletanoloaminą. Receptor GPR55 podobnie jak receptor CB1 jest obecny głównie w mózgu, w mniejszej ilości również w śledzionie i tkance tłuszczowej. Receptor GPR119 występuje w kilku izoformach i jest zlokalizowany m.in. w trzustce, wątrobie oraz przewodzie pokarmowym. Mimo niewielkiego podobieństwa pomiędzy receptorami CB1/CB2 a GPR55/GPR119 wykazano, że receptory te wykazują wysokie powinowactwo do endokannabinoidów. Szlaki przekazywania sygnałów aktywowane poprzez połączenie się endokannabinoidów z receptorami GPR55 i GPR119 są bardzo słabo poznane i wymagają dalszych badań.

3. Przegląd literatury

Udział układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości

ECS odgrywa istotną rolę w wielu procesach metabolicznych wywierając wpływ na receptory kannabinoidowe zlokalizowane zarówno w OUN jak i na obwodzie. Wpływając na receptory zlokalizowane w OUN odpowiada za utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu poprzez kontrolę pobierania pokarmu. Obecność receptorów kannabinoidowych oraz ich endogennych mediatorów została zidentyfikowana w różnych rejonach OUN, związanych z kontrolą odżywiania, tj. podwzgórzu, jądrze półleżącym, nerwie błędnym i zakończeniach zwoju dolnego, a także w niektórych obszarach pnia mózgu. Kluczowym regionem mózgu odpowiadającym za stymulację apetytu przez endokannabinoidy jest podwzgórze. To tu przetwarzane są sygnały nerwowe o obecnym statusie energetycznym, pochodzące z narządów obwodowych, takich jak wątroba czy jelita. Wzmoczony apetyt, powstający w wyniku aktywacji receptorów CB1, dotyczy przede wszystkim pokarmów o wysokich walorach smakowych. Wiąże się to z pobudzaniem ośrodku nagrody, równie ważnego obszaru mózgu, regulującego zachowanie żywieniowe. Liczne badania dowodzą o silnym oreksygenym, wpływie endokannabinoidów, wywoływanym za pośrednictwem pobudzenia receptorów CB1 w OUN (Cristino i in. 2013). Efekt hiperfagii, czyli silnej potrzeby spożywania pokarmu, jest jednym z charakterystycznych objawów występujących u osób nadużywających marihuany. Stymulacja receptorów CB1 poprzez bezpośrednie podanie 2-AG do układu nerwowego przyczyniła się do wzmocnienia apetytu u myszy doświadczalnych. To same badania wykazało podwyższony poziom endokannabinoidów w wyniku kilkunastogodzinnego głodzenia, a następnie ich spadek po wznowieniu odżywiania.

Liczne dowody potwierdzają słuszność hipotezy dotyczącej udziału układu ECS w patogenezie otyłości. Wyniki badań potwierdzają, że w przebiegu tego schorzenia poziom krążących endokannabinoidów jest istotnie podwyższony. Zaburzenia te stwierdzono na poziomie centralnym, jak i obwodowym. Spekuluje się, że jedną z przyczyn otyłości mogą być zaburzenia neurohormonalne na poziomie EC. Według badań istotną rolę w kontroli poziomu EC w otyłości ma stężenie leptyny. Jest to hormon, który oddziałując na neurony podwzgórza, powoduje zmniejszenie apetytu oraz redukcję masy ciała. Wykazano, że u myszy leptyna powodowała redukcję poziomu 2-AG oraz AEA w podwzgórzu. Jest to zgodne z przekonaniem, że leptyna powoduje obniżenie stężenia endokannabinoidów. Natomiast obniżenie poziomu leptyny w wyniku ograniczenia spożywania pokarmów może wyjaśniać przyczynę równoczesnego wzrostu stężenia endokannabinoidów spowodowanego głodzeniem się. Rozwój otyłości może być skutkiem oporności na działanie leptyny, rozwijającej się podczas hiperleptynemii. Zastosowanie odwrotnego agonisty obwodowego receptora CB1 spowodowało zmniejszenie wydzielania leptyny przez adipocyty oraz przywrócenia jej normalnego stężenia. Działanie to skutkowało zniesieniem oporności neuronów podwzgórza na działanie leptyny u otyłych myszy. Kolejnym ważnym hormonem, wpływającym na

poziom krążących endokannabinoidów, jest grelina. Bezpośrednie podanie greliny powoduje istotny wzrost stężenia 2-AG w podwzgórze. Powoduje to wzrost łaknienia w wyniku stymulacji sekrecji neuropeptydu Y, białka agouti oraz oreksyny (Greenberg i in. 2001).

W licznych badaniach udowodniono również, że ECS jest zaangażowany w procesy decydujące o pobieraniu pokarmu i przemianach metabolicznych glukozy i lipidów w tkankach i narządach obwodowych tj. wątrobie, tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, endokrynnej części trzustki i przewodzie pokarmowym.

Wątroba jest jednym z głównych narządów biorących udział w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu. Receptor CB1 jest głównym receptorem kannabinoidowym zlokalizowanym w błonie komórkowej hepatocytów. Badania przeprowadzone z użyciem modeli zwierzęcych wykazały, że aktywacja receptora CB1 w wątrobie prowadzi do obniżenia tempa b-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zwiększenia syntezy lipidów *de novo* przez co przyczynia się do zwiększenia i akumulacji tkanki tłuszczowej w tym narządzie. Jest to spowodowane indukcją lipogenego czynnika transkrypcyjnego tzw. białka wiążącego sterolowy element regulatorowy 1c (SREBP-1c) oraz enzymów ECC-1 i FAS. Aktywacja tego szlaku metabolicznego odgrywa kluczową rolę w rozwoju otyłości spowodowanej dietą bogatą w tłuszcze, prowadząc do stłuszczenia wątroby, a także podwyższonej ekspresji receptora CB1 w wątrobie oraz w tkance tłuszczowej. Dieta wysokotłuszczowa powoduje również nasilenie syntezy anadamidu w wątrobie. Natomiast zahamowanie aktywności receptora CB1, przy użyciu rimonabantu, antagonisty receptorów CB1, prowadzi do nasilenia lipolizy a następnie przyspieszenia procesu β -oksydacji (Osei-Hyiaman i in. 2005). Podobne rezultaty zaobserwowano u myszy z genetycznie uwarunkowanym brakiem receptora CB1 (CB1^{-/-}). Zwierzęta te są odporne na stłuszczenie wątroby wywołane złą dietą. Zablockowanie aktywności receptora CB1 przyczynia się również do zmniejszenia syntezy i aktywności desaturazy stearoil-CoA 1 (SCD1) co przyczynia się do zwiększenia tempa b-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zahamowania procesu lipogenezy w wątrobie. Natomiast, aktywacja receptorów CB1 w wątrobie powoduje zwiększoną syntezę kwasów tłuszczowych, a także nasilenie lipogenezy (Macfarlane i in. 2008). Działanie to jest spowodowane indukcją lipogenego czynnika transkrypcyjnego SREBP-1c oraz enzymów ECC-1 i FAS. Pobudzenie tego szlaku metabolicznego jest istotnym czynnikiem w rozwoju otyłości spowodowanej dietą bogatą w tłuszcze. Prowadzi do nieakoholowego stłuszczenia wątroby oraz nasilenia ekspresji receptorów CB1 w wątrobie i w tkance tłuszczowej, a także zaburzeń związanych z nieprawidłową odpowiedzią na insulinę w tkankach insulinowrażliwych. Przedstawione wyżej dane wskazują, że pomimo niskiej zawartości receptora CB1 w hepatocytach, ECS odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji metabolizmu wątroby (O'Hare i in. 2011).

Istnieje szereg dowodów świadczących o udziale systemu endokannabinoidowego w przebiegu otyłości i patogenezie cukrzycy. Obecność receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2, a także ich endogennych mediatorów stwierdzono również w trzustce. Endokannabinoidy uczestniczą w regulacji funkcji wydzielniczej tego narządu. Pobudzenie receptora CB1 indukuje wydzielanie hormonów trzustkowych: insuliny, glukagonu i somatostatyny. Natomiast, działanie receptora CB2 polega na hamowaniu sekrecji insuliny. Ponadto, zaobserwowano obecność enzymów niezbędnych dla przemian metabolicznych 2-arachidonyloglicerolu, co sugeruje, że związek ten może być syntetyzowany i rozkładany w trzustce. Stwierdzono również ekspresję FAAH, enzymu degradującego AEA. Prawdopodobnie podwyższone stężenie AEA w trzustce powoduje hiperglikemię, insuliooporność oraz insulinemię. Zaburzenia te mogą przyczynić się do hipertrofii komórek β trzustki oraz dać początek cukrzycy typu 2. Zostały uznane za charakterystyczne parametry metaboliczne w otyłości (Coskun i Bolken 2014).

Aktywacja receptorów CB1 w tkance tłuszczowej skutkuje nasileniem lipogenezy. Działanie to jest spowodowane między innymi stymulowaniem dojrzewania adipocytów oraz zwiększeniem dostępności enzymów adipogennych. Badania prowadzone w hodowli pierwotnych adipocytów pobranych od myszy, prowadzone w obecności agonisty CB1, wykazały wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej. Działanie to było zależne od użytej dawki agonisty. Zastosowanie rimonabantu, selektywnego antagonisty receptorów CB1, przyczyniło się do przemiany białej tkanki tłuszczowej w brązową, charakteryzującą się zwiększoną termogennością (Sarzan i in. 2009). Wprowadzenie diety wysokotłuszczowej u gryzoni skutkowało podwyższoną ekspresją genów związanych

z transportem, β -oksydacją, lipogenezą oraz uwalnianiem kwasów tłuszczowych w trzewnej tkance tłuszczowej. Natomiast, blokada receptora CB1 za pomocą selektywnego antagonisty istotnie obniżyła ekspresję tych genów (Lofgren i in. 2008).

Ważnym miejscem wychwytu glukozy i utleniania kwasów tłuszczowych są mięśnie. Prawdopodobnie, w wyniku nadmiernego spożycia kwasów tłuszczowych następuje utrata zdolności oksydacyjnej komórek mięśniowych, co skutkuje zaburzeniem przetwarzania glukozy, a w konsekwencji wytworzeniem oporności na insulinę. Ma to szczególne znaczenie ze względu na powiązanie insulinooporności z patogenezą zespołu metabolicznego i cukrzycą typu 2. Przeprowadzone badania wykazały, iż zastosowanie odwrotnego agonisty CB1 – SR141716 spowodowało zwiększenie wrażliwości komórek mięśniowych na insulinę. Działanie to może być spowodowane pobudzeniem dwóch głównych szlaków sygnałowych, tj. 3-kinazy fosfatydylinozytolu/kinazy białkowej B(PI 3-K/PKB) oraz Raf-MEK1/2-ERK1/2. Natomiast, stymulacja receptora CB1 w tkance mięśniowej gryzoni przez zastosowanie HU210, agonisty CB1, przyczyniła się do wytworzenia oporności na insulinę, podczas gdy zastosowanie selektywnego antagonisty CB1- AM251 spowodowało zniesienia tego efektu u myszy doświadczalnych. Zmiana wrażliwości komórek na insulinę pod wpływem HU210 jest niezależna od OUN. Wyniki te stanowią fundament do stwierdzenia, że nadekspresja układu ECS w tkankach obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe, jest odpowiedzialna za rozwój insulinooporności. Działanie to może być spowodowane zaburzeniem wychwytu glukozy przez komórki (Heyman i in. 2012). Nielicznych doświadczeniach wykazany istotny wzrost poziomu 2-AG i EAE w jelicie cienkim w wyniku ograniczenia spożywania pokarmów, a następnie spadek ich stężenia po wznowieniu odżywiania. Podwyższone poziomy tych endokannabinoidów w jelitach mogą przyczyniać się do wzmożonego spożycia tłuszczów, zaś anandamid jest uważany za „sygnał głodu”. U pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej otyłości ze współistniejącą mutacją genu kodującego FAAH wykazano istotnie podwyższone poziomy AEA oraz jego pochodnych. Zaobserwowano również znacznie podwyższone stężenia endokannabinoidów w ślinie pacjentów z otyłością i opornością na insulinę w porównaniu z grupą o normalnej masie ciała. Zauważono też dodatnią korelację pomiędzy poziomem anandamidu w ślinie a BMI oraz obwodem talii. Badania te sugerując użyteczność oznaczania stężeń AEA w ślinie jako biomarkera w otyłości.

4. Podsumowanie

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań dotyczących udziału ECS w patogenezie otyłości. Badania te wykazały, że w tkankach obwodowych, t.j. w wątrobie, mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej, ECS pełni bardzo ważną funkcję regulacyjną. Nadmierne pobudzenie ECS prowadzi do zwiększonej lipogenezy i obniżenia tempa oksydacji kwasów tłuszczowych. Zaobserwowano także zależność między aktywnością receptora CB1, a stężeniem endokannabinoidów w organizmie i wrażliwością mięśni szkieletowych na insulinę. Podwyższoną zawartość endokannabinoidów oraz ich receptorów w tkankach obwodowych stwierdzono u osób i zwierząt otyłych z zaburzoną gospodarką lipidową. Nadmierna aktywacja ECS odgrywa ważną rolę w patogenezie chorób związanych z otyłością, w tym cukrzycy typu 2.

5. Literatura

- Berry EM, Mechoulam R (2002) Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther* 95:185–190.
- Coskun ZM, Bolkent S (2014) Oxidative stress and cannabinoid receptor expression in type-2 diabetic rat pancreas following treatment with Δ^9 -THC. *Cell Biochem Funct.* 32:612–619.
- Cristino L, Busetto G., Imperatore R i in. (2013) Obesity-driven synaptic remodeling affects endocannabinoid control of orexinergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 11: 2229-2238.
- Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K (2001) Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 276(48):45456–45461.

- Heyman E, Gamelin FX, Aucouturier J, I in. (2012) : The role of the endocannabinoid system in skeletal muscle and metabolic adaptations to exercise: potential implications for the treatment of obesity. *Obes. Rev.*95:175–180.
- Lipina C, Rastedt W, Irving A I in. (2012) New vistas for treatment of obesity and diabetes? Endocannabinoid signalling and metabolism in the modulation of energy balance. *Bioessays.*34: 681-691.
- Lofgren P, Sjolin E, Wahlen K I in. (2007) Human adipose tissue cannabinoid receptor 1 gene expression is not related to fat cell function or adiponectin level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(4):1555–1559.
- Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR (2008) Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J. Endocrinol.*197(2):189–204.
- O'Hare JD, Zielinski E, Cheng B (2011) Central endocannabinoid signaling regulates hepatic glucose production and systemic lipolysis. *Diabetes.* 15: 198-205.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P I in. (2005) Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 115: 1298-1305]
- Sarzani R, Bordicchia M, Marcucci P I in. (2009) Altered pattern of cannabinoid type 1 receptor expression in adipose tissue of dysmetabolic and overweight patients. *Metabolism.* 58(3):361–367.
- Silvestri C, Di Marzo V (2013) The Endocannabinoid System in Energy Homeostasis and the Etiopathology of Metabolic Disorders. *Cell Metab.* 2:17(4): 475-490.

9. Rola jądra konarowo-mostowego w kontekście choroby Parkinsona i głębokiej stymulacji mózgu

Role of pedunclopontine nucleus in the context of Parkinson's disease and deep brain stimulation

Joanna Mackiewicz, Dominika Kawka, Kinga Ostrowska, Patrycja Uniatowska, Roksana Jagodzińska, Karolina Plucińska, Grażyna Jerzemowska

Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański
Opiekun naukowy: dr Grażyna Jerzemowska

Joanna Mackiewicz: jmackiewicz9@gmail.com

Słowa kluczowe: jądra podstawne, terapia DBS, przekąźnictwo cholinergiczne, zespół parkinsonowski

Streszczenie

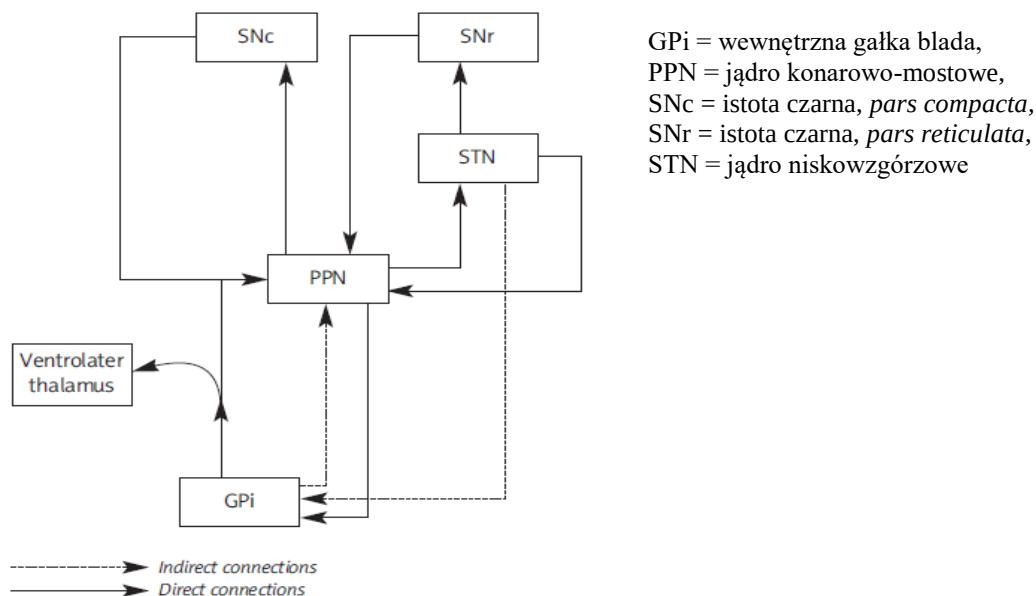
W ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie jądrem konarowo-mostowym nakrywki (PPN). PPN jest elementem tworzącego siatkowatego znajdującego się w górnej części pnia mózgu, mającego szczególnie bogate połączenia wstępujące i zstępujące. Odgrywa znaczącą rolę w regulacji zachowań motywacyjnych i procesów poznawczych. Ponadto zaobserwowano, że zaburzeniom motorycznym w przebiegu choroby Parkinsona (PD) towarzyszą zmiany zwyrodnieniowe w PPN. Natomiast głęboka stymulacja mózgu (DBS) okolicy PPN daje obiecujące wyniki, dotyczące redukcji dokuczliwych objawów motorycznych u pacjentów z PD. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przybliżenie informacji na temat funkcji PPN związanych z reakcjami motorycznymi oraz informacji dotyczących uszkodzeń tej struktury w chorobie Parkinsona. Ze względu na to, że DBS została włączona w poczet rutynowych metod klinicznych stosowanych w leczeniu PD, w pracy dokonano przeglądu wiedzy na temat perspektyw zastosowania tej procedury w odniesieniu do stymulacji PPN.

1. Wstęp

Jądro konarowo-mostowe nakrywki (PPN) to struktura zlokalizowana w górnej części pnia mózgu, charakteryzująca się złożoną i swoistą siecią połączeń aferentnych i eferentnych. PPN jest położone ogonowo w odniesieniu do jądra czerwienno- i grzbiotowo do istoty czarnej (SN). Bocznie jest okalane przez wstęgę przyśrodkową, graniczy również z włóknami górnego konaru mózdzku. PPN zawiera neurony cholinergiczne, GABA-ergiczne, a także glutaminergiczne. Jest strukturą heterogenną funkcjonalnie oraz neurochemicznie, stąd rola tego jądra w różnorodnych funkcjach regulacyjnych kontrolowanych przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Wymienić można tutaj między innymi takie procesy jak pobudzenie, świadomość, regulacja cyklu sen-czuwanie oraz integracja pobudzenia czuciowego. Wskazuje się także na znaczącą rolę PPN w regulacji funkcji motorycznych oraz napięcia mięśniowego. Dopaminergiczne układy śródmózgowia, w tym SN i brzuszne pole nakrywki śródmózgowia (VTA), otrzymują projekcje aferentne, biegnące z jądra konarowo-mostowego. PPN uważa się za część śródmózgowiowego regionu związanego z lokomocją, biorącego udział w inicjacji, utrzymaniu i modulacji chodu oraz stabilności postawy. Degradacja neuronów PPN obserwowana jest w chorobie Parkinsona (PD) oraz w chorobach przebiegających z zespołem parkinsonowskim, czyli postępującym porażeniem nadjądrowym (PSP) oraz zaniku wieloukładowym (MSA). Zaburzenia chodu, występujące w tych chorobach neurodegeneracyjnych, mogą być więc prawdopodobnie związane z degradacją komórek jądra konarowo-mostowego, która w chorobie Parkinsona może obejmować aż 43%-57% neuronów tej struktury (Rinne i in. 2008). Podawanie impulsów do PPN podczas głębokiej stymulacji mózgu (DBS), stanowi terapię dla osób z dokuczliwymi symptomami choroby Parkinsona oraz pozwala na pewien wgląd w funkcjonowanie PPN u ludzi. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac, skupiających się na organizacji neurochemicznej jądra konarowo-mostowego nakrywki, jego połączeniach, zaangażowaniu w powstawanie objawów choroby Parkinsona oraz jako strukturze docelowej w terapii DBS dla tego zaburzenia.

2. Opis zagadnienia

Obecnie wiadomo, że populacja komórek nerwowych PPN jest heterogenna i podzielona na subpopulacje, wykazujące aktywność cholinergiczną, glutaminergiczną oraz GABA-ergiczną. Na podstawie organizacji cytoarchitektonicznej, jądro konarowo-mostowe u ludzi zostało podzielone na dwie części: *pars dissipata* (PPNd) – część rozproszoną oraz *pars compacta* (PPNc) – część zbity. PPNc zbudowane jest ze skupionych ściśle dużych neuronów znajdujących się w górnej części PPN, podczas gdy PPNd tworzą małe i średnie neurony części tylnobocznej (Olszewski i Baxter 1954). Tak jak już zostało wspomniane wcześniej, połączenia PPN z innymi obszarami mózgu tworzą rozległą i skomplikowaną sieć. Struktura ta otrzymuje bezpośrednie projekcje z kory motorycznej, jąder podstawy mózgu, jądra niskowzgórzowego oraz jądra głębokiego mózdzku. Projekcje z PPN wysyłane są natomiast do gałki bladej (GP), do części zbitej, *pars compacta* istoty czarnej (SNc), a także niektórych jąder wzgórza. Dodatkowo można także wymienić połączenia z mostem, tworem siatkowatym oraz rdzeniem kręgowym. PPN jest połączone z podwzgórzem i innymi regionami mostu, które zaangażowane są w regulację cyklu sen-czuwanie oraz różnych stanów behawioralnych. Ze względu na charakter omawianego zagadnienia, w tym artykule dokładniej zostaną opisane połączenia jądra konarowo-mostowego nakrywki z jądrami podstawnymi mózgu. PPN wysyła bezpośrednie projekcje cholinergiczne do części zbitej istoty czarnej, których istnienie wykazano u gryzoni, kotów i naczelnych. Obecność markerów, takich jak receptory postsynaptyczne dla acetylocholino (ACh) oraz esterazy acetylocholino, potwierdziły założenie o występowaniu tych połączeń (Bolam i in. 1991). Początkowo rozważano istnienie tylko projekcji cholinergiczych, jednak kolejne prace wskazują na obecność projekcji glutaminergiczych. Oba te neuroprzekaźniki wywierają pobudzający efekt na komórki dopaminergiczne SN. Także część siatkowata, *pars reticulata* istoty czarnej (SNr) otrzymuje pośrednie impulsacje z PPN. Inne obszary mózgu zaliczane do jąder podstawnych, mające połączenia z PPN to wewnętrzna gałka biała (GPi), do której biegną neurony GABAergiczne oraz jądro niskowzgórzowe (STN), otrzymujące projekcje zarówno cholinergiczne, jak i glutaminergiczne. Wszystkie wymienione struktury wysyłają do PPN projekcje zwrotne, gdzie głównym neuroprzekaźnikiem jest kwas γ -aminomasłowy (GABA). Na rycinie (Rys. 1) przedstawiony jest uproszczony schemat połączeń pomiędzy opisanymi powyżej strukturami mózgu.



Rys. 1. Połączenia pomiędzy jądrem konarowo-mostowym (PPN) a jądrami podstawnymi (Tykocki i in. 2011).

Najważniejszymi połączeniami PPN są obustronne drogi łączące PPN z jądrami podstawnymi, zwłaszcza z gałką bladą częścią wewnętrzną (GPi) i istotą czarną (SN).

Biorąc pod uwagę rolę PPN w funkcjach motorycznych, należy wspomnieć także o niecholinergicznym projekcji biegnących z tego jądra do rdzenia kręgowego, a także połączeniach otrzymywanych przez PPN m.in. z kory motorycznej, kory przedruczowej i przyśrodkowej kory przedczołowej. Różnego rodzaju neuroprzekazniki wpływają na aktywność neuronów PPN, działając poprzez szereg receptorów, wywołując wzrost lub spadek pobudzenia (ang. *firing*) komórek tego jądra (Tab.1).

Tab. 1. Wpływ różnych neuroprzekazników na pobudzenie neuronów jądra konarowo-mostowego nakrywki

Neurotransmitter	Źródło	Wpływ na pobudzenie	Receptor
Glutaminian	Kora motoryczna	Wzrost	NMDA
GABA	GPi i SNr	Spadek	GABA _A
Acetylocholina	Konlateralne PPN	Spadek	M2, M4
	LDTg	Wzrost	M, nikotynowy

GABA = kwas γ -aminomasłowy, GPi = wewnętrzna gałka biała, LDTg = grzbietowo-boczne jądro nakrywki, PPN = jądro konarowo-mostowe, SNr = istota czarna, *pars reticulata*

Jądro konarowo-mostowe stanowi część śródmózgowiowego regionu lokomotorycznego (MLR), na co mogą wskazywać wymienione wcześniej połączenia z innymi obszarami mózgu, biorącymi udział w inicjowaniu i utrzymaniu ruchu, a także doświadczenia polegające na mikrostymulacjach tej struktury. Neurony PPN wykazują toniczne i cykliczne wzory aktywności podczas spontanicznej aktywności lokomotorycznej (Goetz i in. 2016). Te dane elektrofizjologiczne pozwalają na przypuszczenie, że neurony PPN przyczyniają się do generacji rytmicznej aktywności MLR. Wskazują się także na rolę tego jądra w wywoływaniu atonii mięśniowej oraz mimowolnych ruchów kończyn.

Do znacznego ubytku neuronów cholinergicznym PPN dochodzi w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak PD, PSP oraz MSA. Wszystkie wymienione schorzenia charakteryzują się widocznymi zaburzeniami postawy i chodu, co może częściowo odzwierciedlać rolę degeneracji neuronów PPN w powstawaniu tych chorób. Zgodnie z tym faktem, znaczna utrata neuronów cholinergicznym PPN koreluje z pogłębieniem symptomów choroby Parkinsona, a lezje obejmujące tę strukturę manifestują się zaburzeniami chodu (Masdeu i in. 1994). Mechanizm opisujący w jaki sposób PPN jest zaangażowane w powstawanie nieprawidłowości związanych z symptomami PD nie jest jeszcze kompletnie poznany, jednak powstają kolejne prace zajmujące się tym zagadnieniem. W parkinsonizmie występuje nadaktywność GPi, która wysyła hamujące neurony GABA-ergiczne do PPN. To może z kolei prowadzić do zredukowanej aktywności neuronów glutaminergicznym tej struktury, mających połączenia z siatkowo-rdzeniowymi neuronami pnia mózgu i rdzeniem kręgowym, rezultatem czego są zaburzenia napięcia mięśniowego i lokomocji widoczne w PD (Hamani i in. 2007). Zgodnie z tą hipotezą, doświadczenia przeprowadzane na naczelnym, podczas których podawano agonistów GABA lub dokonywano lezji PPN powodowały hipokinezę po stronie kontrlateralnej do uszkodzenia (Matsumura i in. 2001). Lezje dwustronne w przeciwieństwie do jednostronnych wywoływały długotrwałe zaburzenia. Iniekcje antagonisty receptora GABA_A do PPN, u małp z indukowanymi objawami PD, łagodziły te objawy w stopniu podobnym do zastosowania terapii lewodopą, która wciąż jest niezastąpiona w leczeniu PD, jednak nie u wszystkich pacjentów przynosi pożądane efekty.

Z drugiej strony, istnieje przypuszczenie, że glutaminergiczne projekcje z PPN do SN mogą być podłożem ekscytotoksycznej degeneracji SNC. Degradacja neuronów SN może być wynikiem nadmiernego pobudzenia receptorów NMDA i innych receptorów dla glutaminianu (GLU) zlokalizowanych na komórkach dopaminergicznym, co w konsekwencji zaburza homeostazę

wapniową. Utrata komórek SN może być również modulowana przez wpływ neuronów PPN wydzielających acetylocholinę (ACh) do przestrzeni synaptycznej. Udowodniono, że łączenie się tego neuroprekaźnika z receptorem nikotynowym wywołuje efekt neuroprotekcyny na neurony SN. Zgodne z tym założeniem są wyniki doświadczenia, podczas którego niszczone specyficznie neurony cholinergiczne PPN, co doprowadziło do znacznej utraty komórek nerwowych istoty czarnej (Bensaid i in. 2016). A zatem możliwe jest, że PPN jest dotknięte procesem chorobowym wcześniej niż SN.

Wiele prac sugeruje, że PPN poza zaangażowaniem w regulację motoryki, bierze również udział w powstawaniu i wyborze odpowiednich reakcji motorycznych przed wykonaniem ruchu nakierowanego na osiągnięcie celu. Te czynności wymagają także prawidłowego funkcjonowania osobnika w stanie czuwania, uwagi i motywacji (funkcje, za które jest między innymi odpowiedzialne również PPN).

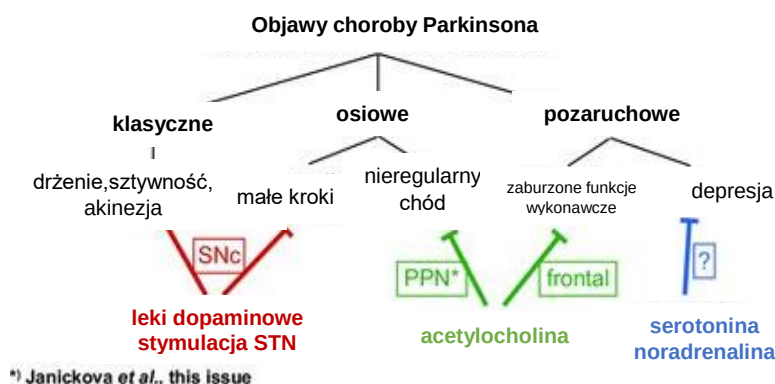
Wracając do chorób przebiegających z zespołem parkinsonowskim, oprócz leczenia lewodopą i innymi terapeutykami, zalecane jest leczenie operacyjne. Neuromodulacje z użyciem DBS używane są powszechnie, a struktury które podlegają modulacji to STN, jądro brzuszne tylnoprzyśrodkowe wzgórze oraz GPi. Ze względu na pełnione funkcje, również PPN przyciągnęło uwagę badaczy, jako struktura, której stymulacja mogłaby przynieść wysokie korzyści terapeutyczne. Pierwszy raport opisujący zalety wynikające ze stosowania DBS w PPN pojawił się w 2005 r. (Plaha i in. 2005). W badaniach klinicznych PPN jest stymulowane bilateralnie, prądem o niskiej częstotliwości (25 Hz), zarówno indywidulanie jak i w połączeniu ze stymulacją STN. Osiąga się lepsze rezultaty stosując DBS równocześnie dla obu wymienionych struktur. Metoda ta polepsza funkcjonowanie, zwłaszcza w odniesieniu do postawy i chodu w znacznie większym stopniu niż stymulacja PPN i STN oddzielnie (Lozano i in. 2010). Wciąż prowadzi się kolejne badania z użyciem DBS zarówno na modelach zwierzęcych jak i u ludzi.

3. Przegląd literatury

Istnieje hipoteza, że wczesna degeneracja PPN może być przyczyną zmian charakterystycznych dla PD. Zwłaszcza wskazuje się na rolę tego jądra w zaburzeniach chodu. Z tego względu badano, jaki wpływ ma lezja PPN na funkcje motoryczne, a także na zmiany w komórkach śródmózgowia, do których ta struktura wysyła swoje projekcje. Szczury z lezjami PPN wykazują dysfunkcje motoryczne w testach behawioralnych w porównaniu do grupy kontrolnej (Jimenez-Martin 2015). Badania biochemiczne wykazały, że po neurotoksycznej lezji PPN znacząco wzrosła katalityczna aktywność metaboliczna w komórkach SNC. Dodatkowo badano także indykatory stresu oksydacyjnego w neuronach SN i prążkowie. Utrata projekcji cholinergicznych zwiększa podatność komórek na stres oksydacyjny, manifestujący się m.in. wzrostem poziomu reaktywnych form tlenu (ROS) (Jimenez-Martin 2015). Jak zostało wspomniane wcześniej, stymulacja neuronów cholinergicznych PPN wpływa neuroprotekcynie na neurony SN. Zmiany powstałe pod wpływem lezji mogą wpływać na przetrwanie komórek SN, lecz wymagane są kolejne badania dowodzące zmian anatomicznych i funkcjonalnych po lezjach PPN. Bilateralne lezje tej struktury przeprowadzone na modelach zwierzęcych prowadziły do znacznych zmian w chodzie i postawie zwierząt w 7-8 tygodniu po wykonaniu zabiegu. Nie występują natomiast globalne zmiany dotyczące motoryki i nie następuje poprawa po zastosowaniu apomorfiny (Karachi i in. 2010). Analizowano skrawki mózgowie pobrane pośmiertnie od pacjentów, gdzie wyróżniono osoby z PD, u których występowały zaburzenia równowagi i upadki oraz analizowano skrawki pobrane od chorych na PD bez tych zaburzeń. U pacjentów, którzy mieli trudności z zachowaniem równowagi było znacznie mniej komórek cholinergicznych w PPN (Karachi i in. 2010)

Klasyczne symptomy dotyczące zaburzeń motoryki w PD (drżenie, sztywność, akineza) mogą być leczone za pomocą terapii opartych na zwiększeniu przekazywania dopaminergicznego. Objawy osiowe i niemotoryczne, przeciwnie, mogą nie odpowiadać na wspomniany rodzaj leczenia. Dotyczy to zwłaszcza asymetryczności i nieregularności kroków. Janickova i współpracownicy przeprowadzili doświadczenie w celu, potwierdzenia hipotezy, że to upośledzenie neurotransmisji cholinergicznej z obszaru PPN prowadzi do wystąpienia wymienionych objawów. Doświadczenia przeprowadzono na modelu mysim pozbawionym transportera dla ACh. Zaobserwowano takie objawy jak małe i wolne kroki u młodych myszy (2-5 miesięcy), co prowadziło do gorszych wyników

w teście rota-rod w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo, zaobserwowane zaburzenia chodu postępowały wraz z wiekiem (13-16 miesięcy) (Janickova i in. 2017).



Rys. 2. Klasyfikacja symptomów PD na podstawie odpowiedzi na różne strategie leczenia (Falkenburger B 2017).

Objawy (nieregularny chód i osłabienie funkcji wykonawczych), których leczenie jest oporne na stosowanie terapii dopaminergicznej, wykazują podatność na leczenie zwiększające przekąźnictwo cholinergiczne. Badanie przeprowadzone przez Janickovą i współpracowników wykazuje, że to neurony cholinergiczne PPN pośredniczą w pozytywnym efekcie wywieranym podczas leczenia zaburzeń związanych z chodem.

W wielu pracach wskazują się na rolę przekąźnictwa glutaminergicznego w degradacji SN podczas PD. Na neuronach SN występują receptory NMDA oraz inne receptory dla glutaminianu, a podanie antagonisty tych receptorów MK801 chroni komórki części zbitej przed neurotoksycznym działaniem MPTP oraz łagodzi objawy PD w modelach eksperymentalnych (Turski i in. 1991). W innym badaniu podanie antagonistów NMDA częściowo hamowało powstanie postsynaptycznego potencjału pobudzającego w neuronach dopaminergicznych SNc podczas stymulacji PPN. Pobudzenie oporne na podanie antagonistów GLU było blokowane przez podanie antagonistów ACh (Futami i in. 1995). A zatem zarówno przekąźnictwo glutaminergiczne i cholinergiczne są zaangażowane w przekazywanie sygnałów pomiędzy PPN a SN. Jednak komponent glutaminergiczny był bardziej efektywny w aktywacji komórek SN. Dodatkowe badania są jednak wymagane, w celu lepszego opisanie wpływu GLU na komórki prądkowia oraz ich ewentualnej roli w powstawaniu zaburzeń związanych z PD.

Wyniki z licznych eksperymentów na szczurach i naczelnych, podczas których wykonywano lezje PPN i tworzone zwierzęce modele PD dały podstawy do zastosowania DBS PPN, w celu łagodzenia zaburzeń postawy i chodu, nie odpowiadających na terapię lewodopą (Lozano i in. 2010). Wcześniejsze doświadczenia na zwierzętach i przeprowadzane badania kliniczne wskazują na znaczne polepszenie deficytów związanych z chodem i postawą w PD po zastosowaniu DBS PPN o niskiej częstotliwości. Pierwsze badanie kliniczne z zastosowaniem tej procedury przeprowadzono w 2005. Sama bilateralna stymulacja PPN, bez DBS SNT lub zastosowaniem implantacji elektrod i stymulacji STN spowodowała poprawę motoryki oraz redukcję podania lewodopy o 32,5 %. Najlepszą odpowiedź na stymulację obserwowano dla częstotliwości od 20 do 25 Hz (Plaha i in. 2005). W jednym z nowszych eksperymentów badano także skuteczność i bezpieczeństwo unilateralej, długotrwałej stymulacji PPN. Oceniano chód pacjentów oraz upośledzenie równowagi podczas trwającej 4 lata, zrandomizowanej i podwójnie ślepej próby. Uzyskane wyniki sugerują na początkowe, ale nie długotrwałe polepszenie symptomów PD związanych z tzw. napadami przymrożenia (ang. *freezing of gait* FoG) (Mestre i in. 2016). Metoda ta jest bezpieczna i dobrze tolerowana przy długotrwałym stosowaniu. Inne badania wskazują na polepszenie funkcji motorycznych po zastosowaniu DBS PPN zarówno podczas stosowania terapii farmakologicznej jak i bez niej. Obecnie stosują się bilateralne stymulacje PPN ze względu na to, że dają one znacznie lepsze wyniki u pacjentów z PD o ok. 200 % (Lozano i in. 2010).

Stymulacja PPN może również wpływać na funkcje niemotoryczne. Badanie przeprowadzone na dwóch pacjentach z PD wykazało, że stymulacja PPN o niskiej częstotliwości zwiększa czujność, podczas gdy zastosowanie wysokiej częstotliwości indukuje sen nieparadoksalny (ang. *non-REM*). Nagłe odwrócenie stymulacji o niskiej częstotliwości skutkowało konsekwentnie pojawianiem się epizodów snu paradoksalnego (REM) u jednego z pacjentów (Arnulf i in. 2010).

Większość publikacji na temat DBS PPN wskazuje na złagodzenie FoG oraz mniejszą ilość upadków u pacjentów z PD, chociaż wyniki mogą się różnić między sobą (Hamani i in. 2016). Może to być spowodowane wyborem różnych grup pacjentów do badań, stymulacją innych regionów PPN, różnicami w stosowanej procedurze oraz protokole stymulacji. Badacze stają przed wyzwaniem, aby wybrać najlepszą procedurę operacyjną, która zoptymalizowałaby proces umieszczania elektrody oraz muszą radzić sobie z innymi problemami związanymi z operacją. Jednakże, stosowana stymulacja PPN zdaje się dawać znaczne korzyści u niektórych pacjentów z PD oraz jest stosunkowo bezpieczna. Głównym ograniczeniem jest porównywanie doświadczeń z różnych jednostek badawczych i analiza wyników (Hamani i in. 2016).

Chroniczna stymulacja PPN zazwyczaj przebiega wraz ze stymulacją innych struktur. Wymienić tutaj można STN oraz GPi. Taka łączona stymulacja jest jednak wyzwaniem dla efektywnej interpretacji wyników, otrzymanych dla każdej ze struktur oraz wyjaśnienia złożonych powiązań pomiędzy stosowaniem leczenia farmakologicznego a stymulacją. Największym problemem wydają się być stosowanie stymulacji PPN o niskiej częstotliwości, podczas gdy dla innych obszarów stosuje się stymulację wysokoczęstotliwą. Jedną z przeszkód jest też brak zgodności, co do wyboru idealnego miejsca docelowego do implantacji elektrody w obrębie PPN (Hamani i in. 2016). Rola DBS PPN w arsenale lekarskim nie jest jeszcze do końca określona. Niezaprzeczalnie więcej badań musi zostać przeprowadzonych w celu określenia zalet i czynników limitujących zastosowanie długotrwałej stymulacji.

4. Podsumowanie i wnioski

Badania eksperymentalne i kliniczne dowodzą, że PPN to struktura heterogenna, ze względu na swoją topografię, kompozycję neurochemiczną i elektrofizjologiczną jej neuronów, wzór połączeń oraz pełnione funkcje. Na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na zwierzęcych modelach PD zakwalifikowano PPN jako strukturę docelową w terapii DBS, w celu leczenia zaburzeń postawy oraz trudności z chodem. Dobrze przeprowadzona procedura DBS może dawać obiecujące wyniki w leczeniu symptomów PD i pozwolić pacjentom funkcjonować samodzielnie. Jednakże, PPN zbudowane jest z różnych typów neuronów zachodzących na siebie, dlatego trudne okazało się wybranie regionu PPN, którego stymulacja dawałaby najlepsze rezultaty. Z tego względu prowadzi się szczegółowe badania dotyczące funkcji neuronów tej struktury, zwłaszcza cholinergicznym i glutaminergicznym, a także wpływ ACh i GLU na komórki SN, których znaczną degenerację obserwuje się w chorobach przebiegających z zespołem parkinsonowskim. Niezaprzeczalnie PPN pełni kluczową rolę w przeniesieniu motywacji na akcję oraz reakcjach nakierowanych na osiągnięcie celu. Inne funkcje pełnione przez tą strukturę oraz dokładna anatomia poszczególnych neuronów PPN muszą zostać całkowicie zbadane, aby móc z powodzeniem stosować terapie nakierowane na poprawę funkcjonowania pacjentów z PD.

5. Literatura

- Arnulf I, Ferraye M, Fraix V et al. (2010) Sleep induced by stimulation in the human pedunculo-pontine nucleus area. *Ann Neurol*. 67: 546–549.
- Bensaid M, Michel PP, Clark SD et al. (2016) Role of pedunculo-pontine cholinergic neurons in the vulnerability of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 275(1): 209–219.
- Bolam JP, Francis CM, Henderson Z (1991) Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 41: 483–494.

- Falkenburger B (2017) ExPPNing how acetylcholine improves gait in Parkinson's disease: An Editorial Highlight for 'Deletion of the Vesicular Acetylcholine Transporter from Pedunculopontine/laterodorsal tegmental neurons modifies gait. *J Neurochem.* 140(5): 688–691.
- Futami T, Takakusaki K, Kitai ST (1995) Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci. Res.* 21: 331–342.
- Goetz L, Piallat B, Bhattacharjee M et al. (2016) On the role of the Pedunculopontine nucleus and mesencephalic reticular formation in locomotion in nonhuman Primates. *J Neurosci.* 36: 4917–4929.
- Hamani C, Stone S, Laxton A, Lozano AM (2007) The pedunculopontine nucleus and movement disorders: anatomy and the role for deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 13(3): S276–S280.
- Hamani C, Aziz T, Bloem BR et al. (2016) Pedunculopontine nucleus region deep brain stimulation in Parkinson disease: surgical anatomy and terminology. *Stereotact Funct Neurosurg.* 94: 298–306.
- Janickova H, Rosborough K, Al-Onaizi M et al. (2017) Deletion of the vesicular acetylcholine transporter from pedunculopontine/laterodorsal tegmental neurons modifies gait. *J Neurochem.* 140(5): 787–798.
- Jimenez-Martin J, Blanco-Lezcano L, Gonzalez-Fraquela ME (2015) Effect of neurotoxic lesion of pedunculopontine nucleus in nigral and striatal redox balance and motor performance in rats. *Neuroscience* 289: 300–314.
- Karachi C, Grabli D, Bernard FA et al. (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest.* 120: 2745–2754.
- Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C et al. (2010) Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord.* 25(1): S71–S75.
- Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R et al. (1994) Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol.* 35: 619–621.
- Matsumura M, Kojima J (2001) The role of the pedunculopontine tegmental nucleus in experimental parkinsonism in primates. *Stereotact Funct Neurosurg.* 77: 108–115.
- Mestre TA, Sidiropoulos C, Hamani C et al. (2016) Long-Term Double-Blinded Unilateral Pedunculopontine Area Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 31(10): 1570–1574.
- Olszewski J, Baxter D (1954) Cytoarchitecture of the human brain stem. J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Montreal.
- Plaha P, Gill SS (2005) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 16: 1883–1887.
- Rinne JO, Ma SY, Lee MS (2008) Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 14: 553–557.
- Turski L, Bressler K., Rettig, K.J et al. (1991) Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature* 349: 414–418.
- Tykocki T, Mandat T, Nauman P (2011) Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Arch Med Sci.* 7 (4): 555–564.

10. Wykorzystanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w terapii cukrzycy typu 1

Application of induced pluripotent stem cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus

Izabela Markowska⁽¹⁾, Mateusz Maszczyk⁽¹⁾, Klaudia Simka⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun Pracy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

dr hab. n. med. Joanna Gola

Izabela Markowska: iza.m7@wp.pl

Słowa kluczowe: iPSC, cukrzyca, medycyna regeneracyjna

Streszczenie

Cukrzyca typu 1 to choroba o podłożu autoimmunologicznym, która objawia się deficytem insuliny lub nieprawidłowościami w szklaku sygnalizacyjnym tego hormonu prowadzącym do hiperglikemii. Brak efektywnego leczenia może prowadzić do poważnych powikłań związanych z uszkodzeniem naczyń krwionośnych, takimi jak utrata wzroku, czy ostra niewydolność nerek, a także może powodować przedwczesną śmierć.

Obecnie terapia tej choroby oparta jest głównie na przyjmowaniu insuliny, jednak mimo leczenia istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań. Transplantacja trzustki lub wysp trzustkowych pochodzących od innej osoby obarczona jest słabym rokowaniem z powodu możliwości odrzucenia przeszczepu. Dlatego zaczęto prowadzić badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w terapii cukrzycy typu 1. Z przyczyn etycznych wykorzystanie komórek pochodzących z zarodków ludzkich jest ograniczone, dlatego obecnie głównie prowadzone są badania nad indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi, które można uzyskać z somatycznych komórek.

Badania nad zastosowaniem komórek pluripotencjalnych skupiają się na różnicowaniu ich w kierunku komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę lub limfocytów T regulatorowych hamujących reakcję autoimmunologiczną w trzustce. Dyferencjacja komórek macierzystych w komórki β przebiega w wieloetapowym procesie, w którym wykorzystywane są czynniki transkrypcyjne biorące udział w organogenezie tego narządu.

1. Wstęp

Odkrycie i wyizolowanie po raz pierwszy komórek macierzystych stanowiło początek rozwoju medycyny regeneracyjnej. Ze względu na potencjalne możliwości opracowania nowych, bardziej skutecznych terapii wielu chorób postęp badań w tej dziedzinie niesie ze sobą duże nadzieje, ale również kontrowersje. Są one związane przede wszystkim z pochodzeniem wykorzystywanych w doświadczeniach ludzkich embrionalnych komórek macierzystych (ESC, ang. *embryonal stem cells*), dlatego obecnie ich wykorzystanie w eksperymentach jest bardzo ograniczone. Z tego powodu w znacznie większym stopniu zainteresowanie budzą komórki macierzyste pozyskiwane z dorosłych organizmów, jak na przykład mezenchymalne komórki macierzyste (MSC, ang. *mesenchymal stem cells*), jednak ich zdolność do różnicowania się jest znacznie mniejsza niż ESC.

Kolejnym, znaczącym krokiem w medycynie regeneracyjnej było uzyskanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*). Są to komórki zbliżone właściwościami do ESC, a ich najważniejszą wspólną cechą jest zdolność do różnicowania się w komórki wszystkich listków zarodkowych. Świadczy o tym możliwość tworzenia przez nie potworników, nowotworów złożonych z tkanek mezo-, endo- i ektodermi. W przeciwieństwie do

ESC pozyskiwanych z embrionu, komórki iPSC uzyskuje się z dorosłych komórek somatycznych na drodze reprogramowania za pomocą metod inżynierii genetycznej, co bardziej etycznym rozwiązaniem.

iPSC dają szansę na opracowanie terapii, które miałyby większą skuteczność, a nawet byłyby wykorzystane w leczeniu chorób, które obecnie są uważane za nieuleczalne. Jednym z takich schorzeń jest cukrzyca typu 1 – choroba o podłożu genetycznym i autoimmunologicznym, której rozwój związany jest z destrukcją struktur trzustki produkujących insulinę, co prowadzi do wielu niebezpiecznych powikłań. Jedną ze strategii obecnie opracowywanych terapii tej choroby jest różnicowanie iPSC w kierunku komórek β wysp Langerhansa, defektywnych w cukrzycy typu 1. Proces dyferencjacji odbywa się z zastosowaniem czynników transkrypcyjnych, które biorą udział w rozwoju embrionalnym trzustki. Coraz lepsze zrozumienie mechanizmów kierujących organogenezą tego narządu i ich optymalizacja w warunkach *in vitro* skutkuje zwiększeniem efektywności uzyskanych komórek w warunkach *in vivo*.

Niniejsza praca przedstawia najnowsze badania z dziedziny medycyny regeneracyjnej obejmujące mechanizmy różnicowania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych i ich możliwe wykorzystanie w terapii cukrzycy typu 1.

2. Opis zagadnienia

Cukrzyca typu 1, zwana także cukrzycą insulinozależną, jest chorobą o etiologii autoimmunologicznej związanej z zaburzeniem wychwytywania glukozy z krwi przez komórki na skutek braku insuliny (Saberzadeh-Ardestani B et al. 2018). Zahamowanie wydzielania tego hormonu spowodowane jest zniszczeniem produkujących go komórek β wysp trzustkowych. Przyczyną tego jest stan zapalny wywołany przez autoreaktywne limfocyty. Mechanizm rozwoju autoimmunizacji rozpoczyna się w momencie, w którym antygen komórek β zostaje zaprezentowany przez komórki APC (ang. *antigen presenting cells*) limfocytowi T pomocniczemu, który w dalszej kolejności przekazuje sygnał odpowiedzi immunologicznej limfocytom T cytotoksycznym oraz limfocytom B przekształcającym się w plazmocyty produkujące autoprzeciwciała. Przyczyną uwolnienia antygenów z komórek β jest przede wszystkim śmierć komórki. Spowodowana jest ona defektami genetycznymi lub czynnikami środowiskowymi, takimi jak na przykład infekcja wirusowa czy działanie toksyn. Jednak, by mogło dojść do efektywnej autoimmunizacji dojrzewające autoreaktywne limfocyty T muszą opuścić grasnicę do krążenia z pominięciem selekcji negatywnej (Ge et al. 2017; Saberzadeh-Ardestani B et al. 2018).

Typowe dla cukrzycy objawy obejmują: częste oddawanie moczu, zwiększenie łaknienia i pragnienia, oraz utratę masy ciała. Symptomy te wynikają z hiperglikemii, którą pogłębia wzmocniona glukoneogeneza i glikogenoliza, a także osłabiona glikoliza. Procesy te nasilają komórkowy niedobór glukozy, co prowadzi do tego, że komórki większość energii chemicznej pozyskują na drodze β -oksydacji. W wątrobie nasilone utlenianie kwasów tłuszczowych prowadzi do powstawania ciał ketonowych, których zwiększone stężenie we krwi powoduje kwasicę ketonową, co dodatkowo jest pogłębione przez uwolnienie wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów w stanie głodu. Nieleczona ketonemia może prowadzić do poważnych komplikacji, w tym nawet do śmierci (Kitabchi i Umpierrez 2009; Saberzadeh-Ardestani B et al. 2018).

Nieefektywne leczenie cukrzycy typu 1 może prowadzić do poważnych powikłań, które zostały podzielone na makroangiopatie i mikroangiopatie (Li et al. 2017). Pierwsze z nich dotyczą dużych naczyń krwionośnych i obejmują między innymi chorobę wieńcową serca, choroby mózgowo-naczyniowe, na przykład udar mózgu, czy choroby naczyń obwodowych. Dodatkowo szacuje się, że u osób chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest o około 30% większe, niż u osób zdrowych (Saberzadeh-Ardestani B et al. 2018). Z kolei mikroangiopatie dotyczą naczyń włosowatych, i obejmują narządy, których komórki posiadają mechanizmy wchłaniania glukozy niezależne od insuliny. Ze względu na to wśród powikłań cukrzycy wymienia się nefropatie, neuropatie i retinopatie. Pierwsza z nich prowadzi do postępującej niewydolności nerek spowodowanej przez uszkodzenie kłębuszków nerkowych, czego objawem jest między innymi białkomocz. Neuropatia cukrzycowa dotyczy przede wszystkim nerwów obwodowych i prowadzi do zaburzeń struktury neuronów, demielinizacji, i śmierci tych komórek. Towarzyszą temu między

innymi zaburzenia czucia, ostre napady bólu i parestezje. Z kolei retinopatia obejmuje uszkodzenia wewnątrzgałkowych naczyń krwionośnych, co prowadzi do uszkodzenia siatkówki, niekiedy powodując całkowitą utratę wzroku. U chorych na cukrzycę typu 1 retinopatia pojawia się po kilkudziesięciu latach w znacznej większości przypadków (Maffi i Secchi 2017; Saberzadeh-Ardestani B et al. 2018).

Terapia cukrzycy typu 1 obejmuje przede wszystkim podawanie insuliny drogą dożylną, jednak iniekcje nie są w stanie zapewnić jej odpowiedniego stężenia we krwi (Ge et al. 2017). Pomimo istnienia zmodyfikowanych insulin o różnym czasie działania i ciągłym zwiększaniu wydajności preparatów oraz opracowywaniu nowych metod podawania medykamentów, chorzy są narażeni na epizody hiperglikemiczne, które w dalszej perspektywie mogą skutkować powikłaniami cukrzycowymi. Ma na to także wpływ styl życia, w tym aktywność fizyczna oraz dieta. W związku z tym, że niedobór insuliny spowodowany jest zniszczeniem komórek β wysp trzustkowych wielokrotnie rozważany był przeszczep całego narządu jako szansa na wyleczenie cukrzycy. Znacznie lepszą i mniej inwazyjną alternatywą jest przeszczep wysepek trzustkowych zawierających komórki β , dlatego że dawcami mogą być osoby żyjące, a zabiegu dokonuje się przez wprowadzenie wysp trzustkowych przez żyłę wrotną. U pacjentów z przeszczepionymi komórkami zaobserwowano brak konieczności podawania insuliny przez okres sięgający nawet pięciu lat i zmniejszone ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych. Pomimo tych zalet ilość zgodnych genetycznie dawców jest mała, istnieje możliwość odrzucenia przeszczepu, a pacjenci zmuszeni są do przyjmowania leków immunosupresyjnych, obarczonych niekiedy większym ryzykiem niż insulinoterapia (Lilly et al. 2016; Ge et al. 2017; Kondo et al. 2018).

W poszukiwaniu nowych rozwiązań w terapii cukrzycy typu 1 bierze się pod uwagę wykorzystanie komórek macierzystych. Najbardziej efektywne z nich są ESC, jednak z powodów etycznych badania nad nimi są mocno ograniczone. Z kolei MSC wykazują naturalną zdolność do różnicowania w kierunku mezodermy. Dlatego też MSC przez swój potencjał różnicowania się nie przekształcają się samoistnie w komórki β wysp trzustkowych. Ponadto w wielu eksperymentach obserwuje się, że pomimo ich zastosowania stężenie glukozy we krwi odbiega od prawidłowego. Szansę na opracowanie terapii leczenia cukrzycy dają iPSC, które posiadają duże możliwości różnicowania się, a komórki do ich wytworzenia można łatwo pozyskać. Ponadto wykazano, że uzyskane z iPSC komórki β są w stanie proliferować *in vivo* (Lilly et al. 2016).

3. Przegląd literatury

Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste po raz pierwszy zostały uzyskane z mysich fibroblastów. Było to możliwe dzięki odkryciu tzw. czynników Yamanaki, są to: *SOX2*, *OCT4*, *C-MYC* i *KLF4* (Takahashi i Yamanaka 2006). Grupę tą stanowią geny kodujące czynniki transkrypcyjne odpowiadające za utrzymanie stanu niezróżnicowania komórki, a aktywacja ich ekspresji w komórkach somatycznych powoduje ich odróżnicowanie. Dokonuje się tego przykładowo przez wprowadzenie tych genów do komórek somatycznych z wykorzystaniem wektorów wirusowych lub niewirusowych. Jedną z pierwszych udanych transfekcji w celu uzyskania iPSC była przeprowadzona z użyciem retrowirusa, jednak pomimo dużej wydajności zastosowanie w terapii takich komórek byłoby obciążone ryzykiem z powodu dużej immunogenności oraz możliwości integracji materiału genetycznego wirusa do genomu komórki, ekspresji genów wirusowych i mutagenności (Lilly et al. 2016). Obecnie dużym zainteresowaniem cieszy się zastosowanie lentiwirusów oraz wirusów, których materiał genetyczny nie integruje z genomem, takich jak adenowirusy czy wirus Sendai. W poszukiwaniu bezpieczniejszych metod zwraca się uwagę na metody wykorzystujące wektory niewirusowe, takie jak transfekcja z użyciem plazmidów lub transpozonów. Coraz większą wagę przykładają się do pozagenowych aspektów pluripotencji w reprogramowaniu komórek. Metody reorganizujące epigenom komórki obejmują między innymi modyfikację histonów, zmianę wzoru metylacji DNA i wykorzystanie odpowiednich cząsteczek mikroRNA (Gomes et al. 2017). Nierzadko sposoby te są łączone z transfekcją komórek czynnikami Yamanaki (Seki i Fukuda 2015; Lilly et al. 2016).

3.1 Różnicowanie iPSC w kierunku komórek β wysp trzustkowych

Z powodów etycznych, badania nad pełnym poznaniem organogenezy ludzkiej trzustki są bardzo ograniczone, ponieważ konieczne byłoby wykorzystanie w tym celu ludzkich embrionów. Korzystając z faktu, iż rozwój embrionalny tego narządu zachodzi w podobny sposób u wielu gatunków kręgowców, do badań tych wykorzystuje się modele doświadczalne, takie jak myszy (Cierpka-Kmiec et al. 2019). Różne manipulacje genetyczne przeprowadzane u tych gryzoni pozwoliły na identyfikację wielu czynników transkrypcyjnych, które w złożony i dobrze skoordynowany sposób kontrolują organogenezę trzustki. Poznane procesy są traktowane jako odzwierciedlenie wczesnych stadiów rozwoju tego narządu u ludzi. Wykazano, że wiele odkrytych dzięki gryzoniom czynników transkrypcyjnych odgrywają kluczową rolę w tym procesie także u ludzi. Jednakże, eksperymenty przeprowadzane na transgenicznym myszach pozwoliły zrozumieć zjawisko różnicowania się komórek pluripotencjalnych w kierunku różnych typów komórek budujących trzustkę, w tym komórek β , których główną funkcją jest wydzielanie insuliny. Dzięki uzyskanej wiedzy możliwe było otrzymanie komórek produkujących ten hormon, pozyskanych na drodze różnicowania z komórek ESC, oraz obecnie w znacznie większej mierze, z komórek iPSC. (Pellegrini et al. 2018; Cierpka-Kmiec et al. 2019; Velazco-Cruz et al. 2019).

Główną strategią różnicowania komórek macierzystych w kierunku komórek wydzielających insulinę jest zaimplementowanie etapów, które w warunkach laboratoryjnych przypominałyby stadia rozwojowe trzustki. Za pomocą odpowiednich czynników transkrypcyjnych i substancji chemicznych następuje różnicowanie komórek pluripotencjalnych w komórki endodermy, a następnie kolejno: w komórki jelita pierwotnego przedniego, komórki zawiązka grzbietowego dwunastnicy, dalej w komórki nabłonkowe małych przewodów trzustkowych, przez komórki progenitorowe, do komórek β wysp trzustkowych (Kondo et al. 2018). Szlakami sygnalizacyjnymi, które odgrywają istotną rolę na początku rozwoju tego narządu to szlak Wnt oraz szlak Nodal związany z aktywną A (Haschemitabar i Heidari 2019). Biorą one udział w tworzeniu osi przód-tył podczas morfogenezy i są głównymi szlakami odpowiadającymi za przekształcenie komórek macierzystych w komórki endodermy. W dalszym etapie organogenezy trzustki aktywowane są geny homeotyczne odpowiedzialne za rozwój początkowego odcinka przewodu pokarmowego, obejmującego między innymi dwunastnicę i gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Istotnym dla różnicowania się komórek w kierunku trzustki jest czynnik transkrypcyjny PDX1 (ang. *pancreatic and duodenal homeobox 1*), który stymuluje powstawanie pączków trzustki oraz ich rozwój w dojrzały narząd. Dodatkowa koekspresja genu PDX1 z genami kodującymi inne istotne czynniki, takie jak PTF1A (ang. *pancreas transcription factor 1 subunit alpha*) czy NKX6-1 (ang. *NK6 homeobox 1*), powoduje różnicowanie się w komórki wydzielnicze na etapie powstawania wysepek trzustkowych. Czynnikiem transkrypcyjnym, który pobudza dyferencjację komórek progenitorowych do komórek β jest neurogenina 3 oraz sprzyjający ich dojrzewaniu czynnik MafA, który bierze udział w ekspresji genu kodującego insulinę. Do niedawna w eksperymentach *in vitro* w celu wywołania produkcji insuliny przez otrzymywane komórki stosowano chlorek potasu, jednak ilość wytwarzanej substancji nie była odpowiednia, a dodatkowo wydzielane były inne hormony, takie jak somatostatyna czy glukagon (Kondo et al. 2018; Haschemitabar i Heidari 2019).

Przykładem zastosowania opisanej strategii jest praca zespołu S. Pellegrini, której efektem było otrzymanie w warunkach *in vitro* komórek przypominających komórki β wysp trzustkowych (Pellegrini et al. 2018). Najważniejszą ich cechą była możliwość wydzielania insuliny w ilościach uzależnionych od stężenia glukozy. W eksperymencie tym wykorzystano iPSC, które zostały otrzymane z ludzkich fibroblastów poprzez transfekcję czynników Yamanaki wektorem opartym na wirusie Sendai. Proces różnicowania komórek macierzystych przebiegał pięcioetapowo. iPSC zostały przekształcone w komórki endodermy przez zastosowanie aktywiny A oraz inhibitora kinazy syntazy glikogenu 3, CHIR99021, co spowodowało pobudzenie szlaku Wnt. Do otrzymania komórek jelita pierwotnego przedniego zastosowano czynnik wzrostu keratynocytów, a w dalszym etapie kwas retinowy wraz z czynnikami wpływającymi na szlaki związane m.in. z czynnikiem TGF- β (ang. *tumour growth factor beta*) czy γ -sekretazą, co skutkowało różnicowaniem w komórki nabłonkowe trzustki. Dojrzewanie w komórki produkujące insulinę przeprowadzono stosując między innymi betacellulinę, trijodotyroninę i inhibitora receptora dla TGF- β . Zachodzące stadia dyferencjacji były

kontrolowane przez monitorowanie ekspresji genów czynników transkrypcyjnych, które odpowiadały charakterystycznym poziomom dla danych etapów. Na tej podstawie stwierdzono, że wydajność różnicowania wyniosła około 20%. Zdolność uzyskanych komórek do produkcji insuliny w zależności od obecności glukozy została porównana z komórkami β pochodzącymi od żywych dawców. Test wykazał minimalną wrażliwość otrzymanych *in vitro* komórek, stąd przypuszczono, że nie są one wystarczająco dojrzałe (Millman et al. 2015, Pellegrini et al. 2018).

Zespół L. Velazco-Cruza zaproponował, że ważne w dojrzewaniu komórek β uzyskanych w wyniku różnicowania iPSC jest zrozumienie wpływu czynnika TGF- β na różnicowanie w dojrzałe komórki β (Velazco-Cruz et al. 2019). Według tej hipotezy istotnym jest, by szlak TGF- β był aktywny w końcowym stadium dojrzewania. Rozwiązaniem problemu niskiej wrażliwości na glukozę było zastosowanie trijodotyroniny i inhibitora receptora dla TGF- β we wcześniejszym etapie, a następnie zastosowanie pożywki pozbawionej surowicy w następnym. Ponadto wykazano, że zastosowanie wspomnianego inhibitora powoduje spadek wydzielania insuliny u dojrzałych komórek wrażliwych na glukozę. Uzyskane w doświadczeniu komórki β enkapsulowano i wszczepiono myszom, u których uprzednio wywołano stan cukrzycopodobny za pomocą streptozotocyny. W ciągu prowadzonych przez 10 tygodni obserwacji stwierdzono, że wrażliwość transplantowanych komórek na glukozę jest równie wysoka, jak w 10 i 16 dniu. (Velazco-Cruz et al. 2019).

Innym rozwiązaniem kwestii braku wrażliwości na glukozę otrzymywanych w doświadczeniach komórek produkujących insulinę jest ich dojrzewanie *in vivo*. W eksperymencie przeprowadzonym przez zespół C. Haller w czteroetapowym procesie różnicowania ludzkich komórek iPSC otrzymano komórki nabłonkowe trzustki, które enkapsulowano, a następnie dokonano ich transplantowania myszom, u których była uprzednio wdrożona dieta ze streptozotocyną (Haller et al. 2019). Po 16 tygodniach od zabiegu stwierdzono, że ponad połowę przeszczepu stanowiły komórki wydzielnicze, w tym około 24% komórek produkujących insulinę oraz powstający jako produkt uboczny jej biosyntezy peptyd C. Badania *ex vivo* wykazały, że komórki te wydzielają zwiększone ilości insuliny w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy (Haller et al. 2019).

3.2 Hamowanie procesu zapalnego za pomocą limfocytów T regulatorowych uzyskanych w wyniku różnicowania iPSC

Innym podejściem w terapii cukrzycy typu 1 jest próba zahamowania rozwoju choroby przez zatrzymanie odpowiedzi autoimmunologicznej skierowanej przeciwko komórkom β wysp trzustkowych. Zespół M. Haque'a dokonał tego poprzez różnicowanie iPSC w kierunku specyficznych limfocytów T regulatorowych (Haque et al. 2019). Subpopulacja tych komórek posiada właściwości modulujące odpowiedź immunologiczną, w tym zdolność do hamowania procesów autoimmunizacyjnych. W przytoczonym doświadczeniu mysią linię komórek iPSC zróżnicowano przez retrowirusową transfekcję genu kodującego czynnik transkrypcyjny charakterystyczny dla limfocytów T regulatorowych – *FOXP3* (ang. *forkhead box P3*) oraz genu receptora TCR (ang. *T-cell receptor*), który zawierał sekwencję nukleotydów specyficznych względem fragmentu genu kodującego łańcuch owalbuminy. Jest to białko jaja kurzego, które wykorzystano w celu stworzenia mysiego modelu autoimmunologicznej fazy cukrzycy typu 1. Dokonano tego przez skrzyżowanie dwóch linii transgenicznnych myszy: wykazującej ekspresję owalbuminy w komórkach β wysp trzustkowych oraz posiadającej cząsteczkę układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy I specyficznych względem owalbuminy na powierzchni swoich komórek. Następnie, u uzyskanych hybryd wywołano immunizację przez zakażenie ich wirusem krowianki, który zawierał gen kodujący owalbuminę. Po dwóch tygodniach od wszczepienia myszom uzyskanych z iPSC limfocytów T regulatorowych stwierdzono obniżenie poziomu glukozy we krwi, zmniejszenie ilości limfocytów T cytotoksycznych i zahamowanie stanu zapalnego. Ponadto, zaobserwowano zmniejszony poziom białek ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*) biorących udział w aktywacji makrofagów, które odgrywają istotną rolę na początku autoimmunologicznego stanu zapalnego w cukrzycy typu 1 (Haque et al. 2019).

4. Podsumowanie

Wraz z rozwojem medycyny regeneracyjnej opracowywane są nowe, bardziej skuteczne terapie wielu chorób, w tym cukrzycy typu 1. Dzięki poznaniu mechanizmów zachodzących podczas różnicowania komórek pluripotencjalnych w komórki β wysp trzustkowych i odtworzeniu ich w warunkach laboratoryjnych możliwe staje się znaczne złagodzenie skutków tej choroby lub nawet całkowite wyleczenie. Dzięki zastosowaniu indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych uzyskanych z dojrzałych komórek taka terapia rozwiązywałaby nie tylko problem reakcji odrzucenia przeszczepionych tkanek, ale również kwestię dostępności organów potencjalnych dawców.

Badania nad możliwymi terapiami cukrzycy typu 1 z zastosowaniem iPSC obejmują nie tylko leczenie skutków procesu autoimmunologicznego, ale również samego stanu zapalnego. Dzięki różnicowaniu komórek macierzystych w specyficzne limfocyty T regulatorowe mogące hamować autoimmunizację możliwe staje się zapobieganie rozwojowi tej choroby.

5. Literatura

- Cierpka-Kmiec K, Wronska A, Kmiec Z (2019) In vitro generation of pancreatic β -cells for diabetes treatment. I. β -like cells derived from human pluripotent stem cells. *Folia Histochem Cytobiol* 57(1): 1-14.
- Ge Q, Chen L, Chen K (2017) Treatment of Diabetes Mellitus Using iPS Cells and Spice Polyphenols. *J Diabetes Res* 2017:5837804. doi: 10.1155/2017/5837804.
- Gomes KM, Costa IC, Santos JF, et al. (2017) Induced pluripotent stem cells reprogramming: Epigenetics and applications in the regenerative medicine. *Rev Assoc Med Bras* 63(2): 180-189.
- Haller C, Piccand J, De Franceschi F, et al. (2019) Macroencapsulated Human iPSC-Derived Pancreatic Progenitors Protect against STZ-Induced Hyperglycemia in Mice. *Stem Cell Reports* 12(4): 787-800.
- Haque M, Lei F, Xiong X, et al. (2019) Stem cell-derived tissue-associated regulatory T cells suppress the activity of pathogenic cells in autoimmune diabetes. *JCI Insight* 4(7). doi: 10.1172/jci.insight.126471.
- Hashemitabar M, Heidari E (2019) Redefining the signaling pathways from pluripotency to pancreas development: In vitro β -cell differentiation. *J Cell Physiol* 234(6): 7811-7827.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Milles JM, et al. (2009) Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 32(7): 1335-1343.
- Kondo Y, Toyoda T, Inagaki N, et al. (2018) iPSC technology-based regenerative therapy for diabetes. *J Diabetes* 9(2): 234-243.
- Li W, Huang E, Gao S, et al. (2017) Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 57(1):29-36.
- Lilly MA, Davis MF, Fabie JE, et al. (2016) Current stem cell based therapies in diabetes. *Am J Stem Cells* 5(3): 87-98.
- Maffi P, Secchi A (2017) The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol* 60: 1-5.
- Millman JR, Xe C, Van Dervort A, et al. (2016) Generation of stem cell-derived β -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun* 7:11483. doi: 10.1038/ncomms11463.
- Pellegrini S, Manenti F, Chimienti R, et al. (2018) Differentiation of Sendai Virus-Reprogrammed iPSC into β Cells, Compared with Human Pancreatic Islets and Immortalized β Cell Line. *Cell Transplant* 27(10): 1548-1560.
- Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, et al. (2017) Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell J* 20(3): 294-301.
- Seki T, Fukuda K (2015) Methods of induced pluripotent stem cells for clinical application. *World J Stem Cells* 7(1): 116-125.
- Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4): 663-676.
- Velazco-Cruz, Song J, Maxwell KG, et al. (2019) Acquisition of Dynamic Function in Human Stem Cell-Derived β Cells. *Stem Cell Reports* 12(2): 351-365.

11. Oddziaływanie stresu oksydacyjnego na komórki nowotworowe i zastosowanie ROS w terapiach przeciwnowotworowych

Impact of oxidative stress on the cancer cells and the use of ROS in anticancer therapy

Izabela Markowska⁽¹⁾, Mateusz Maszczyk⁽¹⁾, Bartłomiej Skowronek⁽²⁾, Klaudia Simka⁽²⁾

⁽¹⁾Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun Pracy: dr hab. n. farm. Barbara Strzałka-Mrozik

dr hab. n. med. Joanna Gola

Mateusz Maszczyk: matmaszczyk@gmail.com

Słowa kluczowe: wolne rodniki tlenowe, homeostaza oksydacyjno-redukcyjna, choroba nowotworowa.

Streszczenie

Równowaga pomiędzy ilością reaktywnych form tlenu i azotu oraz wydajnością komórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych jest niezwykle ważna dla utrzymania stabilności genomu w komórkach. Ponadto zachowywanie prawidłowego poziomu wolnych rodników (niewielkiej, fizjologicznej ilości ROS i RNS) warunkuje prawidłową regulację cyklu komórkowego, proliferacji, podziałów komórkowych, jak również właściwej sygnalizacji zewnątrz - i wewnątrzkomórkowej.

Istnieją jednak wyjątki, a są nimi komórki nowotworowe. Niektóre typy tych komórek potrafią funkcjonować nawet przy bardzo dużych stężeniach ROS i RNS w środowisku wewnątrz - lub zewnątrzkomórkowym. Inne wykazują wrażliwość na podwyższone stężenia wolnych rodników. Ta zależność została wykorzystana w zaprezentowanych w niniejszej pracy badaniach, których celem była ocena oddziaływania pewnych substancji na zaburzenie homeostazy redoks. Analizowane związki zwiększały poziom ROS i RNS w komórkach różnych linii nowotworowych.

Obserwacje uzyskane w wyniku prowadzenia opisywanych doświadczeń, dają nadzieję na wynalezienie nowych leków i terapii przeciwnowotworowych, gwarantujących selektywne unicestwienie wyłącznie nowotworowych komórek w ustroju, bez szkody dla komórek prawidłowych. Niezwykle istotny mechanizm indukowania w komórkach nowotworowych stresu oksydacyjnego umożliwia wykorzystanie danego procesu w projektowaniu strategii zwalczania popularnych jednostek chorobowych, jakimi są np. rak jelita grubego, nowotwory piersi czy prostaty. Uzyskane rezultaty napawają optymizmem i w przyszłości mogą zostać wykorzystane w walce z licznymi chorobami cywilizacyjnymi, prowadząc do całkowitego wyleczenia lub poprawy stanu zdrowia.

1. Wstęp

Tlen jest niezbędny do życia organizmów aerobowych, natomiast w pewnych warunkach obecność tego pierwiastka w komórkach może okazać się szkodliwa. Czynniki posiadającymi negatywny wpływ na funkcjonowanie i proliferację komórek są podwyższone poziomy reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) oraz reaktywnych form azotu (ang. *reactive nitrogen species*, RNS). Do tych grup zalicza się cząsteczki takie jak: rodnik hydroksylowy (OH[•]), anionorodnik ponadtlenkowy (O₂^{•-}), nadtlenuk wodoru (H₂O₂), tlenek azotu (NO) czy nadtlenuazotyn (ONOO⁻). Nadmierna ilość wolnych rodników w ustroju skutkuje m.in. utlenianiem aminokwasów, co może prowadzić do utraty biologicznych funkcji wielu białek. Ponadto może dojść do uszkodzeń w obrębie DNA i RNA objawiających się podwójnymi lub pojedynczymi pęknięciami w nici, a także peroksydacji lipidów, a w efekcie zmiany przepuszczalności oraz struktury błon komórkowych (Weidinger i Kozlov 2015; Poprac et al. 2017).

Wolne rodniki tlenowe mogą mieć pochodzenie endogenne lub egzogenne. Produkowanie ROS i RNS w komórkach stanowi nieodłączny element metabolizmu. Najważniejszym z endogennych źródeł wolnych rodników jest łańcuch transportu elektronów, zlokalizowany w mitochondriach. „Nieszczelność” cyklu skutkuje wyciekaniem częściowo zredukowanych cząsteczek tlenu i generowaniem wysoko reaktywnych wolnych rodników. Cząsteczki te, pomimo przypisywania im głównie negatywnych funkcji, w fizjologicznym stężeniu, pełnią kluczową rolę w niektórych reakcjach zachodzących w komórkach (Antognazza et al. 2019; Weidinger i Kozlov 2015; Jopkiewicz 2018; Poprac et al. 2017).

Przykładem procesów, w przebiegu których niezbędna jest obecność ROS oraz RNS, są m.in. reakcje immunologiczne organizmu w odpowiedzi na obecność obcych mikroorganizmów w ustroju, w której uczestniczą makrofagi i neutrofile. Powyższe komórki aktywowane są przez cytokiny i endotoksyny bakteryjne, do których należy np. lipopolisacharyd. Makrofagi i neutrofile pochłaniają mikroby poprzez fagocytozę i unicestwiają je w procesie, któremu towarzyszy wytwarzanie ogromnych ilości reaktywnych form tlenu i azotu (głównie tlenu azotu i nadtlenu wodoru). Zjawisko to nazywa się również „wybuchem tlenowym”. Obie reaktywne formy reagują ze sobą i tworzą nadtlenoazotyn. Jest to docelowy związek, która odpowiada za niszczenie obcych mikroorganizmów. Inne mechanizmy wewnątrzkomórkowe wymagające obecności wolnych rodników w środowisku to stany zapalne i urazy tkanek. Tutaj wolne rodniki spełniają funkcje odpowiedzialne za usuwanie uszkodzonych struktur i przygotowywanie tkanek na procesy regeneracyjne, prowadzące do naprawy uszkodzeń i przywrócenia prawidłowych funkcji tkanki lub wytworzenia blizny w obrębie urazu. ROS i RNS odpowiadają również za przekazywanie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych sygnałów. Cząsteczki sygnałowe mające formę wolnych rodników modulują ekspresję wielu genów, sprawują kontrolę nad cyklem komórkowym czy też aktywują różnicowanie, proliferację, bądź przeciwnie – śmierć komórkową (Antognazza et al. 2019; Jopkiewicz 2018).

Reaktywne formy tlenu i azotu pochodzenia egzogenne generowane są głównie w wyniku promieniowania jonizującego, na które ludzki organizm jest nieustannie narażony. Ogromne znaczenie ma: promieniowanie kosmiczne i słoneczne, jak również promieniowanie rentgenowskie lub pochodzące z przemysłu, które emitowane jest w licznych procesach wytwórczych. Dla komórkowej homeostazy oksydacyjno-redukcyjnej ogromne znaczenie ma również styl życia człowieka. Nadmierne spożywanie alkoholu, palenie papierosów lub ciągłe narażenie na toksyny środowiskowe (np. spaliny samochodowe) również przyczynia się do wzrostu poziomu wolnych rodników w ustroju, co może prowadzić do poważnych zaburzeń głównie w układzie nerwowym, kostno-szkieletowym, krwionośnym, ale także do zapoczątkowania procesów nowotworzenia komórek (Weidinger i Kozlov 2015; Jopkiewicz 2018; Poprac et al. 2017).

Jako odpowiedź na podwyższoną ilość ROS i RNS, organizm wykształcił kilka mechanizmów obronnych przed uszkodzeniami spowodowanymi działalnością wolnych rodników. Należą do nich wewnątrzkomórkowe enzymy antyoksydacyjne, gdzie zalicza się: dysmutazę ponadtlenkową, peroksydazę glutationową oraz katalazę. Pozostałe antyoksydanty dzielą się na grupę enzymów naprawczych (glikozyłaza DNA i endonukleaza) oraz grupę antyoksydantów niskocząsteczkowych, do której należą witaminy: C, A oraz E (Antognazza et al. 2019; Weidinger i Kozlov 2015).

Kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania całego ustroju jest utrzymywanie równowagi między poziomem reaktywnych form tlenu i azotu oraz aktywnością wydajnych procesów antyoksydacyjnych. Stan, w którym kumulowane są w organizmie wolne rodniki w ilościach przekraczających możliwości antyoksydacyjne mechanizmów komórkowych określa się mianem stresu oksydacyjnego. Jeżeli homeostaza oksydacyjno-redukcyjna w prawidłowej komórce zostanie zaburzona, uruchomiane zostają odpowiednie procesy neutralizujące ROS i RNS, mechanizmy naprawcze lub komórka jest wprowadzana na drogę zaprogramowanej śmierci – apoptozy. Komórkowy stres oksydacyjny może powodować wiele chorób, takich jak: cukrzyca, astma, miażdżyca, choroby neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona) oraz liczne nowotwory (głównie: piersi, prostaty, płuc jelita grubego) (Antognazza et al. 2019; Weidinger i Kozlov 2015; Jopkiewicz 2018; Poprac et al. 2017).

2. Opis zagadnienia

Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za starzenie się i nowotworzenie komórek jest stres oksydacyjny. Bardzo wysokie stężenia ROS i RNS obserwowane są w komórkach nowotworowych. Za ich powstawanie odpowiedzialne są złożone mechanizmy sygnalizacji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej, jak również szybkie tempo metabolizmu, proliferacji oraz podziałów komórkowych. W wielu pracach naukowych dowiedziono, że komórki nowotworowe mają znacznie wyższą odporność na niekorzystne oddziaływanie wolnych rodników oraz zdolności adaptacyjne do tego stanu, w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Jest to spowodowane głównie poprzez zmiany w poziomie aktywności enzymów antyoksydacyjnych (Postovit et al. 2018).

Komórki nowotworowe, wykazujące znaczną odporność na szkodliwe działanie ROS i RNS, charakteryzują się licznymi zmianami w różnych strukturach komórkowych. Poglębiająca się niestabilność genomu oraz kolejne mutacje pojawiające się w materiale genetycznym komórek nowotworowych bezustannie narażonych na wysokie stężenia reaktywnych form tlenu i azotu, stanowi najważniejszy skutek stresu oksydacyjnego, a zarazem ogromny problem związany z opornością tych komórek na leki stosowane w różnych strategiach leczenia nowotworów (Postovit et al. 2018; Reczek i Chandel 2018).

Mimo to, okazuje się, iż zjawisko stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych może zostać wykorzystane w projektowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych. Nie wszystkie typy komórek nowotworowych wykazują jednakowy stopień wrażliwości na ROS i RNS. Prowadzone badania w kierunku tworzenia nowych leków przeciwnowotworowych, opartych na mechanizmie związanym z zaburzoną homeostazą oksydacyjno-redukcyjną, wyselekcjonowały takie typy nowotworów, które są najbardziej podatne na zwiększanie poziomu ROS i RNS w środowisku oraz modyfikacje w systemie antyoksydacyjnym komórki (Reczek i Chandel 2018).

3. Przegląd literatury

3.1 Aktywacja receptora TRPM8 w terapii nowotworów piersi i prostaty

Jedną ze strategii wykorzystujących indukcję stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych jako czynnik prowadzący do śmierci tych komórek jest zastosowanie mentolu jako składnika medium hodowlanego (Naziroğlu et al. 2018). Mentol jest naturalnym związkiem organicznym znajdującym bardzo szerokie zastosowanie w przemyśle kosmetycznym oraz spożywczym. Substancji tej przypisuje się m.in. właściwości przeciwbólowe, przeciwnowotworowe, znieczulające, antyseptyczne oraz chłodzące. Mentol jest agonistą receptora chwilkowego potencjału kanału kationowego, podrodzina M, człon 8 (ang. *transient receptor potential cation channel subfamily M member 8*). Receptor pełni funkcję kanału wapniowego. Nadekspresja genu receptora TRPM8 została zaobserwowana w wielu typach nowotworów, jednak znaczenie tego zjawiska nie jest do końca poznane (Naziroğlu et al. 2018).

Jony Ca^{2+} pełnią kluczową rolę w sygnalizacji komórkowej związanej z metabolizmem i proliferacją komórek, zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych. Proces wydzielania oraz zachowania odpowiedniego stężenia tych jonów w konkretnych kompartmentach komórki jest ściśle regulowany. Wykorzystując ten fakt, stworzono model komórek raka piersi (linie komórkowe: MCF7, BT-474, MDA-MB-231) oraz prostaty (linie komórkowe: PC-3, LNCaP, Du 145), które zostały poddane oddziaływaniu mentolu. Analizę wyników przeprowadzono w porównaniu do kontroli, którą stanowiły prawidłowe ludzkie komórki nerki (HEK293). W owych komórkach nie zaobserwowano śladów stresu oksydacyjnego wywołanego obecnością mentolu w środowisku hodowlanym z uwagi na brak nadekspresji receptora TRPM8 (stanu charakterystycznego dla prawidłowych komórek zdrowego organizmu) (Naziroğlu et al. 2018).

Jako agonista receptora TRPM8, mentol spowodował nadmierną aktywację kanałów wapniowych w tych komórkach i doprowadził do akumulacji jonów Ca^{2+} w mitochondriach. Skutkiem tego była wzmocniona produkcja reaktywnych form tlenu w danym organelum komórkowym. Osiągnięte warunki stresu oksydacyjnego spowodowały aktywację kaspazy-3 oraz kaspazy-9, co w efekcie rozpoczęło proces śmierci komórkowej (Naziroğlu et al. 2018).

Podobną strategię w indukowaniu stresu oksydacyjnego w komórkach poprzez aktywację receptora TRPM8 zaprezentowano w eksperymencie przeprowadzonym również na komórkach nowotworowych prostaty (linia Du145^{M8}). Prawidłowe ludzkie komórki nerki (HEK293) były kontrolą w badaniu, która pozwoliła potwierdzić brak negatywnego oddziaływania aktywatorów receptora TRPM8 na prawidłowe komórki organizmu. Hodowla obu linii komórkowych została poddana oddziaływaniu podobnie jak w poprzedniej pracy - mentolu, a także dodatkowo ADPR (ang. *adenosine diphosphate ribose*) czyli ADP-ryboza (inaczej adenylozodifosforan rybozy), która również pełni rolę agonisty receptora TRPM8 i modulatora uwalniania jonów Ca²⁺ z magazynów wewnątrzkomórkowych (Baş et al. 2019).

Otrzymane wyniki również potwierdziły indukowanie apoptozy w wyniku wzmożonego stresu oksydacyjnego zaobserwowanego w komórkach nowotworowych prostaty w odpowiedzi na obecność w środowisku mentolu oraz ADP-rybozy (Baş et al. 2019).

Konieczne wydaje się przeprowadzanie licznych badań na modelach *in vivo* w celu potwierdzenia właściwości przeciwnowotworowych zaprezentowanych związków. Owe eksperymenty dają ogromne nadzieje na stworzenie nowej strategii leczenia nowotworów piersi i prostaty.

3.2 Ginsenozydy w terapii nowotworów jelita grubego

Ginsenozyd Rh4 jest jedną z substancji biologicznie czynnych zawartych w żeń-szeniu. Należy do grupy saponin triterpenowych, którym głównie przypisuje się udział w reakcjach odpornościowych organizmu. Zainteresowanie tym związkiem do tej pory było niewielkie, ze względu na problematyczny proces ekstrakcji. W prezentowanej pracy badacze podjęli próbę zbadania wpływu ginsenozydu Rh4 na funkcjonowanie nowotworowych komórek jelita grubego (Wu et al. 2018).

W eksperymencie został przeprowadzony w układzie *in vitro* oraz *in vivo*. Wykorzystano w nich hodowle komórkowe raka jelita grubego Caco-2 oraz model myszy, której zostały wszczepione komórki tej samej linii. W obu układach badano aktywność ginsenozydu Rh4 wobec nowotworowych komórek raka jelita grubego (Wu et al. 2018).

Otrzymane wyniki potwierdzają wpływ ginsenozydu na przeżywalność komórek linii Caco-2. Rh4 zwiększył poziom reaktywnych form tlenu i wywołanie stresu oksydacyjnego w badanych komórkach. Spowodowało to aktywację szlaku ROS/JNK/p53, którego zadaniem jest regulacja śmierci komórkowej w procesie apoptozy bądź autofagii. Ponadto ginsenozyd Rh4 wywołał w komórkach Caco-2 zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G₀/G₁. Zaprezentowane wyniki świadczą przeciwnowotworowym działaniu związku z grupy saponin triterpenowych i dają nadzieję na wykorzystanie tej substancji w terapii raka jelita grubego, który jest jednym z najczęściej występującym w populacji rodzajem nowotworu, a zarazem odznaczającym się bardzo wysoką śmiertelnością (Wu et al. 2018).

3.3 Nadekspresja miRNA w komórkach nowotworowych jelita grubego

MicroRNA to niekodujące, niewielkie cząsteczki RNA regulujące wiele procesów komórkowych, włącznie z transformacją nowotworową. Cząsteczki te poprzez różne mechanizmy molekularne oddziałują na niektóre procesy karcynogenezy poprzez podwyższenie lub obniżenie poziomu ekspresji genów, kodujących różne białka (Tab. 1). Zaburzenie ekspresji samych miRNA skutkuje więc destabilizacją wielu szlaków sygnałowych. To z kolei powoduje problemy z prawidłowym różnicowaniem się i wzrostem komórek. Ekspresja konkretnych miRNA wzmacnia określony efekt w komórce. miR-143 oraz miR-145 wykazują działanie przeciwnowotworowe i wpływają na wrażliwość komórek nowotworowych względem chemioterapii i terapii celowanych (Gomes et al. 2018; Tan et al. 2018).

W zaprezentowanym badaniu wykorzystano komórki nowotworowe jelita grubego linii HCT116, transdukcjonowane cząsteczkami miR-143 lub miR-145. Kontrolę stanowiła czysta linia HCT116, do których nie wprowadzano cząsteczek RNA. W wyniku tego procesu zaobserwowano nadekspresję danych miRNA (Gomes et al. 2018).

W układzie badawczym zaobserwowano liczne zmiany dotyczące metabolizmu, które obejmowały rozregulowanie komórkowych ścieżek sygnałowych związanych ze śmiercią

komórkową oraz odpowiedzią na warunki stresu oksydacyjnego. Analiza uzyskanych wyników potwierdziła również wpływ miR-143 i miR-145 na obniżenie aktywności enzymu antyoksydacyjnego – dysmutazy ponadtlenkowej. Zaburzenia w działaniu tego enzymu doprowadziły do wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu w badanych komórkach, przez co został zapoczątkowany w nich proces wejścia na drogę apoptozy lub autofagii. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, iż wywoływanie nadekspresji niektórych miRNA w komórkach nowotworu jelita grubego, może wpływać na zahamowanie procesów nowotworzenia lub prowadzić do zniszczenia tych komórek (Gomes et al. 2018).

Tab. 1. Zestawienie przykładowych miRNA, regulowanych przez nie genów oraz molekularnych mechanizmów działania określonych miRNA (Tan et al. 2018; Gomes et al. 2018).

Nowotwór	microRNA	Białka kodowane przez docelowe geny	Działanie (regulacja)	Molekularny mechanizm działania konkretnych miRNA
Nowotwór piersi	let-7	E2F2, c-Myc, KRAS	Obniżenie poziomu ekspresji.	Zmniejsza ilość białek c-Myc i E2F2; hamuje proliferację komórek, ekspresję KRAS.
Nowotwór żołądka	miR-25	p57	Podwyższenie poziomu ekspresji.	Hamuje działanie niektórych inhibitorów kinaz zależnych od cyklin z rodziny Cip/Kip.
Glejak	miR-221	PTEN/AKT	Obniżenie poziomu ekspresji.	Reguluje ekspresję genów związanych z przemianą nabłonkowo-mezenchymalną poprzez regulację ścieżki PTEN / Akt.
Rak wątrobowo-komórkowy	miR-195	cyklinaD1, E2F3	Obniżenie poziomu ekspresji.	Blokuje proces tworzenia kolonii przez komórki oraz hamuje przejście komórki z fazy G ₁ do S.
Nowotwór prostaty	miR-331	HER2/neu	Obniżenie poziomu ekspresji.	Blokuje sygnalizację PI3K / Akt i szlaki sygnałowe receptora androgenowego krytyczne dla rozwoju i progresji nowotworu.
Nowotwór jelita grubego	miR-143 miR-145	SOD1	Obniżenie poziomu ekspresji.	Redukcja poziomu enzymu SOD1 w komórkach nowotworowych (generowanie zwiększonej ilości ROS - zaburzenia proliferacji i migracji komórek oraz modyfikacja ich lekooporności).

3.4 Komórki nowotworowe jelita grubego i ich odpowiedź na emodynę

Kolejna metoda wywoływania stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych to zaburzenie mechanizmów regulacji ścieżki sygnałowej KEAP1-NRF2. Czynn timeranskrypcyjny NRF2 jest odpowiedzialny za obronę antyoksydacyjną w komórkach. W warunkach fizjologicznych obserwuje się niski poziom aktywności tego czynn timeranskrypcyjnego, gdyż jest on degradowany przez białko cytoszkieletu KEAP1 (ang. *kelch-like ECH associated protein 1*). Częścimerki te tworzą kompleks, który w obecności stresu oksydacyjnego w komórce ulega rozpadowi, co prowadzi do akumulacji i aktywacji czynn timeranskrypcyjnego NRF2. Taki stan obserwowany jest w komórkach wielu typów nowotworów, co oznacza, że czynnik ten daje im przewagę w walce z reaktywnymi formami tlenu i azotu, w porównaniu do komórek prawidłowych (Jung et al. 2018).

Zależność tę wykorzystano w badaniach, których celem była analiza wpływu różnych inhibitorów czynnika NRF2 na mechanizmy antyoksydacyjne komórek nowotworowych różnego typu. W doświadczeniach wykorzystano inhibitory takie jak: kwas askorbinowy (cytotoksyczny względem nowotworowych komórek wątroby i jelita grubego), metformina (cytotoksyczny względem nowotworowych komórek wątroby, szyjki macicy, jelita grubego), kwas retinowy, izoniazyd wraz z etionamidem oraz glukokortykoidy. Nie wszystkie z wymienionych związków posiadają udowodnione właściwości przeciwnowotworowe, natomiast wszystkie dezaktywują czynnik transkrypcyjny NRF2. Zaprezentowany mechanizm podnoszenia poziomu stresu oksydacyjnego jest obiecującą strategią leczenia chorób onkologicznych lub zapobiegania zjawiskom lekooporności nowotworów (Jung et al. 2018).

4. Podsumowanie

Pomimo faktu, iż komórki nowotworowe są w stanie wykształcać mechanizmy adaptacyjne do warunków podwyższonego poziomu ROS i RNS w środowisku, zaprezentowane wyniki eksperymentów prezentują możliwość wykorzystania wolnych rodników jako czynnika indukującego śmierć tychże komórek. Przedstawione w niniejszej pracy układy doświadczalne mogą z pewnością znaleźć zastosowanie jako innowacyjne strategie leczenia nowotworów.

Bardzo ważne jest poznanie wrażliwości na stres oksydacyjny komórek poszczególnych typów nowotworów. Różne linie komórek nowotworowych różnią się między sobą poziomem ROS i RNS. Cząsteczki te w różnym stopniu indukują w komórkach zmiany prowadzące na drogę zaprogramowanej śmierci. Wyselekcjonowanie typów komórek wrażliwych na stres oksydacyjny jest kluczowym aspektem w poszukiwaniu chorób, dla których przedstawione strategie mogłyby znaleźć zastosowanie.

Z przedstawionych w pracy badań wynika, że komórki nowotworowe jelita grubego, piersi czy prostaty, mogą być podatne na terapię wykorzystującą indukowanie stresu oksydacyjnego w komórkach. Daje to nadzieję na skonstruowanie leków, które mogłyby poprawić jakość życia lub dać możliwość na odzyskanie zdrowia przez osoby chore na omawiane rodzaje nowotworów.

5. Literatura

- Antognazza MR, Abdel Aziz I, Lodola F (2019) Use of exogenous and endogenous photomediators as efficient ROS modulation tools: Results and perspectives for therapeutic purposes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019: 2867516. doi:10.1155/2019/2867516.
- Baş E, Nazıroğlu M, Pecze L (2019) ADP-Ribose and oxidative stress activate TRPM8 channel in prostate cancer and kidney cells. *Scientific reports* 9(1): 4100. doi:10.1038/s41598-018-37552-0.
- Gomes SE, Pereira DM, Roma-Rodrigues C, et al. (2018) Convergence of miR-143 overexpression, oxidative stress and cell death in HCT116 human colon cancer cells. *PLoS One* 13(1): e0191607. doi:10.1371/journal.pone.0191607.
- Jopkiewicz S (2018) Stres oksydacyjny - Część II. Profilaktyka powstawania uszkodzeń wolnorodnikowych. *Medycyna Środowiskowa* 21(2): 53-59.
- Jung BJ, Yoo HS, Shin S, et al. (2018) Dysregulation of NRF2 in Cancer: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Biomolecules & Therapeutics* 26(1): 57–68.
- Nazıroğlu M, Blum W, Jósavay K, et al. (2018) Menthol evokes Ca^{2+} signals and induces oxidative stress independently of the presence of TRPM8 (menthol) receptor in cancer cells. *Redox Biology* 14: 439-449.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. (2017) Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci* 38(7): 592-607.
- Postovit L, Widmann C, Huang P, et al. (2018) Harnessing Oxidative Stress as an Innovative Target for Cancer Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 6135739. doi:10.1155/2018/6135739
- Reczek CR, Chandel NS (2018) ROS Promotes Cancer Cell Survival through Calcium Signaling. *Cancer Cell* 33(6): 949-951.

- Tan W, Liu B, Qu S, et al. (2018) MicroRNAs and cancer: Key paradigms in molecular therapy. *Oncology letters* 15(3): 2735–2742.
- Weidinger A, Kozlov AV (2015) Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: Oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules* 5(2): 472-484.
- Wu Q, Deng J, Fan D, et al. (2018) Ginsenoside Rh4 induces apoptosis and autophagic cell death through activation of the ROS/JNK/p53 pathway in colorectal cancer cells. *Biochemical pharmacology* 148: 64-74.

12. Zaburzenia odporności nieswoistej w chorobach autoimmunologicznych związanych z niewydolnością nerek w kontekście cytokin

Disorders of non-specific immunity in autoimmune diseases associated, with renal failure in the context of cytokines

Sebastian Mertowski⁽¹⁾, Ewelina Grywalska⁽¹⁾, Jacek Roliński⁽¹⁾, Wojciech Załuska⁽²⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego

⁽²⁾Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n.med. Ewelina Grywalska

Adres do korespondencji: mertowskisebastian@gmail.com

Praca subsydiowana z grantu naukowego NCN nr UMO-2016/23/B/NZ6/02844

Słowa kluczowe: zaburzenie odporności wrodzonej, choroby nerek, interleukiny

Streszczenie

Istotnym elementem każdego organizmu jest utrzymanie homeostazy, która może być zaburzona przez szereg czynników zewnętrznych jak i wewnętrznych. W wyniku ochrony równowagi organizm człowieka jak i innych zwierząt wytworzył specyficzne mechanizmy mające na celu obronę organizmu przed szkodliwymi czynnikami. Takim mechanizmami są kaskady reakcji w procesach odbywających się dzięki układowi immunologicznemu, które nazwać możemy odpornością organizmu. Wyróżnić możemy dwa rodzaje odporności: odporność nieswoistą (wrodzoną) oraz odporność swoistą (adaptacyjną). Wrodzona odporność pojawiła się przed odpornością adaptacyjną i odgrywa zasadniczą rolę w regulowaniu wszystkich aspektów układu odpornościowego. Działanie odporności wrodzonej ma kluczowe znaczenie dla wykształcenia odporności adaptacyjnej. Stanowi ona pierwotną linię obrony dla organizmu i jej zadaniem jest określenie typu zagrożenia dla organizmu. Zaburzenie odporności nieswoistej może prowadzić do szeregu nie pożądaných reakcji oraz zaburzenia autotolerancji organizmu. Komórki mięszszowe nerek na swojej powierzchni jak i we wnętrzu komórki posiadają receptory rozpoznawania wzorców, które są związane z immunomodulacją. Deregulacja ujemnego sprzężenia zwrotnego sygnału transdukcji cytokin może powodować choroby autoimmunologiczne a zaburzenia wrodzonej odporności mogą być pierwotną przyczyną w patogenezie chorób nerek.

1. Wstęp

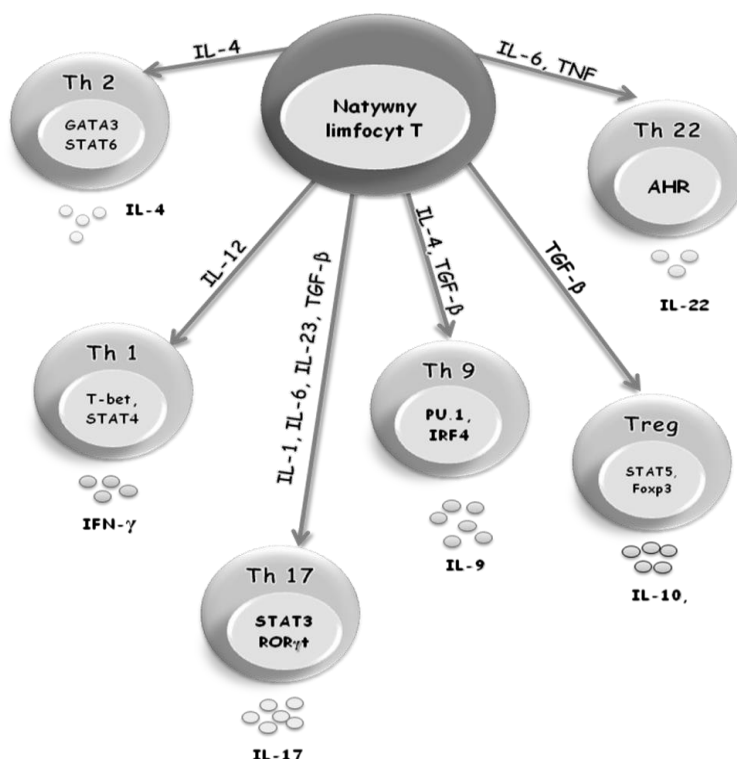
Choroby autoimmunologiczne definiuje się jako choroby, w których odpowiedź immunologiczna skierowana jest na określone własne antygeny. W wyniku czego atakuje je i przyczynia się do trwałego uszkodzenia tkanki. Choroby autoimmunologiczne mogą być specyficzne tkankowo (np. tarczyca, komórki β trzustki) lub mogą być to choroby układowe, w których autoagresja wpływa na wiele tkanek (wiele widocznych autoantygenów ulega ekspresji) (Bizzaro 2007).

Zaburzenia autoimmunologiczne składają się z wielu mechanizmów, które dotyczą niemal każdej domeny od genetyki po ekspresję fenotypową aż do kinetyki rozwoju choroby, co powoduje że diagnoza i rozpoznanie tych zaburzeń jest problematyczna. W schorzeniach tego typu często istnieje długi okres od początkowego pojawienia się objawów do rozwoju fenotypu diagnostycznego konkretnej choroby autoimmunologicznej. Może to trwać nawet do kilku miesięcy, ponadto rozwój oraz ekspresja choroby zmienia się w czasie jej przebiegu u tej samej osoby. Pomimo złożoności chorób autoimmunologicznych, istnieje możliwość powiązania fenotypu klinicznego z odpowiednimi czynnikami odpowiedzi autoimmunologicznej. To połączenie jest tak silne, że w celach diagnostycznych wykorzystuje się autoprzeciwciała. Główne przeszkody w zrozumieniu mechanizmów autoimmunizacji pochodzą z trudności w zdefiniowaniu wczesnych zdarzeń indukujących te choroby i są rozpoznawalne dopiero po opracowaniu fenotypu diagnostycznego (Rich 2018).

2. Cytokiny w chorobach autoimmunologicznych

Komórki T pomocnicze (Th, ang. *limphocyte T helper*) CD4 + są niezwykle istotne dla prawidłowej równowagi komórek układu odpornościowego gospodarza, jednakże mogą być również przyczyną patologii chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Od czasu odkrycia dychotomii Th1 / Th2 odkryto wiele dodatkowych podzbiorów Th, każdy o unikalnym profilu cytokin, funkcjonalnych właściwościach oraz przypuszczalnej roli w autoimmunologicznej patologii tkanek. W zbiorze komórek Th wyróżnić możemy komórki: Th1, Th2, Th17, Th22, Th9 i Treg, które charakteryzują się specyficznymi profilami wydzielanych cytokin. Cytokiny wydzielane przez limfocyty Th odgrywają kluczową rolę w różnicowaniu komórek odpornościowych, oraz kierowaniu odpowiedzią efektorową. Cytokiny zostały podzielone na prozapalne i przeciwzapalne. Ze względu na pełnioną przez nie rolę mogą wpływać na kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej oraz mogą być przyczyną patogenezы w chorobach autoimmunologicznych (Rys. 1).

Każdy z uwalnianych mediatorów przez poszczególne komórki T pomocnicze posiada inną funkcję efektorową, która może wzmacniać autoagresję organizmu. W przypadku Th2 jest to Interleukina-4 (IL-4) której nadmiar może wpływać na rozwój chorób autoimmunologicznych zależnych od przeciwciał ponieważ, uaktywnia ona limfocyty B oraz zwiększa produkcję przeciwciał IgG i IgE. Natomiast komórki Th17 wydzielają IL-17, która wzmacnia rekrutację neutrofili, oraz indukuje czynniki prozapalne (TNF- α - ang. *tumor necrosis factor α* , IL-1 β), których zbyt duża ilość może również wpływać negatywnie na funkcjonowanie odpowiedzi immunologicznej. Wśród czynników produkowanych przez komórki T pomocnicze pojawia się również Interferon- γ , (IFN- γ) który wpływa na zwiększoną ekspresję receptorów Toll-podobnych (TLR, ang. *toll-like receptors*), których zadaniem jest odbieranie informacji o zagrożeniach dla organizmu i będących pomostem między odpornością swoistą i nieswoistą. Ponadto interferon zwiększone wydzielanie chemokin, i powoduje zwiększoną aktywację makrofagów oraz stymuluje fagocytozę (Raphael i in. 2015).



Rys. 1. Różnicowanie podzbiorów komórek pomocniczych T (zmienione na podstawie Raphael i in. 2015)

3. Odporność wrodzona i choroby nerek

Jednym z podatnych na autoimmunizację organów są nerki. Problem związany z przewlekłymi chorobami tego narządu jest coraz bardziej zauważalny. W celu leczenia przewlekłych chorób nerek powołany został międzynarodowy panel ekspercki składający się z praktyków jak i naukowców mający na celu ustalenie planu przeciwdziałania poszerzającemu się zjawisku zapadalności na tego typu schorzenia (Levin i in. 2017). Istotna ilość chorób nerek, związana jest z zapaleniem kłębuszków nerkowych (nefropatia błoniasta, nefropatia IgA (IgA) czy nefropatia cukrzycowa) są one związane z zaburzeniem odpowiedzi autoimmunologicznej. Ważnym znaczeniem w procesach immunologicznych jest proces transdukcji sygnałów pozwalający na uruchomienie odpowiedniej reakcji na patogen. W przypadku zaburzenia tego mechanizmu może dochodzić do autoagresji. W warunkach fizjologicznych rezydujące w nerce komórki odpornościowe obejmujące komórki dendrytyczne (DC *ang. dendritic cells*), makrofagi i limfocyty (Tittel i in. 2011, Fehinger i in. 2003). W nerkach komórki dendrytyczne stanowią najwyższy odsetek komórek odpornościowych, które mogą pobudzać rekrutację neutrofili i wzmacniać reakcję zapalną podczas usuwania bakterii, które są rozpoznawane jako patologiczne czynniki w mikrośrodkowisku narządu (Tittel i in. 2011). Fagocytowy układ nerkowo-jądrowy przyczynia się do homeostazy układu immunologicznego i naprawy podczas procesu uszkodzenia nerek (Nelson i in. 2012). Niektóre rodzaje komórek limfatycznych takich jak komórki NKT (*ang. Natural Killer T-cells*) (posiadają cechy charakterystyczne zarówno dla limfocytów T, jak i komórek NK) oraz komórki B1, są zaangażowane w tworzenie pomostu pomiędzy odpowiedzią wrodzoną a adaptacyjną układu immunologicznego w nerce (Obaldia i in. 2015). Mechanicznie oraz toksyczne produkty odpadowe są usuwane z krwi przez nefrony, podczas gdy białka, komórki krwi i ponad 85% płynów są reabsorbowane w dalszych kanalikach nerkowych. Obrona przeciwko krążącym antygenom może indukować tolerancję immunologiczną, w której kluczową rolę odgrywają nerkowe DC, jak również węzły chłonne. Dodatkowo komórki T regulatorowe CD4 + CD25 + Foxp3 + rezydują w nerkach i posiadają właściwości immunosupresyjne poprzez wydzielanie interleukiny 10 (IL-10), która z kolei reguluje wzrost i różnicowanie komórki T / B, komórek NK, komórek tucznych, neutrofili i komórki śródbłonna. Co więcej, przenikanie komórek tucznych zostało udokumentowane w wielu chorobach nerek z obecnością szeregu cytokin /chemokin, takich jak endotelina, IL-8 i czynniki wzrostu (Jones i in. 2003).

4. Cytokiny w chorobach nerek

Cytokiny są to glikoproteiny odgrywające kluczową rolę w kierowaniu szybką odpowiedzią leukocytów i komórek mięszczywych na wykrywanie drobnoustrojów lub znaczących nieinwazyjnych uszkodzeń komórek mięszczywych. Komórki te są sztywno połączone z receptorami, które rozpoznają i odpowiadają na powszechne białka patogenów poprzez receptory Toll-podobne (TLR *ang. toll-like receptor*) (Eleftheriadis i in 2012). Głównymi cytokinami produkowanymi w odpowiedzi wrodzonej są: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, CXCL8 (uprzednio IL-18), G-CSF (*ang. granulocyte colony-stimulating factor*) i GM-CSF (*ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Czynniki te są zaangażowane w procesy aktywacji komórek śródbłonna oraz rekrutacji lokalnych leukocytów. Komórki tuczne oraz komórki dendrytyczne za pośrednictwem cytokin odpowiadają za uwalnianie niskocząsteczkowych białek zwanych chemokinami, uczestniczących w regulacji wielu procesów takich jak migracja leukocytów czy angiogeneza. Zmiany te ułatwiają akumulację humoralnych białek obronnych, dopełniacza, białek krzepnięcia, białek ostrej fazy i Ig. Równolegle są inicjowane dwa kolejne procesy: generowana jest grupa cytokin (IL-1, IL-6 i TNF- α), które działają systemowo w celu przygotowania całego organizmu do obrony mikrobiologicznej poprzez inicjowanie zespołu ostrej odpowiedzi oraz do uczulenia komórek prezentujących antygen na obcy materiał w celu zainicjowania odporności adaptacyjnej. Te procesy wtórne są również krytycznie zależne od kierunku cytokiny i są również wrażliwe na modulację hamowania cytokin (Vianna i in. 2011, Rios i in. 2017).

5. Choroby związane z cytokinami

Ostre uszkodzenie nerek (AKI ang. acute kidney injury) to najczęstsza szpitalna choroba nerek (Weinblatt 2010). Znaczna część naszego zrozumienia mechanizmów powstawania urazów w AKI pochodzi z dwóch modeli eksperymentalnych: uszkodzenia niedokrwiennej reperfuzyjnego (IRI, *ang. Ischemia-Reperfusion Injury*) i AKI indukowanej cisplatyną (nieorganiczny związek chemiczny, kompleks platyny na stopniu utlenienia II, w którym ligandami są 2 atomy chloru i 2 cząsteczki amoniaku rozmieszczone płasko w konfiguracji cis). Modele te podkreślają rolę cytokin i leukocytów w urazach pośredniczących. Po uruchomieniu inicjacji następuje stres tkanek i nekroza, rozpoczynające produkcję cząsteczek PAMP (*PAMP ang. pathogen associated molecular patterns*) indukując regulację wzrostową cząsteczek adhezyjnych leukocytów, chemokin i sygnalizację TLR.

Komórki takie jak: makrofagi, komórki dendrytyczne oraz komórki tuczne (*MC ang. mast cells*) są silnymi producentami czynnika TNF- α , natomiast MCs są jedynymi, które przechowują leukocyty presyntetyzowany TNF- α w granulkach. Blokowanie degranulacji MC w cisplatynie w AKI z kromoglikanem disodowym uwolnił wzrost TNF- α w surowicy i chronił przed urazem (Summers 2011). Cytokiny uwalniane z nerek z AKI mogą wywierać znaczny wpływ na organy dystalne poprzez krążenie krwi. Na oddziałach intensywnej opieki prognozuje się dystalny udział narządów w ostrego uszkodzenia nerek. Ostatnie badania sugerują, że ogólnoustrojowe skutki prozapalne są wyzwalane trzema falami. Przez uwalnianie immunologiczne sygnałów alarmowych gospodarza (alarmy) z nerki uszkodzonej przez AKI. Zaczyna się to od gwałtownego wzrostu kwasu moczowego, który wywołuje zwolnienie drugiej fali komórek z komórek śródbłonna, po której następuje trzecia fala uwalniania białka grupy 1 o wysokiej ruchliwości. Zdarzenia te są silnymi wyzwalaczami dla GM-CSF, IFN-g, CXCL8, G-CSF, IL-12, TNF- α i IL-6. Nerkowe DC były zaangażowane w indukowanie uszkodzenia z udziałem cytokin w niedokrwiennej AKI. Komórki dendrytyczne mogą silnie wpływać na AKI przez wzmacnianie lub łagodzenie uszkodzeń. Komórki DC inicjują wrodzone odpowiedzi zapalne, prezentując glikolipidy i stymulując komórki NKT, rekrutując neutrofile i inicjując szlak sygnalizacji IL-17 / IL-23. DC wytwarzają TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23, IL-17 i IFN-g w celu wzmocnienia odpowiedzi przeciw zapalnej (Holdsworth 2015).

Toczeń rumieniowo układowy SLE (SLE ang. systemic lupus erythematosus) jest chorobą, która może być wywołana zarówno czynnikami środowiskowymi, etiologicznymi, bądź genetycznymi uwarunkowaniami. Wydaje się, że jest to schorzenie, w którym występuje wiele różnych nieprawidłowości immunologicznych. Jednakże wiele dowodów wskazuje, że istotne nieprawidłowości występują w działaniu, produkcji cytokin. że SLE nie powinny być uważane za pojedynczą chorobę homogeniczną. Istnieją dowody na to, że IFN- α jest ważnym induktorem autoimmunizacji. We wczesnej fazie choroby wykazano, że kompleksy immunologiczne (zawierające DNA i / lub RNA) są pobierane przez plazmacytoidowe DC przez internalizację za pośrednictwem FCgR; Wraz ze stymulacją TLR7 i TLR9 indukują wytwarzanie IFN- α , napędzając autoimmunizację. Dowodem na to jest wysoka częstość występowania genów regulowanych przez IFN- α w PBMC (*PBMC ang. Peripheral blood mononuclear cell*) pacjentów z SLE. IL-6 prawdopodobnie działa w połączeniu z IFN typu 1 w celu indukcji autoimmunizacji komórek B w SLE. Wykazano, istnienie IL-6 w kłębuszkowych kompleksach immunologicznych i proksymalnych komórkach nabłonka kanalików w toczniowym zapaleniu nerek. Mimo, iż prawdopodobnie cytokiny, przeciwko którym kieruje się cele terapeutyczne w tej chorobie, są jedną z ważniejszych elementów rozwoju tej choroby to nie pozwala to jednoznacznie stwierdzić, że są one jedyną przyczyną nieprawidłowości immunoregulacyjnej (Holdsworth 2015).

Nefropatia cukrzycowa (DN, ang. diabetic nephropathy) jest główną przyczyną przewlekłej choroby nerek. Sygnalizacja interleukiny-6 (IL-6) bierze udział w odpowiedziach zapalnych w progresji DN. Obecne dowody wskazują, że w tych odpowiedziach IL-6 pośredniczą mechanizmy zależne od gp130-STAT3, które z jednej strony wywołują globalnie przejście z wrodzonej do adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, a z drugiej strony działają lokalnie w celu przebudowy tkanki i infiltracji komórek immunologicznych. W warunkach cukrzycowych rola IL-6 nie jest dobrze

wyjaśniona. Zarówno szlak sygnalizacji klasycznej IL-6 poprzez receptor IL-6R (IL-6R), jak i szlak transkrypcji IL-6 przez rozpuszczalny IL-6R (sIL-6R) okazały się brać udział w patogenezie i progresji DN, a IL-6 pojawia się wpływać na komórki nerkowe również w sposób autokryny. Do tej pory dowody są ograniczone (Feigerlová i Battaglia-Hsu 2017). W nefropatii cukrzycowej swoją rolę odgrywać może również IL-17. W badaniach przeprowadzonych przez zespół „Ma” (Ma i in. 2019) dotyczących roli sygnalizacji IL-17 przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oraz in vitro ustalono, że niedobór IL-17 osłabiał aktywację genów prozapalnych i profibrotycznych, w tym IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL10 i TGF- β co sugerować może prozapalną rolę IL-17 w nefropatii cukrzycowej indukowanej streptozotocyną. Ponadto myszy z niedoborem IL-17 wykazywały zmniejszoną albuminurię, uszkodzenie kłębuszków, nagromadzenie makrofagów i zwłóknienie nerek po 12 tygodniach i 24 tygodniach, prowadzić to może do stwierdzenia, że myszy były mniej podatne na rozwój nefropatii cukrzycowej. Uzyskane przez badaczy wyniki wskazywać mogą na rolę IL-17 w patogenezie nefropatii cukrzycowej

6. Podsumowanie

Choroby autoimmunologiczne ze względu na swoją złożoność mają wpływ nie tylko na poszczególne tkanki ale także na cały organizm stanowiąc istotny problem dla współczesnego społeczeństwa. Niewielki wycinek chorób związanych z autoagresją skupia się wokół prawidłowego funkcjonowania nerek, jest również coraz bardziej zauważalną kwestią. Mimo, iż mnogość czynników wywołujących przewlekłe choroby tego narządu nie pozwala stwierdzić jednoznacznej przyczyny rozwoju tych chorób, to istotnym elementem w badaniu etiopatogenezy tych chorób jest skupienie się na regulacji wrodzonej odporności układu immunologicznego. W trzech typach chorób jakimi są ostre uszkodzenie nerek, nefropatia powodowana toczniem czy nefropatia cukrzycowa, istotną rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi nieswoistej jak i procesy zapalne występujące w nerkach. Związane jest to w dużej mierze z produkcją różnorodnych mediatorów prozapalnych. Dane literaturowe oraz raporty badawcze sugerują iż kierunek badań związany z działaniem konkretnych interleukin czy czynników prozapalnych może przyczynić się do opracowania skutecznych metod leczenia chorób autoimmunologicznych związanych z nerkami.

7. Literatura:

- Bizzaro N (2007) Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence. *Autoimmunity Reviews* 6(6): 325-33.
- De Obaldia ME, Bhandoola A, (2015), Transcriptional regulation of innate and adaptive lymphocyte lineages. *Annual Review of Immunology* 33: 607-642.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, i in., (2012), Toll-like receptors and their role in renal pathologies. *Inflammation & allergy drug targets* 11: 464-477.
- Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ, i in. (2003) CD56bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity. *Blood* 101: 3052-3057.
- Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF (2017) IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 37: 57-65.
- Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine* 340: 448-454.
- Gottschalk C, Damuzzo V, Gotot J, i in. (2013) Batf3-dependent dendritic cells in the renal lymph node induce tolerance against circulating antigens. *Journal of the American Society of Nephrology* 24: 543-549.
- Holdsworth SR, Gan PY (2015) Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10(12): 2243-2254.
- Jones SE, Kelly DJ, Cox AJ, i in. (2003) Mast cell infiltration and chemokine expression in progressive renal disease. *Kidney International* 64: 906-913.
- Levin A, Tonelli M, Bonventre J, i in. (2017) Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 390(10105): 1888-1917.

- Ma J, Li YJ, Chen X, i in. (2019) Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury. *Scientific Reports* 9(1): 2264.
- Nelson PJ, Rees AJ, Griffin MD, i in. (2012) The renal mononuclear phagocytic system. *Journal of the American Society of Nephrology* 23: 194-203.
- Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, i in. (2015) T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 74(1): 5-17.
- Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, i in. (2018) *Mechanisms of Autoimmunity Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice* 677- 684.
- Rios DRA, Pinheiro MB, de Oliveira Junior WV, i in. 2017 Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis, *Disease Markers* 2017:9678391.
- Summers SA, Chan J, Gan PY, i in. (2011) Mastcells mediate acute kidney injury through the production of TNF. *Journal of the American Society of Nephrology* 22: 2226-2236.
- Tittel AP, Heuser C, Ohliger C, i in. (2011) Kidney dendritic cells induce innate immunity against bacterial pyelonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 22:1435-144.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, i in. (2010) An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 363: 1303-1312.
- Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. (2011) (Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines). *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 33(3): 351-64. Review. Portuguese.

13. Wirus Epsteina-Barr i jego znaczenie w chorobach autoagresyjnych

Epstein-Barr virus and it's role in autoimmune diseases

Sebastian Mertowski⁽¹⁾, Ewelina Grywalska⁽¹⁾, Jacek Roliński⁽¹⁾, Wojciech Załuska⁽²⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n.med. Ewelina Grywalska

Adres do korespondencji: mertowskisebastian@gmail.com

Praca subsydiowana z grantu naukowego NCN nr UMO-2016/23/B/NZ6/02844

Słowa kluczowe: wirus EBV, choroby autoimmunologiczne, etiopatogeneza

Streszczenie

Obecne dane literaturowe wskazują, na istnienie około setki zaburzeń autoimmunologicznych. Jednakże choroby te są tak złożone, że na ten moment w wielu przypadkach trudno jest określić jedną pierwotną przyczynę wpływającą na ich rozwój. Pośród wielu czynników mogących wpływać na rozwój zaburzeń autoimmunologicznych coraz częściej wskazywany jest wirus Epstein-Barr, ponieważ znaczna większość populacji posiada go w formie latentnej. Niniejszy przegląd literatury skupi się na przedstawieniu potencjalnego związku wirusa EBV z rozwojem wybranych chorób autoimmunologicznych.

1. Wstęp

Choroba autoimmunologiczna jest stanem wynikającym z nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej w organizmie człowieka, która jest ukierunkowana na poszczególne elementy budujące ciało człowieka, co oznacza że prawie każda część naszego ciała może być potencjalnym celem. Liczne dane literaturowe szacują, że obecnie znanych jest około 100 rodzajów chorób autoimmunologicznych (do których zaliczyć możemy celiakię, cukrzycę typu 1, chorobę Gravesa-Basedowa, nieswoiste zapalenie jelit, stwardnienie rozsiane, łuszczycę, reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy), o bardzo zróżnicowanych objawach, przebiegu oraz czynnikach etiologicznych wywołujących jej istnienie. Choć konkretne przyczyny rozwoju chorób autoimmunologicznych nie są ogólnie poznane, liczne badania naukowe podkreślają tu istotną rolę czynników środowiskowych, w której bytuje człowieka, rolę uwarunkowań genetycznych a także przebyte infekcje. Ze względu na mnogość tych czynników oraz możliwą ich interakcję i współdziałanie diagnoza tego typu schorzeń może być trudna do ustalenia. Wzrost urbanizacji i uprzemysłowienia terenów mieszkalnych, katastrofy ekologiczne, a także zmiany trybu życia człowieka przyczyniły się do rozwoju chorób autoimmunologicznych we współczesnym społeczeństwie, które jak szacują dane literaturowe dotyczy nawet 24 milionów obywateli Stanów Zjednoczonych. Istotny jest również fakt, że częściej na tego typu schorzenia zapadają kobiety niż mężczyźni, co jest związane z dymorfizmem układu immunologicznego człowieka. Jednym z czynników branych pod uwagę w patogenezie chorób związanych z zaburzeniem autotolerancji jest wirus Epstein-Barr (EBV) należący do rodziny *Herpesviridae*. Jedynym naturalnym gospodarzem szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie wirusów z tej rodziny m.in. opryszczki pospolitej (*Herpes Simple virus*), wirusa cytomegali (*Cytomegalovirus*), ospy wietrznej (*Varicella zoster virus*) czy EBV jest człowiek. Wirus EBV odpowiedzialny jest za rozwój mononukleozy zakaźnej, potocznie zwanej chorobą pocałunków, ale także coraz częściej jest powiązywany przez licznych naukowców z procesami nowotworzeni i zaburzeniami immunologicznymi. Dane statystyczne szacują, że ponad 90% społeczeństwa jest zakażonych wirusem EBV (Żuk-Wasek 2012).

2. Budowa i rola wirusa EBV

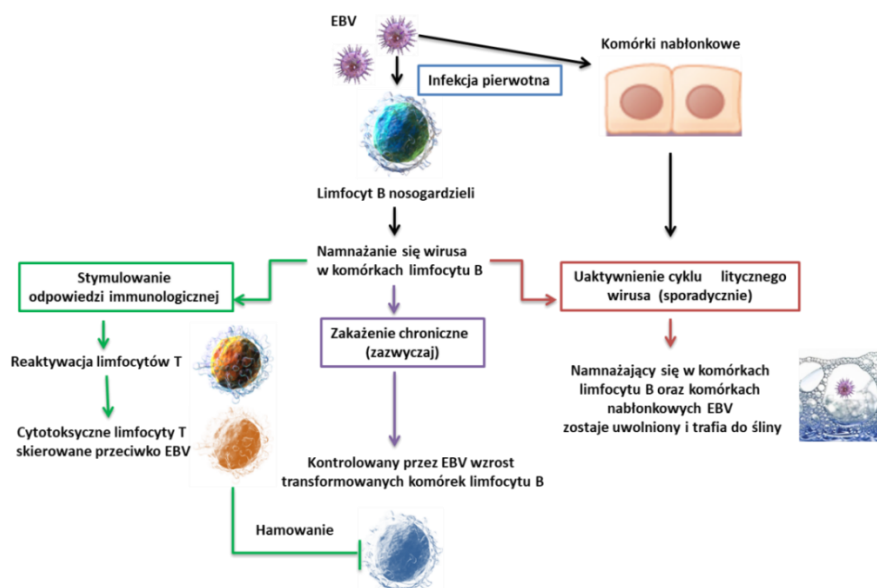
EBV jest dwuniciowym wirusem DNA, dzięki czemu jest bardziej stabilny i mniej podatny na mutacje niż wirusy RNA. Wiriony EBV posiadają zewnętrzną warstwę złożoną z błon

komórkowych z zainfekowanych komórek, dodając dodatkowe 50-100 nm do jego wielkości, dzięki czemu wielość wirusa waha się w granicach 120-220nm. Obecność nukleokapsydu i białek go budujących jest niezbędna do zakażenia komórek i warunkuje niezwykle specyficzną tego procesu. Dodatkowo wirus wyposażony jest w kolcopodobne wypustki. W obrębie genomu (o długości 184kb) wykazano istnienie około 70 otwartych ramek odczytu, które warunkują typ danego wirusa. Obecnie dane literaturowe wskazują, że istnieją dwa podtypy tego wirusa: EBV- 1, EBV- 2, które różnią się genami jądrowego antygeny EBV 2 (EBNA2, ang. *Epstein-Barr virusnuclearantigen 2*). Większość zakażeń w populacji w zależności od regionu geograficznego dotyczy EBV-1, który odznacza się w przeciwieństwie do EBV-2 wysokim stopniem transformacji limfocytów B. EBNA-2 jest jednym z sześciu (obok EBNA-LP, EBNA-3, EBNA-1, LMP-1, LMP2A/2B) wirusowych białek jądrowych EBV ulegających ekspresji w limfocytach B latentnie zakażonych, które jest białkiem transaktywacyjnym i bierze udział regulacji utajonej transkrypcji wirusa, co przyczynia się do unieśmiertelnienia komórek zakażonych EBV. EBNA2 działa jako cząsteczka adaptorowa, która wiąże się ze specyficznymi dla sekwencji komórkowej białkami wiążącymi DNA, białkiem wiążącym sygnał rekombinacji JK (RBP-JK) i PU.1, a także współpracuje z wieloma członami kompleksu transkrypcyjnego RNA polimerazy II. EBNA-LP stymuluje aktywację EBNA2 promotora LMP1 i dwukierunkowego transkrypcyjnego elementu regulacyjnego LMP1 / LMP2B, podczas gdy sam EBNA-LP ma jedynie negatywny wpływ. Kolejnym białkiem wirusowym jest EBNA1, będąca dimeryczną i wielofunkcyjną makromolukłą, którą jako jedyną występującą we wszystkich nowotworach związanych z EBV (Rezk i in. 2018; Worth, 2016; Żuk-Wasek 2012). EBNA1 ma sekwencję powtórzeń glicyna-alanina, która oddziela białko na domeny końca aminowego i karboksylowego. Ta sekwencja wydaje się również stabilizować białko, zapobiegając rozpadowi proteasomów, jak również upośledzając przetwarzanie antygeny i prezentację antygeny ograniczoną przez MHC klasy I. Tym samym hamuje ograniczoną przez CD8 odpowiedź cytotoksycznych komórek T na komórki zakażone wirusem. Drogi transmisji EBV dotyczą przede wszystkim kontaktów seksualnych z osobami zakażonymi, ale także, jak ma to miejsce u dzieci na drodze kropelkowej przez wymianę śliny. Transmisja przez krew i powietrze jest bardzo rzadka. Jedno z badań pokazuje, że transmisja pionowa przez matkę jest również możliwa. Ponieważ moment zakażenia jest trudny do określenia, istnieją problemy z ustaleniem jak długo trwa okres inkubacji. Niektóre sprawozdania szacują czas od 4 do 7 tygodni, zazwyczaj upływa jednak od 30 do 50 dni przed pojawieniem się pierwszych objawów. Większość pierwotnych zakażeń występuje w ciągu pierwszych 5 lat życia, a częstość występowania po nich jest taka sama, ale szansa na rozwój niebezpiecznych objawów jest znacznie większy. Pierwotne zakażenie wirusem EBV występuje zazwyczaj w dzieciństwie jako bezobjawowa lub łagodna infekcja mononukleozy zakaźnej. Wirus ten charakteryzuje się ograniczoną specyficznością zakaźną dla ludzi oraz zdolnością do latencji w limfocytach B i pobudzania ich do proliferacji (Worth, 2016; Żuk-Wasek 2012). Pierwotne zakażenie przebiega w formie litycznej i prowadzi do uszkodzenia zakażonych komórek gospodarza (komórki epitelialne nosogardzieli). Następnie wirus lokuje się w limfocytach B i przechodzi w stan latentny, który jest formą zakażenia utajonego. W wyniku mechanizmów adaptacji wirus EBV przystosował się do egzystencji wewnątrz komórek limfocytów B i posiada zdolności manipulacji różnych faz rozwoju zainfekowanych komórek w celu wywołania trwałej (trwającej całe życie) infekcji, a także promowania transmisji tego wirusa na pozostałe komórki człowieka (Rys.1) (Worth i in. 2016).

3. Choroby autoimmunologiczne, których jednym z czynników etiologicznych jest wirus EBV

Autoimmunologiczne zaburzenie tarczycy, (AITD, ang. *Autoimmunethyroiddisorders*), rozwijają się po aktywacji specyficznych komórek T pomocniczych, które indukują limfocyty B do wydzielania przeciwciał tarczycowych, takich jak przeciwciała peroksydazy tarczycowej (TPOAbs) i przeciwciała receptora tyreotropinowego (TRAbs). Dane literaturowe szacują, że od 60% do 70% autoimmunologicznych zaburzeń tarczycy ma podłoże genetyczne (Dittfeld i in. 2016). Pozostałymi czynnikami, które również mogą mieć znaczenie w rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych tego narządu mogą być: napromienianie, leczenie radiojodem, spożycie selenu, hormony, doustne środki

antykonceptyjne, leki, leki przeciwtretowirusowe, ciąża i / lub równość, stres, bezpośredni uraz, zmienność sezonowa, palenie tytoniu, obóz-1H anty-CD52, IFN- γ , IL-2, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów (GM-CSF), infekcje wirusowe i / lub bakteryjne. W celu sprawdzenia hipotezy dotyczącej zaangażowania wirusa EBV w rozwój AITD, prowadzi się badania związane z badaniem pacjentów z chorobą Gravesa, Hashimoto (Dittfeld i in. 2016). Istnieje hipoteza, że u genetycznie podatnych pacjentów autoreaktywne komórki B zakażone EBV wysiewają gruczoł tarczowy, wytwarzają autoprzeciwciała i wysyłają sygnały kostymulujące do autoreaktywnych komórek T. Zwykle zakażenie EBV utrzymuje się pod kontrolą, zwłaszcza przez cytotoksyczne limfocyty T CD8 +, które eliminują proliferację i infekcję komórek B przez liżę. Upośledzona kontrola EBV może wynikać ze zmniejszonej liczby komórek T CD8 + specyficznych dla EBV. Zwiększony stosunek CD4 / CD8 jest charakterystyczny dla chorób autoimmunologicznych EBV nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój autoimmunologicznych chorób tarczycy, jednak może być uważany za czynnik przyczyniający się do ich rozwoju. W badaniach prowadzonych na pacjentach cierpiących na chorobę Gravesa-Basedowa współistniejącą z mononukleozą zakaźną z powodu pierwotnego zakażenia EBV badacze zasugerowali, że zakażeniem wirusem może być związane z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa. Z kolei w innym badaniu prowadzonym na pacjentach z chorobą Hashimoto, stwierdzono obecność utajonego białka błonowe 1 (LMP1) które nie zostało ujawnione w przypadku pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa (Janegova i in. 2015). Również w przypadku choroby Hashimoto obserwuje się podwyższony poziom antygenu jądowego Epsteina-Barr w surowicy (EBNA). Stwierdzono także, że przeciwciała przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (IgG-VCA) i przeciwko wczesnemu antygenowi (IgG-EA-D / DR) występowały częściej u pacjentów z zapaleniem tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto wirus można znaleźć w wielu chłoniakach. Dlatego naukowcy sugerują, że EBV może uczestniczyć w złośliwej transformacji choroby Hashimoto w złośliwego chłoniaka tarczycy (Dittfeld i in. 2016).



Rys.1. Cykl rozwojowy wirusa EBV (na podstawie Worth i in. 2016)

Zespół Sjögrena (SS, ang. *Sjögrenasymdrome*) jest postępującą chorobą autoimmunologiczną dotykającą głównie kobiety w wieku od 40 do 50 roku życia. Dominującym obrazem jest zapalenie nabłonka spowodowane przez limfocyty w filtracji gruczołów zewnątrzwydzielniczych, jednak objawy pozastawkowe mogą dotyczyć ponad 50% pacjentów. SS można obserwować osobno lub w połączeniu z innymi chorobami autoimmunologicznymi jak np. Poliautoimmunizacja. Chociaż patogenеза SS pozostaje niejasna, postuluje się, że genetyczna predyspozycja z modyfikacją epigenetyczną leży u podstaw choroby, która jest dodatkowo

wywoływana przez czynniki środowiskowe (Kivity i in. 2014). W licznych badaniach naukowcy próbują ocenić powiązania między różnymi czynnikami etiologicznymi w mozaice SS. Dane demograficzne, kliniczne i próbki krwi były zebrane od 82 kolejnych pacjentów z SS i 139 zdrowych osób będących grupą kontrolną. Próbkę analizowano pod kątem serologii zakaźnej i autoprzeciwciał, a także pod kątem odpowiednich mutacji genetycznych (genów TAP) i poziomów cytokin. Odpowiedź immunologiczna (IgG) przeciwko wczesnemu antygenowi wirusa EBV (EA) była dodatnio związana z SS (OR 4; 95% CI: 1,82e8,83, $p = 0,001$), podczas gdy efekt ochronny anty-IgG zaobserwowano wirusa cytomegalii (CMV) (OR 0,3; 95% CI: 0,16e0,74, $p = 0,009$). Przeciwciała anty-Ro / SSA, anty-LA / SSB, anty-jądrowe, anty-gliadyna, anty-TTG-IgG i anty-RNP były statystycznie bardziej rozpowszechnione wśród Pacjenci SS niż kontrolni. Warto zauważyć, że obecność anty-Ro / SSA i anty La / SSB korelowało odpowiednio z IgG anty-EBVEA (OR 3,1; 95% CI: 1,08e8,74) i (OR 3,9; 95% CI: 1,37e10,96). Autoprzeciwciała, cytokiny i kilka markerów genetycznych korelowało z manifestacją kliniczną SS. Dane sugerują, że czynniki zakaźne mogą odgrywać zarówno rolę sprawczą, jak i ochronną w patogenezie SS. Ponadto pewne autoprzeciwciała, cytokiny i specyficzne allele TAP korelują z klinicznymi objawami SS i mogą umożliwić lepsze przewidywanie i / lub ukierunkowaną terapię po potwierdzeniu w przyszłych badaniach (Kivity i in. 2014).

Toczeń rumieniowo układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) jest typem choroby autoimmunologicznej charakteryzującej się obecnością autoprzeciwciał. Przeciwciała te są skierowane przeciwko różnym celom autoantygenowym. Istnieją również dowody wskazujące na związek występowania wirusa EBV a toczniem. U pacjentów chorych na SLE można stwierdzić upośledzoną kontrola zakażenia EBV, mimikra molekularna między białkami EBV i autoprzeciwciałami SLE. Pierwszym dowodem na związek immunologiczny między SLE a EBV jest występowanie zakażenia EBV, jest produkcja przeciwciał anty-EBV, u pacjentów z SLE w porównaniu z grupą kontrolną. W celuszczołowej oceny odpowiedzi immunologicznej przeciw antygenom EBV w SLE przeprowadzona badania na dużej grupie pacjentów. Jednym z istotniejszych badań była ocena ekspozycji na EBV u dzieci w wieku poniżej 19 lat. Badanie to, przeprowadzone oceniało odpowiedź serologiczną na antygen VCA EBV (a także obecność DNA EBV w PBMC), wyniki potwierdziły silne powiązanie zakażenia EBV z SLE (James i in. 2001). Również podobne rezultaty stwierdzono w badaniach dorosłych pacjentów z SLE. Porównano 192 pacjentów z SLE z 392 kontrolami dopasowanymi pod względem wieku i płci w kierunku serologii EBV VCA i pospolitych wirusów opryszczki.

Badanie to wykazało, że 99,5% dorosłych z SLE przeszło serokonwersję do EBV, w porównaniu z 95% zdrowych osób. Ta różnica nie została znaleziona dla innego wirusa opryszczki (James i in. 2001). Prowadzono również inne doświadczenia dotyczące określanie ilości przeciwciał anty-EBNA IgA, które są wiarygodnym markerem do wykrywania przeciwciał związanych z chorobą. Przeciwciała anty-EBNA IgA wykrywano częściej u pacjentów z SLE, niż u zdrowych osób (Lu i in. 2007). Sprawdzano również wpływ wieku, rasy i polimorfizmu CTLA-4 na odpowiedź humoralną anty-EBV u pacjentów z SLE. U osób ciemnoskórych chorych na toczень toczniu wykryto częściej przeciwciała IgA przeciwko EBV niż w kontrolach dopasowanych do rasy, wykazano również związek przeciwciał IgA przeciwko EBV z toczniem u starszych białych pacjentów. Dodatkowo polimorfizm promotora CTLA-4 był związany z odpowiedzią IgA anty-EBV u pacjentów z SLE. Otrzymane wyniki pozwalają stwierdzić, że wiek, rasa i genotyp CTLA-4 może wpływać na wartości seropozytywne dla EBV u pacjentów z SLE, szczególnie u afro amerykańców i starszych białych pacjentów (Parks i in. 2005).

Stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się stanem zapalnym, rozkładem bariery krew-mózg, demielinizacją, tworzeniem zmian chorobowych i uszkodzeniem aksonów. Przebieg kliniczny nawracająco-ustępującej postaci SM charakteryzuje się nawracającymi zaostrzeniami, po których następuje całkowite lub częściowe wyzdrowienie (Reich i in., 2018). Z biegiem czasu większość pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (RRMS) wchodzi w postępujący przebieg choroby, w którym następuje stopniowe pogorszenie niepełnosprawności klinicznej z lub bez nałożonych nawrotów, i ostatecznie staje się wtórnie postępującym SM (SPMS) (Lublin, 2014). Niewielka część pacjentów ze zdiagnozowanym

pierwotnie postępującym SM (PPMS) doświadcza wczesnej i ciągłej akumulacji fizycznej niepełnosprawności bez nałożonych ostrych nawrotów. Chociaż ryzyko SM jest związane z czynnikami środowiskowymi, neuroimmunologicznymi, genetycznymi, a także przebytymi infekcjami, jednak dokładny czynnik sprawczy dla SM wciąż nie jest znany. Badania ostatnich lat sugerują udział różnych wirusów w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do powstania plak demielinizacyjnych i rozwoju tego schorzenia. Wśród kandydatów wirusowych związanych z rozwojem SM najczęściej wymienia się HHV-6, wirus EBV, wirus ospy wietrznej i półpaśca oraz ludzkie endogenne retrowirusy (HERV).

Wyższe miana przeciwciał i odpowiedź komórek T na wirusa u pacjentów z SM w porównaniu ze zdrowymi nosicielami EBV wskazują na możliwość ciągłej wirusowej reaktywacji. Istnieją również badania świadczące o tym, że wirus EBV mógłby doprowadzić do zniesienia tolerancji immunologicznej na antygeny mieliny w wyniku mimikry molekularnej. Ze względu na obecność komórek B zainfekowanych wirusem EBV w mózgu pacjentów podejrzewa się, że te nieprawidłowości związane z komórkami B w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz immunopatologia wywołana przez komórki T są w stwardnieniu rozsianym konsekwencją bezustannej dysregulacji spowodowanej przez infekcję wirusem EBV. Z części informacji zebranych w wywiadzie medycznym, istnieją zależności, że osoby z SM z dużym prawdopodobieństwem przeszły wcześniej mononukleozę, tj. miały pierwotną infekcję wirusem EBV, a wyższe miana swoistych przeciwciał przeciw EBV są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SM. Podwyższone poziomy tych przeciwciał są wykrywane wiele lat przed początkiem SM ('tHart i in. 2016).

Komórki B pamięci odgrywają ważną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego, prawdopodobnie dlatego, że są rezerwuarami EBV i są również komórkami prezentującymi antygen, które aktywują autoagresywne komórki T przeciwko białkom mieliny (Greenfield i Hauser, 2018). W mózgu pacjentów z SM komórki B agregują w przestrzeni podpajęczynówkowej w struktury limfoidalne, nazywane trzeciorzędowymi pęcherzykami limfoidalnymi. Skład pęcherzyków limfoidalnych został poznany dzięki materiałowi wyizolowanemu pośmiertnie z mózgów pacjentów chorych na SM. Analizy te wykazały, że składały się one z komórek B zakażonych EBV, które ekspresują geny związane z ich wzrostem, różnicowaniem, rozpoznawaniem patogenów i zwiększoną aktywacją komórek T. Trzeciorzędowe pęcherzyki limfatyczne mogą być potencjalnymi miejscami do ciągłej i niezależnej aktywacji limfocytów po pierwotnej inicjacji autoimmunologicznej. Dokanałowe podawanie anty-CD20 (marker dla linii komórek B) w mysim doświadczalnym modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE) skutecznie wyczerpuje limfocyty B w oponach limfoidalnych zlokalizowanych w pobliżu zmian SM. Chociaż początkowo uważano, że większość terapii modyfikujących chorobę zatwierdzonych obecnie na stwardnienie rozsiane działa głównie na komórki T, późniejsze badania wykazały dodatkowy wpływ na populację komórek B. Ocena polepszenia kontrastu leptomeningealnego w obrazowaniu metodą odwrotnej inwersji (FRIIR) rezonansu magnetycznego (MRI) po kontakcie z płynem 3D pozwala na wizualizację zapalenia leptomeningealnego w trzeciorzędowych pęcherzykach limfoidalnych in vivo i potencjalnie monitoruje ich powiązania z postępem choroby. Ten przegląd ocenia rolę EBV w SM zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i obrazowania, bada skutki terapii modyfikujących chorobę, które mogą być ukierunkowane na EBV ('tHart i in. 2016).

4. Podsumowanie

Związek wirusa EBV w chorobach autoimmunologicznych, wymaga jeszcze wielu lat badań w celu ostatecznego potwierdzenia jego wpływu na rozwój poszczególnych typów schorzeń autoimmunologicznych. Jednakże EBV jako powszechny czynnik środowiskowy w korelacji z podatnością genetyczną bądź innymi czynnikami z pewnością ma swój udział w rozwoju zaburzeń związanych z autotolerancją, dlatego skuteczna diagnostyka i eliminowanie wirusa EBV jest istotnym problemem do rozwiązania dla współczesnych naukowców. Wraz z pojawieniem się szczepionki przeciwko HPV nadzieje na szczepionkę przeciwko EBV są wysokie, ale jak dotąd nie udało się osiągnąć satysfakcjonujących rezultatów. Z punktu widzenia prewencji i profilaktyki zapobieganie infekcji wywołanej przez EBV jest niemożliwa ze względu, a na fakt, że ponad 90% światowej populacji jest nim zakażona. Problemy związane z opracowaniem szczepionki jest związane również

ze specyficznością wirusa EBV, który będzie replikował się tylko w komórkach ludzkich, czyniąc badania niezwykle trudnymi, że względu na potrzebę znalezienia odpowiedniego modelu zwierzęcego, który byłby w stanie naśladować ludzką odpowiedź immunologiczną. Dochodzą również czynniki takie jak położenie geograficzne, inne patogeny, genetyka i styl życia, które również utrudniają pracę nad stworzeniem skutecznego preparatu. Ponieważ rola EBV podkreślana przez wielu naukowców w rozwoju chorób autoimmunologicznych oraz w nowotworach nie została w pełni wyjaśniona, środki zapobiegawcze są trudne do stworzenia. Najlepszym sposobem zapobiegania pacjentom z obniżoną odpornością i tym, którzy zmagają się z nawracającymi chorobami, jest obserwowanie obciążenia EBV i stymulowanie układu odpornościowego, aby zapobiec dalszym komplikacjom. Jednakże nawet mnogość przeprowadzanych doświadczeń oraz ilość potencjalnych czynników mogących przyczynić się do rozwoju tej grupy chorób, sugeruje że minie jeszcze wiele lat nim poznamy szczegółowe przyczyny chorób autoimmunologicznych.

5. Bibliografia

- Dittfeld A, Gwizdek K, Michalski M, Wojnicz R (2016) A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. *Cent Eur J Immunol.* 41(3):297-301.
- Greenfield AL, Hauser SL (2018) B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol* 83:13-26.
- James JA, Neas BN, Moser KL i in. (2001) Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis and Rheumatism*; 44: 1122–1146
- Janegova A, Janega P, Rychly B, et al. (2015): The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol* 66: 132-136
- Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, Agmon-Levin N. (2014) Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun.* 51:17-22.
- Lu JJY, Chen DY, Hsieh CW i in. (2007) Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 16: 168–175.
- Lublin FD (2014) New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 72 Suppl 1:1-5
- Parks CG, Cooper GS, Hudson LL i in. (2005) Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus. Effect modification by race, age and cytotoxic lymphocyte - associated antigen 4 genotype. *Arthritis and Rheumatism* 52: 1148–1159.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018) Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 378:169-180
- Rezk SA, Zhao X, Weiss LM (June 2018) "Epstein - Barr virus – associated lymphoid proliferations, a 2018 update". *Human Pathology.* 79: 18–41.
- Toussiot E, Roudier J. (2008) Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 22(5):883-96.
- 't Hart BA, Kap YS, Morandi E, Laman JD, Gran B (2016) EBV Infection and Multiple Sclerosis: Lessons from a Marmoset Model. *Trends Mol Med.* 22(12):1012-1024
- Worth AJ, Houldcroft CJ, Booth C (2016) Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host. *Br J Haematol.* 175(4) :559-576.
- Żuk-Wasek A (2012) Charakterystyka białek wirusa epsteina-barr i ich udział w zakażeniu latentnymi powiązanie z procesami nowotworzenia. *Post. Mikrobiol* 51, (3), 191–201

14. MikroRNA jako potencjalny biomarker w diagnostyce i ocenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów

MikroRNA as a potential biomarker in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis activity

Miśkiewicz Joanna

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Opiekun naukowy: dr n. med. Agnieszka Jura-Półtorak

Miśkiewicz Joanna: joanna.miskiewicz@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: cząsteczki miRNA, RZS, regulacja ekspresji genów

Streszczenie

MikroRNA (miRNA) to jednoniciowe, niekodujące cząsteczki o długości od 21 do 23 nukleotydów, których działanie związane jest z potranskrypcyjną regulacją ekspresji genów. MiRNA wchodząc w skład, tzw. kompleksów RISC (ang. microRNA induced silencing complex), wykazują zdolność hamowania translacji lub degradację docelowego mRNA. Cząsteczki miRNA biorą udział w wielu procesach biologicznych, istotnych dla funkcjonowania organizmu, takich jak: podziały komórkowe, różnicowanie czy migracja komórek, apoptoza, angiogeneza oraz onkogeneza. MiRNA wydaje się być zatem potencjalnym biomarkerem, umożliwiającym rozpoznanie wielu chorób, w tym reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Wymienione schorzenie jest autoimmunologiczną, układową chorobą tkanki łącznej, o wieloczynnikowej, nie w pełni poznanej etiopatogenezie. RZS charakteryzuje się, m.in. przewlekłym procesem zapalnym, który prowadzi do postępującej destrukcji stawów, co wiąże się z wystąpieniem znacznej niepełnosprawności u chorych. Wczesne rozpoznanie RZS umożliwia szybkie wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii. U chorych na RZS, wykryto specyficzne cząsteczki miRNA, m.in. miR-16, miR-132, miR-133, miR-155 i miR-222, których ekspresja jest wyraźnie zmieniona. Ponadto w przebiegu RZS wykazano, że obecność określonych miRNA korelują z aktywnością choroby. Profilowanie ekspresji określonych miRNA u chorych na RZS, może więc stanowić pomocne narzędzie diagnostyczne, m.in. do rozpoznania choroby na wczesnym jej etapie, oceny stopnia zaawansowania choroby, a także może być przydatne w wyborze farmakoterapii, dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta.

1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną i postępującą chorobą tkanki łącznej. Wspomniana choroba charakteryzuje się zapaleniem, najczęściej symetrycznych stawów, a także występowaniem licznych zmian pozastawowych i powikłań układowych. RZS jest schorzeniem o nie w pełni poznanej, wieloczynnikowej etiologii. W etiopatogenezie RZS istotne znaczenie mają czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne (Kontny 2011).

Podłoże genetyczne omawianej choroby opiera się głównie na występowaniu, tzw. wspólnego epitopu w układzie HLA (ang. *human leukocyte antigens*) klasy II, polimorfizmu genów kodujących niektóre metaloproteinazy macierzowe (ang. *matrix metalloproteinases*, MMPs), w tym: MMP-1, MMP-3 oraz – polimorfizmu genów cytokin prozapalnych, tj. czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) czy interleukiny 4 (IL-4). Ponadto, u osób chorych na RZS wykazano ekspresję antygenów zgodności tkankowej HLA, m.in. HLA-DR4, HLA-DR1, HLA-DR10, HLA-Dw16 oraz HLA-DRB1 (Kontny 2011; Jura-Półtorak i Olczyk 2011b; McInnes i Schett 2011).

Ważną rolę w etiopatogenezie RZS, odgrywają również czynniki środowiskowe, tj. palenie tytoniu oraz przewlekły stres. Rozwój choroby mogą indukować także zakażenia wirusami

należącymi do rodziny *Herpesviridae* oraz *Retrovirida*, a także drobnoustrojami z rodziny *Mycoplasma* czy *Clostridium perfringens*. Ponadto, wyniki badań wskazują na związek RZS z zakażeniami jamy ustnej, wywołanymi przez bakterie *Porphyromonas gingivalis*, które dzięki ekspresji enzymu deiminazy peptydyloargininowej 4 (ang. *peptidyl arginine deiminase, type IV, PAD14*) wywołują cytrulinację białek, charakterystyczną dla tej choroby. Wskazuje się także, że zakażenie *Porphyromonas gingivalis* może indukować odpowiedź autoimmunologiczną. (Kontny 2011; Jura-Półtorak i Olczyk 2011b; McInnes i Schett 2011).

Kluczowym aspektem w rozwoju RZS jest indukcja – na drodze zależnej od limfocytów T lub o działaniu bezpośrednim na komórki docelowe – odpowiedzi immunologicznej, oraz syntezy cytokin prozapalnych, np. TNF- α , IL-6 oraz cząsteczek adhezyjnych, tj. E-selektyna, P-selektyna oraz ICAM-1. Poprzez liczne modyfikacje, w tym cytrulinację, komponentów macierzy pozakomórkowej (agrekana, fibronektyna, kolagen typu II, glikoproteina 39, osteopontyna) lub białek cytoszkieletu (filagryna, wimentyna), dochodzi do powstania autoantygenów, wobec których zostaje skierowana odpowiedź autoimmunologiczna. Przejawem procesu autoimmunizacji jest występowanie, we krwi osób chorych na RZS, przeciwciał przeciwko białkom cytrulinowanym (ang. *anti-citrullinated peptide antibodies*, ACPA), białkom karbamylowanym (ang. *anti-carbamylated protein antibodies*, α -CarP), czy czynnika reumatoidalnego (ang. *rheumatoid factor*, RF). Ponadto na rozwój RZS wpływa zwiększone stężenie chemokin, odpowiadających za migrację limfocytów Th i monocytów oraz cytokin, tj. IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α . (Kontny 2011; Jura-Półtorak i Olczyk 2011b; McInnes i Schett 2011).

1.1 Rozpoznanie i diagnostyka reumatoidalnego zapalenia stawów

Obecnie, rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. *American College of Rheumatology*, ACR) oraz Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (ang. *European League Against Rheumatism*, EULAR) w 2010 roku (Aletaha i in. 2010). Zgodnie z opisanymi kryteriami ACR i EULAR, podstawą rozpoznania RZS jest stwierdzenie zapalenia błony maziowej co najmniej jednego stawu, a także wykluczenie innych chorób zapalnych stawów, np. boreliozy. Do rutynowych badań laboratoryjnych, umożliwiających rozpoznanie RZS, uwzględnionych we wspomnianych kryteriach, należy oznaczanie wskaźników stanu zapalnego, tj. szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi anty-CCP (ang. *anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies*, aCCP) i RF. Ponadto do rutynowych badań laboratoryjnych, wykorzystywanych w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu RZS, należą: morfologia krwi z rozmazem, badania ogólne moczu i płynu stawowego, a także w celu oceny funkcji wątroby – oznaczanie aktywności aminotransferaz (AST, ALT) oraz oceny funkcji nerek – oznaczanie kwasu moczowego i kreatyniny we krwi (Jura-Półtorak i Olczyk 2011a; Aletaha i in. 2010).

Szybko postępująca degradacja struktur stawowych, w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów uzasadnia konieczność rozpoznania choroby na wczesnym jej etapie, w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Niezbędne jest więc poszukiwanie wysoce czułych i swoistych biomarkerów. Jedną z nowych, potencjalnych grup biomarkerów, mogących pomóc we wczesnym rozpoznaniu RZS, jeszcze w okresie przednadżerkowym oraz w ocenie aktywności choroby, są molekuly mikroRNA (miRNA), charakteryzujące się zdolnością regulacji licznych procesów komórkowych (Alevizos i Illei 2010).

2. Cząsteczki mikroRNA

MiRNA to rodzina endogennych, niekodujących i jednoniciowych cząsteczek, powstających z prekursorów dwuniciowych. Cząsteczki miRNA są zbudowane z 21 – 23 nukleotydów, stanowiąc 1 – 5% wszystkich genów ludzkich i zwierzęcych. Omawiane cząsteczki mają zdolność potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów docelowych, biorąc tym samym udział w przebiegu procesów zarówno fizjologicznych jak i patologicznych, takich jak: podziały komórkowe, różnicowanie i migracja komórek, apoptoza, angiogeneza czy onkogeneza (Grenda i in. 2013). Geny dla cząsteczek miRNA występują zarówno w regionach nie transkrybowanych, a także w intronach

i eksonach. Ponadto geny dla miRNA są zorganizowane w skupiska i transkrybowane jako policistronowe jednostki transkrypcyjne, czyli zawierające na pojedynczej nici informację o kilku białkach. Organizacja genów kodujących cząsteczki miRNA jest charakterystyczna dla działania polimeraz RNA II oraz RNA III (Grenda i in. 2013).

2.1 Powstawanie cząsteczek mikroRNA

Pierwszym etapem powstawania miRNA jest proces transkrypcji, prowadzący do utworzenia pierwotnego transkryptu pri-miRNA (ang. *primary miRNA*) posiadającego na końcu 5' czapeczkę (ang. *cap*) oraz ogon, utworzony z fragmentu poliadenylowanego (poli-A) na końcu 3'. W obrębie pri-miRNA występuje fragment mający strukturę „spinki do włosów” (ang. *hairpin loop*). Pri-miRNA ma długość kilku kilopar zasad. W obróbkę pierwotnego transkryptu jest zaangażowany funkcjonalny, jądrowy kompleks enzymatyczny, nazywany mikroprocesorem. Wspomniany kompleks zbudowany jest z enzymu Drosha, będącego endonukleazą klasy II oraz białka DGCR8 (ang. *DiGeorge syndrome critical region 8*). W wyniku działania omawianego kompleksu enzymatycznego powstaje pre-miRNA, które jest następnie przenoszone z jądra komórkowego do cytoplazmy, przez białko transportowe – eksportynę 5. Następnie w cytoplazmie, z udziałem enzymu Dicer, dochodzi do powstania funkcjonalnej cząsteczki miRNA, o długości 21 – 23 nukleotydów (Grenda i in. 2013).

Dojrzałe cząsteczki miRNA zostają wbudowane w efektorowy kompleks nazywany RISC (ang. *microRNA induced silencing complex*). Wspomniany kompleks RISC jest zbudowany z wielu białek, z których ważną rolę odgrywają białka Ago (ang. *Agronaute*, *Ago*), odpowiadające za hamowanie translacji docelowego mRNA a także jego degradację (Grenda i in. 2013; Alevizos i Illei 2010).

2.2 Funkcja cząsteczek mikroRNA

Działanie miRNA jest związane z potranskrypcyjną regulacją ekspresji genów, prowadząc m.in. do ich wyciszenia. Regulacja ta jest możliwa dzięki komplementarności sekwencji cząsteczek miRNA z docelową sekwencją mRNA. Wyciszanie genów związane jest z degradacją docelowego mRNA lub hamowaniem translacji określonego transkryptu. Proces degradacji określonego mRNA odbywa się poprzez przyłączenie miRNA do regionu 3'UTR (ang. *untranslated region*) mRNA genu docelowego. Dzięki pełnej komplementarności nukleotydowej między cząsteczką miRNA a mRNA, białko Ago2 może degradować mRNA. Natomiast niepełna komplementarność miRNA z mRNA prowadzi tylko do blokowania translacji mRNA (Grenda i in. 2013).

3. Cząsteczka mikroRNA jako biomarker

Biomarker jest mierzalnym wskaźnikiem biologicznym, mogącym wskazywać na występowanie zaburzeń fizjologicznych, obecność stanu chorobowego lub odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie. Idealny biomarker powinien charakteryzować się, m.in. wysoką czułością, specyficznością dla danej tkanki, być mierzalny w sposób powtarzalny oraz odzwierciedlać proces patogenetyczny (Alevizos i Illei 2010).

MiRNA stanowią grupę nowych, potencjalnych biomarkerów, spełniających wiele kryteriów idealnego biomarkera. MiRNA charakteryzuje się większą stabilnością w porównaniu z mRNA i jest bardziej odporny na degradację nukleazami w warunkach *in vitro*. Stabilność miRNA wynika prawdopodobnie z małego rozmiaru omawianych cząsteczek, jak również z faktu, iż miRNA występuje w kompleksach białkowych wewnątrzkomórkowo oraz w mikropęcherzykach w płynach ustrojowych, takich jak krew, moczu i ślina. Izolacja miRNA z płynów biologicznych jest łatwiejsza w porównaniu z izolacją cząsteczek mRNA, które są bardziej wrażliwe na degradację *in vitro* (Alevizos i Illei 2010).

Profil ekspresji cząsteczek miRNA jest tkankowo specyficzny, dzięki czemu może odzwierciedlać ich pochodzenie tkankowe i narządowe oraz – umożliwia rozróżnienie stanu zapalnego od nieodwracalnego uszkodzenia narządu (Alevizos i Illei 2010; Abak i in. 2004). Ponadto, miRNA jest specyficzne wobec określonych stanów fizjologicznych i patologicznych, kontrolowanych nawet przez kilka cząsteczek miRNA (Alevizos i Illei 2010).

4. Cząsteczki mikroRNA w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Cząsteczki miRNA mogą odgrywać znaczącą rolę w patogenezie wielu chorób, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. U chorych na RZS wykazano, zarówno w płynie maziowym, izolowanych fibroblastach błony maziowej, a także komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), wyraźnie zwiększoną ekspresję różnych miRNA, w tym: miR16, miR-132, miR-133a, miR-142-3p, miR-142-5p, miR146a, miR-155, miR-221/ kłaster miR-222, miR-223 (Pauley i in. 2008; Stanczyk i in. 2008; Nakasa i in. 2008; Murata i in. 2010; Pandis i in. 2012).

Cząsteczki miRNA mają zdolność regulacji TNF- α , jednej z głównych cytokin prozapalnych, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano, że cząsteczki miR-18a, indukowane przez TNF- α , biorą udział w dodatknej pętli sprzężenia zwrotnego szlaku sygnałowego NF- κ B w fibroblastach błony maziowej, poprzez hamowanie ekspresji TNFAIP-3, powodując wzmocnienie sygnalizacji szlaku NF- κ B. Ponadto wykazano, że miR-18 zwiększa ekspresję m.in. IL-6, IL-8, MMP-1, zaangażowanych w patogenezę RZS (Trenkman i in. 2013). Z kolei, Li i wsp. (2013) wskazali na istotną rolę miR-155 w hamowaniu ekspresji supresora sygnalizacji a1 cytokin (ang. *suppressor of cytokine signaling 1*, SOCS1). Wymienieni autorzy stwierdzili również dodatnią korelację między ekspresją miR-155 a ekspresją TNF- α i IL-1 β u chorych na RZS (Li i in. 2013). Natomiast w badaniach Yang i Yang (2015) u chorych na RZS wykazano nadekspresję cząsteczek miR-221 w surowicy i błonie maziowej. Badacze ci zaobserwowali również, iż zmniejszenie ekspresji miR-221 wpływa hamując na ekspresję cytokin prozapalnych, tj. TNF- α , IL-6, IL-1 β oraz chemokiny CXCL-16, a także na indukcję apoptozy komórek oraz obniżenie ekspresji surwiwiny – białka hamującego programowaną śmierć komórki. Ponadto Yang i Yang (2015) wykazali, że cząsteczki miR-221 mają zdolność hamowania migracji i inwazji fibroblastów, poprzez obniżenie ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) oraz MMP-3 i MMP-9 (Yang i Yang 2015).

Przeprowadzono również badania u chorych na RZS, mające na celu identyfikację genów kontrolowanych przez różne cząsteczki miRNA. Song i wsp. (2015) stwierdzili u chorych na RZS zmienioną ekspresję wielu genów, w tym: *SMOC2* – kodującego białko wiążące wapń, regulowanego przez miR-19b, *B4GALT* – odgrywającego ważną rolę w procesie zapalnym w przebiegu RZS, regulowanego przez miR-124a, *FAP* – kodującego białko uczestniczące w regulacji wzrostu fibroblastów, regulowanego przez miR-30a czy *SFRP1* – kodującego antagonistów szlaku sygnałowego Wnt, regulowanego przez miR-203 (Song i in. 2015).

W ostatnich latach przeprowadzono również badania oceniające zależność pomiędzy osocзовymi cząsteczkami miRNA a aktywnością choroby w przebiegu RZS. W badaniach Murata i wsp. (2010) wykazano dodatnią korelację pomiędzy osocзовym miR-16 a aktywnością choroby, wyrażoną wskaźnikiem DAS 28 (ang. *28-joint Disease Activity Score*) (Murata i in. 2010). Natomiast, Filkova i wsp. (2014) stwierdzili wyższe stężenie osocзовych cząsteczek miR-223 u chorych z nieleczoną, wczesną postacią RZS, które dodatnio korelowało ze stężeniem białka C-reaktywnego i wartością DAS28. Ponadto autorzy ci, oceniając wpływ farmakoterapii na ekspresję cząsteczek miRNA u chorych na RZS, wykazali obniżenie ekspresji miR-223, zarówno po 3, jak i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, co korespondowało również z obniżeniem wartości DAS28 (Filkova i in. 2014).

Z uwagi na fakt, iż komórki układu immunologicznego odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, zwrócono również szczególną uwagę na ekspresję miRNA w komórkach T naiwnych oraz regulatorowych limfocytach Treg. W badaniach Lu i wsp. (2014) wykazano, że miR-34b oraz miR-223 ulegają nadmiernej ekspresji w limfocytach T u chorych na RZS. Ponadto wymienieni badacze wykazali, iż zwiększona ekspresja miR-223 dodatnio korelowała z mianem RF (Lu i in. 2014). Z kolei Niimoto i wsp. (2010) zaobserwowali znacząco wyższą ekspresję miR-146a w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u chorych na RZS z krótkim czasem trwania choroby oraz niskim stopniem uszkodzenia stawów ocenianych w skali Larsena-Dale’a. Wymienieni autorzy stwierdzili także, iż u pacjentów z wysoką aktywnością

choroby, miR-146a ulega znacznej ekspresji w błonie maziowej stawów z hiperplazją oraz wysoką ekspresją IL-17 co wskazuje na możliwość regulacji ekspresji IL-17 przez omawianą cząsteczkę miRNA (Niimoto i in. 2010)

5. Podsumowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów jest postępującą, autoimmunologiczną, zapalną chorobą, prowadzącą w krótkim czasie do znacznego uszkodzenia stawów i wystąpienia niepełnosprawności u chorych. Uzasadnione jest więc poszukiwanie nowych, wysoce swoistych i czułych biomarkerów, umożliwiających rozpoznanie RZS we wczesnym etapie choroby. Jednym z nowych, potencjalnych biomarkerów pomocnych w rozpoznaniu i ocenie aktywności omawianej choroby są cząsteczki miRNA. U pacjentów chorych na RZS wykazano zmienioną ekspresję wielu miRNA, m.in. miR-16, miR-223, miR-146a czy miR-155. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że różna aktywność choroby w RZS może być związana ze zróżnicowanymi profilami ekspresji miRNA. Sugeruje się więc, że cząsteczki miRNA mogą być obiecującym narzędziem diagnostycznym i rokowniczym, a także służącym ocenie aktywności choroby. Ponadto, miRNA mogą być celem w terapii genowej, ukierunkowanej na hamowanie lub inicjowanie syntezy określonych białek przez komórki. Jednakże konieczne są dalsze badania nad potencjalnym wykorzystaniem cząsteczek miRNA w diagnostyce, a także w strategiach terapeutycznych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

6. Literatura:

- Abak T, Zhang W, Morris Q. et al. (2004) Probing microRNAs with microarrays: tissue specificity and functional inference. *RNA*, 10: 1813-1819. doi: 10.1261/rna.7119904.
- Alevizos I, Illei GG. (2010) MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(7): 391-398. doi: 10.1038/nrrheum.2010.81.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. et al. (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69: 1580-1588. doi: 10.1002/art.27584.
- Filková M, Aradi B, Šenolt L. et al. (2014) Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals for the Rheumatic Diseases*, 73(10):1898–1904.
- Grenda A, Budzyński M, Filip AA. (2013) Biogeneza cząsteczek mikroRNA oraz ich znaczenie w powstawaniu i przebiegu wybranych zaburzeń hematologicznych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67: 174-185.
- Jura-Półtorak A, Olczyk K. (2011a) Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 4(47): 431-438.
- Jura-Półtorak A, Olczyk K. (2011b) Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 65(4): 51-57.
- Kontny E. (2011) Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I – odpowiedź nabyta, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. *Reumatologia*, 49, 1: 47-54.
- Li X, Tian F, Wang F. (2013) Rheumatic arthritis-associated microRNA-155 targets SOCS1 and upregulates TNF- α and IL-1 β in PBMCs. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(12): 23910-23921. doi: 10.3390/ijms141223910.
- Lu MC, Yu CL, Chen HC. et al. (2014) Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clinical and Experimental Immunology*, 177(3): 641-651. doi: 10.1111/cei.12374.
- McInnes IB, Schett G. (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 365(23): 2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Murata K, Yoshitomi H, Tanida S. et al. (2010) Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 12(3):R86. doi: 10.1186/ar3013.
- Nakasa T, Miyaki S, Okubo A. et al. (2008) Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheumatism*, 58(5):1284-1292. doi: 10.1002/art.23429.

- Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M. et al. (2010) MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disorders*, 11(1):209. doi: 10.1186/1471-2474-11-209.
- Pandis I, Ospelt C, Karagianni N. et al. (2012) Identification of microRNA-221/222 and microRNA-323-3p association with rheumatoid arthritis via predictions using the human tumour necrosis factor transgenic mouse model. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (10):1716-1723. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200803.
- Pauley KM, Satoh M, Chan AL. et al. (2008) Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research and Therapy*, 10(4): R101. doi: 10.1186/ar2493.
- Song YJ, Li G, He JH. et al. (2015) Bioinformatics-based identification of microRNA-regulated and rheumatoid arthritis-associated Genes. *PLOS One*, 10(9): e0137551. doi: 10.1371/journal.pone.0137551.
- Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F. et al. (2008) Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 58(4): 1001-1009. doi: 10.1002/art.23386.
- Trenkmann M, Brock M, Gay RE. et al. (2013) Tumor necrosis factor α -induced microRNA-18a activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through a feedback loop in NF- κ B signaling. *Arthritis and Rheumatism*, 65(4): 916-927. doi: 10.1002/art.37834.
- Yang S, Yang Y. (2015) Downregulation of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine Reports*, 12(2): 2395-2401. doi: 10.3892/mmr.2015.3642.

15. MikroRNA w prognosyce i terapii raka jelita grubego

MicroRNA in the prognosis and therapy of colorectal cancer

Nieszporek Artur, Skrzypek Klaudia, Marcin Majka

Zakład Transplantologii, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Promotor naukowy: prof. dr hab. Marcin Majka, marcin.majka@uj.edu.pl

Opiekun naukowy: dr Klaudia Skrzypek, klaudia.skrzypek@uj.edu.pl

Nieszporek Artur: artur.nieszporek@doctoral.uj.edu.pl

Słowa kluczowe: RJG, miR, biomarkery, cel terapeutyczny

Streszczenie

MikroRNA (miRNA) to małe, jednoniciowe, niekodujące RNA, które mogą regulować potranskrypcyjnie ekspresję różnych onkogenów i genów supresorowych nowotworów. Wykazano, że dysregulacja wielu miRNA pośredniczy w szlakach sygnalizacyjnych wieloetapowego procesu karcynogenezy raka jelita grubego. Coraz więcej dowodów sugeruje również że miRNA są zaangażowane w proces przerzutowania. Z tego powodu RNA mogą być stosowane jako biomarkery diagnostyczne oraz prognostyczne w celu oceny rokowania i skuteczności leczenia. Modulacja ekspresji miRNA, wymuszona ekspresja supresorowych miRNA lub wycieszenie onkogennych miRNA w guzach przy użyciu terapii genowej, mogą stanowić nową metodę leczenia RJG.

1. Wstęp

Rak jelita grubego (RJG) stanowi trzeci najczęściej występujący nowotwór złośliwy oraz jedną z najczęstszych przyczyn zgonów związanych z rakiem na świecie. Rozwój RJG jest procesem wieloetapowym, rozpoczynającym się manifestacją w obrazie histologicznym nieprawidłowych ognisk krypt, poprzez łagodne zmiany przedrakowe (gruczolaki), aż do nowotworów złośliwych (gruczolakoraki). W większości przypadków RJG jest sporadyczny, chociaż około 20-30% pacjentów onkologicznych posiada dziedziczne mutacje (Peters i in. 2015). Akumulacja licznych mutacji genetycznych i/lub zmiany epigenetyczne stanowią napęd rozwoju nowotworu poprzez postępujące zaburzenie czynnościowe genów supresorowych i onkogenów. Nowotwór jest możliwy do wyleczenia jedynie na wczesnym etapie rozwoju, natomiast prognoza powodzenia terapii w zaawansowanym RJG nie jest optymistyczna. Warto podkreślić tym samym ogromne znaczenie zapobiegania i wczesnego wykrywania nowotworu w ramach programów profilaktyki onkologicznej.

Leczenie RJG zwykle obejmuje chirurgiczną resekcję pierwotnego guza (guzów), po którym następuje chemioterapia i/lub terapia celowana w przypadku zaawansowanego stadium (III i IV) nowotworu (Graham i in. 2012). Od kilku lat oparta jest ona głównie na nowej klasie leków, zaprojektowanych do inhibicji określonych cząsteczek niezbędnych do wzrostu i rozwoju nowotworu, do których zaliczyć można m.in.: inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) czy inhibitor receptora czynnika wzrostu naskórka (ang. *endothelial growth factor receptor*, EGFR) (Yalcin i in. 2014).

MikroRNA (miRNA) to krótkie (około 22 nukleotydów długości) endogenne niekodujące RNA, hamujące ekspresję genów w organizmach eukariotycznych. Wyniki opublikowanych prac w ostatnich latach opisują korelacje między dysregulacjami miRNA a nieprawidłową regulacją szlaków sygnałowych zaangażowanych w inicjację i progresję RJG. Jako pierwsi Michael i współpracownicy w badaniach zaobserwowali znaczne obniżenie ekspresji miR-143 i miR-145 w komórkach guza RJG w stosunku do normalnych komórek nabłonka okrężnicy, co zasugerowało potencjalną rolę miRNA w patogenezie nowotworu (Michael i in. 2003). Inne wyniki badań wskazują na funkcje supresyjne lub onkogenne miRNA w RJG, dlatego mogą one mieć wartość diagnostyczną i prognostyczną dla pacjentów onkologicznych (Hibner i in. 2018). W świetle wyników najnowszych

badań miRNA mogą również stanowić nowe cele terapeutyczne w terapii genowej w leczeniu RJG (Yamamoto i in 2016).

W tej pracy przeglądowej zostanie omówiona dysregulacja miRNA prowadząca do inicjacji, progresji i metastazy RJG. Opisane zostanie przełożenie wyników badań nad miRNA na potencjalne zastosowanie prognostyczne oraz terapeutyczne w leczeniu RJG.

2. MiRNA a dysregulacja szlaków sygnałowych w RJG

Do regulacji genu przez miRNA dochodzi poprzez tworzenie hybryd z sekwencjami 3' regionu nieulegającymi translacji (3'UTR) docelowych mRNA, prowadząc do degradacji mRNA i/lub hamowania translacji. Jedno miRNA może regulować ekspresję kilku różnych mRNA. MiRNA odgrywają kluczową rolę w wielu procesach komórkowych, w tym w proliferacji, różnicowaniu, apoptozie i rozwoju komórki (Bartel 2009).

2.1 MiRNA w szlaku Wnt/ β -katenina

Dysregulacja szlaku Wnt/ β -kateniny wydaje się być z jednym z istotniejszych procesów w nowotworzeniu RJG. Konstytutywnie aktywna β -katenina zwiększa transkrypcyjnie ekspresję genów docelowych Wnt, inicjując powstawanie RJG. Wyniki badań wskazują na związek między miRNA a szlakiem Wnt/ β -kateniny. Stwierdzono, że podczas gdy miRNA aktywują lub hamują kanoniczny szlak Wnt, aktywacja Wnt zwiększa ekspresję miRNA przez wiązanie do ich promotorów genów. Wykazano, że miR-224 aktywuje szlak sygnalizacji Wnt/ β -katenina i bezpośrednio translokację jądrową β -kateniny poprzez obniżenie GSK3 β i SFRP2. Dowiedziono, że zmniejszony poziom miR-224 przywraca ekspresję GSK3 β i SFRP2 hamując metastazę oraz proliferację komórek za pośrednictwem Wnt/ β -kateniny (Li i in. 2016).

Powszechnie uważa się, że komórki macierzyste raka (ang. *cancer stem cells*, CSC) są główną siłą napędową inicjacji nowotworu. W badaniach nad RJG zidentyfikowano subpopulacje CSC, zdolne do samoodnowy i do inicjowania oraz podtrzymywania wzrostu guza, przerzutów i oporności na chemioterapię (Medema 2017). Szlak Wnt odgrywa kluczową rolę w indukcji symetrycznego podziału komórek CSC, zaburzając homeostazę normalnych komórek macierzystych i prowadząc do powstawania nowotworu. Badania zespołu Hweng'a wykazały, że miR-146a aktywuje szlak Wnt w CSC RJG w celu stabilizacji β -kateniny, regulując tym samym symetryczny podział komórek w celu promowania inicjacji i progresji CRC. Co ciekawe, sam miR-146a był aktywowany transkrypcyjnie przez SNAIL poprzez kompleks β -katenina-TCF4, a SNAIL jest jednym z targetów aktywowanych przez szlak Wnt/ β -kateniny. Dlatego pętla sprzężenia zwrotnego składająca się ze SNAIL-miR-146a- β -kateniny działa w CSC raka jelita grubego w celu utrzymania aktywności Wnt (Hwang i in 2014).

2.2 MiRNA w szlaku EGFR

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest ważnym czynnikiem w rozwoju i progresji RJG. W ostatnich latach terapia celowana anty-EGFR stosowana jest w leczeniu zaawansowanego stadium przerzutowego RJG. Niestety odpowiedź na leczenie jest utrudniona przez dysregulację szlaków PI3K/AKT i KRAS/RAF/ERK, zależnych od EGFR. W szlaku PI3K/AKT mutację genu PIK3CA wykazano w 15-20% przypadków CRC. Co ciekawe, stwierdzono, że mutacje w miejscach wiązania miR-520a i miR-525a 3'UTR PIK3CA zwiększają wrażliwość linii komórkowych RJG na saracatinib (inhibitor kinazy tyrozynowej, lek przeciwnowotworowy), co hamuje aktywację sygnalizacji zależnej od Akt. Odwrotnie, wykazano, że zmniejszona ekspresja miR-126 pośredniczy w amplifikacji genu PI3K/AKT w nowotworze (Arcaroli i in 2012). Aktywacja mutacji KRAS stanowi do 30-60% wszystkich przypadków RJG, pośrednicząc w pierwotnej oporności na terapię celowaną anty-EGFR. Ponadto, nawet w przypadkach RJG bez mutacji KRAS, odpowiedź na terapię celowaną anty-EGFR jest mniejsza niż 40%. Wobec tego zasadne wydaje się uznanie miRNA jako biomarkera prognostycznego w wyborze pacjentów, którzy możliwie dobrze zareagują na terapię celowaną anty-EGFR. Miedzy innymi miRNA, takie jak let-7, miR-18a, miR-30b, miR-143i miR-145 zostały zidentyfikowane jako supresory nowotworu, które hamują ekspresję

KRAS (Yu i in 2012). Mogę one znaleźć zastosowanie jako biomarkery do przewidywania korzystnej odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów podanych terapii anty-EGFR.

2.3 miRNA w szlaku sygnałowym TGF- β

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) odgrywa kluczową rolę w hamowaniu proliferacji komórek, a także w modulacji inwazyjności oraz modyfikacji mikrośrodowiska guza. Według Peters'a około 30% przypadków RJG wynika z obecności mutacji w receptorze typu II TGF- β (TGF- β 2R) (Peters i in 2015). TGF- β wiąże się ze swoimi receptorami (TGF- β R), pośrednicząc w dalszej aktywacji jego szlaku, poprzez fosforylację białek Smad. Kompleks ten jest następnie translokowany do jądra komórkowego, w którym reguluje ekspresję czynników transkrypcyjnych takich jak Snail, ZEB, Twist. Jak dotąd wykazano udział i opisano mechanizm działania kilku miRNA, np. miR-21, miR-106a, czy miR-301a, poprzez promowanie migracji i inwazji komórek nowotworowych RJG w badaniach *in vitro*, w oparciu o szlak sygnałowy TGF- β /Smad. Przeciwny mechanizm opisał zespół Li, wykazując, że zmniejszona ekspresja miRNA-25 w liniach komórkowych skutkowałą zwiększoną aktywności SMAD7, który jest negatywnym regulatorem szlaku sygnałowego TGF- β (Li i in. 2013). Natomiast inhibicja miR-187 wydaje się hamować za pośrednictwem Smad proces przejścia epithelialno-mezenchymalnego w liniach komórek nowotworowych RJG (Li i in. 2013).

2.4 MiRNA w przejściu epithelialno-mezenchymalnym

Aktywacja przejścia epithelialno-mezenchymalnego (ang. *epithelial to mesenchymal transition*, EMT), komórkowego procesu przekształcania spolarizowanych komórek nabłonkowych w komórki mezenchymalne, umożliwia komórkom nowotworowym migrację i inwazję do sąsiednich lub dalszych tkanek i narządów. Zidentyfikowano wiele miRNA mogących stanowić kluczowe regulatory tego procesu w RJG (Carstens i in. 2014). Ciekawym przykładem są badania w których, wykazano znacząco zmniejszoną ekspresję miR-29c w pierwotnym guzie w porównaniu do guzów z odległych przerzutów, co powiązano ze znacząco krótszym czasem przeżycia pacjentów. Co ważne, wymuszona ekspresja miR-29c hamuje migrację komórek i inwazję *in vitro* oraz przerzutowość *in vivo*, poprzez hamowanie szlaków ERK/GSK3 β / β -kateniny i AKT/GSK3 β / β -kateniny (Zhang i in. 2014).

3. MiRNA - potencjalnie kliniczne biomarkery w RJG

3.1 MiRNA jako biomarkery diagnostyczne w RJG

Powszechnie uważa się, że do przemiany komórek normalnego, zdrowego nabłonka jelita w złośliwy nowotwór jelita grubego konieczny jest szereg sekwencyjnych zmian genetycznych. Gdyby zmiany przedrakowe gruczolaka były możliwe do wczesnego wykrycia, a leczenie zostałoby podjęte przed rozwojem zaawansowanej postaci raka, śmiertelność wśród pacjentów uległaby znacznemu zmniejszeniu. Wśród testów przesiewowych w diagnostyce RJG kolonoskopia wciąż pozostaje złotym standardem, jednak potencjalna możliwość zastosowania miRNA jako markerów diagnostycznych wzbudziła spore zainteresowanie w ostatnich kilku latach (Hibner i in. 2018).

Do jednych z pierwszych miRNA zidentyfikowanych w próbkach pochodzących z guza RJG należą miR-143 oraz miR-145. W porównaniu do zdrowej błony śluzowej okrężnicy ich poziom ekspresji okazał się znacznie zmniejszony w gruczolaku i dalszych stadiach RJG. MiR-21, miR-29a, miR-92a i miR-135b wykazały zwiększony profil ekspresji w tkankach gruczolaka wysokiego ryzyka w porównaniu do tkanek zdrowych. Obecne aktualizowane dane literaturowe w sposób obszerny opisują rozwój diagnostyki RJG oparty o biomarkery (Hibner i in. 2018).

3.2 miRNA jako biomarkery prognostyczne w RJG

miRNA mogą być biomarkerami wielu różnych chorób, w tym nowotworów (Ciesla i in. 2011). Chociaż w literaturze opisano specyficznie tkankowo miRNA, nadal nie określono zestawu różnie ekspresjonowanych miRNA w poszczególnych stadiach rozwoju nowotworu, który mógłby być wykorzystany do badań przesiewowych w warunkach klinicznych. Poza wspomnianym powyżej zastosowaniu miRNA jako narzędzia do badania wczesnych stadiów RJG, znacznie bardziej

użyteczne wydają się być jego zastosowanie, jako narzędzia prognostycznego w monitorowaniu leczenia pacjentów onkologicznych (Hibner i in. 2018).

3.3 miRNA w tkankach nowotworowych

Chirurgiczna resekcja guza pierwotnego jest leczeniem z wyboru we wczesnych stadiach rozwoju RJG. Tkanka guza stanowi ważne źródło umożliwiające identyfikację miRNA związanych z nowotworem. Wyniki badań wskazują na różny profil ekspresji wielu miRNA, zwiększony lub obniżony, w materiale resekcyjnym. Nasuwa to sugestię o związku ekspresji miRNA z określeniem rokowania pacjentów, a także oceną odpowiedzi na leczenie. Onkogenne miRNA i supresorowe miRNA ulegają różnej ekspresji w trakcie inicjacji i progresji RJG. Dodatkowo, ekspresja miRNA jest regulowana w sposób specyficzny dla danego etapu, dlatego śledzenie kolejności występowania u pacjentów wykazuje wysoką wartość prognostyczną. Jak dotąd ważną rolę w prognosyce ogrywa miRNA let-7, mir-21, mir-29a, mir-17-92 (Yu i in. 2012).

Let-7 reguluje ekspresję genów RAS i MYC, oba są kluczowymi czynnikami pośredniczącymi w progresji RJG i metastazie. Co ciekawe, wykazano, że również specyficzny polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) miRNA let-7 w regionie 3'UTR genu K-Ras wykazuje wartość prognostyczną we wczesnym etapie rozwoju nowotworu (Hollis i in. 2015).

MiR-17-92 stanowi wysoce konserwatywny klastery, dając początek 6 dojrzałym miRNA: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92-1. Wykazano, że klastery te ulega wysokiej ekspresji w RJG, co sugerować może jego onkogenne rolę w jego progresji. miR-17 stanowić może niezależny marker prognostyczny w określeniu wielkości guza, przerzutu do węzłów chłonnych i metastazy. MiR-92a reguluje ekspresję anty-apoptotycznego białka BIM, ulegając wyższej ekspresji zarówno w gruczolaku, jak i nowotworze złośliwym. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że miRNA w obrębie omawianego klastra regulują ekspresję wielu onkogenów (PTEN – miR-19a i miR-19b-1; BCL2L1 – miR-19a, miR-19b-1, miR-20a, miR-92; E2F1 – miR-17 and miR-20a; TGF-β receptor II – miR-17 and miR-20a) (Yu i in. 2012).

miR-21 został określony jako marker prognostyczny na podstawie przeprowadzonych badań na małej grupie pacjentów z RJG, u których wykazano wysoki poziom jego ekspresji w pobranych próbkach guza, pochodzących z bliższych i dalszych przerzutów do węzłów chłonnych. Na podstawie badań większej grupy pacjentów i materiału od nich pochodzącego, wysoki poziom miR-21 skorelowano z inwazją żyłą, metastazą do wątroby oraz zaawansowanym stadium Duke'a (Hibner i in. 2018).

Wysoką ekspresję miR-29 związane z zwiększonym ryzykiem progresji nowotworu u pacjentów z RJG w II stopniu. W dalszych badaniach, został on zidentyfikowany jako czynnik sprzyjający przerzutom poprzez regulację genu supresorowego KLF4, manifestującą się zwiększoną ekspresją metaloproteiny 2 a zmniejszoną E-kadheryn (Hollis i in. 2015).

W przypadku ekspresji miRNA w tkankach nowotworowych stanowiących preparat histopatologiczny, głównym ograniczeniem w jego ocenie jest jego niejednorodność. Z tego powodu bardziej korzystna w przewidywaniu rokowań pacjentów w warunkach klinicznych wydaje się ocena ekspresji miRNA w surowicy/osoczu (tzw. krążące miRNA).

3.4 Krążące miRNA

Wykonywanie tradycyjnych oznaczeń biomarkerów z krwi, tj. antygen karcynoembrionalny (CEA) i antygen węglowodanowy 19-9, wykazuje niską czułość w przypadku wczesnych stadiów RJG. Szczególnie obiecujące jako nowe biomarkery prognostyczne w ostatnich latach okazują się miRNA, ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość. Są one również stabilne we krwi, pomimo wysokiego poziomu rybonukleaz degradujących RNA, dzięki ochronie i przechowywaniu w egzosomach, pęcherzykach lub związania z lipoproteinami. Jak dotąd, kilka miRNA wyizolowanych z surowicy oceniono pod kątem ich wykorzystania prognostycznego. Zestaw kilku miRNA (miR-21, let-7g, miR-31, miR-92a, miR-181b, miR-203) charakteryzował się czułością 93% i specyficznością 91% w porównaniu z biomarkerami tradycyjnymi. W badaniach wykazano możliwość różnicowania osób z gruczolakiem i RJG od osób zdrowych ze względu na poziom ekspresji miR-21 we krwi oraz pacjentów z odległymi przerzutami przy detekcji miR-141.

Dodatkowo, zmiany ekspresji miR-24, miR-320a i miR-423-5p we krwi mogą być wykorzystane do oceny ryzyka przerzutów i wznowy u pacjentów po leczeniu operacyjnym (Hollis i in. 2015).

Temat stosowania chemioterapii uzupełniającej u pacjentów w II stadium, z podwyższonym ryzykiem jest dyskusyjny, ponieważ dotyczy tylko ściśle określonych parametrów klinicznych, które często bywają niewykryte, z powodu niskiej czułość tradycyjnych biomarkerów krwi (Graham i in. 2012). Badania wykazały, że dobrym predykatorem przeżywalności u osób w II stadium może być wspólna ocena ekspresji miR-21 z pierwotnych tkanek guza wspólne z oceną poziomu markerów stanu zapalnego. W późniejszy, większym badaniu populacyjnym, potwierdzono istotną korelację wyższego poziomu ekspresji miR-21 w guzie a mniejszą przeżywalnością (Hollis i in. 2015).

3.5 miRNA a prognozowanie odpowiedzi na chemioterapię

Zainteresowanie miRNA jako biomarkerami umożliwiającymi prognozowanie odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe, wynika z idei spersonalizowanego podejścia do terapii pacjentów onkologicznych, w założeniu z lepszą skutecznością i mniejszą liczbą działań niepożądanych. Obecne wyniki badań wskazują na możliwość wykorzystania miRNA jako biomarkerów w prognozowaniu odpowiedzi na najczęstsze terapie przeciwnowotworowe, fluorouracylem (5-FU) i terapię celowaną anty-EGFR lub anty-VEGF (Hibner i in 2018).

W ostatnich latach prowadzono badania nad identyfikacją miRNA stanowiących prognostyk w odpowiedzi na leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty-EGFR. Skuteczność terapii wydaje się być związana ze statusem mutacji genu KRAS/BRAF, dlatego pacjenci bez mutacji w tym genie są uważani na dobrych kandydatów do skutecznej terapii celowanej. Badania nad miRNA o wartości prognostyczną co do skuteczności leczenia u pacjentów z przerzutami w RJG bez mutacji we wspomnianym genie, wykazały silny związek z progresją i krótkim czasem bez nawrotów raka po terapii anty-EGFR, a wysoką ekspresją miR-31 i niską ekspresją miR-592, miR-181a. Wykazano również, że miR-31-5p reguluje aktywację BRAF, tym samym dalszy szlak sygnałowy EGFR, a dodatkowo również reguluje ekspresję β -kateniny. Oporność na chemioterapię anty-EGFR, jak wykazano, związana jest z mutacjami w genie KRAS, które skutkują aktywacją niezależnego od EGFR szlaku sygnałowego MAPK/Akt. Zidentyfikowano potencjalne miRNA mogące stanowić biomarkery prognostyczne dla terapii anty-EGFR u pacjentów z mutacją w genie KRAS. Wspomniany wcześniej, let-7 bezpośrednio wiąże się regionu 3'UTR genu KRAS obniżając jego poziom. U pacjentów z mutacjami w tym genie, wykazano wysoki poziom ekspresji let-7 oraz skorelowano je z dłuższym przeżyciem po terapii celowanej anty-EGFR. Dłuższy czas przeżycia bez nawrotu nowotworu skorelowano również z niskim poziomem ekspresji miR-143 i wysokim poziomem miR-200b (Hollis i in 2015; Hibner i in 2018).

W przypadku terapii anty-VEGF, wartość predykcyjną w ocenie odpowiedzi na leczenie wykazuje miR-126, w przypadku pacjentów z przerzutującym RJG. W badaniach wykazano wysoki poziom krążącego miR-126 u pacjentów nie odpowiadających na terapię oraz zmniejszony poziom jego ekspresji u pacjentów odpowiadających na leczenie anty-VEGF (Hollis i in 2015).

4. MiRNA jako cel terapeutyczny w RJG

Rozwój terapii opartej na miRNA w leczeniu RJG zakłada, że dysregulacja ekspresji miRNA odgrywa kluczową rolę w rozwoju nowotworu i odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. Korygowanie poziomu miRNA lub przywracanie jego funkcji stanowić może nową strategię w leczeniu RJG (Yamamoto i in 2016).

Nadekspresja miR-21 związana jest z inwazyjnością guza RJG poprzez promowanie translokacji jądrowej B-kateniny. Pacjentów onkologicznych z mutacją w genie APC (ang. *adenomatous polyposis coli*, gruczolakowata polipowatość okrężnicy) wykazywali wysoki poziom ekspresji miR-21 w surowicy, korelując go z gorszym rokowaniem. Co ciekawe, nie obserwowano takiej korelacji wśród pacjentów nie posiadających mutacji w genie APC, a dodatkowo wykazano u nich niższy poziom miR-21. Autorzy sugerują, że miR-21 reguluje również gen PDCD4 (ang. *programmed cell death protein 4*). Ponadto wykazano, że nadekspresja miR-21 nadaje odporność

komórkom nowotworowym na 5-FU, poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M (Yamamoto i in. 2016).

Białko p53 stanowi istotny czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresorowych, poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego i indukcję apoptozy. Mutacje w genie p53 w RJG związane są z około 50-70% przypadków RJG (Peters i in 2015). Wykazano, że gen ten regulowany jest przez miR-34, który był znacznie obniżony u pacjentów onkologicznych w porównaniu ze zdrowymi osobami. Ostatnie badania wykazały, że większa ekspresja miR-34a poprzez p53 prowadzi do inhibicji pętli IL-6R/STAT3/miR-34, hamując proliferację komórek nowotworowych. Wyniki te sugerują nową strategię leczenia RJG w poprzez przewrót/nadekspresję miR-34 w komórkach nowotworowych (Arnold i in. 2009).

Ponad 60% pacjentów z RJG posiada mutacje genu APC, prowadzące do stymulacji szlaku sygnałowego Wnt/ β -kateniny, napędzając inicjację i nawrót nowotworu (Peters i in 2015). W badaniach wykazano, że nadekspresja miRNA-101 związanego z tym szlakiem, skutkuje inhibicją translokacji jądrowej β -kateniny, a także hamuje ekspresję genów związanych z macierzystymi komórkami nowotworowymi (Medema 2017).

Badania wykazały zwiększony poziom ekspresji miRNA-135a/b w zarówno gruczolakach oraz rakach jelita grubego, korelując z niską ekspresją genu APC w guzie. Zahamowanie ekspresji genu skutkuje aktywacją szlaku Wnt, w efekcie promując transformację i progresję nowotworu. Zwiększoną ekspresję miRNA-135b skorelowano również z zaawansowanymi stadiami raka oraz gorszym rokowaniem klinicznym. Inhibicja miR-135b w mysim modelu heteroprzeszczepu RJG skutkowała zahamowaniem wzrostu guza, poprzez inhibicję regulacji genów zaangażowanych w proliferację, inwazję oraz apoptozę (Yamamoto i in. 2016).

Modulacja ekspresji miRNA i/lub szlaków regulowanych przez miRNA może być stosowana jako nowa strategia terapeutyczna w celu wzmocnienia efektu cytotoksycznego innych leków przeciwnowotworowych w RJG (Yamamoto i in. 2016). Właściwa regulacja poziomu ekspresji miRNA, odpowiednio zwiększona lub zmniejszona, musi zostać ustalona na odpowiednich modelach nowotworowych. Badania efektów wzmocnienia/utruty funkcji przeprowadza się wstępnie na modelach in vitro, a następnie na modelach zwierzęcych. Po zidentyfikowaniu potencjalnych celów molekularnych dla miRNA, dostępne muszą być skuteczne systemy dostarczania oraz podawania modulującego miRNA, zbadane wcześniej farmakologicznie, farmakokinetycznie oraz farmakodynamicznie. Na końcu przeprowadzone zostają badania kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych środków terapeutycznych opartych o miRNA (Yamamoto i in. 2016).

Obniżony poziom miRNA wykazujących supresorowe działanie na nowotwór przyczynia się do jego progresji. Opracowano strategię skutecznego przywracania funkcji oraz korygowania poziomu miRNA przy użyciu syntetycznych cząsteczek podobnych do miRNA, w tym naśladujących miRNA (ang. *miRNA mimics*) i miRNA kodowane w wektorach ekspresyjnych. Cząsteczki naśladujące miRNA to krótkie, chemicznie modyfikowane duplekisy (2'-O-metoksy) RNA, które są przetwarzane wewnątrzkomórkowo do formy jednoniciowej i włączane do RNA indukowanego kompleksu wyciszającego (ang. *RNA-induced silencing complex*, RISC), następnie pośrednicząc w docelowej degradacji mRNA i/lub inhibicji potranslacyjnej. Badając supresorowe mimetyki miRNA na mysich modelach nowotworowych RJG, stwierdzono zwiększenie ich poziomu ekspresji, hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, indukcję apoptozy, zmniejszenie rozmiarów guzów oraz przedłużone życie zwierząt (Yamamoto i in 2016).

Jak wspomniano wcześniej, miR-34 reguluje wiele szlaków onkogennych, natomiast jego poziom w RJG oraz innych nowotworach jest znacznie obniżony. Modulacja jego ekspresji stanowić może nowe podejście terapeutyczne w leczeniu onkologicznym. Przeprowadzono pierwsze próby kliniczne w I fazie, badające bezpieczeństwo, farmakokinetykę i aktywność kliniczną, preparatu lizosomalnego naśladującego miR-34 (MRX34). Preparat był tolerowany i wykazywał aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z opornymi na leczenie guzami litymi, niestety, odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym, tym samym wstrzymując badanie (Yamamoto i in. 2016).

W ostatnich latach opracowano różne metody inhibicji dojrzałych miRNA, m.in. antysensowne oligonukleotydy (ang. *anti-sense oligonucleotides*, ASO). ASO są jednoniciowymi

oligonukleotydami komplementarnymi do docelowego miRNA. Wiążąc się do kompleksu RICS, blokują oddziaływanie miRNA z ich endogennym mRNA. Strategia ta oceniona została na nowotworowych liniach komórkowych RJG. Inhibicja miR-135b w linii SW480 skutkowała zahamowaniem proliferacji komórek i indukcją apoptozy, natomiast w linii HCT116 obserwowano zahamowanie migracji komórek (Yamamoto i in. 2016).

5. Podsumowanie

Zgromadzony przegląd literatury potwierdza istotną rolę miRNA w regulacji genów odpowiadających za inicjację, progresję i procesy metastazy w RJG. Zróżnicowany profil ekspresji miRNA na każdym z etapów rozwoju nowotworu umożliwia ich wykorzystanie we wczesnej diagnostyce osób z grupy ryzyka oraz prognoście pacjentów. Niestety pomimo chęci wykorzystania miRNA jako nowych biomarkerów, należy zauważyć nie zawsze zgodne pokrywanie się wyników prezentowanych przez różne zespoły badawcze. Przy planowaniu tych badań oraz gromadzeniu grup badawczych mogły być stosowane różne kryteria wyboru, materiał badawczy mógłby być pobrany inną metodą, próbki biologiczne zostały przetworzone w różny sposób, zastosowano inne metody badawcze – to tylko przykłady czynników mogących znacząco wpłynąć na różnorodność w uzyskaniu wyników ekspresji miRNA w RJG. W celu zwiększenia czułości i specyficzności biomarkerów nowotworowych w RJG, obiecujące wydaje się być łączenie konwencjonalnych biomarkerów z analizą ekspresji miRNA. W tym miejscu warto wspomnieć o aktualnie prowadzonych pracach z wykorzystaniem miRNA jako nowego celu terapeutycznego w leczeniu RJG. MiRNA mogą być dobrymi celami terapeutycznymi, ponieważ mogą regulować ekspresję kilku różnych onkogenów lub supresorów wzrostu nowotworów. Różne metody dostarczania cząsteczek modelujących miRNA był sprawdzane na modelach komórkowych i zwierzęcych, a które nadal rozwijają się, w celu osiągnięcia jak najlepszych efektów terapeutycznych.

Podsumowując, badania nad dysregulacją i modulacją miRNA stanowią obiecujące podejście do terapii RJG. Dalsze badania nad ich rolą zaowocuje nowymi metodami diagnostyki, prognozyki oraz skutecznej terapii celowanej.

6. Literatura

- Arcaroli JJ, Quackenbush KS, Powell RW i in. (2012), Common PIK3CA mutants and a novel 3' UTR mutation are associated with increased sensitivity to saracatinib, *Clin Cancer Res.*, 18(9):2704-14.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M i in., Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality, *Gut.*, 66(4):683-691
- Bartel DP (2009) MicroRNAs: target recognition and regulatory functions, *Cell*, 136(2):215-33.
- Carstens JL, Lovisa S, Kalluri R (2014) Microenvironment-dependent cues trigger miRNA-regulated feedback loop to facilitate the EMT/MET switch, *J Clin Invest.*, 124(4):1458-60
- Ciesla M, Skrzypek K, Kozakowska M i in. (2011) MicroRNAs as biomarkers of disease onset, *Anal Bioanal Chem.*, 401(7):2051-61
- Graham JS, Cassidy J, (2012) Adjuvant therapy in colon cancer, *Expert Rev Anticancer Therapy*, 12(1):99-109
- Hibner G, Kimsa-Furdzik M, Francuz T (2018) Relevance of MicroRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci.*, 27;19(10)
- Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS i in. (2015) MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity, *World J Gastroenterol*, 21(27):8284-92
- Hwang WL, Jiang JK, Yang SH i in. (2014) MicroRNA-146a directs the symmetric division of Snail-dominant colorectal cancer stem cells, *Nat Cell Biol.*, 16(3):268-80
- Li Q, Zou C, Zou C, Han Z i in. (2013) MicroRNA-25 functions as a potential tumor suppressor in colon cancer by targeting Smad7, *Cancer Lett.*, 335(1):168-74.
- Li T, Lai Q, Wang S, Cai J i in. (2016) MicroRNA-224 sustains Wnt/ β -catenin signaling and promotes aggressive phenotype of colorectal cancer, *J Exp Clin Cancer Res*, 35(2):21

- Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H i in. (2015), Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer, *Br J Cancer.*, 113(2):275-81.
- Medema JP (2017), Targeting the Colorectal Cancer Stem Cell, *N Engl J Med.*, 377(9):888-890.
- Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG i in. (2003) Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia, *Mol Cancer Res.*, 1(12):882-91.
- Peters U, Bien S, Zubair N, (2015), Genetic architecture of colorectal cancer, *Gut*, 64(10):1623-36
- Yalcin S, Trad D, Kader YA i in. (2014), Personalized treatment is better than one treatment fits all in the management of patients with mCRC: a consensus statement, *Future Oncol.*, 10(16):2643-57.
- Yamamoto H, Mori M., MicroRNAs as Therapeutic Targets and Colorectal Cancer Therapeutics (2016) *Adv Exp Med Biol*, 937:239-47
- Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H i in. (2012), Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer, *J SurgOncol.*, 106(3):232-7
- Zhang JX, Mai SJ, Huang XX i in. (2014) MiR-29c mediates epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal carcinoma metastasis via PTP4A and GNA13 regulation of β -catenin signaling, *Ann Oncol*, 25(11):2196-204

16. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy jako skutek przewlekłego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Peptic ulcer disease as a result of long term nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) supplementation

Dominika Rzap

Katedra Fizjologii Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jarosław Całka

Dominika Rzap: dominikarzap@gmail.com

Słowa kluczowe: owrzodzenie, PUD, aspiryna, cyklooksygenaza, *H. pylori*

Streszczenie

Choroba wrzodowa (ang. *peptic ulcer disease*, PUD) jest jedną z najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Szacuje się, że występuje u 10-15 % populacji osób dorosłych, głównie u starszych pacjentów i osób z chorobami współistniejącymi. Ponad połowa wrzodów zlokalizowana jest w dwunastnicy. Głównym i najczęściej występującym objawem jest ból w podbrzuszu, często jednak przebieg jest bezobjawowy. Zdarza się, że objawy są mało charakterystyczne.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy charakteryzuje się obecnością wrzodów trawiennych w błonie śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy. Najczęstszymi przyczynami wystąpienia tego schorzenia są zakażenia *Helicobacter pylori* lub stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). NLPZ, w tym aspiryna (ASA), to jedne z najczęściej stosowanych leków na świecie. Wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Niestety, leki te są kluczowymi czynnikami ryzyka powikłań gastroenterologicznych. Przewód pokarmowy jest głównym celem toksyczności NLPZ, a stosowanie ich jest jedną z najczęstszych przyczyn krwawień z wrzodów górnego odcinka przewodu pokarmowego. Działania niepożądane dotyczą także dolnego odcinka przewodu pokarmowego, choć poświęca się im mniej uwagi.

Badaniem diagnostycznym, które rozstrzyga o rozpoznaniu wrzodów jest gastroskopia. Samo leczenie skupia się głównie na leczeniu zakażeń *H. pylori*, stosowaniu leków: blokerów pompy protonowej i H₂-blokerów. Nie mniej ważne są: właściwa dieta, zaprzestanie palenia papierosów, czy unikanie leków wrzodotwórczych. W przypadku wystąpienia powikłań choroby (perforacja wrzodu, zwężenie odźwiernika, podejrzenie transformacji nowotworowej), czy w wypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego, stosowane jest leczenie operacyjne.

1. Wstęp

Do ostatnich dziesięcioleci XX wieku, choroba wrzodowa miała ogromny wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Następnie trendy epidemiologiczne zaczęły wskazywać na znaczący spadek częstości występowania. Związane było to z odkryciem skutecznych supresantów kwasu żołądkowego oraz powiązania z zakażaniem *H. pylori*. Pomimo znacznych postępów choroba wrzodowa żołądka i jelit pozostaje ważnym problemem klinicznym, głównie z powodu coraz powszechniejszego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym aspiryny w małej dawce (terapia przeciwbólowa) (Malfertheiner i in. 2009).

Pierwszy opis perforującego wrzodu trawiennego pochodzi z 1670 roku, kiedy to stwierdzono go u księżniczki Henrietty z Anglii (Milosavljevic i in. 2001). *H. pylori* został po raz pierwszy zidentyfikowany jako czynnik powodujący wrzody trawienne przez Barry'ego Marshalla i Robina Warrena pod koniec XX wieku. Za to odkrycie w 2005 roku otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii (Wang and Peura 2011).

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

Wrzód trawienny można zdefiniować jako zmiany w obrębie śluzówki przewodu pokarmowego, które penetrują warstwę podśluzową i mięśniową, tworzą jamę otoczoną ostrym i przewlekłym stanem zapalnym. Wrzody żołądka zlokalizowane są najczęściej wzdłuż krzywizny mniejszej, głównie w odźwierniku i w okolicy kąta. Jeśli chodzi o wrzody dwunastnicy znajdują się przede wszystkim w przedniej ścianie bańki dwunastnicy (Najm 2011). Jeśli owrzodzenie widoczne jest w dystalnej części dwunastnicy, należy rozważyć leżącą u podstaw chorobę Crohna, niedokrwienie lub rzadki zespół Zollingera- Ellisona. Wrzody trawienne można także znaleźć w przełyku lub uchyłku jelita krętego (Lanas i Chan 2017).

2.1 Objawy choroby wrzodowej żołądka i jelit

Dominującym objawem niepowikłanego wrzodu trawiennego jest ból w nadbrzuszu, któremu mogą towarzyszyć inne objawy, takie jak: wzdęcia, nudności, zgaga, dyskomfort, odbijanie gazów, szybkie uczucie sytości. U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy dyspepsja występuje zazwyczaj na czczo lub w nocy i jest zwykle łagodzona przez przyjmowanie pokarmu lub środki neutralizujące kwas żołądkowy. Około jednej trzeciej tych pacjentów cierpi na zgagę, głównie bez nadżerkowego zapalenia przełyku. Przewlekłe wrzody mogą być bezobjawowe. Brak symptomów w szczególności obserwuje się przy wrzodach wywołanych przyjmowaniem NLPZ. W tym przypadku krwawienie lub perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego może być pierwszą kliniczną manifestacją choroby (Malfertheiner i in. 2009). Stwierdzono, że aż u 81 % pacjentów, u których doszło do groźnych powikłań, wcześniej nie miało żadnych objawów, które mogłyby wskazywać na PUD (Wiśłowska 2004). Najczęstszym i najcięższym powikłaniem wrzodów trawiennych jest krwawienie. Zgłaszane jest u 50–170 na 100 000 chorych, z najwyższym odsetkiem u osób w wieku powyżej 60 lat. Perforacja jest rzadziej występującym powikłaniem niż krwawienie. Częstość jej występowania wynosi około 7-9 na 100 000 pacjentów. Sporadycznie stwierdza się penetrację narządów zaotrzewnowych, co charakteryzuje się stałym, bardzo silnym bólem. Niedrożność żołądka spowodowana zwłóknieniem jest również rzadka i powinna budzić podejrzenie leżącej u podstaw choroby nowotworowej (Malfertheiner i in. 2009).

2.2 Czynniki ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i jelit

Za główne czynniki ryzyka PUD uznaje się zakażenie *H. pylori* oraz stosowanie NLPZ, szczególnie kwasu acetylosalicylowego. Inne przyczyny obejmują: palenie papierosów, stosowanie leków przeciwplatek, długotrwały stres, zakażenie *Helicobacter heilmanni*, infekcje cytomegalowirusem, chorobę Behceta, zespół Zollingera Ellisona, chorobę Crohna i marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym. Inne czynniki predysponujące to starszy wiek i pochodzenie etniczne. Szacuje się, że od 89% do 95% poważnych zaburzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, związanych z wrzodem trawiennym, można przypisać stosowaniu NLPZ, zakażeniu *H. pylorii* i paleniu papierosów (Kurata i Nogawa 1997; Garrow i Delege 2010).

2.3 Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Powiązania między niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a obecnością wrzodów, a także ich powikłaniami, są dobrze znane. Powstawanie wrzodu to następstwo zaburzeń pomiędzy czynnikami agresji a czynnikami obrony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Zachowanie utrzymania integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego wymaga równowagi pomiędzy czynnikami uszkadzającymi śluzówkę a protegującymi ją. NLPZ przechylają tę równowagę w kierunku uszkodzeń, natomiast czynniki produkowane przez błonę śluzową (zwłaszcza prostaglandyny) wpływają na wzrost oporności na uszkodzenia. Sama patogeniza uszkadzającego działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest złożona. Bezpośredni efekt NLPZ na komórki żołądka związany jest ze wzrostem przepuszczalności błon komórkowych i co za tym idzie- spadku produkcji śluzu. Poza tym, NLPZ działają hamująco na syntezę prostaglandyn poprzez blokowanie cyklooksygenazy (Wiśłowska 2004). Prostaglandyny odgrywają kluczową rolę w obronie błony śluzowej przewodu pokarmowego przed atakiem kwasu żołądkowego i pepsyny. Wyróżniamy cyklooksygenazę konstytutywną (COX-1) i indukowaną (COX-2). COX-1 występuje fizjologicznie

w błonie śluzowej żołądka, śródbłonku, nerkach i płytkach krwi. Jej funkcją jest przekształcanie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E2 i I2, a także tromboksanu A2. Charakteryzuje się działaniem cytoprotekcyjnym. COX-2 powstaje w toku procesu zapalnego jako skutek działania endotoksyn i cytokin prozapalnych. Odpowiada za indukcję powstawania prostaglandyn wywołujących ból, obrzęk oraz wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych. Większość NLPZ dostępnych na rynku hamuje obie formy cyklooksygenazy. Skutki uboczne NLPZ korelują z ich zdolnością do hamowania COX-1, podczas gdy terapeutyczne, przeciwzapalne działanie tych środków można przypisać ich zdolności do hamowania COX-2 (Warner i in. 1999). Poza działaniem na cyklooksygenazę, NLPZ wpływają hamująco na ekspresję indukowalnej syntetazy tlenu azotu (iNOS). Tlenek azotu (NO) przyczynia się do rozwoju lokalnego stanu zapalnego w narażonych tkankach.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym aspiryna, bezpośrednio niszczą nabłonek błony śluzowej żołądka zmniejszając produkcję dwuwęglanów oraz pośrednio poprzez redukcję produkcji prostaglandyn, osłabiając procesy naprawcze. W chwili, kiedy obronne mechanizmy zostaną upośledzone, kwas solny i pepsyna uszkadzają śluzówkę. Kwas solny odgrywa główną rolę w rozwoju powiązanych z stosowaniem NLPZ uszkodzeń i dolegliwości górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przekształca powierzchnie obrażenia śluzówki, powodując głębsze perforacje, a także zakłóca agregację płytek i upośledza gojenie się wrzodów. Stwierdzono, że stosowanie tabletek dojelitowych, powlekanych lub buforowanej aspiryny nie zmniejsza znacząco ryzyka powikłań wrzodowych z powodu jej działania ogólnoustrojowego. Również stosowanie dożylnie, omijające żołądek, powoduje uszkodzenie błony śluzowej (Wisłowska 2004). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce zwiększa ryzyko krwawienia z owrzodzenia dwukrotnie lub trzykrotnie w porównaniu z ryzykiem u osób nieprzyjmujących leku. Stosowanie nawet bardzo małej dawki aspiryny u osób z niskim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowym obarczone jest zwiększeniem podatności na wystąpienie PUD.

Badania na zwierzętach wykazały, że neutrofile odgrywają ważną rolę w patogenezie owrzodzenia żołądka wywołanego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. W 1990 roku Wallace i in. w doświadczeniu na szczurach udowodnili, że adherencja neutrofilów do śródbłonka naczyńowego żołądka odgrywa kluczową rolę w inicjacji uszkodzenia śluzówki przez NLPZ. Przyleganie neutrofilów prowadzi do zacięcia naczyń (blokowania przepływu krwi włosniczki), a w rezultacie do niedokrwienia i uszkodzenia komórek. Leukocyty, głównie neutrofile, uwalniają wolne rodniki tlenowe i proteazy powodując śródbłonkowe uszkodzenia. Uwagę skupiono na roli tlenu azotu (NO) i siarkowodoru (H₂S) w utrzymaniu integralności śluzówki żołądka. NO i H₂S zwiększają przepływ krwi w błonie śluzowej, stymulują wydzielanie śluzu i hamują przyleganie neutrofilów.

Niektórzy autorzy opisują, że istnieją korelacje między zakażeniami *H. pylori* a przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wykazano, że zakażenie *H. pylori* znacznie zwiększa ryzyko wrzodu trawiennego i jego powikłań, szczególnie krwawienia, u pacjentów przyjmujących NLPZ długoterminowo (Malfertheiner i in. 2009). Według Huanga i in. ryzyko krwawienia z wrzodu było zwiększone o 1,79 w przypadku zakażenia *H. pylori*, 4,85 przy stosowaniu NLPZ oraz 6,13 w przypadku obydwu czynników. Związek między zakażeniem *H. pylori* a toksycznością żołądkowo-jelitową związaną z przyjmowaniem NLPZ jest złożony. Zakażenie tą gram-ujemną bakterią powoduje około 6-krotne zwiększenie ryzyka toksyczności związanej z NLPZ, ale także zwiększa skuteczność inhibitorów pompy protonowej. Dodatkowo, interakcja między tymi dwoma czynnikami różni się między pacjentami przyjmującymi NLPZ po raz pierwszy a pacjentami leczonymi przewlekłe. Niemniej jednak zakażenie *H. pylori* i stosowanie NLPZ to dwa niezależne czynniki ryzyka, które działają synergistycznie. Metaanaliza wykazała, że ryzyko niepowikłanego owrzodzenia zwiększyło się 4-krotnie u pacjentów *H. pylori*-dodatnich w porównaniu z pacjentami z *H. pylori*-ujemnymi i 17-krotnie u pacjentów przyjmujących NLPZ *H. pylori*-dodatnimi w porównaniu z osobami nie wymagającymi leczenia *H. pylori*-ujemnymi (Bardou i Barkun 2010).

2.4 Profilaktyka, diagnostyka i leczenie choroby wrzodowej żołądka i jelit

Niepowikłane PUD można podejrzewać na podstawie obecności typowych objawów klinicznych, takich jak niestrawność, ból w nadbrzuszu, zgaga oraz łagodzenie tych dolegliwości za

pomocą leków zobojętniających. Najważniejszym badaniem, koniecznym do rozpoznania choroby wrzodowej, jest badanie endoskopowe – gastroscopia. Pozwala ona na potwierdzenie choroby, wykrycie obecności *Helicobacter pylori* i pobranie wycinków do dalszej analizy pod mikroskopem. W celu potwierdzenia zakażenia *H. pylori* pobrane wycinki poddaje się odpowiednim badaniom diagnostycznym. Skutecznymi metodami są: szybki test ureazowy, badanie histopatologiczne lub hodowla bakteryjna. Obecność bakterii można także potwierdzić za pomocą metod nieinwazyjnych. Należą do nich: ureazowy test oddechowy, testy serologiczne z krwi na obecność przeciwciał przeciwko *H. pylori* oraz test wykrywający antygeny bakterii w kale. Należy pamiętać, że powyższe testy wykrywają zakażenie bakterią, a nie wrzody żołądka czy dwunastnicy.

Główną metodą leczenia choroby wrzodowej u osób zakażonych jest usunięcie (eradykacja) zakażenia *Helicobacter pylori* przez zastosowanie antybiotyków. Leczenie chirurgiczne obecnie stosuje się głównie w przypadku powikłań.

W celu ochrony przewodu pokarmowego przed uszkodzeniami wynikającymi ze stosowania NLPZ należy przede wszystkim zminimalizować czas leczenia i dawkę. Wprowadzenie do lecznictwa nowej generacji NLPZ, selektywnych inhibitorów COX-2 (koksylów), znacząco zmniejszyło występowanie powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Koksylby redukują o około 60 % ogólne ryzyko działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit w porównaniu z klasycznymi NLPZ (Silverstein i in. 2000). Leki te nie zapobiegają jednak agregacji płytek krwi, w związku z tym przy chorobach sercowo-naczyniowych muszą być łączone z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. Bardzo ważna jest też kontrola poziomu kwasu w żołądku w trakcie leczenia wrzodów powstałych po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jeżeli pH żołądka wzrośnie powyżej 4, śluzówka zaczyna się regenerować. Stanowi to wyjaśnienie skuteczności inhibitorów pompy protonowej (IPP) w leczeniu wrzodów spowodowanych suplementacją NLPZ i ich stosowanie profilaktyczne. Działanie IPP (omeprazol, lanzoprazol, esomeprazol) polega na zahamowaniu wytwarzania kwasu solnego przez pompę protonową znajdującą się w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Stosując supresję kwasu za pomocą IPP można kontynuować leczenie NLPZ. Samo łączenie NLPZ z IPP może stanowić efektywną profilaktykę uszkodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (Wisłowska 2004). W razie występowania objawów wrzodów żołądka lub dwunastnicy ulgę mogą przynieść dostępne bez recepty leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające różne kombinacje związków glinu, wapnia, magnezu i kwasu alginowego lub blokery receptorów histaminowych H₂ (famotydyna, ranitydyna). Pierwszym lekiem stosowanym w terapii zapobiegania owrzodzeniom powstałym w wyniku stosowania NLPZ był mizoprostol. Jest to syntetyczny analog prostaglandyny E₁. Łącząc się ze swoim receptorem EP₃, hamuje wydzielanie soku żołądkowego, nasila produkcję ochronnego śluzu i wodorowęglanów (Lanza i in. 2009). Obszerna metaanaliza badań oceniających strategię zapobiegania owrzodzeniom żołądka wywołanym przez NLPZ wykazała, że mizoprostol jest znacznie bardziej skuteczny niż antagoniści receptora H₂ (Rostom i in. 2002). Nowsza analiza wykazała, że jednocześnie leczenie mizoprostolem zmniejsza częstość występowania owrzodzeń dwunastnicy o 53%, a wrzodów żołądka o 74% w porównaniu z placebo (Graham i in. 2002). W badaniach randomizowanych, porównujących skuteczność omeprazolu z mizoprostolem i ranitydyną w profilaktyce owrzodzeń, stwierdzono większą skuteczność leku z grupy inhibitorów pompy protonowej niż H₂-bloker (Yeomans i in. 1998).

3. Podsumowanie

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy wynika głównie z powszechnego stosowania niskiej dawki aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dochodzi wówczas do uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Występuje głównie u starszych pacjentów i osób z chorobami współistniejącymi. U chorych z wieloma czynnikami predysponującymi lekarz musi ocenić ryzyko wystąpienia powikłań przed przepisaniem NLPZ.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są najważniejszą przyczyną powikłań wrzodowych w krajach rozwiniętych, w których częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* spada. U pacjentów, u których wystąpiły niepowikłane wrzody trawienne podczas stosowania NLPZ, ponad 90% wrzodów żołądka lub dwunastnicy goi się podczas 8-tygodniowej kuracji IPP, antagonistami

receptora H_2 lub analogami prostaglandyny (mizoprostol). Warunkiem koniecznym jest przerwanie terapii NLPZ. Gojenie wrzodów przewodu pokarmowego będzie znacznie upośledzone, jeśli pacjenci nadal będą przyjmować leki z grupy NLPZ. Zmian powstałym na skutek zakażenia *H. pylori* nie można odróżnić od owrzodzeń związanych z przyjmowaniem NLPZ. Niezbędne jest przeprowadzenie badań na obecność bakterii i jej eradykację.

Stosowanie najniższej dawki leku przez krótki okres czasu, jeśli to możliwe, zapobiega części toksyczności związanej z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Selektywne inhibitory COX-2 będą również zmniejszać niepożądane działania żołądkowo-jelitowe w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ.

4. Literatura

- Bardou M, Barkun AN (2010) Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine* 77: 6-12.
- Garrow D, Delegge MH (2010) Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig. Dis. Sci.* 55(1): 66–72.
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. (2002) Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. Lansoprazole. *Arch Intern Med* 162: 160-75.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH (2002) Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359: 14-22.
- Kurata JH, Nogawa AN (1997) Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J. Clin. Gastroenterol.* 24(1): 2–17.
- Lanas A, Chan F (2017) Peptic ulcer disease. *The Lancet* 390: 613-624.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 104(3): 728-38.
- Malfertheiner P, Chan F, McColl K (2009) Peptic ulcer disease. *The Lancet* 374: 1449-1461.
- Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I et al. (2011) Complications of peptic ulcer disease. *Digestive Diseases.* 29 (5): 491–3.
- Najm WI (2011) Peptic Ulcer Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice 38: 383-394.
- Rostom A, Dube C, Wells G et al. (2002) Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 4: CD002296.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study: a randomized controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *JAMA* 284: 1247-55.
- Wallace JL, Keenan CM, Granger DN (1990) Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent proces. *Am J Physiol*, 259: G462-G467.
- Wang AY, Peura DA (October 2011). "The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world". *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 21 (4): 613–35.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I et al. (1999) Nonsteroid drugs selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96(13): 7563-8.
- Wiśłowska M (2004) Przewlekłe stosowanie NLPZ – zagrożenia, potencjalne powikłania. *Medycyna Rodzinna* 1: 22-26.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. (1998) A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 338(11): 719-26.

17. Choroba Alzheimera jako przykład choroby neurodegeneracyjnej.

Alzheimer's disease as an example of a neurodegenerative disease.

Dominika Rzap

Katedra Fizjologii Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jarosław Całka

Dominika Rzap: dominikarzap@gmail.com

Słowa kluczowe: neuron, demencja, ataksja, amyloid, terapia

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne są grupą wrodzonych lub nabytych postępujących chorób układu nerwowego, w których podstawowym zjawiskiem patologicznym jest utrata komórek nerwowych. Schorzenia te są groźne głównie z tego względu, że dojrzałe neurony nie mają ograniczone możliwości regeneracji czy dzielenia się – uszkodzenia dokonane w obrębie tej tkanki są niemożliwe do naprawienia.

Przykładami chorób neurodegeneracyjnych są: choroba Alzheimera (AD), choroba Parkinsona (PD), płasawica Huntingtona (HD), stwardnienie zanikowe boczne (ALS), stwardnienie rozsiane (SM), ataksja rdzeniowo-mózdkowa (SCA). Choroby te są zróżnicowane pod względem patofizjologii - niektóre obniżają sprawność umysłową, powodują zaburzenia pamięci i poznawcze (demencja), a inne wpływają na funkcje motoryczne oraz zdolność mówienia i oddychania.

Wiele chorób neurodegeneracyjnych - w tym choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne, choroba Parkinsona - jest nieuleczalnych, co związane jest z postępującą degeneracją i / lub śmiercią komórek nerwowych. W miarę postępu badań naukowych pojawia się wiele podobieństw, które wiążą te choroby ze sobą na poziomie subkomórkowym. Odkrycie tych podobieństw daje nadzieję na postępy terapeutyczne, które mogą poprawić życie chorych zmagających się z tymi schorzeniami. Znalezienie skutecznych metod leczenia jest priorytetowe, ale wiąże się z głębokim zrozumieniem przyczyn i mechanizmów procesów neurodegeneracyjnych.

1. Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Te zależne od wieku zaburzenia stają się coraz bardziej powszechne, co związane jest z obserwowanym od wielu lat zjawiskiem starzenia się społeczeństw (Heemels 2016). Aktualne dane z krajów rozwijających się sugerują, że szacowane rozpowszechnienie demencji w wieku 65 lat jest wysokie ($\geq 5\%$) w niektórych krajach Azji i Ameryki Łacińskiej, ale stale niskie (1–3%) w Indiach i Afryce Subsaharyjskiej (Kalaria i in. 2008). Według Gawel i Potulska-Chromik (2015) w Polsce w 2005 roku było 5,9 miliona osób w wieku powyżej 60. roku życia cierpiących na zespoły otępienne, a szacuje się, że w 2030 roku będzie ich ponad 9 mln. W związku z powyższym, kwestia odpowiedniej diagnostyki, a także terapii schorzeń wieku starczego ma ogromne znaczenie.

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

Otępienie, zwane też demencją, to spowodowane uszkodzeniem mózgu znaczne obniżenie sprawności umysłowej. Istnieje wiele definicji i kryteriów otępienia. Wbrew niektórym potocznym opiniom demencja nie jest normalnym objawem procesu starzenia się. Według Światowej Organizacji Zdrowia otępienie jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i zależności wśród osób starszych na całym świecie. Może to być przytłaczające nie tylko dla ludzi na nią cierpiących, ale także dla ich opiekunów i rodzin. Często brakuje świadomości i zrozumienia obrazu demencji, co prowadzi do stygmatyzacji i barier w diagnostyce i opiece nad pacjentem. Wpływ omawianego schorzenia na opiekunów, rodzinę i ogół społeczeństwa może być fizyczny, psychologiczny,

społeczny i ekonomiczny. Najbardziej znanym przykładem jest choroba Alzheimera, która wywołuje ośpienie o typie alzheimerowskim (World Health Organization 2012).

Choroby neurodegeneracyjne należą do grupy chorób postępujących. Nie ma znanych środków leczniczych ani zapobiegawczych w przypadku większości z nich. Oczywiście zaburzenia te mogą być leczone, ale nie są one wyleczalne. Aktualnie nie jest znane leczenie przyczynowe ani takie, które zatrzymałoby całkowicie ich dalszy rozwój. Leczenie wspomnianych schorzeń, np. choroby Alzheimera, polega na stosowaniu leków mających na celu złagodzenie symptomów choroby. Proces prowadzący do wystąpienia objawów choroby neurodegeneracyjnych rozpoczyna się wcześniej i przebiega w początkowych latach bezobjawowo. Niezwykle ważna jest zatem jak najszybsza diagnoza choroby.

Dieta i styl życia, a także zaburzenia, które wpływają na układ naczyniowy, takie jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2 i otyłość, zwiększają ryzyko demencji, w tym choroby Alzheimera. Sugeruje się, że przemiany demograficzne i urbanizacja w wielu krajach rozwijających się prowadzą do zmian stylu życia, a co z tym idzie zmian w częstości występowania chorób neurodegeneracyjnych (Kalaria i in. 2008).

2.1 Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest uznawana za najczęstszą przyczynę demencji oraz najpoważniejsze schorzenie wieku starczego. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) kwalifikuje ją jako globalny priorytet zdrowia publicznego (Lane i in. 2018). Opisał ją po raz pierwszy niemiecki neuropatolog, Alois Alzheimer, w 1906 i od jego nazwiska pochodzi jej nazwa (Berchtold i Cotman 1998).

Najczęściej chorobę Alzheimera diagnozuje się ją u osób po 65. roku życia, lecz pojawia się również wcześniej (Brookmeyer i in. 1998). Po analizie wielu badań stwierdzono, że zależność między częstością występowania a wiekiem jest spójna we wszystkich uzyskanych wynikach, a wskaźnik występowania choroby podwaja się co 5,1 roku. W populacji osób w wieku 60 lat występowanie AD szacuje się na 1%, przy czym nawet 50 % w wieku 90 lat (Jorm i in. 1987).

Choroba Alzheimera wyróżnia się utratą neuronów i synaps kory mózgu oraz pewnych regionów podkorowych. Skutkuje to zanikiem w zajętych obszarach z degeneracją w płatach skroniowych i ciemieniowych, jak też w części płatów czołowych i zakrętach obręczy (Wenk 2003). Badania z użyciem MRI i PET udokumentowały redukcję rozmiarów specyficznych obszarów mózgu osób z chorobą Alzheimera, gdy przechodzili oni z etapu łagodnych zaburzeń poznawczych do AD (w porównaniu ze zdrowymi ludźmi w podeszłym wieku) (Desikan i in. 2009).

Przyczyna choroby Alzheimera nie jest jeszcze znana, ale naukowcy mają nadzieję znaleźć odpowiedź, badając charakterystyczne zmiany mózgu, które występują u pacjentów z AD. W rzadkich przypadkach, gdy choroba pojawia się przed ukończeniem 65. roku życia, zmiany te są spowodowane nieprawidłowościami genetycznymi. Naukowcy szukają zarówno czynników genetycznych, jak też czynników środowiskowych, w celu znalezienia wskazówek dotyczących przyczyny i leczenia choroby Alzheimera.

Choroba Alzheimera charakteryzuje się zmianami w różnych układach neuroprzekaźników. Obejmują one zaburzenia w uwalnianiu glutaminianu, norepinefryny i serotoniny, jak również kilku innych neuropeptydów (Wenk 2003). Ponadto, AD cechuje się występowaniem zwyrodnienia neurofibrilarnego i złogów amyloidu zewnątrzkomórkowego pod postacią blaszek amyloidowych. Wiadomo, że β -amyloid ($A\beta$) selektywnie tworzy się w mitochondriach komórek mózgowych osób dotkniętych AD, potrafiąc hamować funkcje pewnych enzymów i zużycie glukozy przez neurony (Chen 2006). Najprawdopodobniej kaskadą patologiczną omawianego procesu chorobowego jest: odkładanie się β -amyloidu $\rightarrow$ fosforylacja białka *tau* i tworzenie spletków neurofibrilarnych (tangli) wewnątrz ciał neuronów $\rightarrow$ śmierć neuronów (Hardy i Allsop 1999). Blaszk amyloidowe i spletki neurofibrilarne dobrze widać pod mikroskopem w mózgach dotkniętych AD (Tiraboschi 2004). Płytki te tworzą gęste, w większości nierozpuszczalne złogi peptydów β -amyloidowych i materiału komórkowego na zewnątrz komórek, wokół neuronów. Spletki neurofibrilarne to agregaty białek *tau* związanych z mikrotubulami, ulegających hiperfosforylacji, odkładających się w obrębie komórek. Pomimo że niektórzy ludzie w starszym wieku wykształcają pewną ilość płytek i spletków jako skutek

starzenia się, mózg osoby z chorobą Alzheimera cechują się większą ich liczbą w określonych rejonach mózgu (np. płat skroniowy) (Bouras 1994).

Głównym problemem dzisiejszych badań nad chorobą Alzheimera jest to, że żaden z obecnych hipotetycznych mechanizmów nie jest w stanie wyjaśnić komórkowego i regionalnego wzorca dystrybucji, który charakteryzuje neuropatologię choroby Alzheimera (Wenk 2003).

2.2 Objawy choroby Alzheimera

Choroba Alzheimera jest schorzeniem postępującym bardzo powoli. Nie wszystkie objawy pojawiają się jednocześnie. Wyróżniamy kilka etapów choroby, a każdy z nich może trwać różnie długo (od kilku miesięcy do nawet kilku lat) (Gaweł i Potulska-Chromik 2015). Wczesne symptomy często są błędnie wiązane z wiekiem lub ze stresem (Waldemar i in. 2007). Najczęstszym początkowym objawem jest stopniowo pogarszająca się zdolność zapamiętywania nowych informacji. Chory bardzo szybko zapomina o sytuacjach dziejących się na bieżąco. W późniejszej fazie choroby dochodzi do zacierania śladów pamięci dawnej, a ostatecznie do zapominania podstawowych informacji o własnej osobie. Innymi pierwszymi symptomami choroby mogą być problemy w prawidłowej orientacji w terenie, trudności językowe czy zaburzenia koncentracji i uwagi. W późniejszym stadium choroby pojawić się mogą takie objawy, jak drażliwość, agresja, wahania nastroju, urojenia i omamy, depresja, rzadziej zachowania euforyczne. Postęp choroby w końcu uniemożliwia samodzielność. Chorzy nie są w stanie wykonać najczęstszych codziennych czynności (ubieranie się, zakupy, czynności higieniczne). Stopniowo tracą także umiejętności czytania i pisania. Złożone sekwencje ruchowe stają się mniej skoordynowane, występuje niepokój psychoruchowy. Częstym symptomem jest objaw wędrowania, polegający na stałym przymusowym chodzeniu po mieszkaniu i często próbach wyjścia na zewnątrz. W obraz choroby Alzheimera wpisane są zaburzenia rytmu dobowego. Zaburzenia snu związane są z pobudzeniem psychoruchowym występującym w godzinach wieczornych. U około 60 % pacjentów stwierdza się objawy pozapiramidowe (spowolnienie ruchów, pochylenie sylwetki, uczucie sztywności mięśni, uboga mimika twarzy). W głębokim stadium choroby mogą wystąpić napady padaczkowe toniczno-kloniczne. Podczas ostatniej fazy pacjent jest całkowicie zależny od opiekunów. Język jest zredukowany do prostych fraz lub nawet pojedynczych słów, co ostatecznie może prowadzić do całkowitej utraty mowy. Ludzie z chorobą Alzheimera ostatecznie nie są w stanie samodzielnie wykonywać nawet najprostszych zadań. Masa mięśniowa i ruchliwość pogarszają się do tego stopnia, że są przykuci do łóżka i nie są w stanie samodzielnie się odżywiać. Przyczyną śmierci jest zazwyczaj czynnik zewnętrzny, taki jak zakażenie odleżyn lub zapalenie płuc, a nie sama choroba (Gaweł i Potulska-Chromik 2015; Lane i in. 2018; Waldemar i in. 2007; Förstl i Kurz 1999). Średnia długość życia po postawieniu diagnozy wynosi 8,5 lat (Jost i Grossber 1995), mniej niż 3% chorych przeżywa ponad 14 lat (Mölsä 1995).

2.3 Rozpoznanie choroby Alzheimera

Choroba u każdego pacjenta przebiega w sposób odmienny, wobec czego prognozowanie w przypadku konkretnej osoby niesie ze sobą trudności. Zanim choroba ujawni się w pełni, przebiega skrycie przez nieznaną i zmienną okres. Zarówno przyczyny, jak i postęp choroby Alzheimera wciąż są słabo poznane. Do diagnozy AD niezbędne jest, oprócz badania przedmiotowego i danych z historii choroby, wykonanie badań laboratoryjnych w celu rozpoznania różnicowego (wykluczenie innych przyczyn deficytów, mogących upośledzać funkcje poznawcze). Przy diagnozie z wykluczenia należy wziąć pod uwagę otępienie naczyniopochodne, w szczególności otępienie wielozawałowe (MID), otępienie związane z udarem strategicznym, podkorowe otępienie naczyniowe. Należy wykluczyć też inne choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona, chorobę Lewy'ego, chorobę Huntingтона czy zanik wieloukładowy. W procesie diagnostycznym bardzo ważne jest też wykonanie badań neuropsychologicznych (badanie przy użyciu kwestionariusza MMSE- Krótka Skala Zaburzeń Poznawczych czy MoCA – Montrealska Skala Oceny Funkcji poznawczych). Zaawansowane metody neuroobrazowania, jak tomografia komputerowa (TK) czy magnetyczny rezonans (MR) mózgu, a nawet pozytonowa tomografia emisyjna (PET) i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), stanowią narzędzie pomocne w wykluczeniu innych patologii mózgowych lub innych

typów otępień, takich jak guz mózgu, wodogłowie, przewlekły krwaki podtwardówkowy (Gaweł i Potulska-Chromik 2015).

Diagnozowanie choroby Alzheimera wymaga starannej i kompleksowej oceny medycznej. Chociaż lekarze mogą prawie zawsze stwierdzić, czy dana osoba ma demencję, może być trudno zidentyfikować dokładną przyczynę. Pacjent może potrzebować kilku dni lub tygodni, aby ukończyć wymagane testy i badania, a lekarz zinterpretować wyniki i postawić diagnozę.

2.4 Zapobieganie i możliwości terapeutyczne w chorobie Alzheimera

Nie ma dowodów, by jakiegokolwiek szczególnie działania były efektywne w prewencji choroby Alzheimera. Badania kohortowe sugerują, że częstość występowania otępienia związanego z wiekiem zmniejsza się, prawdopodobnie z powodu lepszej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Bardzo ważne są działania zmierzające do poprawy lub utrzymania aktywności intelektualnej u osób starszych (ćwiczenia umysłowe, treningi poznawcze, czytanie, krzyżówki, regularne kontakty społeczne) (Crous-Bou i in. 2017).

Jak wcześniej wspomniano, żadna z obecnie dostępnych terapii farmakologicznych nie spowalnia ani nie hamuje uszkodzeń i obumierania neuronów, które powodują objawy choroby Alzheimera. Do leczenia lekkiego i średniozaawansowanego stadium AD stosuje się inhibitory acetylocholinoesterazy (rywastygmina, donepezyl). Wykazano, że hamowanie tego enzymu prowadzi do poprawy funkcji poznawczych. Leki te zmniejszają tempo rozkładu acetylcholiny (ACh), w związku z czym podnoszą stężenia tego neuroprzekaźnika w mózgu i przeciwdziałają utracie ACh spowodowanej śmiercią neuronów cholinergicznymi. Najczęstsze objawy niepożądane to nudności i wymioty. Skutki uboczne pojawiają się średnio u 10–20% pacjentów, osiągają stopień łagodny lub umiarkowany. Mniej częste efekty niepożądane obejmują kurcze mięśniowe, bradykardię, koszmary nocne, spadek apetytu, ubytek masy ciała, zwiększoną produkcję kwaśnego soku żołądkowego. Oprócz inhibitorów cholinesterazy w leczeniu choroby Alzheimera stosuje się także antagonistę receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginowego) – mementynę. Lek ten hamuje działanie innego neuroprzekaźnika w mózgu – glutaminianu i działa neuroprotekcynie, poprzez hamowanie zmniejszanie napływu wapnia do wnętrza neuronu. Przypuszcza się, że mementyna zmniejsza poziom hiperfosforylowanego białka *tau* w płynie mózgowo-rdzeniowym. Odnotowane efekty uboczne stosowania tego leku nie zdarzają się często. Zaliczają się tutaj halucynacje, splątanie, zawroty i bóle głowy, uczucie zmęczenia (Gaweł i Potulska-Chromik 2015; Lane i in. 2018; Waldemar i in. 2007; Birks 2006).

Leki przeciwpsychotyczne rzadko są używane w celu redukcji agresji czy psychozy w chorobie Alzheimera z zaburzeniami behawioralnymi. Wiązą się one z poważnymi efektami ubocznymi, jak powikłania mózgowo-naczyniowe, objawy pozapiramidowe, spadek zdolności poznawczych. Nie używa się ich rutynowo. W leczeniu zaburzeń psychopatologicznych można stosować klasyczne neuroleptyki (promazyna, haloperidol, lewopromazyna, chlorprotiksen), a także bardziej atypowe (kwetiapina, olanzapina, risperidon). Lekiem, który charakteryzuje się dość dużą skutecznością jest też karbamazepina, której mechanizm działania w przypadku pobudzenia nie jest poznany. Stosuje się ją w mniejszych dawkach niż w padaczce. Przy zaburzeniach lękowych i subdepresyjnych zaleca się trazodon, jako stosunkowo bezpieczny u starszych pacjentów obciążonych niewydolnością wątroby czy chorobą wieńcową.

3. Podsumowanie

Choroba Alzheimera charakteryzuje się postępującymi zmianami patologicznymi w mózgu, które przekładają się na kliniczne oznaki spadku zdolności poznawczych (zaburzenia pamięci, koncentracji, orientacji), zdolności funkcjonalnych (podstawowe czynności, takie jak: zakupy, przygotowywanie posiłków, ubieranie się), zaburzenia nastroju i zachowania i wreszcie zmiany fizyczne (utrata zdolności do chodzenia, siedzenia, uśmiechania się). Wspomniane zmiany zwyrodnieniowe pacjentów z chorobą Alzheimera obejmują utratę komórek nerwowych prowadzącą do zaniku części mózgu i nieprawidłowe nagromadzenie białek tworzących sploty neurofibrylarne i blaszki amyloidowe. Od lat patologowie poszukują tych zmian w mózgu podczas diagnozowania choroby Alzheimera, a naukowcy badają ich przyczyny w nadziei na znalezienie leku na AD. Obecnie

możliwe jest jedynie leczenie objawowe. Nieznana jest terapia zatrzymująca lub odwracająca postęp choroby.

Z uwagi na nieuleczalność i wyniszczający charakter choroby pacjenci wymagają pomocy otoczenia. AD związana jest z ogromnym ciężarem nakładanym na opiekunów, obejmującym wiele płaszczyzn: psychologiczną, fizyczną, społeczną i ekonomiczną. W krajach rozwiniętych choroba należy do najbardziej kosztownych dla społeczeństwa.

4. Literatura

- Berchtold NC, Cotman CW (1998) Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of Aging* 19 (3):173–189.
- Birks J, Birks Jacqueline (editor) (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, s. CD005593.
- Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P et al. (1994) Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: a quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital. *Cereb. Cortex.* 4 (2): 138–50.
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health* 88 (9): 1337–42.
- Chen X, Yan SD (2006) Mitochondrial Aβeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *IUBMB Life* 58 (12): 686–94.
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N et al. (2017) Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research and Therapy* 9(1): 71.
- Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP et al. (2009) Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 132 (Pt 8): 2048–57.
- Förstl H, Kurz A (1999) Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249 (6): 288–290.
- Gawel M. Potulska-Chromik A (2015) Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVIII, nr 7.
- Hardy J, Allspio D (1999) Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 12: 383-388.
- Heemels MT (2016) Neurodegenerative diseases. *Nature* 539, 179 10.1038/539179a.
- Jorm AK, Korten AE, Henderson AS (1987) The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76: 465-479.
- Jost BC, Grossberg GT (1995) The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *Journal of the American Geriatrics Society* 43 (11): 1248–1255.
- Kalaria RJ, Maestre GE, Arizaga R et al. (2018) Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurology* 7: 812-826.
- Lane CA, Hardy J, Schott JM (2018) Alzheimer's disease. *European journal of neurology* 25(1): 59-70.
- Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK (1995) Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 91 (3): 159–64.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ et al. (2004) The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 62 (11): 1984–9.
- Waldemar G, Dubois B, Emre MJ et al. (2007) Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology* 14 (1), s. e1–26.
- Wenk GL (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64 Suppl 9: 7–10.

18. Wole wieloguzkowe tarczycy. Część I - Analiza czynników wpływających na nawrót wola wieloguzkowego tarczycy po zabiegach resekcyjnych gruczołu tarczycowego

Multinodular goiter. Part I - Analysis of the factors affecting the recurrence of the multinodular goiter after resection procedure of the thyroid gland

Monika Sępek⁽¹⁾, Zuzanna Sycz⁽²⁾

⁽¹⁾Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁽²⁾Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Monika Sępek: moniasep@wp.pl

Słowa kluczowe: tyreoidektomia, strumektomia, odrost, przerost, gruczoł endokrynnny

Streszczenie

Wole wieloguzkowe tarczycy spośród endokrynologicznych jednostek chorobowych to najczęściej występujące schorzenie wymagające niejednokrotnie leczenia chirurgicznego. Wole nawrotowe tarczycy jest natomiast charakteryzowane jako odrost tkanki tarczycowej powstający po zabiegach resekcyjnych wola tarczycy.

W przeciwieństwie do znacznego odsetka występowania wola wieloguzkowego tarczycy, reoperacje w zakresie chirurgii tarczycy są dość rzadką procedurą, nierozłącznie związaną nie tylko z wysokim ryzykiem powikłań, ale również z problemami technicznymi, na jakie może natrafić chirurg podczas powtórnego zabiegu operacyjnego. Z tego też powodu ustalenie czynników ryzyka wpływających na potencjalny nawrót wola wieloguzkowego tarczycy wydaje się być słusznym postępowaniem w celu uniknięcia powtórnego zabiegu operacyjnego, a tym samym i możliwości wystąpienia groźnych powikłań okołoperacyjnych, takich jak niedoczynność przytarczyc czy porażenie nerwu krtaniowego wstecznego.

Istnieją liczne próby poddania analizie zależności między potencjalnymi czynnikami ryzyka otrzymanych w poszczególnych badaniach klinicznych, a nawrotowością wola tarczycy. Pomimo to do tej pory nie opublikowano uniwersalnego i wielowymiarowego konsensusu dotyczącego tego konkretnego zagadnienia.

Głównym celem niniejszej pracy jest analiza i przedstawienie czynników wpływających w największym stopniu na ryzyko nawrotu wola wieloguzkowego po zabiegach tyreoidektomii.

1. Wstęp

Wole wieloguzkowe tarczycy jest to najczęściej występująca endokrynologiczna jednostka chorobowa wymagająca niejednokrotnie leczenia chirurgicznego. Większość guzków w tym schorzeniu, ma charakter niezłośliwy, co bezpośrednio wpływa nie tylko na rozległość samego zabiegu operacyjnego, ale również i bezpośrednio na przebieg pooperacyjny.

W przeciwieństwie do znacznego odsetka występowania wola wieloguzkowego tarczycy, reoperacje w zakresie chirurgii tarczycy są dość rzadką procedurą, nierozłącznie związaną, nie tylko z wysokim ryzykiem powikłań, ale również z problemami technicznymi, na jakie może natrafić chirurg podczas zabiegu operacyjnego. Takie czynniki jak: bliznowacenie, obrzęk czy kruchość tkanek wraz ze zniekształceniem charakterystycznych punktów anatomicznych mogą stanowić nie lada wyzwanie nawet dla doświadczonego chirurga (Calò i in. 2012; Zelmanovitz i in. 1992). Z tego też powodu ustalenie czynników ryzyka wpływających na potencjalny nawrót wola wieloguzkowego tarczycy wydaje się być słusznym postępowaniem w celu uniknięcia ponownego zabiegu operacyjnego, a tym samym i wystąpienia możliwych groźnych powikłań okołoperacyjnych, takich jak niedoczynność przytarczyc czy porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (Zambudio i in. 2004).

Warto zaznaczyć ponadto, iż ryzyko okołoperacyjne znacząco wzrasta, jeśli pierwotna procedura chirurgiczna dotyczy obu pól tarczycy.

W Europie do dziś jednak, mimo tak częstego występowania tej jednostki chorobowej, nie ustalono jednoznacznych wytycznych dotyczących standardów postępowania terapeutycznego, w tym m.in. zaleceń dotyczących zakresu zabiegów resekcyjnych w obrębie tarczycy u pacjentów z rozpoznaniem wole wieloguzkowego. Ponadto nie istnieje również ujednolicony konsensus dotyczący stosowania farmakoterapii po zabiegach usunięcia gruczołu tarczycowego w zakresie wola guzkowego w prewencji nawrotu schorzenia.

2. Charakterystyka wola nawrotowego tarczycy

Wole nawrotowe tarczycy opisywane jest w literaturze jako odrost tkanki tarczycowej powstający po zabiegach resekcyjnych wola tarczycy. Proces ten może rozwinąć się albo na podłożu nowo powstałych guzków tarczycy (czyli procesu zwanego w piśmiennictwie jako „true recurrence”) lub z powodu obecności rezydualnych, czy też przetrwałych makroskopowo, bądź mikroskopowo guzków pozostawionych podczas pierwotnego zabiegu chirurgicznego (tzw. „false recurrence”) (Kraimps i in. 1993; Cappellani i in. 2017). W niektórych opracowaniach wyróżnia się dodatkowy mechanizm powstawania wola, a mianowicie kompensacyjny przerost pozostawionego miąższu tarczycy po pierwotnej procedurze chirurgicznej (Cappellani i in. 2017).

Zazwyczaj długi okres obserwacji występujący pomiędzy pierwotnym zabiegiem chirurgicznym, a nawrotem owej łagodnej choroby tarczycy (w większości przypadków 8-26 lat), powoduje niedoszacowanie poziomu zachorowalności społeczeństwa na ww. schorzenie. Dodatkowy problem stanowi fakt, iż pacjenci z różnych przyczyn nie pozostają pod zalecaną kontrolą w dalszej, długofalowej obserwacji (Cappellani i in. 2017). Z tego też powodu odsetek występowania nawrotowego wola wieloguzkowego tarczycy nie jest jednoznacznie sprecyzowany – może się on plasować na poziomie od 2,5% (Kraimps i in. 1993) do nawet 29% (Yoldas i in. 2015).

3. Przegląd czynników mających wpływ na nawrót wola wieloguzkowego tarczycy

Przyczyny mające wpływ na nawrót wola wieloguzkowego po zabiegach resekcyjnych w obrębie gruczołu tarczycowego nie są do końca sprecyzowane. Jak trafnie zauważono, przy ocenie czynników determinujących nawrotowość wola, liczy się nie tylko zastosowana technika operacyjna czy pooperacyjna substytucja hormonalna jako klucz do skutecznej terapii wola wieloguzkowego tarczycy, ale również inne czynniki stymulujące ponowny rozrost tkanek tarczycy (Calò i in. 2012; Cappellani i in. 2017; Cirocchi i in. 2015; Sewefy i in. 2017; Snook i in. 2007).

3.1 Technika operacyjna

Wśród głównych czynników mających wpływ na nawrotowość wola wieloguzkowego tarczycy, związanych z techniką chirurgiczną, oprócz często wymienianego w piśmiennictwie zbyt oszczędnego wycięcia tarczycy (Cappellani i in. 2017; Cirocchi i in. 2015; Erbil i in. 2007), czy przeoczenia odszczepionego, ektopowego fragmentu gruczołu endokrynnego (La Gamma i in. 1994; Cappellani i in. 2017) wyróżnia się również pozostawienie m.in. płata piramidowego, guzka Zuckerkandla lub zmiany guzowatej (Snook i in. 2007, Cappellani i in. 2017). Z tego też powodu śródoperacyjne badanie palpacyjne całego gruczołu tarczycowego podczas zabiegu operacyjnego wydaje się niezbędne do wykrycia resztkowych, makroskopowych guzków tarczycy, a wszystkie stwierdzone podczas rewizji pola operacyjnego powiększone guzki zgodnie z zaleceniami wymagają usunięcia (Kraimps i in. 1993).

Warto w tym miejscu nadmienić, iż w zalecanym do niedawna postępowaniu chirurgicznym było pozostawienie niekiedy fragmentu prawidłowego miąższu tarczycy celem uniknięcia potrzeby stosowania pooperacyjnej substytucji hormonalnej. Takie jednak postępowanie prowadziło niechybnie w przyszłości do rozwoju wola nawrotowego.

Obustronna subtotalna tyreoidektomia uważana była za najbardziej wiarygodne podejście w celu zapobiegania nawrotom. Pewną alternatywą do przytoczonego zabiegu była procedura Dunhilla czyli całkowita lobektomia z jednej strony oraz częściowa lub prawie całkowita resekcja

płata po stronie przeciwnej, z pozostawieniem od 1 do 2 gramów tkanki tarczycy, choć związana z wyższą częstością nawrotów, ale rzadko prowadząca w efekcie do ponownej operacji. Warto nadmienić, iż przypadkowe wykrycie raka tarczycy w stałych wycinkach histologicznych, po subtotalnej resekcji wola wieloguzkowego wymagało poszerzenia pierwotnej tyroidektomii (Mauriello i in. 2016).

Obecnie, zarówno w europejskich, jak i amerykańskich wytycznych, postępowaniem z wyboru, jest wykonanie całkowitego wycięcia gruczołu tarczycowego w leczeniu wola wieloguzkowego, jako najbardziej wiarygodnego podejścia w zapobieganiu nawrotom, jak również w przypadkowo stwierdzonego nowotworu tarczycy (Alharbi i Ahmed 2018; Ciocchi i in. 2015; Mauriello i in. 2016; Makay 2017). Operacje tego typu w ośrodkach specjalizujących się w chirurgii tarczycy, dzięki rozwojowi techniki operacyjnej, jak i nowoczesnego instrumentarium są uważane za bezpieczne i obciążone małym ryzykiem rozwoju powikłań.

3.2 Terapia substytucyjna

Kolejnym czynnikiem wpływającym na nawrót wola wieloguzkowego jest terapia substytucyjna hormonami tarczycy. Jak podaje Martina i in. (1992) profilaktyka substytucyjna z regularną obserwacją po zabiegu strumektomii jest wymagana u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka, czyli po powtórным usunięciu tarczycy, z dodatnim wywiadem rodzinnym, podwyższonym poziomem TSH czy z cechami rozrostu gruczołu tarczycowego w ocenie klinicznej bądź ultrasonograficznej. Natomiast nie jest wymagana u pacjentów w grupie niskiego ryzyka nawrotu, będących pod stałą kontrolą po zabiegu strumektomii na terenach o prawidłowej zawartości w jod.

Z kolei dane dotyczące nawrotowości wola wieloguzkowego po zabiegach resekcyjnych tarczycy w obszarach o znacznie niskim spożyciu jodu, takich jak np. Niemcy, są bardziej zróżnicowane. Nawrót schorzenia w grupie badanej stwierdzono bowiem u 28% pacjentów nieleczonych oraz 8,9% pacjentów z zaordynowaną terapią substytucyjną. Nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji między wzrostem objętości tarczycy w ocenie ultrasonograficznej, a wiekiem pacjentów, czasem obserwacji lub początkową objętością tarczycy. Powyższe dane, jak twierdzą autorzy, wyraźnie pokazują skuteczność profilaktycznej substytucyjnej terapii lekowej w celu zapobiegania nawrotom wola po operacji tarczycy w obszarze z niedoborem jodu (Rzepka i in. 1994).

Niektórzy badacze zalecają terapię supresyjną hormonu tyreotropowego (TSH), aby zapobiec „prawdziwym” nawrotom wola, chociaż jej skuteczność jak wykazano powyżej jest w dalszym ciągu przedmiotem burzliwej dyskusji. Zgodnie z obecnym doświadczeniem, tylko wieloczynnikowy charakter guzków u pacjentów z eutyreozą ma istotną korelację z późniejszym rozwojem wola nawrotowego i dlatego też należy rozważyć substytucję hormonalną u pacjentów z wolem wieloguzkowym narażonych na wysokie ryzyko nawrotu. Po rozpoczęciu leczenia TSH zasadnym wydaje się fakt, iż suplementacja powinna być kontynuowana przez całe życie chorego (Kraimps i in. 1993).

Natomiast w doniesieniu Miccoli i in. (2015) zaobserwowano, iż u badanych pacjentów, którzy przeszli powtórna operację po pierwotnym zabiegu obustronnej subtotalnej tyroidektomii w celu oceny skuteczności terapii substytucyjnej hormonem tarczycy wykazano, że odstęp pomiędzy dwoma interwencjami chirurgicznymi był znacząco zmniejszony u pacjentów poddawanych terapii lewotyroksyną. Dodatkową uzyskaną informacją okazał się fakt, iż częstość występowania niedoczynności przytarczycy był także dramatycznie wyższy w grupie badanych, co wpływało bezpośrednio na wzrost ryzyka powikłań okołoperacyjnych.

3.3 Patologiczna stymulacja gruczołu tarczycowego

Jeśli chodzi o patologiczną stymulację gruczołu tarczycowego zostało potwierdzone w dotychczas opublikowanych badaniach, iż przerost kompensacyjny tarczycy jest często obserwowany w dwóch charakterystycznych przypadkach – albo u pacjentów z połowicznym niewykształceniem tarczycy podczas rozwoju (hemiagenezja) lub po zabiegach resekcyjnych dotyczących połowy gruczołu (Sawicka-Gutaj i in. 2018). Powyższe zjawisko może mieć niechybnie związek z długotrwałą, nadmierną stymulacją TSH (z ang. thyroid-stimulating hormone, hormon tyreotropowy) (Ruchala i in. 2010; Sawicka-Gutaj i in. 2018). Idąc dalej możemy spekulować, iż pooperacyjna terapia lewotyroksyną może wpływać na obniżenie poziomu TSH, a to z kolei na

ograniczenie stymulacji do wzrostu pozostawionych fragmentów tarczycy po przebytej tyroidektomii. Dlatego też wydaje się istotne oszacowanie optymalnego, pooperacyjnego poziomu TSH w zapobieganiu nawrotom wola tarczycy (Sawicka-Gutaj i in. 2018)

3.4 Pozostałe czynniki ryzyka

Istnieją próby poddania uniwersalnej i wielowymiarowej analizie otrzymanych zależności w poszczególnych badaniach klinicznych, to jest między płcią, wiekiem, przedoperacyjną aktywnością hormonalną tarczycy, czasem trwania choroby, oceną cytologiczną i histopatologiczną uzyskanego preparatu, wagą usuniętego gruczołu, wymiarami guzków tarczycy, morfologią pozostawionego gruczołu podczas zabiegu operacyjnego, kontynuacją pooperacyjnej terapii LT4, ultrasonograficznych cech nawrotu oraz techniką zabiegów operacyjnych a ryzykiem nawrotowości wola wieloguzkowego tarczycy (Zelmanovitz i in. 1992; La Gamma i in. 1994; Yoldas i in. 2015;).

La Gamma i in. (1994) wykazali w pracy badawczej, iż spośród potencjalnych współwystępujących czynników ryzyka mogących mieć wpływ na nawrotowość wola największy wpływ miały: wiek < 50 lat, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy, jednostronne występowanie wieloguzkowatości, rozlany i obustronny rozkład guzków, nietypowa resekcja tarczycy z zaoszczędzeniem cieśni oraz obecność tzw. „ciepłych” guzków w badaniu scyntygraficznym.

Gibelin i in. (2004) natomiast stwierdzili, że średni wiek w grupie badanej z nawrotem wola guzkowego był znacząco niższy niż w grupie kontrolnej bez nawrotu schorzenia. Występowanie wieloguzkowego charakteru wola po pierwotnym zabiegu operacyjnym także był znamienne wyższy w grupie ryzyka. Natomiast nie wykazano statystycznych różnic w grupach badawczych w ocenie zakresu oraz powtórnej zachorowalności po wykonanej pierwotnej operacji. Obustronność choroby tarczycy oraz dodatni wywiad rodzinny również okazał się mniej wpływowymi czynnikami (Gibelin i in. 2004).

Kolejne badania dotyczące nawrotów w łagodnych chorobach tarczycy pokazują, że młody wiek, choroba wieloguzkowa lub obecność schorzenia tarczycy w zakresie obu płatów, dodatni wywiad rodzinny i nieodpowiednia technika operacyjna są głównymi czynnikami ryzyka nawrotu wola (Yoldas i in. 2015).

Natomiast wyniki ostatnich prac badawczych ukazują, iż pacjenci z nawracającym wolem są podczas kwalifikacji do pierwotnego zabiegu operacyjnego znacznie młodszy niż pacjenci bez nawrotu schorzenia. Z kolei objętość tarczycy, guzkowość czy obecność choroby autoimmunologicznej tarczycy nie wykazała istotnych zależności (Sawicka-Gutaj i in. 2018).

Jak więc widzimy wyniki tych analiz nie są na tyle zbieżne, aby mogły stanowić podstawę do dalszych rozważań. Warto w tym miejscu przytoczyć fakt, iż w terapii zapobiegającej nawrotowości wola, jako przykład czynnika protekcyjnego, niekiedy pomijana w opracowaniach jest terapia radiojodem (RAI), której skuteczność plasuje się na podobnym poziomie co wtórna tyreoidektomia (Sawicka-Gutaj i in. 2018).

Zadziwiającym jest jednak fakt, iż w niektórych pracach badawczych często podkreślane czynniki takie jak płeć, dodatni wywiad rodzinny w kierunku schorzeń tarczycy, obecność heterogennej miąższ tarczycy bez makroskopowych guzków czy wdrożenie pooperacyjnej suplementacji lewotyroksyną mogą nie wpływać na odsetek nawrotów wola tarczycy (Zelmanovitz i in. 1992; La Gamma i in. 1994).

4. Podsumowanie

Istnieje wiele czynników warunkujących nawrotowość wola wieloguzkowego tarczycy. Na pierwszy plan wysuwa się z pewnością zastosowana technika operacyjna. Całkowita resekcja tarczycy wydaje się być słusznym postępowaniem zarówno w leczeniu wola wieloguzkowego, jak i w prewencji nawrotu tego schorzenia. Warto w tym miejscu nadmienić, iż wartą rozważenia alternatywą w stosunku do postępowania zabiegowego może stanowić terapia radiojodem, zwłaszcza jeśli skuteczność powyższego leczenia plasuje się na podobnym poziomie co klasyczny zabieg tyroidektomii. Dodatkową zaletą RAI jest fakt uniknięcia ponownego zabiegu operacyjnego, a tym

samym i wystąpienia możliwych groźnych powikłań okołoperacyjnych, takich jak niedoczynność przytarczyc czy porażenie nerwu krtaniowego wstecznego.

Natomiast zastosowanie pooperacyjnej substytucji hormonalnej z użyciem lewotyroksyny w przytoczonych badaniach pozostaje w dalszym ciągu przedmiotem dyskusji, choć biorąc pod uwagę możliwość jednoczasowego hamowania nadmiernej stymulacji TSH, co jednocześnie pozwoli zapobiec procesowi wtórnego odrostu wola, wprowadzenie terapii substytucyjnej przemawia za uzyskaniem pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej.

Z kolei takie czynniki ryzyka, jak płeć, przedoperacyjną aktywnością hormonalną tarczycy, czas trwania choroby, ocena cytologiczna i histopatologiczna uzyskanego preparatu, waga usuniętego gruczołu, wymiary guzków tarczycy, morfologia pozostawionego gruczołu podczas zabiegu operacyjnego, ultrasonograficzne cechy nawrotu wymagają dalszego opracowania i usystematyzowania, aby mogły stanowić podstawę do dalszych rozważań.

5. Literatura

- Alharbi F, Ahmed MR (2018) Experience of thyroid surgery at tertiary referral centers in Jazan Hospitals, Saudi Arabia. *Interventional Medicine and Applied Science* 10(4): 198–201.
- Calò PG, Pisano G, Medas F i in. (2012) Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goitre: our experience. *Il Giornale Di Chirurgia* 33(10): 335–338.
- Cappellani A, Zanghi A, Cardi F i in. (2017) Total thyroidectomy: The first, the best. The recurrent goiter issue. *Clinica Terapeutica* 168(3): 194–198.
- Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J i in. (2015) Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8).
- Erbil Y, Bozbora A, Tulumoglu Yanik B i in. (2007) Predictive factors for recurrent non-toxic goitre in an endemic region. *The Journal of Laryngology and Otology* 121(03): 231–236.
- Gibelin H, Sierra M, Mothes D i in. (2004) Risk Factors for Recurrent Nodular Goiter after Thyroidectomy for Benign Disease: Case-control Study of 244 Patients. *World Journal of Surgery* 28(11): 1079–1082.
- Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D i in. (1993) Analysis and prevention of recurrent goiter. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 176(4): 319–322.
- La Gamma A, Letoquart JP, Kunin N i in. (1994) Predictive factors of nodular recurrence after thyroidectomy for goiter. *Journal de Chirurgie* 131(2): 66–72.
- Makay Ö (2017) Less than total thyroidectomy for goiter: when and how? *Gland Surgery* 6(1): 49–58.
- Martina B, Staub JJ, Genssenjäger E (1992) Long-term follow-up after thyroidectomy: incidence of recurrent goiter and functional results. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 122(46): 1753–1757.
- Mauriello C, Marte G, Canfora A i in. (2016) Bilateral benign multinodular goiter: What is the adequate surgical therapy? A review of literature. *International Journal of Surgery* 28: 7–12.
- Miccoli P, Frustaci G, Fosso A i in. (2015) Surgery for recurrent goiter: complication rate and role of the thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy after the first operation. *Langenbeck's Archives of Surgery* 400(2): 253–258.
- Ruchala M, Szczepanek E, Szaflarski W i in. (2010) Increased risk of thyroid pathology in patients with thyroid hemiagenesis: results of a large cohort case-control study. *European Journal of Endocrinology* 162(1): 153–160.
- Rzepka AH, Cissewski K, Olbricht T i in. (1994) Effectiveness of prophylactic therapy on goiter recurrence in an area with low iodine intake - a sonographic follow-up study. *The Clinical Investigator* 72(12): 967–970.
- Sawicka-Gutaj N, Ziółkowska P, Sowiński J i in. (2018) Recurrent goiters: risk factors, patient quality of life, and efficacy of radioiodine therapy. *Polish Archives of Internal Medicine*.
- Sewefy AM, Tohamy TA, Esmael TM i in. (2017) Intra-capsular total thyroid enucleation versus total thyroidectomy in treatment of benign multinodular goiter. A prospective randomized controlled clinical trial. *International Journal of Surgery* 45: 29–34.

- Snook KL, Stalberg PLH, Sidhu SB i in. (2007) Recurrence after Total Thyroidectomy for Benign Multinodular Goiter. *World Journal of Surgery* 31(3): 593–598.
- Yoldas T, Makay O, Icoz G i in. (2015) Should subtotal thyroidectomy be abandoned in multinodular goiter patients from endemic regions requiring surgery? *International Surgery* 100(1): 9–14.
- Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J i in. (2004) Prospective Study of Postoperative Complications After Total Thyroidectomy for Multinodular Goiters by Surgeons With Experience in Endocrine Surgery. *Annals of Surgery* 240(1): 18–25.
- Zelmanovitz T, Zelmanovitz F, Genro S i in. (1992) Analysis of the factors associated with recurrence of post-thyroidectomy goiter. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 41(2): 86–90.

19. Wole wieloguzkowe tarczycy. Część II – Analiza czynników ryzyka warunkujących związek między wolem wieloguzkowym a rakiem tarczycy.

Multinodular goiter. Part II - Analysis of risk factors determining the relationship between multinodal goiter and thyroid cancer.

Monika Sępek⁽¹⁾, Zuzanna Sycz⁽²⁾

⁽¹⁾Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁽²⁾Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Monika Sępek: moniassep@wp.pl

Słowa kluczowe: złośliwość, guzek niedominujący, rak brodawkowaty, biopsja

Streszczenie

Guzki tarczycy są bardzo częstym znaleziskiem, wykrywanym podczas badania palpacyjnego oraz ultrasonograficznego. Ostatnie publikacje szacują częstość występowania zmian guzkowych nawet do 67%. Współcześnie uważa się, że obecność pojedynczego dominującego guzka tarczycy w wolu wieloguzkowym wiąże się z wyższym ryzykiem złośliwości niż obecność wielu mniejszych guzków. Jak podaje literatura, częstość występowania przypadkowego raka tarczycy w wolu wieloguzkowym szacowanym do niedawna na poziomie 5 – 13% stale rośnie, pomimo udoskonalenia metod diagnostycznych w zakresie wykrywalności raka tarczycy.

Istnieje kilka intrygujących powiązań między etiologią wola wieloguzkowego a rakiem tarczycy, co może z kolei zwrócić uwagę na częstość występowania raka tarczycy w wolu wieloguzkowym. Wśród najczęstszych poddawanych analizie czynników mogących mieć wpływ na rozwój raka tarczycy wymienia się, m.in.: płeć, wiek, czas rozwoju wola, obecność guzka dominującego w wolu wieloguzkowym, nadczynność tarczycy, zamieszkiwanie na obszarze wola endemicznego, przebyte napromieniowanie szyi w wywiadzie, wcześniejsze operacje tarczycy, zwapnienia w obrębie wola wykryte w badaniu ultrasonograficznym szyi lub prześwietleniu klatki piersiowej oraz dodatni wywiad rodzinny dotyczący chorób tarczycy.

Głównym celem niniejszej pracy jest próba analizy i przedstawienia najczęstszych czynników ryzyka wpływających na rozwój raka tarczycy, jak i ukazanie najczęstszych typów przypadkowych nowotworów tarczycy rozwijających się na podłożu wola wieloguzkowego.

1. Wstęp

Guzki w obrębie tarczycy są bardzo częstym znaleziskiem, wykrywanym co najmniej na poziomie 4% populacji na terenach o wystarczającym zapotrzebowaniu w jod podczas badania palpacyjnego oraz u ponad 50 % podczas badania ultrasonograficznego (Luo i in. 2012). W wielu pracach badawczych wskazywano na częstość ich występowania do 50% u osób w wieku powyżej 50 lat (Bahn i Castro 2011). Ostatnie publikacje szacują częstość występowania zmian guzkowych nawet do 67% (Kelly i in. 2017). Choć większość z nich ma postać łagodną, to z upływem czasu mogą prowadzić do rozwoju objawów uciskowych, chrypki, dysfagii, a w około 5% przypadków nawet do rozwoju nowotworu złośliwego tarczycy (Bahn i Castro 2011; Luo i in. 2012);.

Obecnie uważa się, że istnienie pojedynczego dominującego guzka tarczycy w wolu wieloguzkowym wiąże się z wyższym ryzykiem złośliwości niż obecność wielu mniejszych guzków w badanym narządzie endokrynnym (Kaliszewski i in. 2016).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) pod kontrolą ultrasonografii jest doskonałym narzędziem do oceny pacjentów z pojedynczymi guzkami tarczycy, z fałszywie ujemnym wskaźnikiem złośliwości <3%. Niestety użyteczność tej metody diagnostycznej u pacjentów z wolem wieloguzkowym tarczycy jest znacznie niższa, ponieważ biopsja i obserwacja tarczycy z licznymi

guzkami może być utrudniona z uwagi na mnogość współwystępujących czynników (Campbell i in. 2015; Erbil i in. 2008; Kelly i in. 2017).

Wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego w przypadku diagnostyki i leczenia pojedynczego guzka tarczycy, o strukturze litej >10 mm, stwierdzonego podczas badania w aparacie USG są jasno sprecyzowane. Niestety problem pojawia się dopiero, jeśli chcemy uzyskać dokładne wskazówki odnośnie postępowania w stosunku do niedominujących guzków obecnych w wolu wieloguzkowym tarczycy (Kelly i in. 2017).

Pacjenci z rozpoznanym wolem wieloguzkowym oraz zmianami łagodnymi stwierdzonymi w wykonanej biopsji stanowią nie lada wyzwanie w procesie diagnostycznym zmian zlokalizowanych w obrębie gruczołu tarczycowego. Biopsja wszystkich podejrzanych guzków tarczycy może okazać się z jednej strony nie tylko niepraktyczna i niewygodna, ale zarazem i czasochłonna, zarówno dla samego operatora wykonującego badanie biopsyjne, ale również i pacjenta. Dodatkowy problem może stanowić fakt obecności dużego wola z głęboko położonymi w mięszu zmianami guzkowymi, czy też obecność kilku guzków łączących się w obrazie ultrasonograficznym w jedną strukturę, co znacznie utrudnia pobranie właściwego i reprezentatywnego materiału do badania histopatologicznego (Campbell i in. 2015). Wśród czynników generujących wynik fałszywie ujemny podczas biopsji na uwagę zasługuje również niejednorodność strukturalna guzków, błędy techniczne na poziomie przygotowania próbki oraz doświadczenie cytopatologa w ocenie materiału biologicznego (Campbell i in. 2015). Jak podaje Lin i in. (2016) biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest użyteczna do rozróżniania między zmianami łagodnymi i złośliwymi u pacjentów z wolem wieloguzkowym ze względu na jej niską czułość rzędu od 14% do 17%.

Dodatkowo pomimo udoskonalenia metod diagnostycznych raka tarczycy, m.in. ultrasonografii, elastografii czy biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej pod kontrolą USG z przetwornikami o wysokiej rozdzielczości, które mogą wykrywać guzki tarczycy o wielkości od 1 do 2 mm, przedoperacyjne wykrywanie małych zmian jest nadal niewystarczające (Senchenkov i Staren 2004).

Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych markerów umożliwiających przewidywanie biologicznego zachowania guzków z podejrzaną lub nieokreśloną cytologią, pacjentom z takimi guzkami zaleca się zazwyczaj tyroidektomię, chyba że autonomiczną funkcję tych guzków można potwierdzić scyntygrafią, gdzie tzw. 'zimne' guzki poddaje się biopsji (Bahn i Castro 2011; Luo i in. 2012).

2. Charakterystyka przypadkowego raka tarczycy.

Przypadkowy rak tarczycy (*incidental thyroid cancer* - ITC) opisywany jest w literaturze jako incydentalny guz nowotworowy o nieokreślonej etiologii, wielkości mniejszej lub równej 10 mm, stwierdzony podczas rutynowego badania histopatologicznego materiału biologicznego otrzymanego po zabiegu resekcyjnym w obrębie gruczołu tarczycowego (Botrugno i in. 2011). Wykonana przedoperacyjnie diagnostyczna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wykazuje jedynie zmiany łagodne w otrzymanym materiale biopsyjnym (Campbell i in 2015; Lin i in. 2016).

Częstość występowania przypadkowego raka tarczycy w wolu wieloguzkowym szacowano do niedawna na poziomie 5–13% (Kelly i in. 2017; Yong i in. 2017). Jednak ostatnie badania kliniczne wykazały znacznie wyższe wskaźniki rozpowszechnienia przypadkowego raka tarczycy (Campbell i in. 2015; Karalus i in. 2018). Jak podaje piśmiennictwo, z powodu możliwie wcześniejszego niedoszacowania poprzednich wyników badań klinicznych, odsetek ten stale rośnie i obecnie plasuje się na poziomie między 17% a 35% (Lin i in. 2016).

3. Czynniki ryzyka wpływające na rozwój złośliwości w obrębie guzków tarczycy.

Przyczyny mające wpływ na rozwój zezłośliwienia w obrębie guzków tarczycy nie są jednoznacznie sprecyzowane.

Istnieje kilka intrygujących powiązań między etiologią wola wieloguzkowego a rakiem tarczycy, co może to z kolei zwrótnie wpływać na częstość występowania raka tarczycy w wolu wieloguzkowym. W literaturze wielokrotnie podnoszony jest temat trudności, jakie powoduje wole

wieloguzkowe w zdiagnozowaniu zróżnicowanego raka tarczycy. Te same trudności mają także swój udział w problematyce leczenia raka tarczycy u pacjentów z wolem wieloguzkowym (Verburg i Reiners 2010).

Jak podaje Botrugno i in. (2011) możliwymi czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu tarczycy na podłożu guzków w obrębie wola wieloguzkowego mogą być m. in. płeć, wiek, czas rozwoju wola, obecność guzka dominującego w wolu wieloguzkowym, nadczynność tarczycy, zamieszkiwanie w obszarze wola endemicznego, przebyte napromieniowanie szyi w wywiadzie, wcześniejsze operacje tarczycy, zwapnienia w obrębie wola wykryte w badaniu ultrasonograficznym szyi lub prześwietleniu klatki piersiowej oraz dodatni wywiad rodzinny dotyczący chorób tarczycy. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zmienne kliniczne związane z rakiem utajonym stanowiły m.in. przebyta w przeszłości radioterapia szyi, obecność zwapnień wykrytych za pomocą USG lub zdjęć rentgenowskich szyi oraz dodatni wywiad rodzinny dotyczący chorób tarczycy. Natomiast pobyt na obszarze endemicznego wola był czynnikiem protekcyjnym (Botrugno i in. 2011).

3.1 Nowotwór tarczycy a płeć i wiek

Campbell i in. (2014) w pracy badawczej ukazali, iż u pacjentów z obojętnym wolem wieloguzkowym zlokalizowanym jedynie w zakresie szyi, płeć męska wykazywała korelację z niemikrobrodawkowatym rakiem tarczycy. Ostatecznie jednak powyższa cecha nie uzyskała pożądanej wartości statystycznej.

Podobne wyniki podczas analizy danych uzyskał inny zespół badaczy, gdzie ani wiek, ani płeć, nie miały bezpośredniego wpływu na prawdopodobieństwo nieprawidłowej cytologii, chociaż pod względem liczb bezwzględnych, nowotwory złośliwe były proporcjonalnie częstsze u mężczyzn (Kelly i in. 2017).

Z kolei Lin i in. wykazali, iż częstość epizodów nowotworzenia w zależności od wieku istotnie wzrastała u pacjentów z wolem wieloguzkowym, którzy ukończyli 40 lat i więcej.

Ciekawym wydaje się fakt, iż większość pacjentów w grupach badanych podejrzewanych o wystąpienie zmian złośliwych, jaki i o przypuszczalnie łagodnym charakterze jest zazwyczaj płci żeńskiej, jednak odsetek mężczyzn obecnych wśród uczestników grupy obarczonej ryzykiem rozwoju nowotworu jest w niektórych analizach znacząco wyższy (28% w porównaniu z 17%) (Luo i in. 2012).

3.2 Nowotwór złośliwy a charakterystyka guzków tarczycy

W jednej z prac stwierdzono, iż w przypadku występowania jednego lub większej liczby guzków tarczycy, o średnicy większej niż 10 mm, prawdopodobieństwo wystąpienia raka tarczycy u pacjenta jest niezależne od liczby guzków. Natomiast prawdopodobieństwo powstania nowotworu gruczołu endokrynnego w pojedynczym guzku tarczycy zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby guzków (Frates i in. 2006).

Paksoy, Yazal i Çoark (2011) w badaniu na reprezentatywnej grupie 1606 osób poddanych biopsji cienkoigłowej wykazali, iż procent wyników o charakterze złośliwym, bądź podejrzanym o złośliwy, w guzkach dominujących oszacowano na poziomie 5,7%, natomiast w guzkach niedominujących stanowił jedynie 2,3%. Badacze oszacowali ponadto, iż w zakresie wola wieloguzkowego odsetek wyników potwierdzających złośliwość zmiany w przypadku dominującego guzka jest w rzeczywistości około 2,5 razy wyższy niż w guzku niedominującym (odpowiednio 64,2% oraz 35,7%) (Paksoy i in. 2011).

W eksperymencie klinicznym przeprowadzonym na grupie 1598 pacjentów z wolem tarczycy, u 803 zdiagnozowano pojedynczy guzek (SNG – *solitary nodular goiter*), natomiast pozostałe 795 włączono do grupy z wieloma guzkami (MNG – *multinodular goiter*). Z uzyskanych, końcowych wyników histopatologicznych stwierdzono, iż wskaźnik złośliwości był znacząco wyższy u pacjentów z wolem wieloguzkowym w stosunku do pacjentów z pojedynczą zmianą w zakresie wola, tj. odpowiednio 15,6% w MNG oraz 10,1% w SNG (Lin i in. 2016).

Z kolei Yong i in. (2017) w zrealizowanej pracy badawczej z udziałem 223 pacjentów stwierdzili, iż izolowany rak tarczycy w 44% przypadkach pojawił się w guzkach dominujących, natomiast 50 % stanowiły guzki niedominujące. W pozostałych zaś 5,6% przypadkach nie udało się jednoznacznie określić pochodzenia guza nowotworowego. Jak podają autorzy ogólny odsetek

rozpoznanych nowotworów w grupie badanej plasował się na poziomie 4% (w guzkach niedominujących) i 3,6% (w zmianach izolowanych, dominujących) (Yong i in. 2017).

3.3 Nowotwór tarczycy a charakter wola wieloguzkowego

Ryzyko rozwoju raka w toksycznym wole wieloguzkowym tarczycy było często uważane za niższe niż w przypadku wola nietoksycznego.

Karalus i in. (2018) opublikowali badanie, w którym 602 pacjentów poddano tyroidektomii z powodu wola wieloguzkowego. Spośród nich, po wykluczeniu pacjentów operowanych z powodu podejrzenia przedoperacyjnego na raka, uzyskano ostatecznie wyniki, gdzie u 8% pacjentów z nietoksycznym i 10% z toksycznym wolem wieloguzkowym rozpoznano nieoczekiwanego lub utajonego raka tarczycy. 2/3 incydentalnych nowotworów tarczycy stanowiły przypadkowe raki mikropęcherzykowe (Karalus i in. 2018).

3.4 Nowotwór tarczycy a technika operacyjna

Głównym celem każdego chirurga podczas zabiegu operacyjnego jest z jednej strony usunięcie choroby podstawowej, a z drugiej zminimalizowanie ryzyka powikłań oraz obniżenie lub całkowite wyeliminowanie konieczności ponownej operacji.

Częstym schematem klinicznym po wykonanym zabiegu tyroidektomii z powodu łagodnego wola wieloguzkowego jest przypadkowe wykrycie raka tarczycy podczas rutynowego badania histopatologicznego. W związku z tym, od dłuższego czasu, pojawia się wśród rozważań klinicystów żywo dyskutowany problem terapeutyczny, dotyczący decyzji o rozległości zabiegu operacyjnego, który należy wykonać z uwzględnieniem możliwości wystąpienia przypadkowego nowotworu tarczycy. Ponieważ do tej pory nie uzyskano ostatecznego konsensusu, powyższe zagadnienie wymaga w dalszym ciągu szczególnego i wielodyscyplinarnego rozważenia (Kaliszewski i in. 2016).

Niektórzy autorzy wskazują, iż w przypadku wola wieloguzkowego tarczycy preferowaną procedurą jest wykonanie całkowitej lub prawie całkowitej tyroidektomii, zwłaszcza w endemicznych regionach z niedoborem jodu. Argumentem przemawiającym za radykalnym zabiegiem endokrynologicznym, wobec rozpoznanego wola wieloguzkowego tarczycy, jest fakt uniknięcia ponownej operacji w przypadku stwierdzenia w otrzymanym materiale histopatologicznym ognisk nowotworowych (Kaliszewski i in. 2016).

Jakkolwiek w przypadku wola wieloguzkowego z dominującym guzkiem oraz podejrzanym o cechy nowotworzenia postępowanie to wydaje się być słuszne, o tyle w przypadku obecności rozsianych łagodnych guzków niedominujących nie do końca jest to zasadne. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, iż każda reoperacja w zakresie tarczycy niechybnie wiąże się nie tylko z większym ryzykiem powikłań w stosunku do pierwotnej procedury zabiegowej, ale również z pogorszeniem rokowania u pacjentów z przypadkowo stwierdzonym nowotworem (Kaliszewski i in. 2016). Warto w tym miejscu nadmienić, iż radykalna chirurgia chroni dodatkowo pacjentów przed nawrotem wola, które występuje najczęściej po zabiegach nieradykalnych (Lin i in. 2016). Dlatego też tak ważne jest oszacowanie właściwego i zoptymalizowanego zakresu zabiegu chirurgicznego dla jak najlepszych wyników terapeutycznych.

3.5 Pozostałe czynniki

Rak pęcherzykowy występujący u pacjentów z wolem wieloguzkowym, jak podaje literatura, wykazuje zależność występowania z terenami ubogimi w jod. Zwiększone występowanie tego typu nowotworu na terenach miejskich może być niechybnie związane z imigracją pacjentów z terenów o niskiej zawartości w jod do obszarów o prawidłowym jego stężeniu (Campbell i in. 2015).

4. Charakterystyka przypadkowych raków tarczycy u pacjentów z wolem wieloguzkowym

W jednej z prac badawczych 462 pacjentów poddano całkowitej tyroidektomii z powodu wola wieloguzkowego. Z uzyskanego materiału histopatologicznego u 41 (ok. 9%) badanych zdiagnozowano przypadkowego raka tarczycy. Najczęstszym typem histopatologicznym był rak brodawkowy (Botrugno i in. 2011).

Campbell i in. (2014) uzyskali odsetek wyników dodatnich w kierunku zmian nowotworowych w 23% przypadków, z czego 15,7% stanowił mikrorak tarczycy (czyli wariant raka brodawkowatego), a pozostałe 7,5% – inne postacie nowotworu tarczycy, w tym rak pęcherzykowy – 50% przypadków, rak brodawkowaty – 40% oraz współistniejące ognisko zarówno rak brodawkowatego jak i pęcherzykowego – 10% przypadków.

Lin i in. (2016) oszacowali z kolei, iż przypadkowo rozpoznany rak tarczycy częściej występuje na podłożu wola wieloguzkowego (10,9%) niż w wolu z dominującym pojedynczym guzkiem tarczycy (3,4%), a najczęstszym jego typem był mikrorak tarczycy, stanowiący 81,8% przypadków.

Natomiast Kaliszewski i in. (2016) wykazali, iż wśród 2306 pacjentów poddanych strumektomii z powodu łagodnego wola wieloguzkowego tarczycy, jedynie u 2,12% rozpoznano raka tarczycy, z czego 93,8% stanowił rak brodawkowaty (87,7% - wariant klasyczny, 6,1% - wariant pęcherzykowy), 4% - typ oksyfilny nowotworu pęcherzykowego oraz 2% - rak niezróżnicowany.

W jednej z najnowszych prac badawczych stwierdzono, że częstość występowania nowotworów złośliwych w wolach wieloguzkowych leczonych chirurgicznie wynosiła 14,3%, z czego 56,3% stanowiły zmiany izolowane, a pozostałe 43,8% wieloogniskowe. Rak brodawkowaty został potwierdzony w 94,4% przypadków, natomiast pozostałe 5,6 % stanowił rak pęcherzykowy (Yong i in. 2017).

5. Podsumowanie

Częstość występowania, a zarazem wykrywalność przypadkowego raka tarczycy stwierdzanego podczas rutynowego leczenia chirurgicznego wola wieloguzkowego tarczycy wzrasta. Zarówno guzki dominujące jak i niedominujące stanowią możliwy punkt wyjścia rozwoju procesu rozrostowego. Na uwagę zasługuje fakt, iż częstość wykrywanych nowotworów tarczycy pojawia się z coraz większym nasileniem wśród potencjalnie niepodejrzanych guzków niedominujących tarczycy.

Z tego też powodu częstość występowania w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym raka powinna bezpośrednio wpływać na zakres operacji u pacjentów z wolem wieloguzkowym. Wobec rosnącego odsetka rozpoznawalności raka tarczycy wśród niepodejrzanych guzków niedominujących w badaniach diagnostycznych rozważenie całkowitej lub prawie całkowitej strumektomii wydaje się być zasadne.

Obecnie najczęściej rozpoznawalny typ histopatologiczny incydentalnego nowotworu tarczycy stanowi rak brodawkowaty.

Wśród czynników ryzyka wpływających na rozwój raka tarczycy w wolu wieloguzkowym w przeanalizowanym materiale wyróżnia się obecność takich zmiennych, jak: płeć męska, stosunkowo młody wiek (40 lat i więcej), czy oszczędzające zabiegi operacyjne w zakresie wola tarczycy.

Wciąż żywym polem do dyskusji pozostają natomiast czynniki takie jak: charakter wola wieloguzkowego (obojętne/toksyczne), obecność występujących guzków tarczycy (dominujące /niedominujące), a także radykalność zabiegów resekcyjnych w obrębie wola wieloguzkowego.

6. Literatura :

- Bahn RS, Castro MR (2011) Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 96(5): 1202–1212.
- Botrugno I, Lovisetto F, Cobianchi L i in. (2011) Incidental carcinoma in multinodular goiter: risk factors. The American Surgeon 77(11): 1553–1558.
- Campbell MJ, Seib CD, Candell L i in. (2015) The Underestimated Risk of Cancer in Patients with Multinodular Goiters After a Benign Fine Needle Aspiration. World Journal of Surgery 39(3): 695–700.
- Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A i in. (2008) Effect of Thyroid Gland Volume in Preoperative Detection of Suspected Malignant Thyroid Nodules in a Multinodular Goiter. Archives of Surgery 143(6): 558.

- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM i. in. (2006) Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(9): 3411–3417.
- Kaliszewski K, Strutyńska-Karpińska M, Zubkiewicz-Kucharska A i in. (2016) Should the Prevalence of Incidental Thyroid Cancer Determine the Extent of Surgery in Multinodular Goiter? *PLOS ONE* 11(12): e0168654.
- Karalus M, Tamatea JA, Conaglen HM i in. (2018) Rates of unsuspected thyroid cancer in multinodular thyroid disease. *The New Zealand Medical Journal* 131(1468): 69–74.
- Kelly BS, Govender P, Jeffers M i in. (2017) Risk Stratification in Multinodular Goiter: A Retrospective Review of Sonographic Features, Histopathological Results, and Cancer Risk. *Canadian Association of Radiologists Journal* 68(4): 425–430.
- Lin Y-S, Wu H-Y, Yu M-C i in. (2016) Patient outcomes following surgical management of multinodular goiter. *Medicine* 95(28) :4194.
- Luo J, McManus C, Chen H i in. (2012) Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *The Journal of Surgical Research* 174(2): 207–210.
- Paksoy N, Yazal K, Çorak S (2011) Malignancy rate in nondominant nodules in patients with multinodular goiter: Experience with 1,606 cases evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *CytoJournal* 8(1): 19.
- Senchenkov A, Staren ED (2004) Ultrasound in head and neck surgery: thyroid, parathyroid, and cervical lymph nodes. *Surgical Clinics of North America* 84(4): 973–1000.
- Verburg FA, Reiners C (2010) The association between multinodular goiter and thyroid cancer. *Minerva Endocrinologica* 35(3): 187–192.
- Yong JS, Loh KS, Petersson BF i in. (2017) Multinodular Goiter: A Study of Malignancy Risk in Nondominant Nodules. *Ear, Nose and Throat Journal* 96(8): 336–340.

20. Wybrane aspekty kliniczne w stwardnieniu rozsianym

Selected clinical aspects in multiple sclerosis

Joanna Siminska⁽¹⁾, Mateusz Szostak⁽²⁾, Sebastian Grzyb⁽²⁾, Krystyna Nowacka⁽¹⁾,
Wojciech Hagner⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji, Collegium Medicum UMK w Toruniu

⁽²⁾Katedra Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej Collegium Medicum
w Bydgoszczy UMK Toruń

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Wojciech Hagner

Joanna Siminska: asia_siminska@interia.pl

Słowa kluczowe: Sclerosis Multiplex, rehabilitacja, objawy SM

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (Sclerosis Multiplex – SM) jest chorobą, która została opisana około połowy XVI wieku. Francuski neurolog Jean-Martin Charcot był pierwszą osobą, która określiła stwardnienie rozsiane (SM) jako odrębną jednostkę chorobową. Stwardnienie rozsiane swoją nazwę zawdzięcza liczным stwardniałym bliznom, które występują w centralnym układzie nerwowym. Dane statystyczne wskazują jednoznacznie, że około 60 000 tysięcy Polaków między 20 a 40 rokiem życia cierpi z powodu problemów nieuleczalnej choroby określanej jako schorzenie „z tysiącem twarzy”.

1. Wstęp

Analiza wielośrodkowych publikacji na temat stwardnienia rozsianego wskazuje na ogromne zainteresowanie destrukcyjnym procesem demielinizacyjnym. Stwardnienie rozsiane nie dotyczy tylko samego pacjenta, ale również wpływa na życie wszystkich członków rodziny. (Jaracz 20008; Losy J.2009) Osoby, które są nieprzygotowane do roli opiekuna, nagle zostają sprowadzone do roli opiekuna. Współmałżonek / członek rodziny, będąc w tej sytuacji, niekiedy przedstawia swoją rolę jako wrażenie, że spełnia bardziej funkcję rodzica niż partnera. (Jaracz 2008; Zawada 2012) Czas adaptacji pacjenta jak i rodziny do życia z jednostką chorobową jaką jest SM jest sprawą indywidualną, odrębną dla każdej osoby. Analiza danych publikacji wielośrodkowych, wskazuje jednoznacznie, że nie każdy chory, pomimo dostarczonego profesjonalnego wsparcia ze strony otoczenia, jest w stanie zaakceptować swoją niepełnosprawność w różnym stopniu zaawansowania. Choroba jaką jest SM niekiedy odbierana jest przez pacjentów jako utrata zdrowia i, co za tym idzie, dotychczasowego wizerunku czy też dotychczasowego trybu życia. Jak najlepsze poznanie przebiegu choroby od zaprzeczenia do akceptacji przyczynia się do ułatwienia rozpoczęcia kolejnego etapu życia, pomaga również na nowo ustalić życiowe cele. Niestety nieprzewidywalność występowania większości objawów klinicznych w przebiegu SM, wiąże się z niemożliwością planowania czy to w sprawach błahych czy też istotnych, przyczynia się do poważnego utrudnienia życia.

2. Sclerosis Multiplex – epidemiologia

Analiza badań prowadzonych na temat występowania stwardnienia pomagają określić rozmiary, częstość występowania jak również ryzyko zachorowania na SM. Dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że choroba ta dotyka najczęściej ludzi młodych między 20 a 40 rokiem życia. Istnieją również opisy przypadków, które wskazują na możliwość występowania w wieku dziecięcym oraz w późniejszym okresie życia (Jaracz 2008) Częstość występowania SM u kobiet jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Natomiast w późniejszym początku choroby obserwuje się jednakowe występowanie SM u mężczyzn i u kobiet.

Dane epidemiologiczne wskazują, że możemy rejony świata podzielić na rozprzestrzenianie choroby i zobrazować na podstawie trzech stref:

- strefa wysokiej chorobowości (>30/100000 mieszkańców), do której należą: Nowa Zelandia, większa część Europy Północnej, północna część Stanów Zjednoczonych Ameryki, południowa Kanada, a także południowa Australia;
- strefa o średnim ryzyku występowania (5-30 na 100000 mieszkańców) zajmuje południową Europę, środkowy wschód oraz część północnej Afryki i południe Stanów Zjednoczonych Ameryki, Indie, Azję Mniejszą;
- strefa o niskim ryzyku zachorowalności (<5/100000 mieszkańców); zaliczamy tutaj Chiny, Japonię oraz Amerykę Południową i Łacińską.

Analizowane dane epidemiologiczne wskazują, że na SM najczęściej zapada ludność rasy białej. Możliwość zachorowania wśród rasy czarnej oraz Azjatów jest znacznie mniejsza. (Rowland 2008)

Aktualne dane przedstawione w raporcie Głównego Urzędu Statystycznego i Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że na świecie liczba chorych na SM przekracza 2,5 mln z czego 630 000 zachorowań zanotowano w Europie, w Polsce wg raportu GUS z powodu SM cierpi od 40 000 do 60 000 osób. Istotnym aspektem jest podkreślenie roli czynników środowiskowych, które wpływając na przewagę liczby zachorowań uwarunkowywanych szerokością geograficzną o klimacie umiarkowanym. (Guzik 2015)

Większość publikacji wskazuje na występującą zależność zachorowalności SM w poszczególnych szerokościach geograficznych, która dotyczy pierwszych 15 lat życia, natomiast zmiana strefy klimatycznej w późniejszym okresie nie ma wpływu na ryzyko rozwoju SM. (Rosiak 2012)

3. Etiologia

Przyczyna powstania stwardnienia rozsianego w dalszym ciągu nie do końca została poznana. Aktualnie prowadzone badania i wnikliwie prowadzone obserwacje kliniczne umożliwiają sformułowanie hipotezy, że jest to proces chorobowy o podłożu autoimmunologicznym. Proces chorobowy będzie się rozwijał u osoby, która jest genetycznie predysponowana oraz narażona na wpływ niekorzystnych czynników środowiskowych. Wskazuje się na możliwości istnienia swoistego układu genetycznego, który odpowiada za wystąpienie podatności na SM. Przyjmuje się, że 10-15% przypadków SM występuje rodzinnie, u bliźniąt jednojajowych współczynnik zgodności wynosi 35%, natomiast u bliźniąt dwujajowych tej samej płci zaledwie 2-5%. W badaniach genetycznych ustalono jeden locus genowy, który to w sposób rzeczywisty związany jest z SM. Jest to układ zgodności tkankowej (HLA) klasy II. Wpływ tego układu zależy również od wielu innych czynników genetycznych. (Zawada 2012) Kolejnym czynnikiem, mogącym przyczynić się do wystąpienia demielinizacji to zakażenia wirusowe. U chorych na SM stwierdzono występowanie m.in. wirusa odry, świnki, różyczki. Opublikowane badania opisów przypadków przedstawiają, że nie stwierdzono namnażania wirusa. Najprawdopodobniej po zakażeniu się w młodzięcym wieku wirusy pozostają w utajonej formie. Okresowe uaktywnienie wirusa może przyczynić się do powstania kolejnego rzutu choroby. (Rowland 2008)

Prawdopodobieństwo wystąpienia zachorowania na SM zwiększa się w przypadku zmniejszonej podaży i stężenia witaminy D w surowicy krwi. Witamina D wykazuje korzystne właściwości przeciwzapalne, w konsekwencji przez co zmniejsza nasilenie aktywności i proliferacji limfocytów T. Zachorowanie na SM zwiększają mechanizmy immunologiczne poprzez występowanie immunoregulacyjnego uszkodzenia; dotyczy to w szczególności roli cytokin, które regulują odpowiedź immunologiczną oraz biorą udział w procesie niszczenia mieliny. (Sokołowski 2010)

4. Patogeneza i patologia

Mechanizm powstania stwardnienia rozsianego uważa się, że jest on skomplikowanym procesem, który nie jest do końca poznany. W przeglądzie literatury wiele badań wskazuje na czynniki takie jak:

- podłoże genetyczne,
- czynniki środowiskowe
- infekcje
- patologiczne procesy układu immunologicznego, które przybierają charakter autoagresji (Losy 2016)

Patofizjologia stwardnienia rozsianego obejmuje kilka elementów, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg; toczący się wieloogniskowy proces zapalny w obrębie OUN prowadzi do demielinizacji, a następnie do wtórnego przerostu astrogleju jak również uszkodzeń aksonalnych, które zlokalizowane są w obrębie zmielinizowanych szlaków neuronalnych. W wyniku postępu choroby obszary uszkodzenia ulegają powiększeniu prowadząc do postępującego zaniku OUN, skutkując powstaniem nieodwracalnego deficytu neurologicznego. (Losy 2009, Losy 2016)

Mechanizm patofizjologii rozpoczyna się aktywacją poprzez antygen autoreaktywnych limfocytów T podstawowego białka mieliny, które to po przekroczeniu bariery krew-mózg przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego. Łącznikiem w całym procesie migracji są cząsteczki adhezyjne, chemokiny oraz metyloproteazy. Komórki T znajdujące się w OUN aktywują komórki makrofagi do fagocytozy oraz produkcji cytokin prozapalnych. Uwalniają również toksyczne mediatory przyczyniające się do demielinizacji oligodendrocytów, które to budują mielinę osłaniającą włókna nerwowe. (Widomska – Czekajska 2010).

Patologia stwardnienia rozsianego dotyczy przede wszystkim zmian demielinizacyjnych mózgu i rdzenia kręgowego, a szczególnie istoty białej. Zmiany demielinizacyjne, które toczą się w mózgu doprowadzają do jego zaniku, poszerzania bruzd oraz komory trzeciej i bocznych wokół których występują ogniska chorobowe. Patologiczne zmiany, które rozmieszczone w istocie białej noszą nazwę blaszek demielinizacyjnych. W starych zmianach blaszki są liczne, małe, nieregularne, szarawe. Aktywne blaszki demielinizacyjne są różowe. Blaszkę mogą przybierać różne rozmiary – mogą być wielkości główki szpilki, jak również zajmować większą część płata. Małe ogniska znajdują się w istocie szarej. Mogą znajdować się również na pograniczu istoty szarej i białej oraz w nerwach wzrokowych. Obserwuje się też blaszki w ciele modzelowatym oraz występujące w pniu mózgu. Wygląd zewnętrzny powierzchni mózgu oraz rdzenia kręgowego jest zwykle prawidłowy. (Rowland 2008)

5. Obraz kliniczny

Stwardnienie rozsiane to przewlekła, nieuleczalna, narządowo-swoista choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Rozwija się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym, z czasem prowadząc do pogorszenia się stanu neurologicznego i jest tym samym najczęstszą, nieurazową przyczyną, która nieodwracalnie prowadzi do trwałego inwalidztwa u ludzi młodych. (Widomska – Czekajska 2010)

Zmiany patologiczne, które występują w okolicach mózgu i rdzenia kręgowego, wpływają na zróżnicowanie występujących objawów neurologicznych. Jednym z najczęściej występujących objawów neurologicznych spotykanych w SM są niedowłady piramidowe, które dotyczą kończyn górnych, jak i dolnych, zazwyczaj częściej występują i są bardziej nasilone są one w kończynach dolnych. Podczas badania neurologicznego zauważa się wygórowane odruchy głębokie oraz obecne objawy patologiczne, które to mogą występować niezależnie od wystąpienia niedowładów i świadczą o uszkodzeniu dróg piramidowych. Kolejne objawy ruchowe to zaliczane do nich zaburzenia koordynacji, które są wynikiem uszkodzenia mózdzku lub też połączeń mózdzku w rdzeniu przedłużonym. Bardzo często zaburzenia koordynacji przybierają postać ataksji mózdzkowej co objawia się dysmetrią, problemami w wykonywaniu ruchów naprzemiennych oraz charakterystyczne są drżenia zamiarowe. (Kazibutowska 2008)

Rzut choroby oznacza wyraźne pogłębienie dotychczasowych objawów neurologicznych lub pojawienie się nowych, które to utrzymują się co najmniej 24 godziny bez towarzyszącej gorączki

czy infekcji. Objawy trwające kilka sekund lub minut, które nawracają się w okresie 24 godzin, mogą być uważane za rzut. Aby rozpoznać rzut należy dokonać oceny klinicznej. Klinicznie izolowany zespół CIS wskazujący na SM, jest terminem służącym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się przez ponad 24h, bez toczącej się infekcji czy gorączki. Typowy klinicznie CIS charakteryzuje się jednostronnym, pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego, zespołem pniowo-mózdkowym oraz niepełnym poprzecznie zapaleniem rdzenia kręgowego i zespołem półkulowym.

Wyróżnia się CIS:

- Jednoogniskowy
- wieloogniskowy - Kryteria MRI dla wieloogniskowości – według McDonalda stanowią wskazania obecności co najmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2, które znajdują się w co najmniej w dwóch z czterech lokalizacji jak również należy wykluczyć inne zmiany o innym charakterze w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym.

Kryteria MRI dla wieloczasowości (DIT) według McDonalda:

- pierwsze kryterium – obecna nowa zmiana w sekwencji T2 w badaniu kontrolnym MRI wykonanym w dowolnym czasie
- drugie kryterium – wystąpienie jednoczasowych bezobjawowych zmian wzmacniających oraz niewzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego.
- aktywny - w badaniu klinicznym w obrazie MRI są obecne zmiany demielinizacyjne, które ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego
- Nieaktywny - w którym, oprócz typowego zespołu neurologicznego, nie stwierdza się zmian w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI).

Z uwagi na przebieg kliniczny i postępujące objawy chorobowe wyróżnia się cztery postacie choroby:

- rzutowo-remisyjna SM (RRMS), gdzie występuje pogorszenie i poprawa, utrzymuje się stabilny stan neurologiczny w okresie remisji. W tej postaci SM występują okresy z różną aktywnością choroby;
- wtórnie postępująca SM (SPMS) jest następstwem postaci z rzutami i remisjami. Charakteryzuje się stałym narastaniem niesprawności;
- pierwotnie postępująca SM (MS), gdzie od początku choroby następuje systematyczna progresja choroby;
- agresywna SM (RES) jest stwierdzana u nieuleczalnie chorych, gdzie w ciągu 12 miesięcy wystąpiły 2 albo większa ilość rzutów, które spowodowały niesprawność oraz jedna lub więcej zmian. (Losy 2016)

Typowym objawem SM jest jednostronne lub asymetryczne przebiegające zapalenie nerwów wzrokowych oraz obustronne porażenie międzyjądrowe. Wskutek zapalenia dochodzi do utraty wzroku, która sięga od mroczków aż do ślepoty, nieprawidłowości pól widzenia, bólu oka oraz obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Często wstępują także układowe zawroty głowy, drętwienie lub ból twarzy oraz w czasie ruchów gałek ocznych w poziomie obserwuje się zmniejszone przywiedzenie jednego oka natomiast w drugim występuje oczopląs. (Beers 2008)

Objawy czuciowe to drętwienia, parastezje, pieczenie i przeczulica, które są objawami początkowymi i powszechnymi w SM. Objawy towarzyszące to zaburzenia równowagi, chory odczuwa ogólne osłabienie, nagłą potrzebę oddawania moczu oraz objaw Lhermitte'a, który charakteryzuje uczucie przepływu prądu przez tułów do kończyn po pochyleniu się do przodu. Zespół czuciowo-rdzeniowy jest skutkiem powstania ogniska demielinizacji w drodze czuciowej rdzenia kręgowego. Zespół niesprawnej ręki cechuje się występowaniem subiektywnych drętwień a także wraz z zaburzeniami czucia głębokiego, powodując tym samym trudności w pisaniu na klawiaturze, zapinaniu guzików oraz chwytaniu przedmiotów bez kontroli wzroku. Objaw ten może dotyczyć obu

rań (ognisko w rdzeniu szyjnym albo w pniu mózgu) i utrzymywać się do kilku miesięcy. Powyższy zespół objawów rzadko występuje w innych chorobach. (Losy 2013)

Zaburzenia funkcji poznawczych objawiają się zaburzeniami pojedynczych funkcji takich jak pamięć, mowa, uwaga, płynność słowna, funkcje wzrokowo-przestrzenne, myślenie abstrakcyjne. Wraz z postępem choroby zaburzenia mogą się pogłębiać aż do pełnego obrazu otępienia. Występujące te zaburzenia prowadzą do pogorszenia jakości życia. Zaburzenia poznawcze występują na początku choroby albo w trakcie jej trwania i ulegają zaostrzeniu w trakcie występowania rzutu choroby. Mają charakter podkorowy z dominacją zaburzeń pamięci świeżej, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych, zwykle bez zaburzeń językowych. (Kurkowska – Jastrzębska 2008) Zaburzenia czynności zwieraczy to jeden z najczęstszych problemów chorych na SM. Pacjenci najczęściej zgłaszają naglące parcie na mocz. Częstsze oddawanie moczu z niedotrzymywaniem występuje rzadziej. Trzy główne mechanizmy powodują zaburzenia czynności pęcherza. (Bartosik – Psujek 2013)

Występujące u pacjentów z SM częste zmęczenie znacznie obniża jakość życia chorych. Zespół zmęczenia pacjenci opisują za najbardziej dokuczliwy i dotkliwy. Objawy te powodują niezdolność do pracy, prowadząc tym samym do społecznej izolacji chorego. Występujący zespół zmęczenia doprowadza do występowania apatii, braku energii, obojętności, wyczerpania i zniechęcenia. Pacjenci często skarżą się na zmęczenie psychiczne, fizyczne i ogólne. Zespół zmęczenia utrudnia wykonywanie obowiązków rodzinnych, zawodowych jak również niekiedy uniemożliwia udział w życiu społecznym. (Dworzańska 2009)

Rozpoznanie SM ze względu na brak określonych testów opiera się na potwierdzeniu rozszianych objawów oraz charakterystycznym przebiegu z rzutami i remisjami. Sporadycznie może zostać rozpoznane podczas pierwszego rzutu choroby. Na podstawie badania neurologicznego, wywiadów, testów, testów laboratoryjnych opieramy diagnozę SM. W wywiadzie należy uwzględnić łagodne oraz przemijające epizody, a przeprowadzone badania neurologiczne powinno być wykonane dokładne. Niezbędne jest do potwierdzenia, że istnieją ogniska rozsiane w czasie oraz przestrzeni jest to pewny warunek potwierdzenia SM. (Rowland 2008)

6. Ocena stanu pacjenta

Ważne w postępowaniu fizjoterapeutycznym i leczeniu osób z stwardnieniem rozsianym jest prowadzenie dokładnej dokumentacji zarówno oceny postępu choroby, pielęgnacji jak i rehabilitacji. Do oceny stanu klinicznego pacjenta przydatną skalą jest skala EDSS, która określa stopień niesprawności w SM. Zakres skali obejmuje 10 punktów, które określają sprawność chorego (0 – brak niesprawności, 10 – zgon). Podczas oceny wg skali EDSS dokonuje się oceny narządu wzroku, układu piramidowego, pnia mózgu, układu czucia mózdkowego, funkcji zwieraczy jak również wyższych czynności mózgowych. Drugą w użyteczności stosowaną skalą jest Skala Scripps, obejmuje ona 4 stopnie: od funkcjonowania normalnego po znaczną niesprawność. Ocenia się w niej 22 elementy badania neurologicznego. Wynik niesprawności jest w tej skali odwrotnie proporcjonalny do wyniku w EDSS. (Losy 2016)

7. Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane to choroba przewlekła, nieuchronnie prowadząca do niepełnosprawności. Pojęcie choroby przewlekłej nie zostało dotychczas jednoznacznie zdefiniowane. Komisja Chorób Przewlekłych przy Światowej Organizacji Zdrowia definicję choroby przewlekłej określa jako „wszelkie zaburzenia lub odchylenia od normy, które mają jedno- lub więcej z następujących cech: są trwałe, pozostawiają po sobie inwalidztwo, spowodowane są nieodwracalnymi zmianami patologicznymi i wymagają specjalnego postępowania rehabilitacyjnego” (Michalak 2009) Stwardnienie rozsiane (SM) jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności ludzi młodych, jednoznacznie wpływając nie tylko na ograniczone umiejętności ruchowe, ale także na stan emocjonalny i intelektualny. Problem osamotnienia powinien być dostrzeżony w opiece nad pacjentem z SM, gdyż wówczas jesteśmy w stanie zaplanować dla niego długoterminową strategię wsparcia.

8. Literatura

- Bartosik-Psujek H, Malec-Milewska M, Berkowicz T (2013) Nowoczesne leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Medyczny. Via Medica* 9 (4) 163, 164.
- Beers M.H, Porter R S, Jones T V, Kaplan J L, Berkwits M (2008) *THE MERCK MANUAL; Podręcznik diagnostyki i terapii*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2008 wyd. trzecie Polski, 2430-2431.
- Dworzańska E, Mitosek-Szewczyk K., Stelmasiak Z (2009) Zespół zmęczenia w stwardnieniu rozsianym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 43,(1);71-75
- Guzik A., Kwolek A (2015) Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. *Wydawnictwo VR. Rzeszów*; 56-59.
- Jaracz K., Kozubski W (2008) *Pielęgniarstwo neurologiczne. Podręcznik dla studiów medycznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 250, 139-140.
- Kazibutowska Z(2008) Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* (4);46.
- Kurkowska-Jastrzębska J, Mirowska-Guzel D (2008) Zaburzenia poznawcze w stwardnieniu rozsianym i możliwości. *Polski Przegląd Neurologiczny, Via Medica* 4, (A) 52-53.
- Losy J (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny. Via Medica*. 5 (4), 159.
- Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A., Kurowska K i. in.(2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny, Via Medica*, 12; 2), 80- 89.
- Losy J, Wawrzyniak S (2013) *Objawy kliniczne i przebieg choroby. Stwardnienie rozsiane*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 59-65.
- Mazur R (2007) *Neurologia kliniczna dla lekarzy i studentów medycyny. Via Medica. Gdańsk*, wydanie III rozszerzone. 271-272.
- Michalak M (2009) Akceptacja osób przewlekle chorych w społeczeństwie. *Student Niepełnosprawni Szkice i Rozprawy*, 99.
- Rosiak K. Zagożdżon P.(2012) Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny Epidemiologicznej*. 93(4), 629.
- Rowland L P (2008) *Neurologia Merritta*. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław, 963 - 976.
- Sokołowski P (2010) Witamina D w profilaktyce i terapii stwardnienia rozsianego. *Neurologia praktyczna*. (5) 64-66.
- Widomska-Czekajska T, Górąjek-Jóźwik J (2010) *Encyklopedia dla pielęgniarek i położnych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa (3) 892.
- Zawada M (2012) Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozsianym (SM). *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (66); 766.

21. Znaczenie pielęgnacji u chorych poddanych leczeniu radioterapeutycznemu

The importance of care in patients undergoing radiotherapeutic treatment

Joanna Siminska⁽¹⁾, Mateusz Szostak⁽²⁾, Sebastian Grzyb⁽²⁾, Krystyna Nowacka⁽¹⁾,
Wojciech Hagner⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji, Collegium Medicum UMK w Toruniu

⁽²⁾Katedra Neurochirurgii, Neurotraumatologii i Neurochirurgii Dziecięcej Collegium Medicum
w Bydgoszczy UMK Toruń

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Wojciech Hagner

Joanna Siminska: asia_siminska@interia.pl

Słowa Kluczowe: choroba nowotworowa, radioterapia, pielęgnacja

Streszczenie

Choroby nowotworowe wg danych opublikowanych przez GUS stanowią obecnie drugi co do częstości występowania odsetek śmiertelności w Polsce. Pozycje wyżej zajmują choroby układu sercowo-naczyniowego. Należy mieć na uwadze, że wykrycie choroby nowotworowej we wczesnym jej stadium oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia pozwala czasami na całkowitą remisję. Radioterapia, chirurgia i chemioterapia są to metody leczenia nowotworów złośliwych. Radioterapia jest metodą, która w ostatnich latach uległa bardzo szybkiemu postępowi technologicznemu. Z uwagi na swój szeroki zasięg nowotwory zaliczane są do grona chorób cywilizacyjnych XXI wieku.

1. Wstęp

Statystyki jednoznacznie przedstawiają, w Polsce rośnie liczba zachorowań na nowotwory złośliwe. Obecnie prognozuje się, że w ciągu najbliższych 15 lat, aż o 40 procent wzrośnie liczba wykrywanych w ciągu roku nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe. Należy także zaznaczyć, że pomimo ogromnego rozwoju medycyny jaki dokonał się w ostatnich latach, w dalszym ciągu choroby nowotworowe są rzadko rozpoznawane.

Wynika to z faktu, iż przez długi czas mogą one rozwijać się bez objawowo. W związku z tym leczenie chorób nowotworowych jest obecnie nadrzędnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny.

2. Epidemiologia

Choroby nowotworowe od wielu lat stanowią w Polsce drugą przyczynę zgonów, w wyniku której umiera rocznie około 100 tysięcy osób.

Według prognoz liczba ta będzie systematycznie wzrastać stając się pierwszą przyczyną zgonów zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn.

Według danych wielośrodkowych średnio około 50% pacjentów na chorobę nowotworową poddaje się leczeniu radioterapeutycznemu. W związku z tym szansa na wyleczenie z choroby wynosi ok. 40% chorych w porównaniu z ok.47% po leczeniu chirurgicznym i ok. 12% po leczeniu chemioterapeutycznym. (Dudkiewicz 2015)

Przyrost liczby zachorowalności i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce wynika ze starzenia się populacji, jak i z częstego narażania na czynniki rakotwórcze, spowodowane głównie stylem życia.

3. Radioterapia- definicja

Leczenie chorób nowotworowych zostało zapoczątkowane w 1895 roku przez Wilhelma Conrada Röntgen, który odkrył promieniowanie, które zostało nazwane promieniami X.

Röntgen wykazał, że promienie X przenikają z łatwością przez tkanki miękkie ciała ludzkiego, natomiast są pochłaniane przez kości.

W 1988 roku polskie małżeństwo Piotr i Maria Curie- Skłodowsky odkryli dwa pierwiastki promieniotwórcze rad i polon, które dały możliwości do rozwoju radiochemii, radiologii i radioterapii. (Maciejewski 2015)

Kolejnym przełomem okazało się zastosowanie komputerowych technik obliczeniowych oraz wprowadzenie radioterapii 3D.

Radioterapia jest jedną z metod leczenia onkologicznego za pomocą promieniowania jonizującego wykorzystywanego do niszczenia komórek rakowych.

4. Podział ze względu na sposób napromieniania

Radioterapia jako jedna z metod leczenia nowotworów, polega na leczniczym stosowaniu promieni jonizujących.

Ze względu na technikę napromieniania, dzieli się ona na dwie grupy, które różnią się rodzajem stosowanego źródła promieniowania:

- Teleradioterapia - technika napromieniania, w której źródło napromieniania jest w odległości 60 do 100 cm od bloku napromienianych tkanek. Teleradioterapia może być stosowana w połączeniu z leczeniem chirurgicznym przedoperacyjnym, jak i pooperacyjnym, może być stosowane również jako leczenie uzupełniające oraz w połączeniu z chemioterapią. (Łuczyk 2017)
- Brachyterapia- polega na bezpośrednim umieszczeniu źródła promieniotwórczego w tkance nowotworowej lub w jej najbliższych okolicach.

5. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia radioterapeutycznego

Radioterapia jest wykorzystywana w onkologii w przypadku nowotworów radiowrażliwych, ale również jako metoda łagodzenia bólu, mająca związek z rozsianym procesem nowotworowym. Leczenie radioterapią może być także leczeniem, które jest stosowane w przebiegu choroby lub w terapii skojarzonej, kiedy chory może być leczony kilkoma rodzajami terapii, np. po leczeniu operacyjnym radioterapii. Zdarza się także, że radioterapia stosowana jest jednocześnie z chemioterapią. (Pieńkowska 2014)

Najczęściej występującymi wskazaniami do leczenia radioterapią są między innymi:

- bolesne, zagrażające złamaniem przerzuty do kości,
- odbarczenie rdzenia kręgowego,
- przerzuty do OUN,
- nowotwory nieoperacyjne,
- działanie przeciwnowotworowe. (Koper 2010)
- Do bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania radioterapii należy niewątpliwie ciąża, jak również okres karmienia piersią.

Względny przeciwwskazaniem do wykonania zabiegu jest:

- niewydolność nerek,
- ucisk na rdzeń kręgowy,
- patologiczne złamanie (Koper 2010)

W przypadku wykonywania zabiegu radioterapii paliatywnej jak i radykalnej bezwzględnym przeciwwskazaniem jest:

- płyn w obrębie opłucnej,
- rozpad w obrębie guza,
- czynna gruźlica płuc,
- stany zapalne w niedodmowej części płuc,
- niewydolność oddechowa- krążeniowa, którą nie poddaje się leczeniu. (Bujko 2013)

6. Problemy pielęgnacyjne chorych poddanych radioterapii

W przebiegu leczenia onkologicznego każdy pacjent inaczej reaguje na radioterapię. Zabieg napromieniania jest bezbolesny, jednak w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu mogą występować różne powikłania.

Powikłania te najczęściej związane są z obszarem, który został poddany leczeniu i różnią się one w przypadku każdego chorego. Skutki uboczne radioterapii uzależnione są od leczonej części ciała, a także od zastosowanej dawki napromieniania. Są pacjenci, którzy nie zgłaszają powikłań lub informują o bardzo łagodnych dolegliwościach. U niektórych chorych poddanych radioterapii powikłania mogą być bardzo nasilone. Istnieje duża ilość czynników, które wpływają na to, jak organizm reaguje na radioterapię i czy wystąpią powikłania. (Wójcik 2013) Zadaniem pracy interdyscyplinarnej (lekarz, fizjoterapeuta, pielęgniarka) jest zawsze poinformowanie pacjenta o możliwych powikłaniach, których chory może się spodziewać. W momencie, kiedy pacjent zaobserwuje u siebie w trakcie naświetlań nietypowe symptomy powinien niezwłocznie zgłosić je lekarzowi. Należy w trakcie leczenia uświadomić pacjenta, że większość powikłań nie jest groźna i może być kontrolowana przy pomocy dobranych leków i diety. Pacjent powinien być poinformowany, że podczas całego cyklu radioterapii organizm zużywa bardzo dużo energii na powrót do zdrowia. Może występować uczucie zmęczenia i osłabienia, które zwykle mija po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni wiedzieć, że podczas radioterapii mogą prowadzić normalny tryb życia, tj. chodzić do pracy, aktywnie spędzać czas wolny. Jest jednak grupa chorych, która potrzebuje wypoczynku i nie może funkcjonować na wcześniejszym poziomie aktywności, co powinno być zaakceptowane przez samego pacjenta jak i przez jego najbliższych. Prawie wszyscy pacjenci leczeni na choroby nowotworowe odczuwają w jakiś sposób zaburzenia nastroju, uczucie lęku, przygnębienia, a także bardzo często bezradność. Radioterapia może znacząco wpływać na życie emocjonalne chorego poprzez odczuwanie zmęczenia, a także zmiany w równowadze hormonalnej. (Gasińska 2012)

7. Problemy pielęgnacyjne u chorych poddanych radioterapii w obrębie jamy brzusznej.

Możliwe jest występowanie powikłań, które mogą powodować problemy z jedzeniem jak trawieniem pokarmów. Bardzo ważne jest, aby pacjenci w trakcie radioterapii nie tracili na wadze. Zespół terapeutyczny powinien informować pacjenta czy jego rodzaj leczenia wymaga specjalnej diety. Należy również uświadomić pacjenta, że w trakcie radioterapii odczuwana jest zmiana smaku spożywanych pokarmów. Nawet jeśli chory nie jest głodny, ważne jest, aby starał się utrzymać dużą liczbę kalorii i protein w pokarmach. Radioterapia zastosowana w obrębie jamy brzusznej może spowodować zaburzenia pracy żołądka, występujące mdłości, wymioty lub biegunki. Najczęściej pacjenci odczuwają nudności przez kilka godzin po napromienianiu. Badania wielośrodkowe wskazują, że niektórzy pacjenci lepiej znoszą radioterapię na czczo. (Zauch 2012) Do jednych z głównych przyczyn powikłań należy występowanie biegunek oraz zaparć. W przypadku występowania problemów żołądkowo – jelitowych chory powinien przestrzegać zaleceń przez lekarza diety, jeść często w małych ilościach produkty zgodnie z zaleceniami dietetyka. (Nasiłkowska – Adamska 2011) W przypadku wystąpienia zaparć pacjenci powinni wypijać co najmniej 3 litry letnich płynów dziennie, spożywać mleczne produkty fermentowane, np. kefir, jogurt naturalny, jeść suszone owoce. Pacjent powinien być poinformowany o podejmowaniu systematycznej aktywności fizycznej, która pobudza perystaltykę jelit. (Bujko 2013)

8. Problemy pielęgnacyjne u chorych poddanych radioterapii w obrębie głowy i szyi

Nowotwory w obrębie głowy i szyi wykrywane są najczęściej w momencie dużego zaawansowania. Lokalizacja nowotworów w tym obrębie wymusza stosowanie intensywnej modulacji wiązki promieniowania w radioterapii. (Grochlewicz 2016) Radioterapia głowy i szyi jest stosowana u chorych ze zmianami nowotworowymi raka jamy ustnej, języka oraz krtani. Wśród powszechnych powikłań po stosowaniu radioterapii wyróżnia się: zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, suchość ust, próchnicę, martwicę popromienną kości, zaburzenia odczuwania smaku.

W pierwszej fazie pacjent może skarżyć się na nadmierną wrażliwość w obrębie jamy ustnej, która może łączyć się z łagodnym lub umiarkowanym rumieniem oraz występującym obrzękiem błony śluzowej. (Brzozek 2015; Bujko 2013) Na powierzchni błony śluzowej może wytwarzać się biaława błona rzekoma, która przyczynia się do powstania obolałego i kruchego owrzodzenia. Przy ostrym zapaleniu jamy ustnej pacjenci zgłaszają krwawienie, a także mogą występować infekcje bakteryjne, grzybicze lub wirusowe. W związku z występującymi objawami niepożądanymi istotna jest pielęgnacja, która obejmuje systematyczne usuwanie płytki nazębnej, badania kontrolne w gabinecie stomatologicznym. Występujący ból w obrębie jamy ustnej o różnym stopniu nasilenia pacjent może kontrolować za pomocą środków stosowania znieczulających lub systemowych środków przeciwbólowych, stosowanych miejscowo jak i ogólnie. (Kułkiewicz 2016) Suchość jamy ustnej może pojawić się po 1-2 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia. Jeżeli radioterapia obejmuje gruczoły ślinowe konsystencja śliny pacjenta zmienia się z rzadkiej na gęstą, lejącą. Wówczas ślina o takiej konsystencji nie może oczyszczać jamy ustnej, a resztki pokarmowe mocniej przylegają do zębów. Pacjent może mieć okresowe trudności z mówieniem jak i również trudność ze spożywaniem pokarmów. Profilaktycznie ważne jest stosowanie na wyczyszczone zęby fluorku. (Kiprian 2015) Radioterapia może spowodować utratę włosów, ale jedynie w naświetlanych obszarach. U większości pacjentów włosy odrastają po zakończeniu leczenia. Skóra głowy po wypadnięciu włosów może być bardzo wrażliwa, dlatego zaleca się w trakcie leczenia przykrywanie ją kapeluszem lub chustkami.

9. Problemy pielęgnacyjne po radioterapii układu moczowo-płciowego.

W przypadku naświetlań nowotworów w obrębie narządu rodne, raka stercza, nowotworów jąder, raka odbytu czy pęcherza moczowego napromieniane są duże obszary miednicy. Głównym występującym powikłaniem jest wówczas odczyn popromienny ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego. W objawach ubocznych może pojawić się biegunka może po 2-3 tygodniach w trakcie leczenia i trwać ona może przez cały okres napromieniania. W niektórych uzasadnionych przypadkach zabieg radioterapii może być przerwany do czasu odzyskania sprawnej funkcji jelit. Niekiedy może również rozwinąć się przewlekłe zapalenie jelit jako skutek uboczny leczenia. W przypadku występowania biegunek pacjent powinien unikać produktów mlecznych oraz surowych owoców i warzyw. (Kułkiewicz 2016) W przypadku uporczywej biegunki stosuje się leczenie farmakologiczne i nawadnianie chorego. Występujące bolesne parcie zwieracza odbytu jest niwelowane farmakologicznie poprzez stosowanie preparatów przeciwkurczowych i przeciwnapięciowych układu sympatycznego (tj. leki przeciw cholinergiczne).

Do częstych powikłań należy zaliczyć świąd i pieczenie skóry okolicy poddanej napromieniowaniu. Pacjent wówczas powinien nosić luźną, przewiewną, bawełnianą odzież, która nie uciska i nie ociera skóry. Należy również chronić skórę przed słońcem oraz zimnem. Częstym i niekomfortowym powikłaniem ze strony układu moczowo-płciowego u kobiet jest nieprzyjemny zapach z obszaru napromienianego jak też zapalenie pęcherza moczowego. Objawy obejmują zaburzone oddawanie moczu, pilna i częsta potrzebę mikcji oraz moczenie nocne, rzadziej występuje krwawienie / krwiomocz. U kobiet narządy rodne są bardzo wrażliwe na promieniowanie i nawet stosowanie małych dawek przyczynia się zaburzenia miesiączkowania. Dlatego też czasami stosuje się przed radioterapią chirurgiczne przemieszczenie jajników poza obszar napromieniowany. U mężczyzn natomiast używa się specjalnych osłon na jądra. (Makara – Studzińska 2014)

10. Problemy pielęgnacyjne u chorych poddanych radioterapii układu oddechowego

Radioterapia w obrębie klatki piersiowej ma zastosowanie w przypadku raka płuc, chłoniaków, raka przełyku oraz piersi. Do skutków ubocznych radioterapii klatki piersiowej należy zapalenie przełyku i występujący kaszel. Późne skutki obejmują popromienne zapalenie płuc, a w rzadkich przypadkach nawet zwłóknienia płuc. Zapalenie przełyku pojawia się po 2-3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia radioterapeutycznego. Pacjent zgłasza trudności lub ból w momencie przełykania, może również zgłaszać odczuwalną przeszkodę w gardle. (Bartoszek 2016) W przypadku wystąpienia ostrego zapalenia przełyku radioterapia zostaje wstrzymana na pewien czas. W tym czasie pacjent powinien stosować dietę płynną lub miksowanej wysokokaloryczną.

Zalecane jest również stosowanie środków znieczulających i płynów do płukania zawierające w swoim składzie lignokinę. Równie często występującym powikłaniem w obrębie klatki piersiowej jest kaszel, który może rozwinąć się lub zwiększyć, jeśli tkanka płucna znajduje się w obszarze napromieniania w przypadku raka płuc. Początkowo kaszel może być mokry, jednakże w trakcie leczenia błona śluzowa się wykrusza i wówczas kaszel staje się nieproduktywny. Kaszel w warunkach domowych można zmniejszyć dzięki nawilżaniu powietrza i unikaniu czynników drażniących. W przypadku ostrego, suchego kaszlu można stosować preparaty na kaszel zawierające kodeinę (Thiocodein). Skutek radioterapii taki jak popromienne zapalenie płuc może pojawić się 1-3 miesięcy po napromienianiu klatki piersiowej. Początkowo może objawiać się jako suchy kaszel, który w końcu staje się produktywny, dodatkowo pojawia się wysoka gorączka i duszność. Leczenie objawowe polega na stosowaniu leków steroidowych i przyjmowaniu antybiotyków.

11. Pielęgnacja i opieka pacjenta po radioterapii

Należy poinformować pacjenta, iż po radioterapii poprawa stanu zdrowia następuje powoli, dlatego chory powinien pamiętać o zaleceniach takich jak:

- Napromienianą skórę należy myć letnią wodą i delikatnym natłuszczającym mydłem, nie używając szorstkich rękawic i szczotek.
- Należy chronić skórę poddaną napromienianiu przed słońcem, mrozem, wiatrem i obcieraniem przez ubranie, nie smarować skóry spirytusem, wodą kolońską i kremami kosmetycznymi. Nie korzystać z basenów miejskich, ponieważ chlor może dodatkowo przyczynić się do podrażnienia skóry.
- Na miejsca napromieniane nie należy stosować kompresów, poduszek rozgrzewających i termoforów.
- Należy unikać większych wysiłków fizycznych, odpoczywać kilka razy dziennie, najlepiej w pozycji leżącej.
- Przestrzegać diety zgodnie z zaleceniami dietetyka (wskazania są takie same, jak w czasie radioterapii), pacjent powinien pamiętać o codziennym wypróżnianiu, w razie można zastosować czopki wskazane przez lekarza
- Chory powinien przebywać dużo na świeżym powietrzu, od drugiego tygodnia po leczeniu można spacerować pół do półtorej godziny dziennie. Ze względu na zwiększoną podatność na przeziębienia należy ubierać się stosownie do temperatury i warunków atmosferycznych.
- Należy prowadzić regularny tryb życia. Posiłki, spacer, odpoczynek, sen powinny odbywać się w miarę możliwości o tej samej porze.
- Należy unikać stresu / sytuacji stresowych/ zdenerwowania. Pacjent jak i najbliższa rodzina (otoczenie) nie powinni być zbyt wymagający/wymagająca dla chorego
- Należy pamiętać i przestrzegać terminów badań kontrolnych nawet przy dobrym samopoczuciu. Umożliwia to lekarzowi ocenę wyników leczenia, pozwala leczyć zmiany po radioterapii oraz wykryte ewentualnie zmiany chorobowe w okresie, kiedy nie dają jeszcze żadnych objawów.
- W czasie wizyt u lekarzy innych specjalności zawsze należy informować o przebiegu radioterapii, pokazując kartę informacyjną z leczenia. (Brzozek 2015)

12. Podsumowanie

Choroby nowotworowe są wciąż bardzo aktualnym problemem, zajmują one drugie miejsce wśród przyczyn zgonów. Jedną z wybranych metod leczenia chorób nowotworowych jest radioterapia. Odgrywa ona istotną rolę w procesie leczenia. Radioterapia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia chorób nowotworowych. Może być ona stosowana jako podstawowa metoda leczenia, lub może być ona łączona z innymi optymalnymi dla pacjenta metodami leczenia onkologicznego. Radioterapia cechuje się zwykle dużą skutecznością w łagodzeniu dokuczliwych objawów choroby podstawowej, a także w łagodzeniu działań niepożądanych. Radioterapia wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu odczynów popromiennych, takich jak: popromienne zapalenie skóry,

jelit, pęcherza moczowego oraz płuc. Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie odczynów popromiennych wywiera duży wpływ na jakość życia pacjenta, a także rokowanie, ponieważ skutki uboczne w znacznym stopniu ją obniżają.

13. Literatura

- Bartoszuk I, Lewandowska K (2016) Niepożądane reakcje w układzie oddechowym w wyniku stosowania leków, tlenoterapii oraz radioterapii. *Post. Nauk Med.* 29 (1), 37-43.
- Brzozek A, Burdak F, Idziak M (2015) Objawy i leczenie odczynów popromiennych. *Pol. Merkuriusz Lek.*;38 (227), 283-289.
- Bujko K (2010) Podstawy radioterapii. *Gastroenterol. Klin.*2 (4), 121-126.
- Bujko K (2013) Radioterapia u chorych na raka jelita grubego. *Gastroenterol. Klin* 5 (4),162-167.
- Dudkiewicz A, Kubiak S, Pietraszek I , Spych M (2015) Radioterapia paliatywna u kobiet ze wznową nowotworów narządów płciowych. *Med. Paliat.* 7(4), 245-249.
- Gasińska A (2012) Wczoraj, dziś i jutro radiobiologii klinicznej. *Nowotwory* 62 (6), 455-463.
- Grocholewicz K, Trybek G (2016) Wczesne i późne następstwa radioterapii tkanek głowy i szyi w jamie ustnej. *Mag. Stomatol.*26 (4), 90-92.
- Kiprian D (2015) *Pol. Prz. Otolaryngol.* 4 (4), 1-10.
- Koper A, Wroński I (2003) Problemy pielęgnacyjne pacjentów z chorobą nowotworową. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa*, 21-26.
- Koper A, Cichocka B (2011) Pacjent w trakcie radioterapii. *Mag. Pielęg. Położ.* (6), 18-20.
- Koper A (2015) Opieka pielęgniarska nad pacjentami leczonymi promieniami jonizującymi: teleterapia. *Nadarzyn, Aurea Pharma* 64.
- Kukłowicz P, Mendak P (2016) Radioterapia- ochrona przed promieniowaniem. *Inż. Fiz. Med.* 5 (3), 149-152.
- Łuczyk M, Szadowska - Szlachetka Z, Ślusarska B (2017) Standardy i procedury w pielęgniarstwie onkologicznym. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa* 125-135.
- Maciejewski B (2015) Od Roentgena do stereotaktycznej radiochirurgii. *Nowotwory* 65 (5), 373-380.
- Makara- Studzińska M, Mazurkiewicz A (2014) Nadzieja podstawowa jako czynnik wpływający na rozwój po traumie u kobiet napromienianych z powodu choroby nowotworowej. *Onkol. Radioter.* 8 (1), 40-44.
- Nasiłowska- Adamska B (2011) Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszące chemioterapii i radioterapii. *Hematologia* 2 (2), 149-161.
- Pieńkowska J (2014) Radioterapia i ty: poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin. *Warszawa, Primopro* 42.
- Wójcik P (2013) Nowoczesna radioterapia szansa dla polskiej onkologii. *Ogólnopol. Prz. Med.* (11),27-28.
- Zaucha R (2012) Nudności i wymioty indukowane leczenie przeciwnowotworowym- obecne zalecenia. *Nowotwory* 62 (1), 27-33.

22. Analiza zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce

Analysis of the incidence of malignant tumors in Poland

Dorota Szałabska⁽¹⁾, Eliza Działach⁽²⁾, Katarzyna Komońska⁽²⁾, Mateusz Grajek⁽³⁾,
Karolina Sobczyk⁽³⁾, Sandra Kryśka⁽³⁾

⁽¹⁾Studium doktoranckie Wydziału Nauk o Zdrowiu, SUM w Katowicach

⁽²⁾Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny
im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej

⁽³⁾Studium doktoranckie AWF im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

Szałabska Dorota: dorota.szalabska@gmail.com

Słowa kluczowe: umieralność, nowotwór, rak

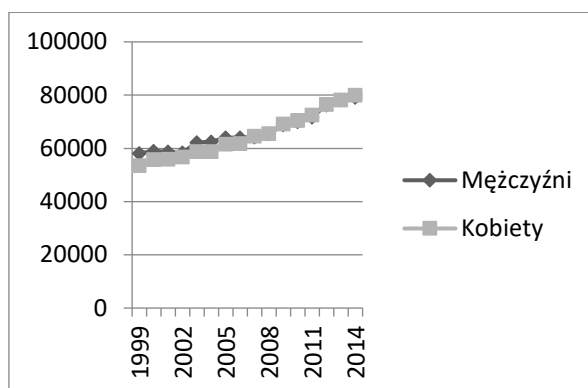
Streszczenie

Nowotwory złośliwe w Polsce stanowią drugą przyczynę zgonu. Zarówno w Polsce jak również na świecie odnotowuje się stale wzrost liczby zachorowań oraz zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Szacuje się, że liczba nowych zachorowań będzie stale wzrastała a w ciągu najbliższych dwóch dekad nawet o 70%. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że w 2015 r. najczęstszą przyczyną zgonu był rak płuc, następnie wątroby, jelita grubego, żołądka i piersi. W Polsce rak płuc jest także najczęstszą przyczyną śmierci u obu płci. Podczas analizy zagadnienia w Polsce rak płuc najczęstszą przyczyną śmierci u obu płci we wszystkich analizowanych latach. U kobiet jest to także rak piersi we wszystkich analizowanych latach i rak jelita grubego, u mężczyzn rak gruczołu krokowego w latach 2014 i 2016 natomiast w 2015 roku był to rak jelita a analizując strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet we wszystkich latach najczęściej rozpoznawalny był rak piersi, w latach 2014 i 2016, rak płuca, a w 2015 rak jelita grubego, u mężczyzn najwięcej zachorowań dotyczyło raka płuca w 2014 i 2015 a w 2016 roku raka stercza. W Polsce działają populacyjne programy wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych szczególnie dotyczących raka szyjki macicy, piersi, jelita grubego oraz prostaty. Mają one na celu zwiększenie odsetka wcześniej wykrytych stanów nowotworowych a co za tym idzie zwiększenie efektywności prowadzonego leczenia. Dodatkowo wprowadzono wieloletni Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych obecny jest na lata 2016-2024.

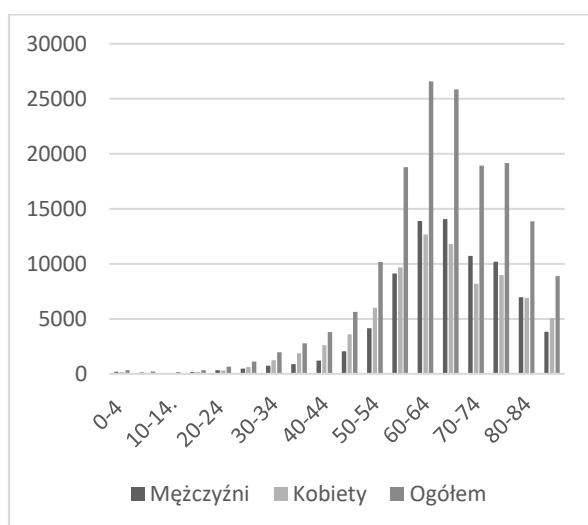
1. Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe w Polsce stanowią drugą przyczynę zgonu. Zarówno w Polsce jak również na świecie odnotowuje się stale wzrost liczby zachorowań oraz zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi (Rys. 1). Szacuje się, że liczba nowych zachorowań będzie stale wzrastała a w ciągu najbliższych dwóch dekad nawet o 70%. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem w raporcie z 2014 r. przewiduje, że liczba diagnozowanych chorych będzie ciągle wzrastać - w 2025 r. 19,3 milionów rocznie, 2030 r. do 22 milionów rocznie, 2035 r. do 24 milionów rocznie. W 2012 r. wykryto 14 milionów nowych zachorowań z powodu nowotworów złośliwych na całym świecie natomiast w 2015 r. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że z powodu raka odnotowano 8,8 milionów zgonów na całym świecie z czego jedna trzecia spowodowana była czynnikami behawioralnymi. (Ferlay 2012).

W Polsce za główne powody zgonów na raka uznaje się starzejące się społeczeństwo, ponieważ ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy wzrasta wraz z wiekiem (Rys. 2), czynniki związane ze stylem życia, do których zaliczamy między innymi złą dietę (niskiej spożycie warzyw i owoców), brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu oraz wysokie spożycie alkoholu, czynniki chemiczne np. węglowodory aromatyczne, czynniki fizyczne np. promieniowanie jonizujące lub ultrafioletowe oraz czynniki biologiczne - wirusy rakotwórcze np. wirus brodawczaka ludzkiego lub Eppsteina Baar. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu raka u mężczyzn był o 73,8% wyższy niż u kobiet, co oznacza, że ze względu na płeć nowotwory bardziej zagrażają mężczyznom. (Siostrzonek 2005, Goryński 1990, Wojtyński 2016).



Rys. 1. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1999-2014 (na podstawie KRN).

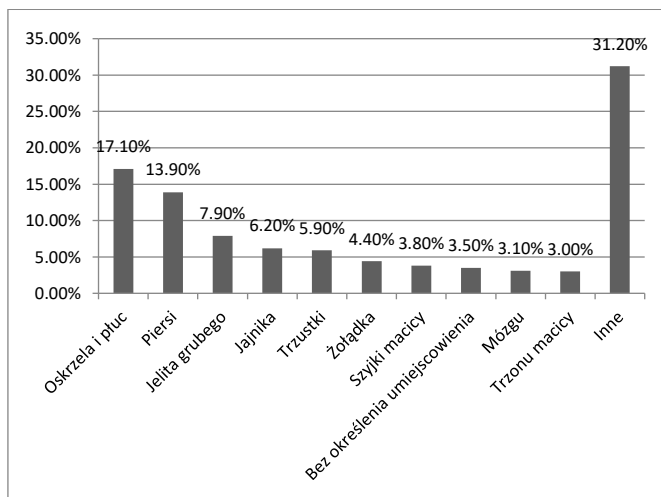


Rys. 2. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w grupach wiekowych w 2014r. (na podstawie KRN).

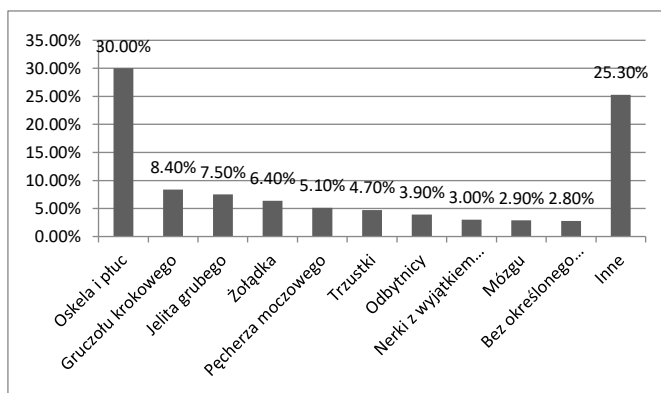
2. Analiza zapadalności na nowotwory w Polsce w latach 2014-2016

W Polsce działają populacyjne programy wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych szczególnie dotyczących raka szyjki macicy, piersi, jelita grubego oraz prostaty. Mają one na celu zwiększenie odsetka wcześnie wykrytych stanów nowotworowych a co za tym idzie zwiększenie efektywności prowadzonego leczenia. Dodatkowo wprowadzono wieloletni Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych obecny jest na lata 2016-2024 a jego nadrzędnym celem jest osiągnięcie przybliżonych wskaźników europejskich dotyczących 5-letnich przeżyć chorych na nowotwory poprzez działania edukacyjne, prozdrowotne oraz programy przesiewowe. Wskaźniki 5-letnich przeżyć to kryterium, dzięki któremu można zaopiniować zarówno jakość opieki medycznej a także efektywność zastosowanej terapii. Wśród chorych zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wskaźnik 5-letnich przeżyć dla kobiet wynosił 51,2% a dla mężczyzn 32,9% natomiast dla chorych zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik ten wynosił dla kobiet 53,5% a dla mężczyzn 37,3%. (Potrykowska 2014, Wojciechowska 2010), Krajowy Rejestr Nowotworów jest platformą naukową działającą w ramach programu Innowacyjna Gospodarka, który był realizowany w latach 2010-2013. Jego celem było stworzenie rzetelnej platformy wymiany informacji dotyczących nowotworów w Polsce- danych epidemiologicznych, profilaktyki, przyczyn zachorowań.

Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że w 2015 r. najczęstszą przyczyną zgonu był rak płuc, następnie wątroby, jelita grubego, żołądka i piersi. W Polsce rak płuc jest także najczęstszą przyczyną śmierci u obu płci. U kobiet jest to także rak piersi, który stanowił w 2014 r. 13,9% zgonów a rak jelita grubego 7,9% (Rys. 3), natomiast u mężczyzn rak gruczołu krokowego 8,4% zgonów następnie rak jelita grubego stanowił 7,5% (Rys. 4).



Rys. 3. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2014. (na podstawie KRN).

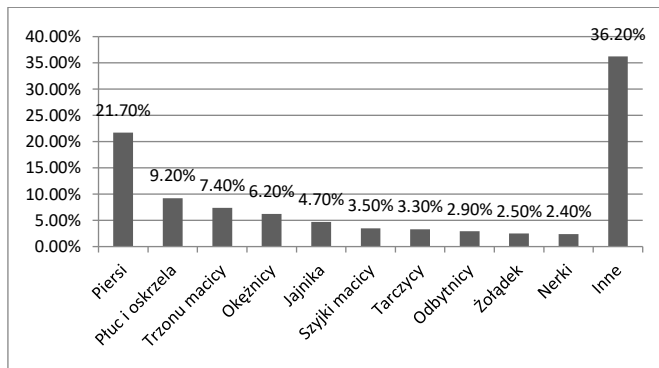


Rys. 4. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2014. (na podstawie KRN).

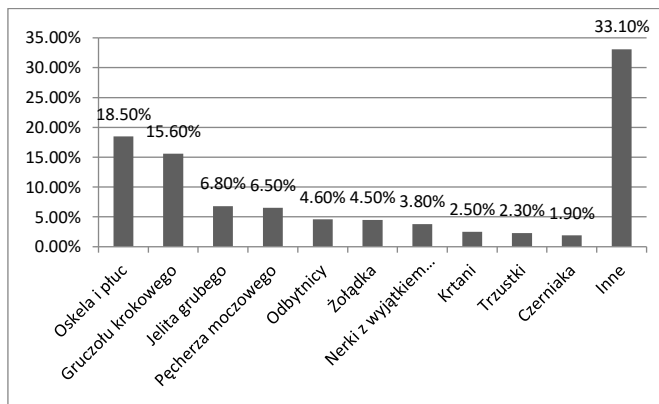
Analizując strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet w 2014 r. to najczęściej rozpoznawalny był rak piersi (21,7%), płuca (9,2%), szyjki macicy (7,4%), okrężnicy (6,2%) (Rys. 5) natomiast u mężczyzn najwięcej zachorowań dotyczyło raka płuca (18,5%), prostaty (15,6%), jelita grubego (6,8%) (Rys. 6).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe w 2014 r. dla mężczyzn wyniósł 261,8 natomiast dla kobiet 214,3, ogółem dla obu płci wyniósł 232,0 natomiast standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworów złośliwych dla mężczyzn w tym samym roku wyniósł 172,9 a dla kobiet 98,8, dla obu płci wyniósł 125,5. (Wojciechowska 2014)

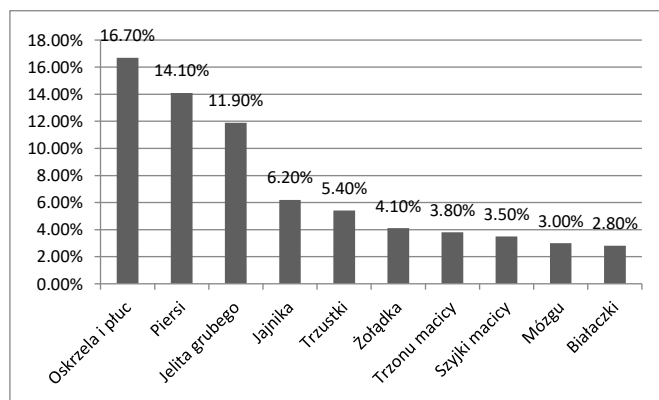
W 2015 r. główną przyczyną zgonów na raka wśród kobiet i mężczyzn także był rak oskrzela i płuca. Wśród kobiet następnie dominował rak piersi (14,10%), jelita grubego (11,90%), jajnika (6,20%) (rys.7), wśród mężczyzn następnie dominował rak jelita grubego (12,3%), gruczołu krokowego (8,8%) (Rys.8).



Rys. 5. Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2014. (na podstawie KRN).

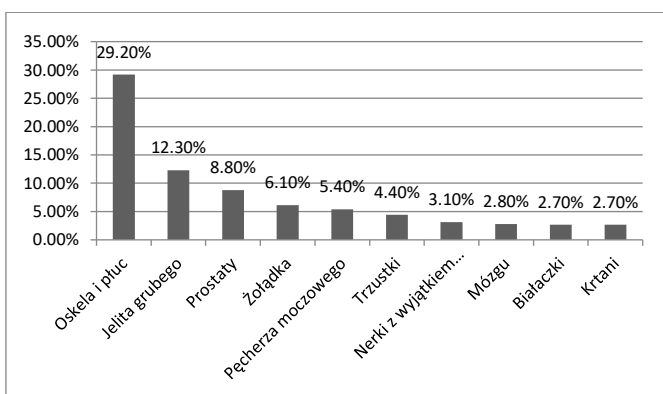


Rys. 6. Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2014. (na podstawie KRN).

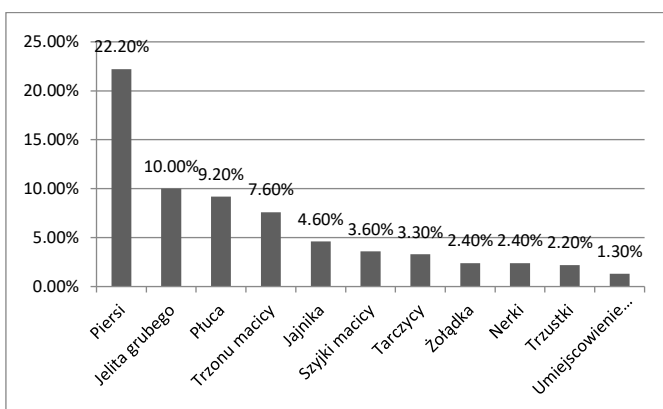


Rys. 7. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2015. (na podstawie KRN).

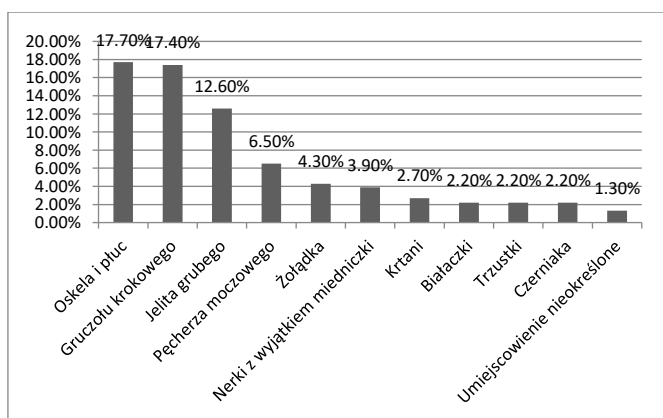
Analizując strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet w 2015 r. to najczęściej rozpoznawalny był rak piersi (22,20%), jelita grubego (10,0%), płuca (9,20%) (Rys. 9) natomiast u mężczyzn najwięcej zachorowań dotyczyło raka płuca (17,7%), prostaty (17,4%), jelita grubego (12,6%) (Rys. 10).



Rys. 8. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2015. (na podstawie KRN).



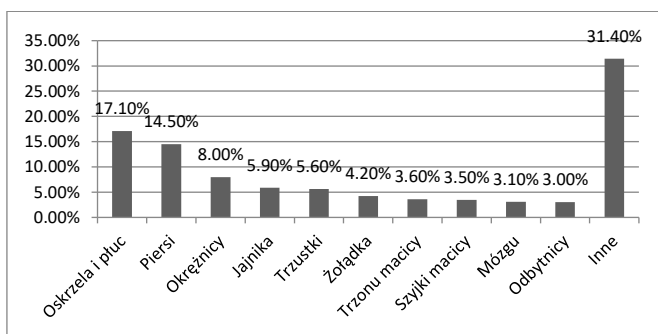
Rys. 9. Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2015.(na podstawie KRN).



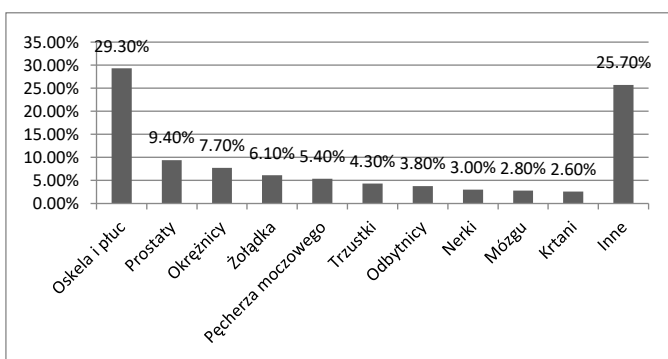
Rys. 10. Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2015. (na podstawie KRN).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe w 2015 r. dla mężczyzn wyniósł 261,8 natomiast dla kobiet 214,3, ogółem dla obu płci wyniósł 235,1 natomiast standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworów złośliwych dla mężczyzn w tym samym roku wyniósł 172,9 a dla kobiet 98,8, dla obu płci wyniósł 127,5. (Didkowska 2015). W 2016 r. główną przyczyną zgonów na raka wśród kobiet i mężczyzn także był rak oskrzela i płuca. Wśród

kobiet następnie dominował rak piersi (14,5%), okrężnicy (8,0%), jajnika (5,9%) (Rys. 11), wśród mężczyzn następnie dominował rak gruczołu krokowego (9,4%), okrężnicy (7,7%) (Rys. 12).

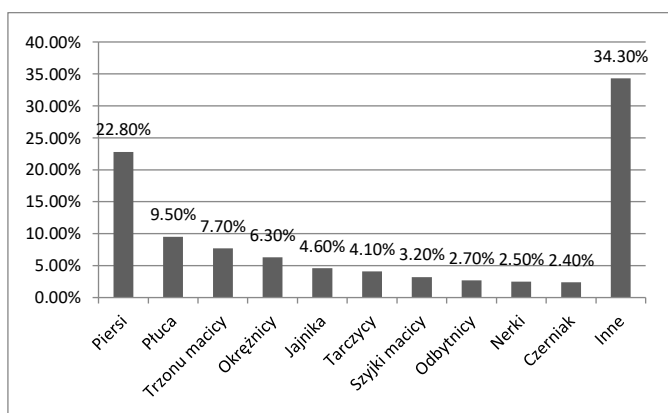


Rys. 11. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2016. (na podstawie KRN).



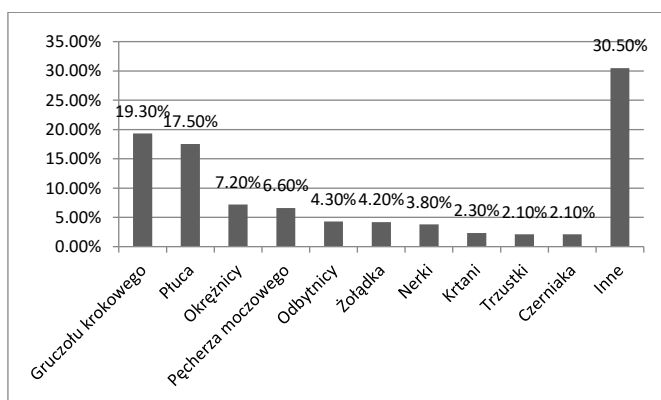
Rys. 12. Zgony z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2016. (na podstawie KRN).

Analizując strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet w 2016 r. to najczęściej rozpoznawalny był rak piersi (22,80%), płuca (9,5%), trzonu macicy (7,7%) (Rys. 13) natomiast u mężczyzn najwięcej zachorowań dotyczyło raka stercza (19,3%), płuca (17,5%), okrężnicy (7,2%) (Rys. 14).



Rys. 13. Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w roku 2016. (na podstawie KRN).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe w 2016 r. dla mężczyzn wyniósł 576,5 natomiast dla kobiet 407,9, ogółem dla obu płci wyniósł 468,5 natomiast standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworów złośliwych dla mężczyzn w tym samym roku wyniósł 414,3a dla kobiet 223,1, dla obu płci wyniósł 295,9. (Wojciechowska 2016).



Rys. 14 Zachorowania z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn w roku 2016. (na podstawie KRN).

3. Wnioski:

- Nowotwory złośliwe w Polsce stanowią drugą przyczynę zgonu. Podczas analizy zagadnienia w Polsce rak płuca najczęstszą przyczyną śmierci u obu płci we wszystkich analizowanych latach.
- U kobiet jest to także rak piersi we wszystkich analizowanych latach i rak jelita grubego, U mężczyzn rak gruczołu krokowego w latach 2014 i 2016 natomiast w 2015 roku był to rak jelita.
- Analizując strukturę zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet we wszystkich latach najczęściej rozpoznawalny był rak piersi, w latach 2014 i 2016, rak płuca, a w 2015 rak jelita grubego,
- U mężczyzn najwięcej zachorowań dotyczyło raka płuca w 2014 i 2015 a w 2016 roku raka stercza.

4. Literatura

- Didkowska J (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. WHO (dostęp online).
- Ferlay J (2012) Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase, 11
- Goryński P (1990) Wybrane elementy stanu zdrowia ludności Polski na tle innych krajów europejskich w świetle strategii. Przegląd Epidemiologiczny 2014, 12:55-58.
- KRN: Krajowy Rejestr Nowotworów: onkologia.org.pl
- Potrykowska A (2014) Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Przegląd Epidemiologiczny 10:84-87.
- Siostrzonek A (2005) Profilaktyka nowotworów złośliwych ze szczególnym uwzględnieniem raka jamy ustnej. Czasopismo Stomatologiczne 9:652-656.
- Wojciechowska U (2010) Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce Nowotwory. Journal of Oncology 60:122-128
- Wojciechowska U (2016) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Przegląd Epidemiologiczny 3: 43-47.
- Wołyniak B (2016) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (dostęp online).

23. Rola układu immunologicznego w patogenezie choroby Parkinsona

The role of the immune system in the pathogenesis of Parkinson's disease

Anna Teichman, Paula Chlebanowska, Bogna Badyra, Marcin Majka

Zakład Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska.

Teichman Anna: anna.teichman@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: Stan zapalny, mikroglej, choroby neurodegeneracyjne, α -synukleina, cytokiny prozapalne

Streszczenie

Neurony są uważane za najważniejszy element układu nerwowego ponieważ odpowiadają za przewodzenie impulsów elektrycznych i przetwarzanie informacji napływających do mózgu. Tkanka nerwowa składa się jednak z wielu typów komórek nerwowych jak również glejowych które pozostają we wzajemnych relacjach funkcjonalnych oraz strukturalnych. Badania komórek glejowych sięgają XIX wieku ale przez długi okres czasu były uznawane jedynie za spoiwo dla neuronów dlatego ich niezmiernie ważna rola w regulacji tkanki nerwowej była pomijana (Mika 2014). Obecnie wiadomo, że komórki gleju spełniają wiele ważnych funkcji a mikroglej, czyli komórka odpornościowa mózgu odgrywa decydującą rolę w odpowiedzi immunologicznej w tkance nerwowej. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba badań wskazujących powiązanie odpowiedzi immunologicznej z chorobą Parkinsona (PD) wzrosła. Rola układu odpornościowego w PD jest poparta danymi z badań genetycznych pacjentów, a także modeli zwierzęcych i hodowli komórkowych. W niniejszej pracy przedstawiona zostanie aktualna wiedza na temat roli układu immunologicznego ze szczególnym uwzględnieniem roli mikrogleju w zdrowym mózgu (np. utrzymanie homeostazy mózgu, przeżycie neuronów, neurotransmisja, naprawa urazów itp.) jak i w PD. Ponadto przedstawiony zostanie sposób w jaki mutacje genów odpowiedzialnych za PD zmieniają funkcje mikrogleju oraz jak te zmiany mogą wpływać na neurodegenerację w PD. Poruszona zostanie również ostatnio coraz częściej wskazywana w literaturze rola autoimmunizacji w patogenezie PD.

1. Wstęp

Rola mikrogleju w warunkach fizjologicznych i w patologii ośrodkowego układu nerwowego.

Mikroglej określany jest jako specyficzne tkankowo, rezydentne makrofagi odpowiedzialne za odpowiedź immunologiczną kontrolujące homeostazę mózgu. Są to drobne komórki nieneuronalne centralnego układu nerwowego, a jego pochodzenie wciąż jest tematem badań naukowych i dyskusji. Najbardziej popularna jest hipoteza zakładająca, że mikroglej wywodzi się z mezodermi a jego źródłem są komórki linii monocytarnej (Łabuzek i in. 2015). O pokrewieństwie mikrogleju i monocytów może świadczyć fakt, że mikroglej posiada na swojej powierzchni charakterystyczne markery typowe dla monocytów i makrofagów F4/80, Mac-1, ED1, lektyny (GSA I-B4) oraz receptory (Fc,CR3) (Perry i in 1988). Ponadto mezodermalne pochodzenie mikrogleju poparte jest badaniami polegającymi na znakowaniu koloidalnym węglem monocytów krwi obwodowej noworodków, które później wykrywane są w tkance nerwowej. Inna koncepcja zakłada, że mikroglej pochodzi z neuroektodermi tak jak astrocyty i oligodendrocyty.

Zadaniem mikrogleju w przypadku infekcji jest rozpoznawanie patogenu, rekrutacja komórek układu odpornościowego, usuwanie patogenu a także naprawa uszkodzonej tkanki. Mikroglej oprócz zdolności do proliferacji może migrować w wyniku aktywacji zmieniając swoją morfologię i wydzielać cytokiny prozapalne. Ponadto zapewnia plastyczność mózgu pozostając w stałym kontakcie z synapsami i dzięki procesowi zwanemu przycinaniem synaps (*ang. Pruning*) pomaga zmniejszyć ilość niepotrzebnych synaps pozostawiając najbardziej wydajne konfiguracje (Łabuzek i in. 2015).

Mikroglej może być aktywowany w klasyczny sposób i przybierać fenotyp prozapalny określany jako M1 lub w sposób alternatywny i przybierać fenotyp immunosupresyjny M2. Uszkodzenie mózgu powoduje aktywację mikrogleju co w konsekwencji prowadzi do zmiany w fenotypie komórek mikrogleju i przyjęcie ameboidalnego kształtu, ekspresji powierzchniowych

receptorów CD11b, MHC klas I i II oraz wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego takich jak: TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IFN α , IFN γ , TGF β , M-CSF, GM-CSF, chemokiny (IL-8, Gro α , IP-10), FGF (*ang. fibroblast growth factor*), PDGF (*ang. platelet-derived growth factor*), NGF (*ang. nerve growth factor*), BDNF (*ang. brain derived neurotrophic factor*), metabolity kwasu arachidonowego (prostaglandyna E2, leukotrieny, PAF), reaktywne formy tlenu (ROS), oraz składniki układu dopełniacza (C1, C2, C3, C4, C5) (Łabuzek i in. 2015). Komórki mikrogleju ekspresjonują również receptory typu Fc γ RI dla fragmentów Fc łańcuchów immunoglobulin a także prezentują antygeny dzięki cząsteczkom głównego kompleksu zgodności tkankowej klas I i II (MHC I i MHC II). W wyniku zmian w otaczającym je środowisku reagują aktywacją i natychmiastową proliferacją przybierając fenotyp M1 co powoduje nasilenie wydzielania substancji, które wykazują działanie neurotoksyczne co stanowi fundament takich patologii, jak: choroba Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienie rozsiane (Łabuzek i in. 2015).

Komórki krwi, które przenikają do uszkodzonego mózgu, mogą zostać błędnie zidentyfikowane jako mikroglej z powodu braku specyficznych markerów dla tego typu komórek. CD11b ulega ekspresji w mikrogleju i wszystkich rodzajach białych krwinek (np. monocytach, neutrofilach i limfocytach). CD11b-dodatnie i / lub Iba-1-dodatnie neutrofile i monocyty, często są mylnie rozpoznawane jako aktywowany mikroglej w uszkodzonym mózgu (Dong-Joo Choi i in. 2018).

2. Opis zagadnienia

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona jest zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) które charakteryzuje się niestabilnością postawy, bradykinezją, drżeniem spoczynkowym oraz sztywnością mięśni. Obniżenie stężenia dopaminy w striatum jest skorelowane z postępującym obumieraniem neuronów zlokalizowanych w istocie czarnej zbitej (*substantia nigra pars compacta SNpc*). Choroba Parkinsona jest drugą co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną. W większości przypadków choroba ma postać idiopatyczną. Zidentyfikowano również około 20 genów odpowiedzialnych za powstawanie PD a ich rola jest wciąż poznawana. Mutacje w tych genach nie wywołują choroby u zwierząt z wyjątkiem genu alfa-synukleiny (Frahm i in. 2018). Dlatego wciąż najskuteczniejszym sposobem otrzymania zwierzęcego modelu PD jest wywołanie w mózgu zwierzęcia uszkodzenia najczęściej przez podanie toksyny bezpośrednio do SNpc. Geny odpowiedzialne za PD są ekspresjonowane w astrocytach i komórkach mikrogleju (Eun-Hye i in. 2018).

Wiele teorii próbuje wyjaśnić przyczyny śmierci neuronów w SNpc oraz zidentyfikować możliwe czynniki inicjujące powstanie choroby jednakże dokładna etiologia PD wciąż nie jest poznana. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że układ nerwowy i odpornościowy działają synergistycznie i komunikują się ze sobą. Ta zależność leży u podstaw neurozapalenia które jest domeną nie tylko choroby Parkinsona ale i innych chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera, demencja z występowaniem wtrętów śródcytoplazmatycznych określanymi mianem ciałek Lewy'ego, stwardnienie zanikowe boczne, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Huntingtona i może mieć wiele przyczyn, w tym niedostateczną regulację odpowiedzi immunologicznej związanej ze starzeniem, czynniki zakaźne (bakterie lub wirusy), egzotoksyny (np. pestycydy lub 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) lub odkładanie się nierozpuszczalnych włókien białkowych (np. α -synukleiny). W świetle hipotez wedle których stan zapalny jest podstawą neurodegeneracji, zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego mogą brać udział w powstawaniu PD obok mutacji genetycznych i czynników środowiskowych (Caggu i in. 2019).

3. Przegląd literatury

3.1 Stan zapalny w PD

Już w 1988 po raz pierwszy zasugerowano, że stan zapalny może brać udział w patogenezie choroby Parkinsona. W tym samym okresie zaobserwowano, że używanie nie-steroidowych i przeciwzapalnych leków zmniejsza ryzyko wystąpienia PD i że może być to dowód wskazujący na

to, że stan zapalny leży u podstaw choroby. Podczas gdy śmierć neuronów została opisana jako dowód na trwający stan zapalny w OUN, wiele doniesień naukowych wskazało na aktywację mikrogleju, produkcję cytokin i obecność autoprzeciwciał jednoznacznie wskazujących na procesy zapalne w przebiegu PD. Testy wykorzystujące model neuronów dopaminergicznych przeprowadzane *in vitro* wykazały, że niektóre białka błonowe mogą być celem przeciwciał obcych w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z PD (Caggu i in. 2019). Badania przeprowadzone z wykorzystaniem skrawków mózgow uzyskanych *post-mortem* od pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona wykazały wyższe stężenie cytokin i białek proapoptotycznych w striatum oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do poziomów u osób zdrowych, co wskazuje na stan zapalny jako stały czynnik towarzyszący PD. Podczas dalszych badań z zastosowaniem technik immunohistologii wykazano szereg zaburzeń w komórkach mikrogleju pochodzących ze striatum u pacjentów cierpiących na Parkinsona w tym jego aktywację oraz zwiększoną syntezę cytokin prozapalnych. Niemniej jednak wciąż należy wyjaśnić czy stan zapalny zapoczątkowuje neurodegenerację czy też jest skutkiem selektywnego procesu uszkodzania i degeneracji komórek (Caggu i in. 2019).

Zanieczyszczenie środowiska oraz wpływ niektórych toksyn jest bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na neurodegenerację. Uderzającym przykładem toksyny zabijającej neurony dopaminergiczne jest 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP). MPTP, które może być przypadkowo zsyntetyzowane podczas produkcji przeciwbólowego leku opioidowego 3-demetyloprodyny (MPPP) powoduje niodwracalne uszkodzenia w mózgu i symptomy choroby Parkinsona. Autopsje osób narażonych na działanie MPTP wykazały aktywację mikrogleju trwającą nawet 16 lat. Te wyniki dostarczyły kolejnego dowodu na to, że pierwotne uszkodzenie neuronów może prowadzić do neurozapalenia i zostały sprawdzone w badaniach przeprowadzanych na modelach zwierzęcych potwierdzających zdolność neurotoksyn takich jak MPTP, rotenon czy 6-hydroksydopamina (6-OHDA) do aktywacji komórek mikrogleju (Caggu i in. 2019). Śmierć neuronów dopaminergicznych zaobserwowano również *in vitro* oraz *in vivo* po stymulacji mikrogleju lipopolisacharydem (LPS) (Sherer i in. 2002).

Innym czynnikiem który jest powiązany z występowaniem choroby Parkinsona i stanem zapalnym jest α -synukleina. Jest to białko, którego rola biologiczna nie jest do końca poznana. Wiadomo, że pełni ważną rolę w utrzymywaniu plastyczności synaptycznej oraz przy uwalnianiu neurotransmiterów i pęcherzyków synaptycznych w ten sposób regulując przekazywanie synaptyczne poprzez stabilizację kompleksu białkowego SNARE (Tagliaferro i in. 2016). Wiele badań naukowych potwierdza rolę α -synukleiny w progresji PD jednakże przyczyny akumulacji tego białka w procesach neurodegeneracji wciąż nie są poznane. Zostało potwierdzone, że wyższa ekspresja genu dla α -synukleiny prowadzi do powstania inkluzji w neuronach poprzedzając ich obumieranie. Zgodnie z wynikami otrzymanymi po histologicznej analizie *post-mortem* pacjentów z PD, zmiany oraz agregacja α -synukleiny występowały jako epifenomen za pośrednictwem innych warunków takich jak neurozapalenie (Polymeropoulos i in. 1997). Zaproponowano, że wydzielana zewnątrzkomórkowo α -synukleina może aktywować komórki gleju, co w efekcie powoduje powstanie stanu zapalnego. Komórki gleju mogą wychwytywać i degradować α -synukleinę równie efektywnie jak neurony. Aktywacja mikrogleju może prowadzić do produkcji ochronnych molekuł takich jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) ale również cytokiny prozapalne, reaktywne formy tlenu (ROS) oraz reaktywne formy azotu, które promują neurodegenerację (Caggu i in. 2019). W mysich modelach zwierzęcych zaobserwowano nacieki komórek odpornościowych takich jak monocyty i makrofagi indukowany podaniem włókien α -synukleiny do SNpc. Dzika forma α -synukleiny może być modyfikowana post-translacyjnie poprzez dodanie grupy nitrozylowej co zwiększa jej zdolność do agregacji. S-nitrozylacja α -synukleiny powoduje, że jest ona rozpoznawana jako obce białko co prowadzi do aktywacji limfocytów T pomocniczych, które mogą poważnie uszkadzać tkankę mózgu. Niektórzy autorzy wykazują przeciwbakteryjną rolę α -synukleiny przeciwko bakteriom *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, przeciwgrzybiczą przeciw patologicznym szczepom takim jak *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* oraz *Rhizoctonia solani*, a także przeciwwirusową przeciw wirusowi wschodniego nilu (WNV) (Caggu i in. 2019).

Jako jedną z przyczyn powstania PD uznaje się również infekcje wirusowe, które regulują tworzenie odporności wrodzonej z udziałem różnych szlaków sygnałowych, takich jak wydzielanie cząsteczek prozapalnych i odpowiedź na obecność obcego DNA. Wirus *herpes simplex 1* (HSV-1) koduje proteazę specyficzną wobec ubikwityny (UL36USP) która hamuje sygnał pochodzący od interferonu typu I (IFN I), w szczególności sygnał indukowany przez IFN- β niezależnie od jego aktywności deubikwitynazy. HSV-1 UL24 ma zdolność do hamowania aktywacji promotorów dla IFN- β i interleukiny-6 (IL-6) poprzez cykliczną syntazę GMP-AMP (cGAS) – nowo zidentyfikowany sensor obcego DNA (Xu i in. 2017). Chroniczny stan zapalny któremu towarzyszy produkcja cytokin prawdopodobnie nie inicjuje PD ale jeśli ten stan się utrzymuje może prowadzić do progresji choroby poprzez zaangażowanie mikrogleju i astrocytów. Zaobserwowano, że cytokiny takie jak TNF i IFN- γ mają wysokie powinowactwo do neuronów dopaminergicznych. W OUN te cytokiny są produkowane przede wszystkim przez mikroglej i mogą zwiększać wrażliwość neuronów dopaminergicznych. Wiele badań potwierdziło, że pacjenci cierpiący na PD posiadają wyższe stężenia TGF- β , IL-1 β , IL-6, oraz IFN- γ w płynie mózgowo-rdzeniowym i striatum w porównaniu do zdrowych osób. Podobnie została zaobserwowana bezpośrednia korelacja pomiędzy stopniem nasilenia objawów i podniesionym poziomem cytokin prozapalnych. Zaobserwowano również zwiększone poziomy IL-2, IL-6, TNF- α oraz białka MCP-1 będącego chemoatraktantem dla monocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym osób chorych na PD podczas gdy nie zaobserwowano tych zmian w surowicy co potwierdza poprzednie odkrycia (Caggu i in. 2019).

3.2 Odporność wrodzona w PD: aktywacja mikrogleju

Komórki mikrogleju odgrywają pierwszoplanową rolę w odporności wrodzonej w OUN ochraniając neurony. Mogą być aktywowane przez różne czynniki wewnętrzne lub zewnętrzne takie jak zaburzenia w funkcjonowaniu neuronów, urazy lub toksyny. Również wiele cząsteczek wliczając w to białka wirusowe i bakteryjne, α -synukleinę, cytokiny i przeciwciała może aktywować mikroglej. W wyniku tej aktywacji komórki mikrogleju produkują reaktywne formy tlenu (ROS), prostanoidy i cytokiny o funkcji chemotaktycznej i immunomodulacyjnej. Jednym z takich mediatorów jest cząsteczka TNF, która odgrywa szczególną rolę w patogenezie PD regulując plastyczność synaptyczną (Marin-Teva i in. 2011). Zaobserwowano zwiększony poziom ekspresji cząsteczek MHC-II w komórkach mikrogleju w trwającym chronicznie stanie zapalnym, czego nie obserwowano w OUN u osób zdrowych (McGeer i in. 1988).

Mikroglej może być aktywowany przez różne czynniki takie jak agregaty α -synukleiny, neuromelanina, metaloproteinaza (MMP-3), fibrynogen, lipopolisacharyd (LPS), pestycydy (rotenon, parakwat), metale ciężkie, co ostatecznie prowadzi do neurozapalenia i w efekcie zniszczenia neuronów dopaminergicznych (Mahdavi i in. 2014). Badania wykorzystujące technikę pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) potwierdzają występowanie tego zjawiska w PD. Wykazano, że mikroglej i astrocyty mogą być aktywowane przez wirusy z wykorzystaniem zależnego od DNA czynnika aktywacji IFN (DAI), który funkcjonuje jako wewnątrzkomórkowy indykator DNA-wirusów. DAI oraz jego cząsteczki efektorowe są konstytutywnie produkowane w komórkach mikrogleju i astrocytach a ich ekspresja wzrasta po infekcji wirusowej. W mysich modelach z nokautem DAI uwalnianie i produkcja neurotoksycznych mediatorów przez infekcję wirusem HSV-1 osłabiała mikroglej i astrocyty (Caggu i in. 2019).

3.3 Odporność nabyta: aktywacja odpowiedzi komórkowej i humoralnej w PD

Odporność nabyta wykazuje specyficzną odpowiedź przeciwko obcym antygenom aktywując odpowiednie komórki odpornościowe: limfocyty B lub T (Krogsgaard i in. 2005). Nadzór nad homeostazą w OUN jest zapewniony dzięki naiwnym limfocytom T oraz limfocytom pamięci Tm. Naciek komórek T został odkryty w skrawkach mózgów u pacjentów cierpiących na PD. Analiza populacji limfocytów T wśród jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) pacjentów cierpiących na PD wykazała osłabioną odpowiedź immunologiczną. Ponadto PD reprezentuje specyficzny profil immunologiczny co nie jest obserwowane w innych chorobach neurologicznych gdzie występuje zwiększona liczba limfocytów pamięci Tm i obniżona ilość naiwnych limfocytów T. Podobnie niski stosunek CD4⁺:CD8⁺ i przesunięcie do limfocytów T IFN- γ - w stosunku do IL-4-sugeruje obecność cytotoksycznych limfocytów T w PD (Stevens i in. 2012).

Podczas gdy niektóre białka takie jak β -fibrynogen i transaldolaza zostały zidentyfikowane jako możliwe biomarkery wewnątrz limfocytów T, zaobserwowano, że CD8+ u osób cierpiących na PD wykazują ekspresję V β 8 receptora w mniejszych ilościach niż u osób zdrowych (Fisher 1996). Ponadto różne patologiczne zaburzenia zostały zidentyfikowane w limfocytach krwi obwodowej u osób z PD takie jak obecność przerw w strukturze DNA, wysoki poziom apoptozy, aktywność dysmutazy ponadtlenkowej Cu/Zn oraz obecność mikrojąder. Co ciekawe znacząco zmniejszył się stopień uszkodzeń w DNA po terapii levodopą. Badania nad ekspresją ludzkiej α -synukleiny z wykorzystaniem systemu wektorów wirusowych o serotypie 2 na bazie adenowirusów (AVV2-SYN) w SNpc w modelu mysim wykazały, że infiltracja limfocytów B i T towarzyszy aktywacji mikrogleju co sugeruje, że α -synukleina może przyciągać komórki nabytej odporności i stymulować stan zapalny. Ostatnio zaobserwowano znaczącą redukcję ilości limfocytów T i B w myszach z nokautem dla α -synukleiny w porównaniu do myszy typu dzikiego. Wieloparametrowa analiza cytometryczna pacjentów cierpiących na PD ujawniła silne przesunięcie w fenotypie oponowych monocytów i zwiększony procent aktywowanych limfocytów T połączony ze zwiększonym poziomem cytokin prozapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym u tych osób (Schröder 2018).

Niedawno ukazała się praca pokazująca, że wyselekcjonowane peptydy pochodzące z dwóch regionów α -synukleiny są bardzo mocno rozpoznawane przez specyficzne populacje limfocytów T u pacjentów cierpiących na PD. Ta odpowiedź była pierwotnie mediowana przez limfocyty T CD4+ produkujące IL-4 lub IFN γ z prawdopodobnym udziałem limfocytów T CD8+ produkujących IFN γ . Co więcej oba epitopy α -synukleiny pochodzącej z naturalnie występującej obróbki zewnątrzkomórkowej α -synukleiny obecnej w krwi i włóknistej α -synukleiny towarzyszącej PD wywoływały odpowiedź limfocytów T. Te peptydy były prezentowane przez MHC klasy II, DRB5*01:01 oraz DRB1*15:01, towarzyszące PD i inne niezwiązane z PD (α -synukleina nie jest wewnętrznie ekspresjonowana przez komórki wykazujące ekspresję MHC klasy II) (Caggu i in. 2019).

Odpowiedź humoralna odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie PD i innych chorób neurodegeneracyjnych. U pacjentów dotkniętych PD obserwuje się mniejsze ilości limfocytów B i sugeruje się, że za intensywność proliferacji limfocytów B może odpowiadać terapia z wykorzystaniem levodopy jednakże nie wszystkie badania potwierdzają taką korelację. Z drugiej strony pacjenci cierpiący na PD mają zwiększony poziom przeciwciał przeciw neuronom dopaminergicznym (DA) w porównaniu do osób zdrowych, a dalsze badania wykazały zwiększone stężenia przeciwciał przeciw wielu peptydom pochodzącym z α -synukleiny i ich homologów pochodzącym z HSV-1. Zaproponowano, że u osób predysponowanych genetycznie, wcześniejsze zakażenie HSV-1 może indukować produkcję przeciwciał poprzez mechanizm mimikry molekularnej. Badania neurohistologiczne ujawniły obecność immunoglobulin w pobliżu neuronów dopaminergicznych w mózgach osób dotkniętych PD co świadczy o możliwej interakcji pomiędzy mikroglejem a limfocytami B. Ostatecznie badania na mysich modelach transdukowanych wektorem AVV- α -syn wykazały istotną depozycję IgG w śródmózgowiu wskazując na ważną rolę jaką wywiera odpowiedź humoralna w procesie neurodegeneracji w PD (Theodore i in. 2008).

4. Podsumowanie

4.1 Autoimmunizacja w PD

Autoimmunizacja jest to zaburzenie stanu tolerancji immunologicznej organizmu powodujące powstawanie nieprawidłowych przeciwciał i limfocytów skierowanych przeciw własnym tkankom. Badanie przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów dotkniętych PD wykazało silne powiązanie pomiędzy PD, a wcześniej przebytą silną gripą podczas gdy obserwacje były odwrotne w przypadku infekcji dziecięcych, zwłaszcza odry czerwonej (Harris i in. 2012). Infekcje wirusowe zwykle nie stanowią bezpośredniej przyczyny wystąpienia PD ale mogą funkcjonować jako czynniki zapalne indukujące atak systemu odpornościowego na OUN, zwłaszcza neurony dopaminergiczne. Wiele czynników infekcyjnych jest w stanie przekraczać barierę krew-mózg (BBB) i wywoływać stan zapalny miąższu mózgu. Obecnie wiadomo, że HSV-1 jest jednym z czynników etiologicznych odpowiedzialnych za powstanie sporadycznego wirusowego zapalenia mózgu, co

często prowadzi do deficytów neurologicznych. Podobnie inne wirusy takie jak H5N1 przekraczały BBB wywołując objawy neurologiczne skorelowane z odkładaniem α -synukleiny i utratą neuronów dopaminergicznych, a bardzo silnie patogenny podtyp wirusa CA/09 H1N1 był w stanie aktywować mikroglej nawet nie przenikając do OUN. Jest więc zatem bardzo prawdopodobne, że te czynniki infekcyjne nie działają bezpośrednio, lecz za pomocą innych mechanizmów, takich jak aktywacja układu odpornościowego, co prowadzi do wywołania choroby Parkinsona. Zdecydowanie większą zapadalność na PD zaobserwowano u osób u których doszło do zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusem opryszczki typu 1 (HSV-1).

Dalsze hipotezy, że niektóre czynniki wirusowe są odpowiedzialne za występowanie zaburzeń OUN takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona były potwierdzane *in vitro* oraz *in vivo*. Badacze udowodnili, że w hodowlach pierwotnych mysich neuronów korowych infekcja wirusem HSV-1 spowodowała obniżenie ekspresji białek synaptycznych wraz z transmisją synaptyczną poprzez aktywację kinazy syntazy glikogenu (GSK)-3 i wewnątrzkomórkową akumulację białka amyloidu beta (Ab) co determinuje synaptyczne dysfunkcje leżące u podstaw choroby Alzheimera. Wymienione wyżej odkrycia utorowały drogę dla nowego działu badań mających na celu wyjaśnienie roli autoimmunizacji w patogenezie PD i jej wpływ na typową dla tej patologii utratę neuronów dopaminergicznych. Podjęto wiele wysiłków w celu określenia stopnia, w jakim autoimmunizacja jest wywoływana przez zmienne środowiskowe, np. czynniki zakaźne, metale lub inne źródła stanu zapalnego. Cebrian i współautorzy poinformowali o tym że ludzka katecholaminergiczna istota czarna i neurony locus coeruleus ekspresjonują MHC-I, dlatego mogą prezentować antygeny w odpowiedzi na czynniki egzogenne i są szczególnie podatne na atak za pośrednictwem limfocytów T cytotoksycznych (Cebrian i in. 2014). Znaczenie zakażenia HSV-1 w wyzwaniu odpowiedzi autoimmunologicznej w PD dodatkowo podkreślono w związku z występowaniem mechanizmu mimikry molekularnej i immunologicznej reaktywności krzyżowej między HSV-1 i ludzką α -synukleiną prowadzącą z kolei do zniszczenia neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Pozostaje niejasne, czy autoimmunizacja jest przyczyną czy też konsekwencją procesu neurodegeneracyjnego w postępie choroby. Obszerny zbiór danych sugeruje, że autoimmunizacja może odgrywać ważną rolę w patogenezie PD i jeśli ta hipoteza zostanie potwierdzona, oznaczać to będzie rewolucję w podejściu diagnostycznym i terapeutycznym (np. immunoterapie i wykorzystanie komórek T jako biomarkerów) czego można się spodziewać w najbliższej przyszłości (Caggu i in. 2019).

5. Literatura

- Caggu E, Arru G, Hosseini S (2019) Inflammation, Infectious Triggers, and Parkinson's Disease. *Front Neurol* 19:10:122.
- Cebrian C, Zucca FA, Mauri P i in. (2014) MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat. Commun.* 10:1038.
- Eun-Hye J, Dong-Joo C, Jiawei A, Jin-Hwa (2018) Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* 27(2):77-87.
- Fiszer U, Fredrikson S, Mix E i in. (1996) V region T cell receptor repertoire in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 93:25–9.
- Frahm S, Melis V, Horsley D (2018) Alpha-Synuclein transgenic mice, h-alphaSynL62, display alpha-Syn aggregation and a dopaminergic phenotype reminiscent of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 339:153-168.
- Harris MA, Tsui JK, Marion SA, (2012) Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord.* 27:1111–7.
- Krogsgaard M, Davis MM. (2005) How T cells 'see' antigen. *Nat Immunol.* 26:239–45.
- Łabuzek K, Skrudlik E, Gabryel B (2015) Przeciwwapalna funkcja komórek mikrogleju w świetle najnowszych badań naukowych. *Ann. Acad. Med. Siles.* 69: 99–110.
- Mahdavi T (2014) Inflammation in Parkinson's disease. In: *Scientific and Clinical Aspects.* p. 105–26.
- Marin-Teva JL, Cuadros MA, Martin-Oliva D, i in. (2011) Microglia and neuronal cell death. *Neuron Glia Biol.* 7:25–40.

- McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE i in. (1988) Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38:1285–91.
- Mika J (2014) Glej – wróg czy przyjaciel? *Wszechświat*, t. 115, nr 1–3.
- Perry V.H., Gordon S. (1988) Macrophages and microglia in the nervous system, *Trends in Neurosciences*, 11 (6), s. 273–277.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, i in. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045–47.
- Schröder JB, Pawlowski M, Meyer zu Horste G, i in. (2018) Immune cell activation in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 9:1081.
- Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT (2002) Environment, mitochondria, and Parkinson's disease. *Neuroscientist* 8:192–7.
- Stevens CH, Rowe D, Morel-Kopp MC, i in. (2012) Reduced T helper and B lymphocytes in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol.* 252:95–99.
- Tagliaferro L, Chiba-Falek O (2016) Up-regulation of SNCA gene expression: implications to synucleinopathies *Neurogenetics* 17:145–57.
- Theodore S, Cao S, McLean PJ, i in. (2008) Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 67:1149–58.
- Xu H, Su C, Pearson A, i in. (2017) Herpes Simplex Virus 1 UL24 abrogates the DNA sensing signal pathway by inhibiting NF- κ B activation. *J Virol.* 1:JVI.00025-17.

24. Badania przesiewowe w profilaktyce wybranych chorób nowotworowych

Screening tests in the prevention of selected cancer diseases

Typiak Anna, Włodyka Gabriela, Tracz Paulina, Witkowska Karina, Sączawa Michał,
Piecewicz-Szczęsna Halina.

Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych,
II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: dr n. med. Halina Piecewicz-Szczęsna

Typiak Anna: annatpk0@gmail.com

Słowa kluczowe: Profilaktyka wtórna, skrining, rak piersi, rak jelita grubego, rak szyjki macicy

Streszczenie

Badania przesiewowe zaliczane są do profilaktyki zdrowotnej drugiego stopnia. Umożliwiają one wykrycie choroby we wczesnym stadium zaawansowania. W ramach profilaktyki zachorowań na nowotwory złośliwe Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje wykonanie badań w celu zdiagnozowania raka piersi, raka jelita grubego oraz raka szyjki macicy. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. W ramach badań profilaktycznych kobiety spełniające kryteria mają możliwość wykonania mammografii. Rak jelita grubego zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet znajduje się na 3 miejscu w strukturze zachorowań. Badaniem wykonywanym w celu wczesnego wykrycia zmian nowotworowych jest kolonoskopia. Cytologia jest badaniem przesiewowym umożliwiającym wykrycie raka szyjki macicy we wczesnym stadium zaawansowania. Wczesne wykrycie nowotworów ma wpływ na lepsze rokowanie pacjentów. Wykonywanie badań przesiewowych umożliwia lepszą kontrolę podejrzanych zmian i wcześniejszą reakcję w przypadku transformacji nowotworowej.

1. Wstęp

Badania przesiewowe stanowią profilaktykę zdrowotną drugiego stopnia. Są to powszechne badania populacyjne, których celem jest wykrycie choroby we wczesnej fazie. Skuteczne badanie przesiewowe powinno charakteryzować się powtarzalnością oraz powinno być akceptowane przez społeczeństwo, a choroby objęte badaniem przesiewowym powinny stanowić istotny problem zdrowotny. Przebieg naturalny oraz sposoby leczenia chorób powinny być poznane. Badanie przesiewowe powinno umożliwić wykrycie choroby w stadium bezobjawowym lub przy wczesnym wystąpieniu objawów. Populację objętą badaniami przesiewowymi stanowią osoby z największym ryzykiem zachorowania na nowotwór. Czynnikiem selekcyjnym jest głównie wiek - w przypadku nowotworów nabytych lub obecność mutacji genetycznych – w przypadku nowotworów dziedzicznych. W Polsce programem badań objęte są 3 nowotwory złośliwe: rak piersi – mammografia, rak jelita grubego – kolonoskopia oraz rak szyjki macicy – cytologia (Ostrowska 2011; Popiela i Komorowski 2012).

2. Analiza epidemiologiczna danych statystycznych i literatury naukowej

W 2016 roku w Polsce zdiagnozowano łącznie 164140 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe, w tym 82520 u mężczyzn i 81620 u kobiet. Największa liczba zachorowań u mężczyzn przypada na 55-79 rok życia, u kobiet 50-74 rok życia. W 2016 roku u mężczyzn najczęstszym nowotworem był nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, u kobiet rak piersi. U 18581 osób zdiagnozowano raka jelita grubego, 10502 u mężczyzn i 8079 u kobiet, co stanowi odpowiednio 13% populacji mężczyzn i 10% populacji kobiet, którzy zachorowali na nowotwór złośliwy w 2016 roku. Rak piersi został wykryty u 18615 kobiet z tej grupy (23% tej populacji), a rak szyjki u 2622 kobiet (3%) (Wojciechowska i in. 2018).

2.1 Rak piersi

2.1.1 Epidemiologia raka piersi

W 2016 roku wśród kobiet odnotowano największą zachorowalność na raka piersi spośród wszystkich nowotworów. Nowotwór ten stanowił 22,8% wszystkich zachorowań na nowotwory. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku odsetek zgonów z powodu raka piersi wynosił 14,5% i był on najwyższy po raku płuca (17,1%). Pięcioletnie przeżycie kobiet chorych w latach 2008-2010 wynosiło 78,5%. Nowotwór ten w roku 2010 był rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowym w 58% w 2010 roku, w 2016 w 66%, w stadium uogólnionym w 2010 w 8%, natomiast w 2016 w 7%, co wskazuje na wzrost świadomości kobiet oraz wzrost częstości wykonywania badań pozwalających wykryć zmiany na wcześniejszym etapie zaawansowania. Zachorowania na nowotwór piersi odnotowano w grupie wiekowej od 20 do 85+ lat. Największa liczba zachorowań przypada na kobiety w wieku 60-64 lata (Wojciechowska i in. 2018).

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka piersi (Smaga i in 2014; Sowa i in. 2015):

- płeć i wiek: kobiety w wieku 50-69 lat,
- czynniki genetyczne: mutacje w genach BRCA1 i BRCA2,
- wystąpienie pierwszej miesiączki przed 12 rokiem życia, późna menopauza po 55 roku życia,
- hormonalna antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza,
- bezdzietność, pierwsze dziecko urodzone po 35 roku życia,
- otyłość,
- spożywanie alkoholu,
- poprzednio przebyte choroby piersi.

W raku piersi wyróżnia się dwa stany przedinwazyjne: rak zrazikowy przedinwazyjny (LCIS lobular carcinoma in situ), który zazwyczaj nie jest widoczny w badaniach obrazowych, a ryzyko zezłośliwienia wynosi 5,4-12% w ciągu 5-24 lat; rak przewodowy przedinwazyjny (DCIS ductal carcinoma in situ). Wykrywalność tego nowotworu stanowi 41% wszystkich nowotworów obrazowanych u pacjentek poniżej 50 roku życia, a ryzyko transformacji w raka inwazyjnego jest większe. W stadium inwazyjnym raka piersi, według klasyfikacji WHO wyróżnia się podtypy: luminalny A i B, podstawny (najgorzej rokujący), HER 2 oraz typu normalnej piersi. Zmiany widoczne w badaniach obrazowych to najczęściej zwapnienia, zagęszczenia miąższu piersi, zaburzenia struktury piersi, guzki (Popiela i Komorowski 2012).

Profilaktyka pierwotna raka piersi obejmuje promocję zdrowego stylu życia, aby ograniczyć takie czynniki ryzyka jak otyłość, spożywanie alkoholu, nieaktywny tryb życia oraz zachęcanie kobiet do wczesnego macierzyństwa. U kobiet obciążonych mutacją genu BRCA 1 i BRCA2 w ramach pierwotnej profilaktyki możliwa jest obustronna mastektomia i usunięcie przydatków. Profilaktyka wtórna obejmuje badanie przesiewowe wśród kobiet w grupie największego ryzyka zachorowania na raka piersi, a u których nie wystąpiły niepokojące objawy. W ramach tego działania wykonywana jest mammografia (Jassem i in. 2018).

2.1.2 Badania przesiewowe w kierunku profilaktyki raka piersi

W wyniku realizacji programu profilaktyki raka piersi, finansowanemu przez Narodowy Fundusz Zdrowia, kobiety w wieku 50-69 lat mają możliwość wykonania bezpłatnej mammografii. Mammografia jest badaniem obrazowym wykorzystującym promieniowanie rentgenowskie o możliwe małej dawce promieniowania. Wykonywana jest w dwóch projekcjach: górną-dolną i skośną, co umożliwia lepsze uwidocznienie oraz zmniejszenie dawki promieniowania. W zależności od budowy gruczołu piersiowego czułość i swoistość mammografii osiągają różne wartości. U kobiet z piersią o budowie tłuszczowej i tłuszczowo- gruczołowej mammografia ma wyższą czułość i swoistość w porównaniu do kobiet z piersią o budowie z przewagą tkanki gruczołowej. Metoda mammografii rentgenowskiej obarczona jest błędem, dlatego niektóre zmiany nowotworowe mogą nie zostać uwidocznione w badaniu (Łuczyńska 2015; Jassem i in. 2018).

Standardowo do opisu mammografii stosuje się skalę BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (Jassem i in. 2018):

- Kategoria 0: ocena niekompletna, należy powtórzyć badanie
- Kategoria 1: prawidłowy obraz piersi

- Kategoria 2: zmiana łagodna
- Kategoria 3: zmiana prawdopodobnie łagodna
- Kategoria 4: zmiana podejrzana
- Kategoria 5: zmiana złośliwa
- Kategoria 6: potwierdzony rak piersi w wykonanej przed badaniem biopsji

Pacjentki, które w skali BIRADS zostały zakwalifikowane do kategorii 3, powinny wykonać badanie kontrolne po 6 miesiącach. W kategorii 4 i 5 w skali BIRADS zalecane jest wykonanie biopsji oraz badania mikroskopowego. Badanie przesiewowe mammograficzne u kobiet niezgłaszających objawów i czynników ryzyka w wieku 50-69 lat powinno być wykonywane co 24 miesiące. Pacjentkom będącym nosicielkami mutacji BRCA1 i BRCA2 oraz z obciążającym wywiadem rodzinnym (co najmniej 2 zachorowania na raka piersi/jajnika u krewnych I lub II stopnia przed 50 rokiem życia) jako badanie przesiewowe zaleca się wykonywanie między 25 a 30 rokiem życia badania rezonansu magnetycznego (MR) piersi, po 30 roku życia MR na zmianę z mammografią oraz badanie USG co 12 miesięcy. Dodatkowo po 35 roku życia zaleca się wykonywanie USG dopochwowego oraz oznaczanie markeru CA125. U kobiet obciążonych dużym ryzykiem raka piersi, nosiелеk mutacji BRCA1/BRCA2, należy przedstawić możliwość profilaktycznej amputacji piersi – ryzyko zachorowania zmniejsza się o 90%, natomiast usunięcie jajników i jajowodów zmniejsza ryzyko raka piersi o 50%, raka jajnika o 90% (Jassem i in. 2018).

3. Rak jelita grubego

3.1 Epidemiologia raka jelita grubego

Rak jelita grubego zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet znajduje się na 3 miejscu w strukturze zachorowań wg raportu z 2016 roku. Nowotwór ten wśród mężczyzn stanowił 11,5% wszystkich zachorowań na nowotwory, wśród kobiet było to 9,0%. Odsetek zgonów nowotworowych z powodu raka jelita grubego wynosił 11,5% wśród mężczyzn wg Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016 roku, czyli stanowił drugą pozycję w strukturze zgonów mężczyzn. U kobiet odsetek ten stanowił 11%, więc jest to trzecia pozycja wśród zgonów nowotworowych. Pierwszą pozycję zarówno u kobiet, jak i mężczyzn zajmują zgony z powodu raka płuca. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe zdiagnozowanych w latach 2008-2010 w Polsce u mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych okrężnicy wynosiły 48% oraz odbytnicy i odbytu 45%. Wśród kobiet odsetek przeżycia znajdował się na zbliżonym poziomie, 48% dla nowotworów złośliwych odbytnicy i odbytu oraz 52% dla nowotworów okrężnicy. Nowotwór złośliwy okrężnicy w roku 2010 był w miejscowym stadium zaawansowania w chwili diagnozy u 40% chorych, natomiast w 2016 ten odsetek wzrósł do 47%. W stadium uogólnionym było to 27% w 2010 roku i 26% w 2016 roku. Może to wynikać z większej świadomości ludzi na temat badań profilaktycznych i konieczności ich wykonywania. Takie same wyniki uzyskano dla raka odbytnicy i odbytu lata (Wojciechowska i in. 2018).

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego można wyróżnić 4 kategorie (Zyśk i in. 2014; Potemski i in. 2015):

- epidemiologiczne: wiek (75 r.ż. stanowi szczyt zapadalności), otyłość, niewielka aktywność fizyczna, rasa biała;
- jelitowe: rak jelita grubego w wywiadzie u krewnych 1. stopnia, genetycznie uwarunkowane zespoły chorobowe, które prowadzą do rozwoju raka jelita grubego (FAP - zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, HNPCC - dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością), polipy gruczolakowate lub rak jelita grubego w wywiadzie chorobowym, stany zapalne jelit;
- dietetyczne: duża zawartość tłuszczów lub czerwonego mięsa w diecie, niedobory witamin, wapnia;
- mieszane: przebycie radioterapii lub cholecystektomii, obecność ureterosigmoidostomii.

Rak jelita grubego najczęściej rozwija się na podłożu polipów nowotworowych gruczolakowych. Polipy o dużej średnicy, siedzące oraz o budowie histologicznej odpowiadającej

polipowi kosmkowego cechują się największym ryzykiem przejścia w nowotwór złośliwy. Większość polipów o średnicy poniżej 1 cm cechuje się przebiegiem bezobjawowym, w przypadku większych może wystąpić krwawienie z odbytnicy, niewielka niedokrwistość, parcie na stolec. Transformacja polipa gruczolakowatego w raka zazwyczaj jest powolna (Kubiak i in. 2014; Potemski i in. 2015).

3.2 Badania przesiewowe w kierunku profilaktyki raka jelita grubego

Program badań przesiewowych jest główną metodą profilaktyki wtórnej raka jelita grubego. Głównym celem jest wykrycie i leczenie gruczolaków, a także zdiagnozowanie raka w początkowych stadiach odpowiadających na leczenie. Metodą wykorzystywaną w badaniach przesiewowych raka jelita grubego jest kolonoskopia. Do bezpłatnego badania profilaktycznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia w postaci kolonoskopii kwalifikują się (Potemski i in. 2015; Kubiak i in. 2014):

- Osoby w wieku 50 - 65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego, niezgłaszające objawów takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka lub zaparcia o nieznanej przyczynie, niedokrwistość o nieznanej przyczynie, niezamierzona utrata masy ciała,
- Osoby w wieku 40 - 49 lat, które posiadają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego,
- Osoby w wieku 25 - 49 lat, u których w rodzinie wystąpił dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością, ten fakt powinien być potwierdzony w poradni genetycznej.

U osób od 50 roku życia kolonoskopia powinna być wykonywana co 10 lat. W przypadku stwierdzenia obecności:

- 1-2 gruczolaków o wielkości ≥ 10 mm lub z dysplazją dużego stopnia lub o budowie kosmkowej
- ≥ 3 gruczolaków
- polipa ząbkowanego o wielkości ≥ 10 mm

i wykonaniu polipektomii kontrolna kolonoskopia powinna być wykonana za 3 lata. Przy braku wyżej wymienionych kryteriów, kontrolną kolonoskopię zaleca się przeprowadzić po 10 latach (Potemski i in. 2015).

Pacjentom chorym na rodzinną polipowość gruczolakowatą zaleca się wykonanie kolonoskopii co rok od 10 do 12 roku życia, krewni chorych na dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowością powinni mieć wykonywaną kolonoskopię co 1-2 lata (Potemski i in. 2015).

Wykonywanie przesiewowej kolonoskopii zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego o 60-90%. Pozwala na wykrycie polipów oraz nowotworów złośliwych we wczesnym stadium zaawansowania, przeprowadzenie zabiegu polipektomii, co wpływa na uzyskanie wyższego odsetka całkowitych wyleczeń oraz spadek umieralności chorych. Podczas kolonoskopii standardowo pobiera się wycinki ze zmienionych miejsc, ustala rozpoznanie histopatologiczne na podstawie tych wycinków i całego wyciętego guza (Zyśk i in. 2014).

Test na krew utajoną w kale jako badanie przesiewowe charakteryzuje się niską czułością oraz wyższymi kosztami w porównaniu do kolonoskopii. Dwukrotnie dodatni wynik testu należy potwierdzić kolonoskopią (Kubiak i in. 2014; Zyśk i in. 2014).

4. Rak szyjki macicy

4.1 Epidemiologia raka szyjki macicy

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku rak szyjki macicy stanowił 3,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Natomiast odsetek zgonów wynosił 3,5% spośród wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. (Wojciechowska i in. 2018)

Rak szyjki macicy to nowotwór złośliwy rozwijający się z nabłonka, który pokrywa szyjkę lub kanał szyjki macicy. Najczęstszy typ płaskonabłonkowy stanowi około 95% przypadków, rzadziej występuje typ gruczolowy (około 4%). Typ gruczolowy dominuje w krajach o niskiej zapadalności

na raka szyjki i wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z kobietami chorymi na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy (o porównywalnym stopniu zaawansowania klinicznego). Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wykorzystuje się skalę Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) oraz TMN (Bidziński in. 2008).

Czynniki ryzyka wystąpienia gruczolakoraka i raka płaskonabłonkowego szyjki macicy są podobne – najważniejsze z nich to:

- zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV),
- wiek (wzrost zachorowalności wraz z wiekiem, szczyt zachorowań pomiędzy 45 a 55 r.ż.),
- duża liczba partnerów seksualnych,
- młody wiek rozpoczęcia współżycia,
- wysoka rodność (tylko u kobiet HPV(+)),
- młody wiek urodzenia pierwszego dziecka,
- stwierdzona wcześniej zmiana patologiczna w badaniu cytologicznym,
- długotrwałe stosowanie antykoncepcji hormonalnej,
- palenie tytoniu,
- niski status społeczno - ekonomiczny,
- kobiety zakażone *C. trachomatis*. (Bidziński i in. 2008, Spaczyński i in. 2007).

Na prewencję raka szyjki macicy składa się profilaktyka pierwotna i wtórna. Prewencja pierwotna obejmuje szczepionki profilaktyczne, unikanie narażenia na zakażenie HPV, a prewencja wtórna obejmuje skrining cytologiczny i test na obecność HPV (Spaczyński i in. 2007).

4.2 Badania przesiewowe w kierunku profilaktyki raka szyjki macicy

U młodych dziewcząt pierwsze badanie cytologiczne zaleca się przeprowadzić do 3 lat po pierwszym stosunku płciowym, jednocześnie nie później niż w 21 roku życia. (Spaczyński i in. 2007, Adamczyk-Gruszka i in. 2012). Gdy wynik wymazów cytologicznych jest prawidłowy i nie występują czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy, zaleca się wykonywać badanie przesiewowe co 3 lata. Wyjątkowo badanie należy przeprowadzać co 12 miesięcy w grupie kobiet, które: przyjmują leki immunosupresyjne, są zakażone typem wysokoonkogennym HPV lub były leczone w przeszłości z powodu raka szyjki macicy lub śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2, CIN3) oraz zakażone wirusem HIV (Spaczyński i in. 2007).

Badanie cytologiczne jest techniką polegającą na pobraniu wymazów z ujścia zewnętrznego kanału i z tarczy szyjki macicy. Głównym celem badania cytologicznego jest wykrycie zmian przedrakowych szyjki macicy oraz nieinwazyjnej postaci raka (rak *in situ*) szyjki macicy co umożliwi podjęcie działań mających na celu zapobiec rozwojowi nowotworu inwazyjnego (Adamczyk-Gruszka i in. 2012). Ocenę rozmazu wykonuje się według systemu TBS (Bethesda) lub systemu Papanicolaou. Badanie histologiczne jest podstawą do rozpoznania raka szyjki macicy i można przeprowadzić je w sposób konwencjonalny na szkiełku lub na podłożu płynnym (LBC) (Spaczyński i in. 2007,).

System Bethesda (TBS) określa terminy dla przedrakowych atypowych zmian i neoplazji śródnabłonkowej na podstawie nieprawidłowych morfologicznych cech komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i gruczolowego szyjki macicy. W klasyfikacji Bethesda obraz cytologiczny klasyfikuje się jako:

- prawidłowy,
- LSIL (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia – odpowiednik CIN I,
- HSIL (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia – odpowiednik CIN II i CIN III,
- rak płaskonabłonkowy (Nasierowska-Guttmejer i in. 2016).

W 2001 roku wprowadzono określenia dla komórek rozmazu o cechach morfologicznych niekwalifikujących się jako zmiany LSIL czy HSIL; są to ASC (ang. atypical squamous cells), podzielone na podkategorie:

- ASC-US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance),
- ASC-H (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) (Nasierowska-Guttmejer i in. 2016).

Zmianą prekursorową w stosunku do inwazyjnego adenocarcinoma cervicis uteri jest rak gruczołowy szyjki w postaci in situ (AIS). Zmiany typu AIS powstają pierwotnie w okolicy strefy przekształceń i często rozwijają się, sięgając w głąb kanału szyjki macicy ((Nasierowska-Guttmejer i in. 2016, Bidziński i in. 2008).

Badanie histopatologiczne wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopową z miejsc podejrzanych o zmiany o charakterze dysplastycznym są kolejnym etapem diagnostyki po stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego. Wykonuje się je za pomocą specjalnego aparatu wyposażonego w lupę- kolposkopu, który umożliwia oglądanie szyjki macicy, dolnej części kanału szyjki macicy oraz pochwy i sromu w powiększeniu. Skojarzona metoda cytologiczno- kolposkopowa pozwala na właściwe zakwalifikowanie zmian szyjki macicy do leczenia i uniknięcia błędów (Spaczyński i in. 2007; Adamczyk-Gruszka i in. 2012).

Przydatnym biomarkerem obiektywizującym ocenę obrazu histopatologicznego (preparatu barwionego hematoksyliną i eozyną) i potwierdzającym prawidłowe rozpoznanie jest zastosowanie badania immunocytochemicznego z użyciem przeciwciał p16 i anty-Ki67. Test może być przydatny w przypadku stwierdzenia niejednoznacznych wyników badań cytologicznych klasyfikowanych jako ASC-US, LSIL. W komórkach nabłonka szyjki macicy, w których doszło do transformacji nowotworowej, dochodzi do zwiększonej ekspresji białek p16 i Ki67 i wybarwienia na kolor czerwony jądra komórkowego (ekspresja białka Ki67), a na kolor brązowy cytoplazmy (ekspresja białka p16). Wynik pozytywny reakcji immunohistochemicznej (silna, jednolita i rozległa reakcja barwna) należy klasyfikować jako HSIL (CIN 2 i/lub CIN 3). Brak kolposkopowej identyfikacji zmiany lub brak potwierdzenia obecności zaawansowanych zmian śródnabłonkowych w materiale biopsyjnym pochodzącym od kobiety p16/ Ki-67 pozytywnej, obliguje do wdrożenia ścisłej obserwacji cytologicznej i kolposkopowej pacjentki uzupełnionej o testy wirusologiczne. Zaleca się wykonanie badania cytologicznego po 3–6 miesiącach uzupełnionego o co najmniej 14-genotypowy test na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego (DNA HPV HR). (Nasierowska-Guttmejer i in. 2016). Testy na obecność HPV DNA mają znacznie większą czułość, a mniejszą specyficzność w porównaniu do cytologii (Spaczyński i in. 2007). Najczęściej ze śródnabłonkową neoplazją dużego stopnia (HSIL) i rakiem płaskonabłonkowym inwazyjnym szyjki macicy współlistnieją typy HPV 16 i HPV 18. Prawidłowy wynik rozmazu cytologicznego uzyskany w dwóch kontrolnych badaniach wykonanych w odstępach czasowych i ujemny wynik pojedynczego testu na obecność DNA HPV HR pozwala na odesłanie pacjentki do rutynowego skriningu cytologicznego. Nieprawidłowy wynik rozmazu cytologicznego i/lub obecność pozytywnego wyniku testu DNA HPV HR stanowi podstawę do wykonania ponownego badania kolposkopowego w celu identyfikacji zmian neoplastycznych lub kwalifikacji pacjentki do grupy wysokiego ryzyka ich rozwoju (Nasierowska-Guttmejer i in. 2016).

5. Podsumowanie

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe stale rośnie. Prognozy wskazują, że do 2025 roku zachorowalność na choroby onkologiczne wzrośnie o ponad 25%, a nowotwory staną się główną przyczyną zgonów. Według przewidywań rak piersi nadal będzie najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u kobiet, a wśród mężczyzn będzie to rak gruczołu krokowego. Przewidywany jest również wzrost zachorowalności na nowotwory jelita grubego i odbytnicy u obu płci. Ma na to wpływ starzenie się społeczeństwa. Stanowi to dalsze wyzwanie dla medycyny. Bardzo ważnym ogniwem w walce z nowotworami są właśnie badania przesiewowe, które umożliwiają wczesną diagnostykę i wykrywanie zmian nowotworowych na wcześniejszym etapie, co poprawia rokowanie pacjentów. Ich głównym celem jest zmniejszenie liczby zgonów w populacji objętej skriningiem (Dzidkowska i in. 2009).

6. Literatura

- Adamczyk-Gruszka O, Niziurski P, Gruszka J (2012) Rola badań cytologicznych w profilaktyce raka szyjki macicy. *Studia Medyczne* 25 (1): 31–36.
- Bidziński M, Dębski R, Kędzia W i in. (2008) Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 79: 710-714.
- Dzidkowska J, Zatoński WA, Wojciechowska U (2009) Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. *Centrum Onkologii. Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie*: 23-27 45-55, 69-73, 93-98.
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 14: 210-225.
- Kubiak A, Kyler W, Trojanowski M (2014) Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. *Probl Hig Epidemiol* 95(3): 636-642.
- Łuczyńska E (2015) Nowoczesne metody obrazowania zmian rozrostowych sutka – nadzieje i pułapki. *Polish Journal of Pathology Supplement*: 9-20.
- Nasierowska-Guttmejer A, Kędzia W, Rokita W i in. (2016) Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia płaskonabłonkowych zmian śródnałonkowych szyjki macicy na podstawie wytycznych CAP/ASCCP. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* tom 1, nr 3: 130–137.
- Ostrowska A (2011) Profilaktyka zdrowotna: interpretacje, definicje sytuacji, racjonalności (przypadek profilaktyki ginekologicznej kobiet). *Studia Socjologiczne* 3 (202): 73-94.
- Popiela TJ, Komorowski A (2012) Miejsce mammografii w diagnostyce guzów piersi. *Ginekologia po Dyplomie* 05: 69-72.
- Potemski P, Polkowski W, Bujko K i in. (2015) Nowotwory układu pokarmowego, aktualizowane dn. 02.12.2015: 180-185, 198-200.
- Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A i in. (2014) Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. *Warszawa Sequence*: 2-38.
- Sowa M, Smuczyński W, Tarkowski M i in. (2015) Analiza wybranych czynników ryzyka raka piersi – przegląd piśmiennictwa. *Education, Health and Sport* 5(4): 245-250.
- Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Kędzia W (2007) Skrining raka szyjki macicy w kraju i na świecie. *Ginekol Pol.* 78: 354-360.
- Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A i in. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku.
- Zyś R, Wysocki P, Wyrwicz L (2014) Rak jelita grubego - społeczne znaczenie zmian w zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* tom 10, nr 4, 212–223.

25. Aspekty postępowania dietetycznego wśród osób chorujących na Hashimoto.

Aspects of dietary treatment among people suffering from Hashimoto.

Waldera Katarzyna⁽¹⁾, Jolanta Malinowska-Borowska⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Toksykologii i Ochrony Zdrowia W Środowisku Pracy

⁽²⁾Zakład Toksykologii i Ochrony Zdrowia W Środowisku Pracy

Waldera Katarzyna: k.waldera@op.pl

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, dieta, żywienie, dietoterapia

Streszczenie

Choroba Hashimoto jest jednym z częstych zaburzeń gruczołu tarczowego diagnozowana w ostatnim czasie. Jest to stan w wyniku którego, dochodzi do wzmożonej aktywności układu immunologicznego oraz produkcji przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i preoksydazie tarczycowej. Objawy tej choroby są niespecyficjne i postawienie diagnozy wymaga szerszej diagnostyki. Osoby z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy powinny przywiązać dużą uwagę do swojej diety. Należy w niej uwzględnić źródło pełnowartościowego białka, węglowodany złożone oraz tłuszcze, w szczególności kwasy tłuszczowe omega-3 wykazujące potencjał przeciwzapalny. Wskazana jest suplementacja witaminy D, jodu oraz seleniu. W pracy wskazano również aspekt diet eliminacyjnych, które warto rozważyć wśród osób zmagającymi się z alergiami i nietolerancjami pokarmowymi.

1. Wstęp

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) po raz pierwszy została opisana w 1912 roku przez Hakaru Hashimoto. Japoński chirurg na łamach czasopisma *Archiv für klinische Chirurgie*, przedstawił wyniki badań klinicznych oraz histopatologicznych, w których opisał cechy wola limfocytarnego, gdzie dochodzi do nacieku limfocytów z wytworzeniem grudek chłonnych miększu tarczycy (Zakrzewska 2015).

Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wynosi 10-20%. Zapadalność na tę chorobę 4-10 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Chorobę Hashimoto uznaje się za jedną z najczęstszych przyczyn niedoczynności tarczycy (Liontiris 2017).

2. Etiopatogeneza

Niewątpliwie w etiopatogenezie choroby Hashimoto znaczącą rolę odgrywają czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Analizując czynniki genetyczne predysponujące do powstawania choroby Hashimoto istotną rolę odgrywa polimorfizm genu CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*). Ponadto, istotne znaczenie ma polimorfizm w głównym układzie zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigen*). Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia choroby Hashimoto odnotowano wśród bliźniąt jednojajowych.

Czynnikami środowiskowymi, które pełnią kluczową rolę w powstawaniu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy są:

- Stres
- Niedobór jodu, seleniu
- Palenie tytoniu
- Leki wpływające na odpowiedź autoimmunologiczną np. lit, amiodaron,
- Choroby infekcyjne – *Yersinia enterocolitica*, zakażenie wirusem WZW typu C (obecność tego wirusa stwierdzono w tyreocytach, doprowadzało to do zwiększenia produkcji cytokin prozapalnych oraz do uruchomienia odpowiedzi autoimmunologicznej).
- Dysruptory endokrynne – bisfenol A, ftalany, polichlorowane bifenyle, dioksyny. Związki te mogą wpływać na funkcjonowanie układu endokrynnego, prowadząc niejednokrotnie do

wystąpienia chorób nowotworowych czy metabolicznych. W głównej mierze kumulowane są w tkance tłuszczowej, jednak podwyższone ich stężenie stwierdzono w moczu, mleku kobiecym, moczu. (Kulik-Kupka 2017).

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy cechuje złożony proces autoimmunizacyjny, w którym dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) przez układ immunologiczny. W wyniku tego procesu dochodzi do nacieków limfocytarnych na tarczycę, produkcji cytokin prozapalnych oraz apoptozy komórek tarczycy.

3. Objawy

Objawy choroby Hashimoto są niespecyficzne i można je powiązać z innymi jednostkami chorobowymi. W głównej mierze można wyróżnić – senność, zmęczenie, depresję, wypadanie włosów, łamliwość paznokci, przyrost masy ciała, zaparcia, pogorszenie tolerancji wysiłku (Ratajczak 2017).

4. Diagnostyka

Diagnostyka autoimmunologicznego zapalenia tarczycy powinna składać się z następujących elementów:

- Wywiad lekarsko-żywnieniowy
- Wyniki badań laboratoryjnych – TSH, fT3, fT4, anty-TPO, anty-TG. Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej są najczęściej podwyższone w przebiegu choroby, jednak w przypadku prawidłowych wartości, należy oznaczyć również anty-TG, który jest mniej specyficzny, natomiast w sposób izolowany może być podwyższone.
- Diagnostyka obrazowa – badanie ultrasonograficzne, dające niejednorodny obraz, jednak w zaawansowanej chorobie widoczne jest obniżenie echogeniczności miększu tarczycy. Przyczyny należy upatrywać się w nacieku limfocytarnym.
- Biopsja cienkoigłowa tarczycy – najczęstszym wskazaniem do wykonania biopsji jest obecność guzków, podejrzenie zapalenia tarczycy lub zmiany wykazane w USG (Zakrzewska 2015).

5. Zalecenia żywieniowe w chorobie Hashimoto

Zalecenia żywieniowe w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy powinny być dobrane indywidualnie do danej osoby. Należy uwzględnić w nich płeć, wiek, zaawansowanie choroby, masę ciała, wzrost, aktywność fizyczną i zawodową, wszelkie pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne, współistniejące jednostki chorobowe takie jak: cukrzyca, nieprawidłowy lipidogram, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz preferencje żywieniowe danej osoby.

Podstawowym zaleceniem jest spożywanie 4-5 posiłków dziennie w odstępach 3 godzinnych. Taki rozkład gwarantuje utrzymanie tempa metabolizmu na właściwym poziomie, zniwelowanie uczucia głodu, niedopuszczenia do napadów objadania się oraz wzrostu masy ciała. Jedną z głównych funkcji tarczycy jest utrzymanie spoczynkowej przemiany materii. W przypadku stosowania diet o drastycznie niskiej podaży energii, może doprowadzić to do spadku tempa metabolizmu oraz trudności w normalizacji procesu spadku masy ciała. Osoby chorujące na Hashimoto charakteryzują się nadmierną masą ciała. Dzieje się tak z powodu niedoborów hormonów tarczycy. Energia, która zostaje dostarczona z pożywieniem jest magazynowana w postaci tkanki tłuszczowej w nadmiernych ilościach. Janczy i wsp. zauważyła, że dieta ubogoenergetyczna (deficyt energetyczny o 500kcal) oraz wdrożenie zdrowych nawyków żywieniowych istotnie przyczynia się do zmniejszenia masy ciała oraz poprawy samopoczucia badanych pacjentek (Janczy 2015).

Dieta osób chorych na Hashimoto powinna uwzględniać produkty o niskim indeksie glikemicznym, przeciwzapalne oraz wykluczyć ewentualne produkty odpowiedzialne za alergie i nietolerancje pokarmowe.

Głównym założeniem diety, jest zwiększona podaż białka w porównaniu do zdrowych osób. Odpowiednia podaż białka służy jako substrat syntezy hormonów tarczycy, pełni funkcje transportowe i ochronne. Wykazano, że może przyspieszać tempo przemiany materii. Warto, aby połowę produktów bogatobiałkowych stanowiły produkty odzwierzęce. Produkty te, charakteryzują się nie tylko wysoką zawartością białka, ale również żelaza oraz witaminy B12. Suche nasiona roślin strączkowych oprócz wysokiej zawartości białka, są dobrym źródłem witamin z grupy B oraz błonnika pokarmowego. Należy pamiętać, aby minimum 2 razy w tygodniu spożywać ryby, dostarczające jodu oraz kwasów omega-3 działających przeciwzapalnie (Ratajczak 2017).

Zapotrzebowanie energetyczne na tłuszcz powinno stanowić ok. 30% dziennego zapotrzebowania na energię. Należy zwiększyć spożycie tłuszczów nienasyconych (olej rzepakowy, słonecznikowy, oliwa z oliwek, orzechy, awokado). Dodatkowo nie należy stosować diet ograniczających podaż tłuszczu ze względu na ewentualne ograniczenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, osłabienie układu immunologicznego. Jednakże, należy wyeliminować tłuszcz pochodzenia zwierzęcego oraz ograniczyć spożycie produktów bogatych w cholesterol oraz nasyconych kwasów tłuszczowych, które przyczyniają się do zwiększenia poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz działają aterogennie. Niezwykle ważne jest spożycie kwasów tłuszczowych omega-3, które zmniejszają toczące się procesy zapalne w organizmie, zwiększają wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych, zwiększają przemianę T4 do T3 w wątrobie. Zastosowanie produktów bogatych w wielonienasycone kwasy omega-3 skutkuje obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego. Ponadto kwasy tłuszczowe omega-3 mogą mieć działanie pleiotropowe związane z miażdżycą. Korzystnie wpływają na funkcje śródbłonna, rozszerzają naczynia krwionośne oraz inaktywują reaktywne formy tlenu. Dobrym źródłem tych kwasów są tłuste ryby morskie – łosoś, makrela, śledź, natomiast w przypadku niskiego spożycia ryb, należy rozważyć suplementację (Fiałków 2016).

Głównym źródłem energii dla organizmu powinny być węglowodany złożone, pochodzące z pełnoziarnistych produktów. Produkty te charakteryzują się niskim indeksem glikemicznym, wysoką zawartością witamin z grupy B oraz składników mineralnych. Jednak ich głównym źródłem jest błonnik pokarmowy. Odpowiednia podaż błonnika pokarmowego (>25g/dobę) przyczynia się do uregulowania perystaltyki jelit, korzystnie wpływa na redukcję stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL oraz daje uczucie sytości. Wykazano, że spożywanie produktów bogatych w błonnik pokarmowy istotnie przyczynia się do 12% obniżenia ryzyka zachorowania na nowotwór piersi, przy zwiększonym jego spożyciu o 10g/dobę. Produkty bogate w błonnik pokarmowy szczególnie polecane są dla osób z problemami gospodarki węglowodanowej, co niejednokrotnie zdarza się w przebiegu choroby Hashimoto (Zakrzewska 2015).

Ograniczeniu powinny podlegać produkty bogate w cukry proste – wszelkie słodkie, wyroby cukiernicze, dżemy, owoce kandyzowane, w czekoladzie. Wyeliminować należy również produkty wysokoprzetworzone jak gotowe dania, fast-food, zupki chińskie, słodkie, gazowane napoje, produkty z dodatkiem substancji konserwujących oraz wzmacniających smak. Osoby chorujące na Hashimoto oprócz narażenia na zwiększoną masę ciała, predysponują do rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy typu II, stąd produkty wyżej wymienione powinny zostać ograniczone do minimum (Zakrzewska 2015).

Preparaty farmakologiczne zawierające tyroksynę należy przyjmować na czczo, godzinę przed pierwszym posiłkiem. Wspomagająco na wchłanianie leku z przewodu pokarmowego wpływ będzie miała witamina C. W badaniu przeprowadzonym przez Jubiz i wsp. w 2014 roku na grupie 31 pacjentów z niedoczynnością tarczycy leczonych lewotyroksyną u których stwierdzono w przeszłości zapalenie błony śluzowej żołądka, u których badano wpływ dodatku witaminy C na poprawę absorpcji leku. Badanie zostało podzielone na trzy dwumiesięczne okresy. Okres pierwszy oraz trzeci służył jako kontrola – pacjenci otrzymywali tylko dawkę hormonów. W drugim okresie pacjenci przyjmowali takie same dawki hormonu, jednak równocześnie z wodą zawierającą 500mg witaminy C. Analizując wyniki badań, autorzy wykazali, że dodatek witaminy C poprawiał wchłanianie stosowanego leku przez co obniżał się poziom TSH – średni spadek wyniósł 69,2%. Dodatkowo stężenie T3 i T4 uległo podwyższeniu. Połączenie witaminy C wraz z preparatami tyroksyny wydaje

się obiecujące, szczególnie wśród osób z zaburzeniami wchłaniania czy zapaleniem błony śluzowej żołądka (Jubiz 2014).

Obniżająco na wchłanianie leków działa grapefruit oraz produkty bogate w wapń (mleko oraz suplementy wapnia). Również zaleca się, aby nie popijać leku kawą. Jednak nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby stwierdzić w jakim bezpiecznym odstępie czasu przyjmować lek i pić kawę.

Ponadto nietolerancja laktozy również może mieć istotny wpływ na wchłanianie preparatu. Dowiedziono, że osoby u których ją wykryto i zastosowano dietę eliminacyjną istotnie przyczyniło się to do poprawy wartości TSH. Również jednocześnie stosowanie leku z produktami wysokobłonnikowymi skutkowało zmniejszoną absorpcją leku (Ratajczak 2017).

6. Zastosowanie diet eliminacyjnych w chorobie Hashimoto

6.1 Dieta bezglutenowa

Gluten, jest to mieszanina białek roślinny (gliadyny oraz gluteiny), które obecne są w nasionach zbóż pszenicy (gliadyna), żyta (sekalina), jęczmienia (hordeina).

Celiakia to choroba o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzująca się trwałą nietolerancją glutenu, głównie wśród osób z genetycznymi predyspozycjami do jej rozwoju. Częstość występowania celiakii w populacji wynosi 1%. Szacuje się, że u osób chorujących na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy częstość występowania celiakii wynosi 2-5%. Osobom chorującym na Hashimoto, profilaktycznie zaleca się wykonanie badań celem potwierdzenia lub wykluczenia celiakii oraz wdrożenie skutecznej dietoterapii (Liontiris 2017).

Rakeshkumar Sharma i wsp. badając 280 pacjentów z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy wykazali, że 24 pacjentów choruje na celiakię, w tym aż 8 pacjentów miało podwyższone wartości wyniku przeciwciał IgA przeciwko transglutaminazie tkankowej (tTG) nawet 10-krotnie (Rakeshkumar Sharma 2016).

Collin i wsp. analizując 83 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy stwierdzili występowanie celiakii na poziomie 4,8% (Collin 1994). Ponadto naukowcy zauważyli, że osoby chorujące na chorobę trzewną nie odczuwali objawów ze strony przewodu pokarmowego. W tym przypadku dochodzi do nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten, w której nie występują negatywne markery celiakii oraz wygląd błony śluzowej jelita jest prawidłowy. Wśród takich osób częste jest występowanie zaburzonego wchłaniania leku w jelitach w wyniku czego potrzeba stosowania wyższych dawek hormonów (Roy 2016).

Wykazano, że zastosowanie diety bezglutenowej u osób ze współistniejącą celiakią może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania pracy tarczycy oraz korzystnie wpływać na pożądane wyniki badania TSH. Obecnie nie ma wytycznych skłaniających do zastosowania diety bezglutenowej celem poprawy procesu leczenia czy zmniejszania toczącego się procesu zapalnego. Jednak rekomenduje się wśród pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi diagnostykę celem wykluczenia lub potwierdzenia celiakii, aby zoptymalizować proces dietoterapii i leczenia (Freeman 2016).

6.2 Dieta bezlaktozowa

Laktoza jest disacharydem składającym się z glukozy i galaktozy. Głównym źródłem laktozy w diecie człowieka są mleko i przetwory mleczne, które są również źródłem białka, składników mineralnych oraz witamin. Nietolerancja laktozy, charakteryzuje się objawami żołądkowo-jelitowymi po spożyciu produktów bogatych w laktozę. Przyczyn należy się upatrywać w niedoborze laktazy- enzymu umożliwiającego rozkład laktozy do glukozy i galaktozy. Niedobór ten dotyczy około 30% osób dorosłych (Ratajczak 2017; Deng 2015).

U osób z nietolerancją laktozy może dochodzić do upośledzonego wchłaniania leku, stąd u takich pacjentów stosuje się wyższe dawki lewoskrętnej tyrozyny w porównaniu do osób bez nietolerancji. Ponadto nietolerancja laktozy może prowadzić do przyspieszenia pasażu jelitowego, czego skutkiem jest gorsza absorpcja preparatu oraz zmniejszona biodostępność.

Cellini i wsp. wykazali, że u pacjentów z nietolerancją laktozy na 34 badanych tylko 5 osiągnęło pożądane wartości TSH, natomiast w pozostałych 29 przypadkach, dawki podawanych

hormonów były sukcesywnie zwiększane. Ponadto wśród badanych zdiagnozowano trzech pacjentów z nieceliakalną nadwrażliwością na gluten wykonując badania przesiewowe (Cellini 2015).

Asik i wsp. oceniając częstotliwość występowania nietolerancji laktozy wśród pacjentów z Hashimoto dowiedli, że ponad 75,9% pacjentów ma nietolerancję laktozy. Po zastosowaniu 8-tygodniowej diety z wyłączeniem produktów zawierających laktozę, uzyskano poprawę wartości poziomu TSH w porównaniu do pacjentów bez nietolerancji (Asik 2014).

Niestety wpływ diety bezlaktozowej na poprawę wyników nie jest do końca poznany, ze względu na fakt, iż laktoza jest częstym środkiem pomocniczym dodawanym do leków. Wśród osób chorych na Hashimoto, laktozę należy eliminować indywidualnie, poprzedzając to odpowiednią diagnostyką.

7. Substancje goitrogenne

Są to wszelkie produkty wolotwórcze, których spożycie utrudnia pracę gruczołu tarczowego, powodując wiązanie się ich z jodem i uniemożliwiając prawidłowe wychwytywanie go przez gruczoł tarczowy oraz prawidłową syntezę hormonów tarczycy. Substancje te znajdują się głównie w kapuście, brokułach, roślinach strączkowych, rzepie, prosie, truskawkach i szpinaku. Produkty sojowe również mogą działać wolotwórczo oraz pogarszają wchłanianie stosowanych preparatów farmakologicznych. Nie należy jednak całkowicie eliminować tych produktów z diety, ponieważ są dobrym źródłem białka (rośliny strączkowe) oraz witamin i składników mineralnych. Obróbka termiczna tych produktów inaktywuje substancje goitrogenne nawet do 30%. Wspomnieć należy również o tym, że wysokie spożycie tych produktów będzie miało wpływ wolotwórczy w przypadku ich wysokiego spożycia oraz niskiej podaży jodu oraz seleniu (Kurdybacha 2011; Ratajczak 2017).

Również spożywanie nadmiernych ilości zielonej herbaty może istotnie przyczyniać się do ograniczenia funkcjonowania tarczycy z powodu dużych ilości flawonoidów oraz katechin. Mniejsze ich ilości zawiera herbata czarna oraz czerwona.

8. Witaminy i składniki mineralne

8.1 Witamina D

Odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej, oddziałuje na metabolizm lipidów, glukozy, poprawia funkcjonowanie śródbłónka naczyń oraz ma działanie pleiotropowe. Głównym jej źródłem jest synteza skórna, ale również tłuste ryby morskie, tran, grzyby. Witamina D odgrywa również istotną rolę w chorobach autoimmunologicznych.

Dohee Kim badając 776 pacjentów dowiodła, że 369 pacjentów z Hashimoto miało znaczne niedobory witaminy D w porównaniu do pozostałych badanych bez choroby autoimmunologicznej. Również wśród populacji dzieci z chorobą Hashimoto uzyskano podobne wyniki (Dohee 2017).

Metwalley i wsp. badając 56 dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy oraz 56 zdrowych dowiedli iż, w grupie dzieci z Hashimoto istotnie więcej z nich miało niedobory witaminy D (71,4%) w porównaniu do zdrowych (21,4%) (Metwalley 2016).

Według obecnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2013 roku należy suplementować witaminę D w ilości 800-200IU/dobę od września do kwietnia oraz całorocznie gdy nie ma zapewnionej efektywnej syntezy skórnej (Płudowski 2013).

8.2 Jod

Jest jednym z mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania pracy tarczycy. W przypadku niedoboru tego pierwiastka, dochodzi do upośledzenia pracy tarczycy. Z drugiej strony również jego nadmiar może niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie gruczołu tarczowego, nasilać procesy zapalne wśród osób chorujących na Hashimoto. Głównym źródłem jodu są ryby morskie, owoce morza. Niewielkie jego ilości zawiera również mleko oraz przetwory mleczne.

Wykazano, że autoimmunologiczne zapalenie tarczycy występuje częściej w obszarach geograficznych o dużej zawartości jodu. W przekrojowym badaniu populacyjnym DanThyra osoby były badane w latach 1997-1998 i zostały ponownie zbadane po 11 latach po wdrożeniu

obowiązkowego programu jodowania soli. Nawet niewielkie różnice w spożyciu soli wiązały się ze znacznym obniżeniem poziomu TSH w surowicy po 11 latach obserwacji (Liontiris 2017). Również Palaniappan i wsp. badając 43 dzieci w wieku od 6 do 12 lat wykazali, że 27,9% dzieci miało jawną niedoczynność tarczycy. Nadmierne dawki jodu ($>300\mu\text{g/l}$) były silnie powiązane z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (Palaniappan 2017).

8.3 Selen

Jest niezbędnym mikroelementem mającym działanie antyoksydacyjne oraz pleiotropowe. Selen jest również niezbędny do prawidłowej pracy tarczycy. Zidentyfikowano ponad 30 selenoprotein w tym selenoenzymy takie jak peroksydaza glutationowa, reduktaza tioredoksyny, selenoproteiny P mające kluczowe znaczenie w prawidłowej funkcji pracy tarczycy oraz utrzymania homeostazy hormonalnej. Wykazano, że suplementacja selenu wśród osób chorujących na Hashimoto może modyfikować odpowiedź zapalną i immunologiczną przez zwiększenie aktywności peroksydazy glutationowej i reduktazy tioredoksyny. Odpowiednia podaż selenu z dietą wpływa ochronnie na powstawanie stresu oksydacyjnego w tkance tarczycowej (Liontiris 2017).

Ilość selenu w produktach zależy od jego stężenia w glebie. Bogatym źródłem selenu są orzechy brazylijskie, łosoś, tuńczyk, nasiona słonecznika, jaja, kasza gryczana (Liontiris 2017).

Wichman i wsp. w metaanalizie przeprowadzonej w 2016 roku wykazali, że suplementacja selenem skutecznie wpływa na obniżenie poziomu anty-TPO w surowicy po 3, 6 i 12 miesiącach oraz zmniejszenie poziomu anty-TG po 12 miesiącach łącznie z terapią farmakologiczną (Liontiris 2017).

Stuss i wps., przytoczyli metaanalizę 9 badań, w których zbzdano 787 pacjentów. Podawano im $200\mu\text{g}$ selenianu lub selenometioniny łącznie z zastosowaniem farmakologii. Autorzy wskazują, że po 6 miesięcznej suplementacji tymi preparatami doszło do obniżenia poziomu przeciwciał anty-TPO. Natomiast po 12 miesięcznej suplementacji odnotowano znamieny spadek przeciwciał anty-TG (Stuss 2017).

W badaniu oceniającym długotrwałą suplementację selenem (>9 miesięcy) stosując dawki $100\mu\text{g}$ i $120\mu\text{g}$ selenometioniny wśród pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wskazano znamieny spadek poziomu anty-TPO o 26,6% po trzech miesiącach od zastosowania. Natomiast po 6 miesiącach poziom anty-TPO zmniejszył się o 26,2%, jednak po 9 tylko o 3,6%. Badanie to znalazło potwierdzenie w analizie Nacamulli i wsp., którzy badali suplementację selenianem sodu w dawce $80\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez 12 miesięcy. Dowiedli, że dawki te mogą przyczyniać się do zmniejszenia poziomu anty-TPO oraz echogeniczności tarczycy, bez wpływu na poziom TSH i fT4 (Santos 2018).

Wydaje się, że suplementacja selenu wśród osób chorujących na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy ma istotny udział. Jednak każda suplementacja powinna być rozważona z lekarzem prowadzącym oraz uwzględniać dawki tolerowane przez pacjenta.

9. Podsumowanie

Osoby, które chorują na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy powinny zwracać dużą uwagę na jakość swojej diety. Jednak aspekt żywieniowy w tej chorobie wymaga dalszych badań. Wskazuje się również na rozważenie suplementacji witaminy D, jodu oraz selenu celem poprawy funkcjonowania pracy tarczycy. W przypadku diet eliminacyjnych należy je przeanalizować jedynie w przypadku udowodnionych alergii lub nietolerancji pokarmowej, stosując je pod nadzorem dietetyka oraz lekarza prowadzącego.

10. Literatura

- Asik M, Gunes F, Binnetoglu E et.al (2014) Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance: *Endocrine* 46(2):279-84.
- Cellini M, Santaguida MG, Gatto I et.al (2014) Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine: *J Clin Endocrinol Metab.* 99(8).
- Collin P, Salmi J, Hallstrom O, et al. (1994) Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease: *Eur J Endocrinol.* 130(2): 137–140.

- Deng Y, Misselwitz B, Dai N et.al (2015) Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management: *Nutrients* 7: 8020-8035.
- Dohee K (2017) The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases: *Int. J. Mol. Sci.* 18: 1949.
- Fialkow J (2016) Omega-3 Fatty Acid Formulations in Cardiovascular Disease: Dietary Supplements are Not Substitutes for Prescription: *Am J Cardiovasc Drugs* 16:229–239.
- Freeman J (2016) Endocrine manifestations in celiac disease: *World J Gastroenterol* 22(38): 8472-8479.
- Janczy A, Małgorzewicz S (2015) Skuteczność diety redukcyjnej u pacjentek z chorobą Hashimoto: *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 6(3):112-117.
- Jubiz W, Ramirez M (2014) Effect of Vitamin C on the Absorption of Levothyroxine in Patients With Hypothyroidism and Gastritis: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (6):1 1034
- Kaczmarczyk M, Miller M J, Freund G (2012) The health benefits of dietary fiber, Beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism* 61(8): 1058-1066
- Kulik-Kupka K, Nowak J, Korzonek-Szlacheta i in. (2017) Wpływ dysruptorów endokrynnych na funkcje organizmu. *Postepy Hig Med Dosw* 71: 1231-1238.
- Kurdybacha P, Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I i in (2011). Smoking and other goitrogens as significant risk factors of thyroid diseases. *Przegl Lek.* 68(10):1000–1004.
- Liontiris M, Mazokopakis E (2017) Concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*.
- Metwalley K, Farghaly H, Sherief T. et. al. (2016) Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 39(7).
- Palaniappan S, Shanmughavelu L, Hemchand K et.al (2017) Improving iodine nutritional status and increasing prevalence of autoimmune thyroiditis in children. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017 21(1): 85–89.
- Ratajczak E, Moszak M. Grzymisławski M. (2017) Zalecenia żywieniowe w niedoczynności tarczycy i chorobie Hashimoto. *Piel Zdr Publ.* 7(4):305–311
- Roy A, Laszkowska M, Sundström J et. al. (2016) Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid* 26(7).
- Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. (2017) The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynologia Polska* 68 (4)
- Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Katulska E.(2015)Zalecenia Dietetyczne W Niedoczynności Tarczycy Przy Współwystępowaniu

26. Mechanizm działania receptorów estrogenowych w leczeniu nowotworów piersi

The mechanism of action of estrogen receptors in the treatment of breast cancer

Joanna Wolska⁽¹⁾, Magdalena Zawadka⁽²⁾, Maciej Kochman⁽²⁾, Andrzej Stanisławek⁽¹⁾,
Marcin Rząca⁽¹⁾, Renata Domżał-Drzewicka⁽¹⁾, Marta Łuczyk⁽¹⁾, Paweł Węgorowski⁽¹⁾

⁽¹⁾Zakład Onkologii, Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Joanna Wolska: michalik_joanna@wp.pl

Słowa kluczowe: karcynogeneza, estrogeny, gęstość mineralna kości

Streszczenie

Mechanizm działania estrogenów w procesie karcynogenezy jest związany z ich bezpośrednim wpływem na komórkę docelową. Estrogeny modyfikują metabolizm substancji karcynogennych jak również mogą prowadzić do zachwiania funkcji układu immunologicznego. Ponadto indukują białka receptorowe i nasilają syntezę DNA w tkance gruczołowej narządu co pobudza rozwój i wzrost nowotworu. Receptor estrogenu występuje w dwóch izoformach: ER alfa i ER beta. Obydwa ER zawierają domenę wiążącą DNA, region dimeryzacji i dwie domeny transaktywacji. Komórki raka piersi wyrażają wyższe poziomy stężenia estrogenu niż zdrowe komórki piersi. Ponadto, komórki piersi ER – dodatnie wymagają estrogenu do wzrostu i wykorzystują szlaki sygnałowe do transkrypcji genów regulowanych przez estrogen.

Oznaczenie receptorów estrogenowych jest wykonywane u wszystkich osób z inwazyjnym nowotorem piersi oraz wykorzystywane jako wskaźnik prognostyczny. Kobiety z nowotworem piersi, u których stwierdzono obecność receptorów estrogenowych mają zdecydowanie większe szanse na skuteczne leczenie terapii hormonalnej. W leczeniu raka piersi u ludzi zastosowanie znalazły leki hamujące syntezę estrogenów oraz leki obniżające poziom estrogenów we krwi oraz leki oddziałujące na same receptory.

1. Wstęp

Terapie stosowane powszechnie w leczeniu raka piersi powodują indukowaną utratę kości, która jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań kostnych. Inhibitory aromatazy stały się standardową terapią endokrynną dla kobiet po menopauzie z rakiem piersi z receptorem hormonalnym. Inhibitory aromatazy hamują konwersję androgenów do estrogenu przez aromatazę w nadnerczach, głównie źródło androgenów do estrogenów u kobiet po menopauzie, powodując szybki spadek poziomu estrogenów. Ponieważ inhibitory aromatazy zapobiegają wytwarzaniu estrogenów obwodowych, tłumią poziom estrogenów poza to, co osiąga się w naturalnej menopauzie, co prowadzi do przyspieszonej utraty kości. Główna rola niedoboru estrogenów w patogenezie osteoporozy jest dobrze poznana. Estrogen zmniejsza resorpcję kości (Goldhirsch i in. 2009). Krytyczna utrata kości w trakcie leczenia nowotworów piersi zawsze powinna być częścią podejmowanych decyzji i indukować stosowanie środków modyfikujących kość. Po podjęciu decyzji o leczeniu antyresorpcyjnym, bisfosfoniany i denosumab są uważane za preferowane interwencje farmakologiczne u kobiet z rakiem piersi.

Definicja osteoporozy w oparciu o kryteria Światowej Organizacji Zdrowia mówi o zmniejszeniu gęstości mineralnej kość o 2,5 standardowego odchylenia lub więcej poniżej średniej wartości szczytowej gęstości mineralnej kości mierzonej za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA). Rozpoznanie choroby oznacza stwierdzenie kryteriów spełniających tą definicję. Najczęściej występuje osteoporoza pierwotna. Rzadziej występuje osteoporoza wtórna, będąca wynikiem innych chorób lub stosowania niektórych leków. Oba pierwotne i wtórne rodzaje osteoporozy są związane ze zmniejszeniem masy kostnej i mikro architektury, które powodują kruchość kości ze znacznym wzrostem niepełnosprawności, zachorowalności i ryzyka złamań.

Osteoporoza jest chorobą wieloczynnikową, która ma złożoną patofizjologię potencjalnie spowodowaną genetycznie oraz zaburzeniami endokrynologicznymi i czynnikami żywieniowymi (Schuiling i in. 2011). Niepokojąco przedstawiają się statystyki dotyczące złamań osteoporotycznych, z których najczęstsze dotyczą kręgosłupa, kości ramiennej, kości promieniowej i bliższego odcinka kości udowej. Złamania dotyczące bliższego odcinka kości udowej zaliczają się do najgroźniejszych oraz obarczonych najwyższymi kosztami leczenia powikłań osteoporozy, którym często towarzyszą liczne zaburzenia, a nawet kończą się zgonem. (Kohmann-Golec i in. 2012).

2. Przegląd literatury

Ciężar złamań osteoporotycznych stanowi ważny problem społeczny i gospodarczy na całym świecie. Do roku 2050 światowa zapadalność na złamania biodra ma wzrosnąć o 240% u kobiet i 310% u mężczyzn w porównaniu do 1990 (Facts and statistic, osteoporosis general). Z powyższego wynika, że temat leczenia osteoporozy oraz jej profilaktyki powinien być dobrze znany środowiskom związanym z opieką zdrowotną jak również całemu społeczeństwu, a przede wszystkim osobom narażonym na jej rozwój (Tkaczuk – Włach i in. 2010).

2.1 Patogeneza

Kość składa się z osteoblastów i osteocytów (komórek kościotwórczych) osteoklastów (komórek resorbujących kość) i osteoidów (macierz kostna). Jako tkanka aktywna metabolicznie, przechodzi dwa procesy: tworzenie macierzy kostnej poprzez komórki kościotwórcze jak również resorpcji kości poprzez komórki kościogubne. Przyczyną osteoporozy jest przewaga procesów resorpcji nad procesami tworzenia, utrzymująca się przez odpowiednio długi czas (Głuszko 2011). Proces obrotu kostnego związany jest z hormonami takimi jak parathormon, hormon wzrostu, kalcytonina, estrogeny, androgeny, hormony tarczycy, glikokortykosteroidy. Podczas menopauzy, a także podczas leczenia inhibitorami aromatazy ustaje dobroczynne działanie estrogenów na tkankę kostną. Zahamowana jest wówczas stymulacja osteogenezy. Estrogeny, a zwłaszcza 17 beta estradiol spełniają funkcję regulacyjną w stosunku do obrotu kostnego i mają zasadnicze znaczenie utrzymaniu masy kostnej. Zmniejszenie ilości estrogenów powoduje także upośledzenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym poprzez wpływ na kalcytoninę parathormon, witaminę D i receptory wapniowe w jelicie. Kość, jako narząd endokryny jest wrażliwy na działanie estrogenów. Inhibitory aromatazy i strategie hamowania jajników stosowany w adiuwantowej opiece nad kobietami z hormonozależnym nowotworem piersi może zmienić homeostazę szkieletu. Niedobór estrogenów jest związany z efektami kostnymi, w tym głębszymi wnękami do resorpcji, perforacją płytek beleczkowatych, utratą połączeń beleczek, który przekłada się na ogólne zmniejszenie siły kości. To w połączeniu ze wzrostem porowatości korowej prowadzi do zwiększonego ryzyka w przypadku złamań. Niedobór estrogenów może również pośrednio zwiększać działanie osteoklastów poprzez wpływ na układ odpornościowy co z kolei może regulować odpowiedź kości na stymulację mechaniczną.

Badanie przesiewowe i leczenie utraty kości podczas leczenia endokrynologicznego obejmuje uzyskanie historii pacjenta, badanie fizykalne i zwykle obejmuje badanie krwi i absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii jako standardowe narzędzie do obrazowania. Leczenie mające na celu maksymalizację zdrowia kości zaczyna się od doradztwa w zakresie spożycia wapnia i witaminy D, ćwiczeń odchudzających, zapobiegania upadkom i utrzymywania zdrowego trybu życia z unikaniem tytoniu i nadmiernego spożycia alkoholu. Te zalecenia są niezależne od historii choroby nowotworowej.

2.2 Witamina D

Witamina D to niezwykle istotny czynnik zapewniający prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej. W swej aktywnej postaci 1,25 (OH) 2 D jest hormonem kalcytropowym. Przez oddziaływanie na różne populacje komórek kostnych, wpływa na funkcje metaboliczną tkanki kostnej, jak również utrzymuje właściwą proporcję między resorpcją kostną, a kościotworzeniem. Aktywna postać witaminy D łączy się ze swoim receptorem w osteoblastach i aktywuje geny kodujące białka niezbędne do różnicowania osteoklastów i resorpcji kostnej, a także reguluje ekspresję licznych

genów w osteoblastach i osteoklastach. Regulacja ekspresji genów dla białek biorących udział w nabłonkowej absorpcji wapnia, powoduje wzrost wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym i resorpcję tego pierwiastka w cewkach nerkowych, co zapewnia prawidłowe stężenie wapnia w surowicy krwi i prawidłową mineralizację tkanki kostnej. Tak, więc podstawowa fizjologiczna rola witaminy D związana jest a regulacją gospodarki wapniowo – fosforanowej i utrzymaniem prawidłowej budowy i funkcji kości poprzez bezpośredni wpływ na komórki kostne, jak i pośredni przez jelito, nerki i przytarczycę. Niedobór witaminy D skutkuje ujemnym bilansem wapniowym i wtórną nadczynnością przytarczyc, prowadząc do utraty masy kostnej i w jej konsekwencji do osteoporozy i złamań. Długotrwały niedobór witaminy D może się wiązać z zaburzeniami mineralizacji i osteomalacją.

2.3 Suplementacja witaminą D i wapniem

U pacjentów z niską masą kostną, w diagnostyce różnicowej zawsze należy uwzględnić niedobory witaminy D. W niektórych krajach stosowano kalcytriol i alfa – kalcidol stosowany, jako syntetyczny analog witaminy D w leczeniu osteoporozy. Metaanaliza wykazała, że sama suplementacja witaminą D nie może zmniejszyć ryzyka złamania. Jednak wyniki innej metaanalizy ujawniły redukcje ryzyka złamania w kręgach i innych lokalizacjach. Główny niekorzystnie działanie pochodnych witaminy D rośnie poziom wapnia w surowicy i moczu. Ogólnie zalecana dzienna dawka Ca i witaminy D u kobiet po menopauzie z osteoporozą 1200 mg (całkowite spożycie według diety i suplementów) i 800 jednostek międzynarodowych (IU). Brak zapewnienia optymalnego stężenia 25 (OH) D u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy skutkuje między innymi nawet ośmiokrotnym obniżeniem skuteczności terapii osteoporycznej. Osoby bez wykonywanego pomiaru lub z rekomendowanymi stężeniami we krwi powinny przyjmować dawkę profilaktyczną, która zgodnie ze zmiennymi w 2013 roku wytycznymi wynosi 800-2000 j.m. witaminy D, a u osób otyłych nawet 4000 j.m/ dobę. Wapń, w połączeniu z suplementacją witamina D zmniejsza ryzyko łamliwości kości i zwiększa przeżycie – u osób starszych. Ponadto zwiększony poziom spożycia wapnia w okresie dzieciństwa i dojrzewania może prowadzić do zmniejszenia ryzyka osteoporozy w starszym wieku i po menopauzie. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji i wychwycie wapnia w komórkach mięśniowych, promując syntezę białek oraz transport wapnia i fosforanów w mięśniach, co jest ważne dla mięśni i aktywności skurczowej. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji zależnych od wapnia mięśni, takich jak skurcz, funkcje mitochondrialne i wrażliwość na insulinę (Broe i in 2007).

2.4 Środki farmakologiczne

Główny mechanizm działania środków antyresorpcyjnych to redukcja kości resorpcja poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. Leki tej klasy obejmują kłacytonine, bisfosfoniany, estrogeny, selektywne modulatory receptora estrogenu i denosunab. Może dojść do podania środków anabolicznych w tworzeniu nowych kości poprzez stymulację funkcji osteoblastów. Te leki mogą mieć pewnie korzystne efekty na tankach i narządach poza szkieletem, ale biorąc pod uwagę większą część ciężaru osteoporozy, która jest związana ze złamaniami, zwłaszcza złamaniem biodra.

Kalcytonina (KT) jest hormonem peptydowym wydzielanym przez komórki C tarczycy, regulującym gospodarkę wapniową organizmu. Kalcytonina jest wydzielana w odpowiedzi na wysoki poziom wapnia zjonizowanego we krwi. Obniża poziom wapnia przez zmniejszenie aktywności osteoklastów. Ma działanie przeciwstawne do parathormonu. W leczeniu osteoporozy stosowane są preparaty kalcytoniny łososiowej (aerозole donosowe i preparaty parenteralne) i ludzkiej (dawniej). W ostatnich latach przedstawiono wyniki próby klinicznej. Bezspornie pozytywnym efektem działania kalcytoniny jest jej działanie przeciwbólowe, co z pewnością wpływa na poprawę stanu ogólnego i sprawności fizycznej pacjenta. Kalcytonina odgrywa rolę w ochronie wapnia poprzez bezpośrednie i pośrednie hamowanie efektów parathormonu, które powodują zmniejszenie ilości wapnia resorpcji z nerek, pobieranie wapnia z jelita i tłumienie resorpcji kości.

Bisfosfoniany (alendronian sodu, etydronian disodowy, kłodronian disodowy, kwas ibandronowy kwas zoledronowy, pamidronian disodowy, ryzedronian sodu) jest to grupa środków farmakologicznych o działaniu antyresorpcyjnym. Bisfosfoniany są w stanie silnie i selektywnie wiązać się z minerałem kostnym i hamować aktywność komórek resorbujących kość. Wpływają

głównie na obroty kości beleczkowatej, ponieważ są zlokalizowane przede wszystkim na powierzchniach kostnych. (Baron i in. 2011)

Bisfosfoniany wraz z suplementacją wapnia i witaminy D, są uważane od wielu lat jako terapia pierwszego rzutu w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Wiążą się z miejscem wiązania hydroksyapatytu na powierzchniach kostnych. Są one głównie podzielone na typy zawierające azot i nie zawierające azotu. Proste nie zawierające azotu bisfosfoniany są metabolizowane przez osteoklasty i zmieniają strukturę ATP w osteoklastach, które stają się toksyczne dla makrofagów i osteoklastów. Nowsze bisfosfoniany zawierające azot hamują enzym farnesylotransferazę w szlaku miewalonianowym. Powoduje to zmiany cytoszkieletowe w osteoklastach i zmniejszenie resorpcji kości. Bisfosfoniany zawierające azot, takie jak alendronian, rozedronian, ibandronian i kwas zoledronowy, powodują długotrwałe hamowanie szlaki mewa – lonianów w osteoklastach i przyspieszają ich apoptozę (Grey i in. 2014). Na podstawie wyników randomizowanych kontrolowanych wszystkie bisfosfoniany zawierające azot zostały przyjęte w celu zapobiegania i leczenia osteoporozy po menopauzie. Każda nowa generacja bisfosfonianów cechuje się znacznie większą skutecznością hamowania resorpcji kości. Zaimpregnowana kość bisfosfonianami obniża zdolność osteoklastu do tworzenia marszczącej granicy i upośledza proces resorpcji kości. Bisfosfoniany również indukują osteoklast, zmniejszają adhezję komórkową i zmianę integralności błony komórkowej. Badania potwierdziły, że doustne bisfosfoniany zmniejszają ryzyko utraty masy kostnej i mogą prowadzić do stabilizacji utraty kości przy stosowaniu inhibitorów aromatazy. Niektóre wytyczne sugerują, że jeśli gęstość kości zmniejsza się o więcej niż 10%, należy rozważyć rozpoczęcie nawet bisfosfonianami jeśli wynik T-score nie mieści się w zakresie osteoporotycznym. Bisfosfoniany mogą być uzasadniane we wczesnym rozpoznaniu nowotworu piersi w okresie przed menopauzalnym kobiet (Aebi i in. 2010).

W leczeniu osteoporozy jako bisfosfoniany jest stosowany kwas zoledronowy. Jest to fosforoorganiczny związek chemiczny z grupy bisfosfonianów. Jest stosowany, jako lek w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości. Jest też stosowany w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Standardowa dawka kwasu zoledronowego to 5 mg we wlewie dożylnym podawana raz do roku. Postępowanie takie wykazuje znaczące korzyści w porównaniu do placebo, zmniejszając liczbę złamań kręgosłupa i poprawiając gęstość kości w obserwacji 3 – letniej, może również zapobiegać nawracającym złamaniom u pacjentów po złamaniu kości biodrowej. W zapobieganiu powikłaniom kostnym podczas choroby nowotworowej. Standardowa dawka kwasu zoledronowego to 4 mg we wlewie dożylnym podawana raz na 3-4 tygodnie. Zapobiega to powikłaniom takim jak złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgów, hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową. Działania uboczne obejmują zmęczenie, niedokrwistość, bóle mięśniowe, gorączkę, obrzęk stóp i kończyn dolnych. Objawy grypopodobne są częste po pierwszej infuzji kwasu zoledronowego, jednak nie występują po kolejnych podaniach leku. Wspólną cechą bisfosfonianów jest duże powinowactwo wbudowania się do minerału tkanki w miejsce żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa aktywność w tkance kostnej, dzięki czemu zapobiegają one wystąpieniu powikłań kostnych w przebiegu choroby nowotworowej. (Ocarrigan i in 2017).

2.5 Przeciwciała mononuklearne

Powszechnie stosowane bisfosfoniany zmniejszają obrót tkanki kostnej poprzez łączenie się z tkanką kostną i hamowanie dojrzałych osteoklastów rozpoczynających proces resorpcji. Mechanizm ten pokazuje, że niezbędne stało się szukanie leku działającego znacznie wcześniej przed wytworzeniem się osteoklastów. Odkryciem ścieżki RANK/RANKL/OPG było przełomowym momentem w poznaniu biologii. Denosumab jest lekiem, który jako jedyny zapobiega łączeniu się RANKL z receptorem RANK na osteoklastach hamując tworzenie i przetrwanie tych ostatnich (Boyle 2003). RANKL jest białkiem, które istnieje, jako cząsteczka powierzchni komórki i jest w stanie związać się z pokrewnym aktywatorem receptora jądrowego (RANK) na powierzchni osteoklastów. Ten proces jest niezbędny do generowania nowych osteoklastów. RANKL wiąże się z RANK na dojrzałych osteoklastach sprzyja ich przyleganiu do kości. Takie działania między

RANKL i RANK prowadzi do aktywacji określonych szlaków sygnałowych zaangażowanych w tworzenie się i przetrwanie osteoklastów (Romas i in 2009).

Denosumab jest lekkim wpływającym na szlak sygnałowy RANKL/ RANK/ OPG regulującym proces resorpcji tkanki kostnej. Takie połączenie zapobiega interakcji pomiędzy RANK oraz RANKL zapobiegając całej kaskadzie prowadzącej do procesu resorpcji kości. Zarejestrowany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej. Lek jest podawany podskórnym raz na 6 miesięcy. Długotrwałe, 5 letnie leczenie pacjentek łączyło się ze zwiększeniem wartości BMD lędźwiowej części kręgosłupa. Znacząco i ciąglem zmniejszeniu uległy stężenia markerów obrotu kostnego w ramieniu. Denosumab ma większy efekt antyresorpcyjny niż bisfosfoniany (Bandeira i in. 2017)

Dotychczas uzyskane dane pokazują, że denosumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, który może być stosowany zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu osteoporozy. Zastosowanie terapii polegającej na podawaniu leku w iniekcjach podskórnych raz na 6 miesięcy stwarza dobre warunki do skutecznego leczenia. Niedawna metaanaliza sieciowa 116 badań kontrolowanych placebo lub bezpośrednich badań oceniających alendronian, risedronian, ibandronian, kwas zoledronowy i denosumab zawierała wniosek, że każdy z leków był prawdopodobnie bardziej skuteczny niż witamina D lub wapń. Badania porównujące wpływ denosumabu i doustnych bisfosfonianów na gęstość mineralną kości wykazały dodatkowe korzyści z denosumabu w porównaniu z bisfosfonianami. Porównanie denosumabu z risedronianem u kobiet po menopauzie wcześniej leczonych alendronianem wykazało większe przyrosty gęstości mineralnej kości w grupie z denosumabem. Analogicznie porównanie denosumabu i ibandronianu wykazało większy przyrost gęstości mineralnej kości u kobiet leczonych denosumabem (Lewicki i in. 2016).

Teryparatyd jest lekiem stosowanym w leczeniu osteoporozy, jako aktywny fragment ludzkiego parathormonu. Lek ten wykazał skuteczność w zmniejszaniu złamania kręgosłupa u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Proponowane podstawowe mechanizmy działania anabolicznego teryparatytu obejmują hamowanie sklerostyny, i produkcję osteocalcyny (Cusano i in 2011). Połączenie teryparatytu z denosumabem, a następnie stosowanie denosumabu jest obecnie najsilniejszym środkiem terapeutycznym które może być korzystne w przypadku pacjentów z bardzo niską masą kostną nie reagujących na inne terapie (Kendler i in 2018).

3. Podsumowanie

Niska gęstość kości, utrata wytrzymałości kości, zwiększona łamliwość kości i zwiększone złamania są głównymi klinicznymi konsekwencjami osteoporozy. Wczesne włączenie suplementacji wapniem, witaminą D, bisfosfoniami może zapobiegać obniżeniu masy kostnej. Metody leczenia dzielimy na pobudzanie osteoblastów (tworzenie tkanki kostnej) i hamowanie osteoklastów (hamowanie ubytku kości). Niedawno opracowane przeciwciała monoklonalne, reprezentują nową klasę związków dla terapii osteoporozy. Przez powodowanie redukcji kości i wzrost zawartości minerałów kostnych, masa kostna i wytrzymałość kości, stają się ważną opcją w farmakoterapii tej choroby.

4. References

- Aebi S, Davidson S, Gruber G (2010) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Ann Oncol 21 (5) 9-14.
- Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP (2017) Romosozumab for the treatment of osteoporosis: Expert Opin Biol Ther 17 (2) 255-263.
- Baron R, Ferari S, Russell RGG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effect: Bone 48 (4): 677 – 692.
- Boyle WJ, Siminet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. Nature 15; 423(6937):337-42.
- Broe KE1, Chen TC, Weinberg J et al. (2007) A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. J AM Geriatr Soc. 55(2):234-9.

- Cusano NE, Costa AG, Silca BC (2011) Therapy of Osteoporosis in Men with Teriparatide: J Osteoporos. 463675.
- Głuszko P. (2011) Osteoporoza – spojrzenie w przeszłość: Reumatol 49 (5): 372 – 377.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer: Ann Oncol 20 (8): 1319-1329.
- Grey A, Bolland M, Mihov B et al. (2014) Duration of antiresorptive effect of low dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a random-ized, placebo – controlled trial; J Bone Miner Res: 29: 166-172.
- Kendler DL, Marin F, Zerbini CA et al. (2017) Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial : Lancet 20: 391: 230-240.
- Kohmann-Golc A, Przedlacki J, Mickiewicz-Łączyńska A (2012) The role of morphometric densitometry (vertebral fracture assessment) in diagnosis of vertebral fracture: Reumatologia 50 (1):35-39.
- Ocarrigan B, Wong MH, Willson ML et al. (2017) Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer : Cochrane Database Sys Rev.:10.
- Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP (2017) Romosozumab for the treatment of osteoporosis: Expert Opin Biol Ther 17 (2): 255-263.
- Schuling KD (2011) Osteoporosis Update: Journal of Midwifery & Women's Health 8: 615-627.
- Romas E (2009) Clinical application of RANK – ligand: Intern Med. J. 39 (2): 110 – 116.
- Tkaczuk – Włach J, Sobstyl M, Jakiel G (2010) Osteoporoza – obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka: Przegląd Menopauzalny 2: 113 – 117.

27. Sposoby zapobiegania osteoporozy wśród kobiet z nowotworem piersi

Methods to prevent osteoporosis among women with breast cancer

Joanna Wolska⁽¹⁾, Magdalena Zawadka⁽²⁾, Maciej Kochman⁽²⁾, Andrzej Stanisławek⁽¹⁾,
Marcin Rząca⁽¹⁾, Renata Domżał-Drzewicka⁽¹⁾, Marta Łuczyk⁽¹⁾, Paweł Węgorowski⁽¹⁾

⁽¹⁾Zakład Onkologii, Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Joanna Wolska: michalik_joanna@wp.pl

Słowa kluczowe: gęstość mineralna kości, bisfosfoniany, witamina D, rak sutka

Streszczenie

Definicja osteoporozy sformułowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) określa ją jako uogólnioną chorobę szkieletu polegającą na zmniejszeniu się gęstości mineralnej kości i zaburzeniu ich mikroarchitektury, prowadząc do wzmożonej łamliwości szkieletu i zwiększonego ryzyka złamań. Osteoporoza wynikająca z przyspieszonej utraty gęstości mineralnej kości (BMD) jest ważnym problemem zdrowotnym dla pacjentów z rakiem piersi.

W okresie klimakterium jajniki produkują mniejszą ilość estrogenów, które w niewystarczającym stopniu działają ochronnie na kość. W związku z tym dochodzi do przewagi procesów osteolizy (niszczenia kości) nad osteogenezą (kościotwórczością). Naturalna utrata kości u kobiet po menopauzie jest przyspieszana przez dalsze niwelowanie krążenia estrogenów spowodowane leczeniem inhibitorami aromatazy. Zmniejszenie masy kostnej związanej z leczeniem hormonozależnych nowotworów sutka występuje ponad dwukrotnie częściej niż fizjologiczna utrata gęstości mineralnej kości po menopauzie.

Biorąc pod uwagę skalę obserwowanego uszkodzenia układu kostnego związanego z inhibitorami aromatazy, wczesna interwencja lub strategie prewencyjne mogą ułatwić ochronę resorpcji kości u kobiet z rakiem piersi, które rozpoczynają lub otrzymują leczenie. Zalecana jest systematyczna suplementacja wapnia oraz witaminy D. W przypadku znacznego obniżenia mineralizacji kości zaleca się podawanie bisfosfonianów, będących chemicznymi analogami nieorganicznych pirofosforanów. Leki te wykazują zdolność hamowania aktywności osteoklastów w kościach, a tym samym przeciwdziałają resorpcji kości. Bisfosfoniany poprawiają wyniki BMD u chorych na raka piersi zarówno w grupie przed menopauzą jak i po menopauzie.

1. Wstęp

Terapie stosowane powszechnie w leczeniu raka piersi powodują indukowaną utratę kości, która jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań kostnych. Inhibitory aromatazy stały się standardową terapią endokrynną dla kobiet po menopauzie z rakiem piersi z receptorem hormonalnym. Inhibitory aromatazy hamują konwersję androgenów do estrogenów przez aromatazę w nadnerczach, głównie źródło androgenów do estrogenów u kobiet po menopauzie, powodując szybki spadek poziomu estrogenów. Ponieważ inhibitory aromatazy zapobiegają wytwarzaniu estrogenów obwodowych, tłumią poziom estrogenów poza to, co osiąga się w naturalnej menopauzie, co prowadzi do przyspieszonej utraty kości. Główna rola niedoboru estrogenów w patogenezie osteoporozy jest dobrze poznana. Estrogen zmniejsza resorpcję kości (Goldhirsch i in. 2009; Becker 2012). Krytyczna utrata kości w trakcie leczenia nowotworów piersi zawsze powinna być częścią podejmowanych decyzji i indukować stosowanie środków modyfikujących kość. Po podjęciu decyzji o leczeniu antyresorpcyjnym, bisfosfoniany i denosumab są uważane za preferowane interwencje farmakologiczne u kobiet z rakiem piersi.

2. Opis zagadnienia

Definicja osteoporozy w oparciu o kryteria Światowej Organizacji Zdrowia mówi o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości o 2,5 standardowego odchylenia lub więcej poniżej średniej wartości szczytowej gęstości mineralnej kości mierzonej za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA). Rozpoznanie choroby oznacza stwierdzenie kryteriów spełniających tą definicję. Najczęściej występuje osteoporoza pierwotna. Rzadziej występuje osteoporoza wtórna, będąca wynikiem innych chorób lub stosowania niektórych leków. Oba pierwotne i wtórne rodzaje osteoporozy są związane ze zmniejszeniem masy kostnej i mikro architektury, które powodują kruchość kości ze znacznym wzrostem niepełnosprawności, zachorowalności i ryzyka złamań. Osteoporoza jest chorobą wieloczynnikową, która ma złożoną patofizjologię potencjalnie spowodowaną genetycznie oraz zaburzeniami endokrynologicznymi i czynnikami żywieniowymi (Schuiling i in. 2011). Niepokojąco przedstawiają się statystyki dotyczące złamań osteoporotycznych, z których najczęstsze dotyczą kręgosłupa, kości ramiennej, kości promieniowej i bliższego odcinka kości udowej. Złamania dotyczące bliższego odcinka kości udowej zaliczają się do najgroźniejszych oraz obarczonych najwyższymi kosztami leczenia powikłań osteoporozy, którym często towarzyszą liczne zaburzenia, a nawet kończą się zgonem. (Kohmann-Golec i in. 2012).

3. Przegląd literatury

Ciężar złamań osteoporotycznych stanowi ważny problem społeczny i gospodarczy na całym świecie. Do roku 2050 światowa zapadalność na złamania biodra ma wzrosnąć o 240% u kobiet i 310% u mężczyzn w porównaniu do 1990 (Facts and statistic, osteoporosis general). Z powyższego wynika, że temat leczenia osteoporozy oraz jej profilaktyki powinien być dobrze znany środowiskom związanym z opieką zdrowotną jak również całemu społeczeństwu, a przede wszystkim osobom narażonym na jej rozwój (Tkaczuk – Włach i in. 2010).

Kość składa się z osteoblastów i osteocytów (komórek kościotwórczych) osteoklastów (komórek resorbujących kość) i osteoidów (macierz kostna). Jako tkanka aktywna metabolicznie, przechodzi dwa procesy: tworzenie macierzy kostnej poprzez komórki kościotwórcze jak również resorpcji kości poprzez komórki kościogubne. Przyczyną osteoporozy jest przewaga procesów resorpcji nad procesami tworzenia, utrzymująca się przez odpowiednio długi czas (Głuszko 2011). Proces obrotu kostnego związany jest z hormonami takimi jak parathormon, hormon wzrostu, kalcytonina, estrogeny, androgeny, hormony tarczycy, glikokortykosteroidy. Podczas menopauzy, a także podczas leczenia inhibitorami aromatazy ustaje dobroczynne działanie estrogenów na tkankę kostną. Zahamowana jest wówczas stymulacja osteogenezy. Estrogeny, a zwłaszcza 17 beta estradiol spełniają funkcję regulacyjną w stosunku do obrotu kostnego i mają zasadnicze znaczenie utrzymaniu masy kostnej. Zmniejszenie ilości estrogenów powoduje także upośledzenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym poprzez wpływ na kalcytoninę parathormon, witaminę D i receptory wapniowe w jelicie. Kość, jako narząd endokryny jest wrażliwy na działanie estrogenów. Inhibitory aromatazy i strategie hamowania jajników stosowane w adiuwantowej opiece nad kobietami z hormonozależnym nowotworem piersi może zmienić homeostazę szkieletu. Niedobór estrogenów jest związany z efektami kostnymi, w tym głębszymi wnękami do resorpcji, perforacją płytek beleczkowatych, utratą połączeń beleczek, który przekłada się na ogólne zmniejszenie siły kości. To w połączeniu ze wzrostem porowatości korowej prowadzi do zwiększonego ryzyka w przypadku złamań. Niedobór estrogenów może również pośrednio zwiększać działanie osteoklastów poprzez wpływ na układ odpornościowy co z kolei może regulować odpowiedź kości na stymulację mechaniczną.

Badanie przesiewowe i leczenie utraty kości podczas leczenia endokrynologicznego obejmuje uzyskanie historii pacjenta, badanie fizykalne i zwykle obejmuje badanie krwi i absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii jako standardowe narzędzie do obrazowania. Leczenie mające na celu maksymalizację zdrowia kości zaczyna się od doradztwa w zakresie spożycia wapnia i witaminy D, ćwiczeń odchudzających, zapobiegania upadkom i utrzymywania zdrowego trybu życia z unikaniem tytoniu i nadmiernego spożycia alkoholu. Te zalecenia są niezależne od historii choroby nowotworowej.

Witamina D to niezwykle istotny czynnik zapewniający prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej. W swej aktywnej postaci 1,25 (OH) 2 D jest hormonem kalcytropowym. Poprzez oddziaływanie na różne populacje komórek kostnych, wpływa na funkcje metaboliczną tkanki kostnej, jak również utrzymuje właściwą proporcję między resorpcją kostną, a kościotwórczym. Aktywna postać witaminy D łączy się ze swoim receptorem w osteoblastach i aktywuje geny kodujące białka niezbędne do różnicowania osteoklastów i resorpcji kostnej, a także reguluje ekspresję licznych genów w osteoblastach i osteoklastach. Regulacja ekspresji genów dla białek biorących udział w nabłonkowej absorpcji wapnia, powoduje wzrost wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym i resorpcję tego pierwiastka w cewkach nerkowych, co zapewnia prawidłowe stężenie wapnia w surowicy krwi i prawidłową mineralizację tkanki kostnej. Tak, więc podstawowa fizjologiczna rola witaminy D związana jest z regulacją gospodarki wapniowo – fosforanowej i utrzymaniem prawidłowej budowy i funkcji kości przez bezpośredni wpływ na komórki kostne, jak i pośredni przez jelita, nerki i przytarczycę. Niedobór witaminy D skutkuje ujemnym bilansem wapniowym i wtórną nadczynnością przytarczyc, prowadząc do utraty masy kostnej i w jej konsekwencji do osteoporozy i złamań. Długotrwały niedobór witaminy D może się wiązać z zaburzeniami mineralizacji i osteomalacją.

U pacjentów z niską masą kostną, w diagnostyce różnicowej zawsze należy uwzględnić niedobory witaminy D. W niektórych krajach stosowano kalcytriol i alfa – kalcidol stosowany, jako syntetyczny analog witaminy D w leczeniu osteoporozy. Metaanaliza wykazała, że sama suplementacja witaminą D nie może zmniejszyć ryzyka złamania. Jednak wyniki innej metaanalizy ujawniły redukcje ryzyka złamania w kręgosłupie i innych lokalizacjach. Główny niekorzystny efekt działania pochodnych witaminy D rośnie poziom wapnia w surowicy i moczu. Ogólnie zalecana dzienna dawka Ca i witaminy D u kobiet po menopauzie z osteoporozą 1200 mg (całkowite spożycie według diety i suplementów) i 800 jednostek międzynarodowych (IU). Brak zapewnienia optymalnego stężenia 25 (OH) D u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy skutkuje między innymi nawet ośmiokrotnym obniżeniem skuteczności terapii osteoporycznej. Osoby bez wykonywanego pomiaru lub z rekomendowanymi stężeniami we krwi powinny przyjmować dawkę profilaktyczną, która zgodnie ze zmiennymi w 2013 roku wytycznymi wynosi 800-2000 j.m. witaminy D, a u osób otyłych nawet 4000 j.m./dobę. Wapń, w połączeniu z suplementacją witaminą D zmniejsza ryzyko łamliwości kości i zwiększa przeżycie – u osób starszych. Ponadto zwiększony poziom spożycia wapnia w okresie dzieciństwa i dojrzewania może prowadzić do zmniejszenia ryzyka osteoporozy w starszym wieku i po menopauzie. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji i wychwycie wapnia w komórkach mięśniowych, promując syntezę białek oraz transport wapnia i fosforanów w mięśniach, co jest ważne dla mięśni i aktywności skurczowej. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji zależnych od wapnia mięśni, takich jak skurcz, funkcje mitochondrialne i wrażliwość na insulinę (Broe i in 2007).

Główny mechanizm działania środków antyresorpcyjnych to redukcja kości resorpcja poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. Leki tej klasy obejmują klacynony, bisfosfoniany, estrogeny, selektywne modulatory receptora estrogenów i denosunab. Może dojść do podania środków anabolicznych w tworzeniu nowych kości poprzez stymulację funkcji osteoblastów. Te leki mogą mieć pewnie korzystne efekty na tankach i narządach poza szkieletem, ale biorąc pod uwagę większą część ciężaru osteoporozy, która jest związana ze złamaniami, zwłaszcza złamaniem biodra.

Kalcytonina (KT) jest hormonem peptydowym wydzielanym przez komórki C tarczycy, regulującym gospodarkę wapniową organizmu. Kalcytonina jest wydzielana w odpowiedzi na wysoki poziom wapnia zjonizowanego we krwi. Obniża poziom wapnia przez zmniejszenie aktywności osteoklastów. Ma działanie przeciwstawne do parathormonu. W leczeniu osteoporozy stosowane są preparaty kalcytoniny łososiowej (aerозole donosowe i preparaty parenteralne) i ludzkiej (dawnej). W ostatnich latach przedstawiono wyniki próby klinicznej. Bezspornie pozytywnym efektem działania kalcytoniny jest jej działanie przeciwbólowe, co z pewnością wpływa na poprawę stanu ogólnego i sprawności fizycznej pacjenta. Kalcytonina odgrywa rolę w ochronie wapnia poprzez bezpośrednie i pośrednie hamowanie efektów parathormonu, które powodują zmniejszenie ilości wapnia resorpcji z nerek, pobieranie wapnia z jelita i tłumienie resorpcji kości.

Bisfosfoniany (alendronian sodu, etydronian disodowy, kłodronian disodiowy, kwas ibandronowy kwas zoledronowy, pamidronian disodowy, ryzedronian sodu) jest to grupa środków farmakologicznych o działaniu antyresorpcyjnym. Bisfosfoniany są w stanie silnie i selektywnie wiązać się z minerałem kostnym i hamować aktywność komórek resorbujących kość. Wpływają głównie na obroty kości beleczkowej, ponieważ są zlokalizowane przede wszystkim na powierzchniach kostnych. (Baron i in. 2011)

Bisfosfoniany wraz z suplementacją wapnia i witaminy D, są uważane od wielu lat jako terapia pierwszego rzutu w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Wiążą się z miejscem wiązania hydroksyapatytu na powierzchniach kostnych. Są one głównie podzielone na typy zawierające azot i nie zawierające azotu. Proste nie zawierające azotu bisfosfoniany są metabolizowane przez osteoklasty i zmieniają strukturę ATP w osteoklastach, które stają się toksyczne dla makrofagów i osteoklastów. Nowsze bisfosfoniany zawierające azot hamują enzym farnesylową syntezę pirofosforanową w szlaku miewalonianowym. Powoduje to zmiany cytoszkieletowe w osteoklastach i zmniejszenie resorpcji kości. Bisfosfoniany zawierające azot, takie jak alendronian, rozedronian, ibandronian i kwas zoledronowy, powodują długotrwałe hamowanie szlaki mewa – lonianów w osteoklastach i przyspieszają ich apoptozę (Grey i in. 2014). Na podstawie wyników randomizowanych kontrolowanych wszystkie bisfosfoniany zawierające azot zostały przyjęte w celu zapobiegania i leczenia osteoporozy po menopauzie. Każda nowa generacja bisfosfonianów cechuje się znacznie większą skutecznością hamowania resorpcji kości. Zaimpregnowana kość bisfosfonianami obniża zdolność osteoklastu do tworzenia marszczącej granicy i upośledza proces resorpcji kości. Bisfosfoniany również indukują osteoklast, zmniejszają adhezję komórkową i zmianę integralności błony komórkowej. Badania potwierdziły, że doustne bisfosfoniany zmniejszają ryzyko utraty masy kostnej i mogą prowadzić do stabilizacji utraty kości przy stosowaniu inhibitorów aromatazy. Niektóre wytyczne sugerują, że jeśli gęstość kości zmniejsza się o więcej niż 10%, należy rozważyć rozpoczęcie nawet bisfosfonianami jeśli wynik T-score nie mieści się w zakresie osteoporotycznym. Bisfosfoniany mogą być uzasadnione we wczesnym rozpoznaniu nowotworu piersi w okresie przed menopauzalnym kobiet (Aebi i in. 2010).

W leczeniu osteoporozy jako bisfosfoniany jest stosowany kwas zoledronowy. Jest to fosforoorganiczny związek chemiczny z grupy bisfosfonianów. Jest stosowany, jako lek w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości. Jest też stosowany w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Standardowa dawka kwasu zoledronowego to 5 mg we wlewie dożylnym podawana raz do roku. Postępowanie takie wykazuje znaczące korzyści w porównaniu do placebo, zmniejszając liczbę złamań kręgosłupa i poprawiając gęstość kości w obserwacji 3 – letniej, może również zapobiegać nawracającym złamaniom u pacjentów po złamaniu kości biodrowej. W zapobieganiu powikłaniom kostnym podczas choroby nowotworowej. Standardowa dawka kwasu zoledronowego to 4 mg we wlewie dożylnym podawana raz na 3-4 tygodnie. Zapobiega to powikłaniom takim jak złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgów, hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową. Działania uboczne obejmują zmęczenie, niedokrwistość, bóle mięśniowe, gorączkę, obrzęk stóp i kończyn dolnych. Objawy grypopodobne są częste po pierwszej infuzji kwasu zoledronowego, jednak nie występują po kolejnych podaniach leku. Wspólną cechą bisfosfonianów jest duże powinowactwo wbudowania się do minerału tkanki w miejsce żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa aktywność w tkance kostnej, dzięki czemu zapobiegają one wystąpieniu powikłań kostnych w przebiegu choroby nowotworowej. (Ocarrián i in 2017).

Powszechnie stosowane bisfosfoniany zmniejszają obrót tkanki kostnej poprzez łączenie się z tkanką kostną i hamowanie dojrzałych osteoklastów rozpoczynających proces resorpcji. Mechanizm ten pokazuje, że niezbędne stało się szukanie leku działającego znacznie wcześniej przed wytworzeniem się osteoklastów. Odkryciem ścieżki RANK/RANKL/OPG było przełomowym momentem w poznaniu biologii. Denosumab jest lekiem, który jako jedyny zapobiega łączeniu się RANKL z receptorem RANK na osteoklastach hamując tworzenie i przetrwanie tych ostatnich (Boyle 2003). RANKL jest białkiem, które istnieje, jako cząsteczka powierzchni komórki i jest w stanie wiązać się z pokrewnym aktywatorem receptora jądrowego (RANK) na powierzchni

osteoklastów. Ten proces jest niezbędny do generowania nowych osteoklastów. RANKL wiąże się z RANK na dojrzałych osteoklastach sprzyja ich przyleganiu do kości. Takie działania między RANKL i RANK prowadzi do aktywacji określonych szlaków sygnałowych zaangażowanych w tworzenie się i przetrwanie osteoklastów (Romas i in 2009).

Denosumab jest lekkim wpływającym na szlak sygnałowy RANKL/ RANK/ OPG regulującym proces resorpcji tkanki kostnej. Takie połączenie zapobiega interakcji pomiędzy RANK oraz RANKL zapobiegając całej kaskadzie prowadzącej do procesu resorpcji kości. Zarejestrowany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej. Lek jest podawany podskórnie raz na 6 miesięcy. Długotrwałe, 5 letnie leczenie pacjentek łączyło się ze zwiększeniem wartości BMD lędźwiowej części kręgosłupa. Znacznemu i ciągłemu zmniejszeniu uległy stężenia markerów obrotu kostnego w ramieniu. Denosumab ma większy efekt antyresorpcyjny niż bisfosfoniany (Bandeira i in 2017).

Dotychczas uzyskane dane pokazują, że denosumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, który może być stosowany zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu osteoporozy. Zastosowanie terapii polegającej na podawaniu leku w iniekcjach podskórnych raz na 6 miesięcy stwarza dobre warunki do skutecznego leczenia. Niedawna metaanaliza sieciowa 116 badań kontrolowanych placebo lub bezpośrednich badań oceniających alendronian, risedronian, ibandronian, kwas zoledronowy i denosumab zawierały wniosek, że każdy z leków był prawdopodobnie bardziej skuteczny niż witamina D lub wapń. Badania porównujące wpływ denosumabu i doustnych bisfosfonianów na gęstość mineralną kości wykazały dodatkowe korzyści z denosumabu w porównaniu z bisfosfonianami. Porównanie denosumabu z risedronianem u kobiet po menopauzie wcześniej leczonych alendronianem wykazało większe przyrosty gęstości mineralnej kości w grupie z denosumabem. Analogicznie porównanie denosumabu i ibandronianu wykazało większy przyrost gęstości mineralnej kości u kobiet leczonych denosumabem (Lewicki i in. 2016).

Teryparatyd jest lekiem stosowanym w leczeniu osteoporozy, jako aktywny fragment ludzkiego parathormonu. Lek ten wykazał skuteczność w zmniejszaniu złamania kręgosłupa u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Proponowane podstawowe mechanizmy działania anabolicznego terypatydu obejmują hamowanie sklerostyny, i produkcje osteocalcyny (Cusano i in 2011). Połączenie terypatydu z denosumabem, a następnie stosowanie denosumabu jest obecnie najsilniejszym środkiem terapeutycznym które może być korzystne w przypadku pacjentów z bardzo niską masą kostną nie reagujących na inne terapie (Kendler i in 2017)

4. Podsumowanie

Niska gęstość kości, utrata wytrzymałości kości, zwiększona łamliwość kości i zwiększone złamania są głównymi klinicznymi konsekwencjami osteoporozy. Wczesne włączenie suplementacji wapniem, witaminą D, bisfosfoniami może zapobiegać obniżeniu masy kostnej. Metody leczenia dzielimy na pobudzanie osteoblastów (tworzeni tkanki kostnej) i hamowanie osteoklastów (hamowanie ubytku kości). Niedawno opracowane przeciwciała monoklonalne, reprezentują nową klasę związków dla terapii osteoporozy. Przez powodowanie redukcji kości i wzrost zawartości minerałów kostnych, masa kostna i wytrzymałość kości, stają się ważną opcją w farmakoterapii tej choroby.

5. References:

- Aebi S, Davidson S, Gruber G (2010) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Ann Oncol 21 (5) 9-14.
- Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP (2017) Romosozumab for the treatment of osteoporosis: Expert Opin Biol Ther 17 (2) 255-263.
- Baron R, Ferari S, Russell RGG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effect: Bone 48 (4): 677 – 692.

- Becker T, Lipscombe L, Narod S et al. (2012) Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: J Am Geriatr Soc 60 (9): 1761-17677.
- Boyle WJ, Siminet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. Nature 15;423(6937):337-42.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg (2007) A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple – dose study : Soc 55: 234 - 239.
- Cusano NE, Costa AG, Silca BC (2011) Therapy of Osteoporosis in Men with Teriparatide: J Osteoporos. 463675.
- David L, Kendler (2017) Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial: The Lancet 391: 230–40.
- Głuszko P. (2011) Osteoporoza – spojrzenie w przeszłość: Reumatol 49 (5): 372 – 377.
- Grey A, Bolland M, Mihov B et al. (2014) Duration of antiresorptive effect of low dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a random-ized, placebo – controlled trial; J Bone Miner Res: 29: 166-172.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. (2009) Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer: Ann Oncol: 20; 1319-1329.
- Kohmann-Golec A, Przedlacki J (2012) Rola morfometrii densytometrycznej w diagnostyce złamań kręgosłupa: Reumatol 50 (1): 35-39.
- Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP (2017) Romosozumab for the treatment of osteoporosis: Expert Opin Biol Ther 17 (2) 255-263 O'carrigan B, Wong MH, Willson ML et al. (2017) Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer: Cochrane Database Sys Rev.; 10.
- Romas E (2009) Clinical application of RANK – ligand: Intern Med. J. 39 (2): 110 – 116.
- Schuilung KD, Robina K.(2011) Osteoporosis update : J Midwifery Womens Health. 56:615 – 27.
- Tkaczuk – Włach J, Sobstyl M, Jakiel G.(2010) Osteoporoza – zapobieganie i leczenie.: Przy Menopauzalny 4: 283 – 287.